

Effectiveness of combination rosuvastatin and ezetimibe vs rosuvastatin monotherapy in controlling LDL-Cholesterol in patients with chronic coronary syndrome: a single-blinded randomized controlled trial

Tran Viet An^{1✉}, Bui Minh Nghia², Le Tan To Anh²

Hoang Anh Tien³, Nguyen Thuy Quyen¹, Tran Lam Thai Bao¹

¹ Can Tho University of Medicine and Pharmacy

² Can Tho Cardiovascular Hospital

³ Hue University of Medicine and Pharmacy

► Correspondence to

A/Prof. Tran Viet An
Can Tho University of Medicine
and Pharmacy
Email: tvan@ctump.edu.vn

► Received: 19/6/2023
Accepted: 23/7/2023
Published online: 01/8/2023

To cite: Bui MN, Tran VA, Le TTA, et al. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:41-50

SUMMARY

Background: Several studies have investigated the combination treatment of rosuvastatin and ezetimibe in patients with chronic coronary artery disease, but few have focused on an LDL-C cutoff <1,4 mmol/L.

Objectives: This study aimed to evaluate the effectiveness of treating dyslipidemia with a combination of rosuvastatin and ezetimibe in patients with chronic coronary artery disease compared to rosuvastatin 20 mg monotherapy in Vietnam.

Materials and Methods: This was a randomized controlled clinical trial with a 1:1 single-blind distribution involving 102 patients with chronic coronary syndromes. The intervention group received combined treatment with rosuvastatin 10 mg plus ezetimibe 10 mg daily, while the control group received rosuvastatin 20 mg daily. The primary outcome was the efficacy of LDL-C control between the two groups after 4 and 8 weeks.

Results: The average concentration of LDL-C before intervention, after 4 weeks, and after 8 weeks in the intervention group was 2,84 mmol/L, 1,43 mmol/L, and 1,18 mmol/L, respectively. In the control group, the average concentrations were 2,39 mmol/L, 1,68 mmol/L, and 1,41 mmol/L (p=0,001). After 8 weeks of intervention, the LDL-C ratio <1,4 mmol/L in the intervention and control groups was 41.2% and 74.8%, respectively (PR=1,8, p=0,0007). The rate of reaching the 50% LDL-C reduction goal was 60,8% and 23,5% (RR=2,6, p=0,001), and achieving both goals was 57% and 21% (RR=2,6, p=0,0003). The combination regimen showed fewer side effects than the increased dose monotherapy, and both regimens were safe for patients.

Conclusion: The combination of rosuvastatin 10mg and ezetimibe 10mg was more effective in reducing LDL-C levels and achieving treatment goals than rosuvastatin 20mg monotherapy. This combination regimen was also safer and had fewer side effects.

Keywords: Chronic coronary syndrome; Randomized controlled clinical trial; Rosuvastatin 10mg; Rosuvastatin 20mg; Ezetimibe 10mg; Combination treatment.

Hiệu quả kiểm soát nồng độ LDL-Cholesterol bằng Rosuvastatin 10mg kết hợp Ezetimibe 10mg so với Rosuvastatin 20mg đơn thuần ở người bệnh có hội chứng động mạch vành mạn: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đơn có đối chứng

Trần Viết An^{1✉}, Bùi Minh Nghĩa², Lê Tân Tố Anh²

Hoàng Anh Tiến³, Nguyễn Thúy Quyên¹, Trần Lâm Thái Bảo¹

¹ Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

² Bệnh viện Tim mạch, Thành phố Cần Thơ

³ Trường Đại học Y Dược Huế

► Tác giả liên hệ

PGS.TS. Trần Viết An
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
Email: tvan@ctump.edu.vn

► Ngày nhận: 19/6/2023
Ngày chấp nhận: 23/7/2023
Ngày xuất bản online: 01/8/2023

Mẫu trích dẫn: Bui MN, Tran VA, Le TTA, et al. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:41-50

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiều nghiên cứu về sự kết hợp điều trị giữa rosuvastatin và ezetimibe trên đối tượng bệnh động mạch vành mạn. Tuy nhiên, rất ít nghiên cứu sử dụng ngưỡng cắt LDL-C < 1,4 mmol/L.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu bằng kết hợp rosuvastatin với ezetimibe ở bệnh nhân bệnh động mạch vành mạn so với đơn trị tăng liều rosuvastatin 20 mg tại Việt Nam.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên với tỷ lệ phân bố 1:1 single-blind trên 102 bệnh nhân có hội chứng vành mạn. Nhóm can thiệp tiến hành điều trị kết hợp bằng rosuvastatin 10 mg kết hợp ezetimibe 10 mg hằng ngày, nhóm kiểm soát sử dụng rosuvastatin 20 mg hằng ngày. Kết quả chính cần đạt được là hiệu quả kiểm soát LDL-C giữa điều trị kết hợp rosuvastatin 10 mg với ezetimibe 10mg so với đơn trị rosuvastatin 20mg sau 4 tuần và 8 tuần.

Kết quả: Nồng độ trung bình LDL-C trước can thiệp, sau 4 tuần và 8 tuần ở nhóm can thiệp lần lượt là 2,84 mmol/L, 1,43 mmol/L, 1,18 mmol/L và nhóm đối chứng là 2,39 mmol/L, 1,68 mmol/L, 1,41 mmol/L ($p = 0,001$). Sau 8 tuần can thiệp, tỷ lệ LDL-C < 1,4 mmol/L ở nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 41,2% và 74,8% (PR = 1,8, $p = 0,0007$), tỷ lệ đạt mục tiêu giảm 50% LDL-C là 60,8% và 23,5% (RR = 2,6, $p = 0,001$), đạt cả hai mục tiêu là 57% và 21% (RR = 2,6, $p = 0,0003$).

Kết luận: hiệu quả giảm LDL-C và tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị của nhóm can thiệp (Rosuvastatin 10mg + Ezetimibe 10mg) là cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (Rosuvastatin 20mg). Cả hai phác đồ đều an toàn trên bệnh nhân và phác đồ phối hợp cho thấy rất ít tác dụng phụ của thuốc hơn so với phác đồ đơn trị tăng liều.

Từ khóa: Hội chứng vành mạn, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, rosuvastatin 10mg, rosuvastatin 20mg, ezetimibe 10m, điều trị kết hợp.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019, bệnh tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, trong đó chủ yếu là các bệnh tim mạch do xơ vữa¹. Việc điều trị rối loạn lipid máu cho bệnh nhân có hội chứng vành mạn là cần thiết để giảm nguy cơ gây xơ vữa thành mạch. Theo hướng dẫn của Hội Tim mạch châu Âu năm 2019 về chẩn đoán và điều trị hội chứng động mạch vành mạn phải dùng statin cho bệnh nhân để đạt mục tiêu LDL-C là <1,4 mmol/L và giảm LDL-C ≥ 50% so với trước khởi trị². Rosuvastatin là một trong những thuốc thuộc nhóm statin cường độ trung bình và cao, cho thấy có hiệu quả và an toàn cao trong điều trị tăng LDL-C hơn so với các thuốc khác trên nhóm đối tượng hội chứng vành mạn³. Tuy nhiên nếu không đạt được mục tiêu điều trị LDL-C theo khuyến cáo, phác đồ phối hợp statin như rosuvastatin với thuốc ức chế hấp thu cholesterol là ezetimibe để tăng hiệu quả². Hiệu quả kiểm soát LDL-C của các nhóm thuốc rosuvastatin bị giới hạn khi tăng liều. Khi tăng liều rosuvastatin gấp đôi thì kết quả giảm LDL-C chỉ tăng thêm 6%. Như vậy để hạ LDL-C thêm khoảng 18% thì phải tăng liều statin lên gấp 3 lần (liều từ 10 lên 40 mg). Rõ ràng là hiệu quả tăng lên không nhiều nhưng lại giảm khả năng an toàn của thuốc do liều dùng quá cao⁴.

Trên thực tế đã có nhiều nghiên cứu về sự kết hợp giữa rosuvastatin và ezetimibe trên đối tượng bệnh động mạch vành mạn. Một số nghiên cứu cho thấy kết quả điều trị phối hợp là tốt hơn đơn trị liệu⁵⁻⁹. Tuy nhiên đa phần là đánh giá với mục tiêu điều trị là <1,8 mmol/L hoặc <70 mg/dL⁵⁻⁹. Ngoài ra, các nghiên cứu trên nhóm dân số Việt Nam còn rất hạn chế. Vì vậy nghiên cứu chúng tôi được tiến hành với mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu bằng kết hợp rosuvastatin với ezetimibe ở bệnh nhân bệnh động mạch vành mạn so với đơn trị tăng liều rosuvastatin 20 mg tại Việt Nam.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế và chọn mẫu nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên với tỷ lệ phân bố 1:1 single-blind

trên 102 bệnh nhân có hội chứng vành mạn điều trị ngoại trú tại Khoa khám Bệnh viện Tim Mạch Thành phố Cần Thơ từ tháng 4/2021 đến tháng 8/2022. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng y đức trong nghiên cứu y sinh của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Tất cả bệnh nhân tham gia đều được điền phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu và điều trị theo đúng phác đồ điều trị của Bệnh viện Tim Mạch Thành Phố Cần Thơ. Danh tính của toàn bộ đối tượng nghiên cứu được bảo mật.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân ngoại trú chẩn đoán hội chứng mạch vành mạn theo guideline ESC 2019², bao gồm thể lâm sàng (1) Bệnh nhân có tiền sử hội chứng động mạch vành cấp hoặc được tái thông ĐMV trong vòng 1 năm, có hoặc không có triệu chứng; (2) Bệnh nhân sau hội chứng động mạch vành cấp hoặc được tái thông ĐMV trên 1 năm; (3) Bệnh nhân nghi ngờ có bệnh ĐMV với triệu chứng đau thắt ngực ổn định và/hoặc khó khó với chụp động mạch vành >50%; Bệnh nhân đã được chẩn đoán rối loạn Lipid máu theo ESC/EAS 2019 và được chỉ định điều trị rosuvastatin 10 mg ≥ 4 tuần nhưng LDL-C máu không đạt mục tiêu (≥ 1,8 mmol/L hoặc ≥ 70 mg/dl).

Tiêu chuẩn loại trừ ở những bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn nhưng có kèm các bệnh nội khoa nặng như: (1) Suy thận mạn có độ lọc cầu thận <30ml/phút/1,73m²; (2) Bệnh xơ gan, viêm gan thể hoạt động, nghiện rượu, thai kỳ; (3) Tăng AST, ALT ≥ 3 lần. Những bệnh nhân tăng lipid máu thứ phát do hội chứng thận hư, suy giáp, cường giáp hoặc đang sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 (ketoconazol, clarithromycin, erythromycin, thuốc ức chế HIV protease). Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Cỡ mẫu

$$n = \frac{\left(z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{\Delta^2}$$

Cỡ mẫu được tính dựa theo nghiên cứu của Harold E Bays¹⁰, tỷ lệ kiểm soát đạt mục tiêu LDL-C < 1,4 mmol/L ở nhóm kiểm soát là 21,5% (p₁ = 0,215), nhóm can thiệp là 53,7% (p₂ = 0,537). Chúng tôi tính được n = 64,6 với α = 0,01 và β = 0,1 (Z_(α/2) = 2,57, Z_(β/2) = 1,282). Trên thực tế chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 102

bệnh nhân chẩn đoán, nhiều hơn so với cỡ mẫu nhằm để dự phòng mất dấu bệnh nhân hoặc bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

Cách tiến hành và phương pháp can thiệp

Tất cả bệnh nhân ngoại trú được chẩn đoán hội chứng động mạch vành mạn và điều trị giảm LDL-C bằng rosuvastatin 10mg trong 4 tuần tham gia nghiên cứu sẽ tiến hành hỏi bệnh, thăm khám và ghi nhận các đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng được thăm khám bởi bác sĩ chuyên khoa. Một số đặc điểm chung bao gồm: tuổi, giới tính, thừa cân béo phì (phân độ dựa theo phân độ BMI Châu Á của WHO, thừa cân béo phì khi BMI $\geq 23 \text{ Kg/m}^2$ ¹¹), tiền sử hội chứng động mạch vành cấp (ít nhất 1 lần phải nhập viện), tăng huyết áp (dựa theo ESC/ESH 2018, có tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu $\geq 140\text{mmHg}$ và/hoặc huyết áp tâm trương $\geq 90\text{mmHg}$ trong hai lần đo huyết áp hoặc đang điều trị thuốc hạ áp¹²), hút thuốc lá hoặc không hút thuốc lá (hoặc tương đương khi đã ngưng hút ít nhất 5 năm¹³); Hoạt động thể lực kém (khi hoạt động thể lực < 4 lần/tuần, và/ hoặc không có hoạt động thể lực kéo dài ≥ 10 phút và không ra mồ hôi¹⁴); đái tháo đường type 2 (theo khuyến cáo ADA 2020¹⁵).

Định lượng các thành phần lipid máu buổi sáng lúc đói tại các thời điểm bao gồm: lúc chọn mẫu, lúc sau điều trị 4 tuần, lúc sau điều trị 8 tuần. Tiến hành rút máu lúc bệnh đến khám lấy 2ml máu tĩnh mạch (cách bữa ăn tối hôm trước ít nhất 12 giờ), để đông tự nhiên, tách huyết thanh và thực hiện định lượng các thành phần lipid máu theo phương pháp so màu enzym (trên máy hiệu COBAS-C502 do hãng HITACHI của Nhật Bản). Ngoài ra, sinh hóa máu còn ghi nhận glucose máu đói, AST, ALT và CK khi có đau cơ. Phân loại mức độ rối loạn lipid máu, theo National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines (NCEP – ATP III)¹⁶.

Can thiệp tiến hành trên bệnh nhân khi có kết quả sinh hóa máu không đạt kiểm soát LDL-C mục tiêu ($\geq 1,8 \text{ mmol/L}$). Sự can thiệp được dựa vào guideline của ESC 2019, tất cả bệnh nhân có HCMVM cần được kiểm soát lipid máu với mục tiêu điều trị là giảm LDL-C $\geq 50\%$ so với mức ban đầu và đích là LDL-C

$< 1,4 \text{ mmol/L}$ ($< 55 \text{ mg/dL}$)². Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được đánh số lần lượt từ nhỏ đến lớn. Phân bổ đều với tỷ số là 1:1, lần lượt cho 2 nhóm bệnh nhân có (số thứ tự lẻ của hồ sơ bệnh án gọi là nhóm A, còn lại là nhóm B có số thứ tự chẵn). Nghiên cứu chúng tôi thực hiện mù đơn, trong nghiên cứu bệnh nhân không nhận thức được giữa 2 phác đồ. Nhóm can thiệp tiến hành điều trị kết hợp bằng rosuvastatin 10 mg kết hợp ezetimibe 10 mg uống 1 lần vào buổi tối hằng ngày, nhóm kiểm soát tăng liều rosuvastatin 20 mg uống 1 lần vào buổi tối hằng ngày. Tất cả bệnh nhân tham gia đều được hướng dẫn cách sử dụng thuốc, tuân thủ điều trị và hẹn tái khám. Ghi nhận kết quả bilan lipid máu sau 4 tuần và 8 tuần, tiến hành so sánh tỷ lệ kiểm soát LDL-C đạt mục tiêu giữa 2 nhóm. Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc sau 4 tuần và 8 tuần ghi nhận bao gồm: (1) Triệu chứng cơ năng như đau đầu, rối loạn tiêu hoá; (2) Tỷ lệ bệnh nhân có tăng AST, ALT gấp 3 lần so với giá trị giới hạn trên; (3) Xét nghiệm CK cho bệnh nhân có triệu chứng đau cơ, tăng CK máu được xác định khi có CK tăng hơn gấp 5 lần giới hạn trên của trị số bình thường. Cơ năng: Đau đầu, đau cơ, rối loạn tiêu hoá (đau bụng, buồn nôn, táo bón hoặc tiêu chảy...).

Kết quả cần đạt

Kết quả chính cần đạt được là hiệu quả kiểm soát LDL-C giữa điều trị kết hợp rosuvastatin 10 mg với ezetimibe 10mg so với đơn trị rosuvastatin 20mg sau 4 tuần và 8 tuần. Gọi là đạt hiệu quả điều trị khi LDL-C giảm $\geq 50\%$ hoặc ($< 1,4 \text{ mmol/L}$), sự thay đổi về nồng độ LDL-C trung bình giữa 2 nhóm trước và sau can thiệp sau 4 tuần và 8 tuần điều trị. Một số kết quả phụ cũng được đánh giá, bao gồm: (1) các tác dụng phụ của thuốc và tử vong do mọi nguyên nhân (nếu có) sau 8 tuần điều trị.

Phương pháp xử lý số liệu và kiểm soát sai số

Tất cả số liệu được thu thập đảm bảo: Kiểm soát sai lệch thông tin (Định nghĩa rõ ràng, cụ thể các biến số nghiên cứu, các thông tin về chẩn đoán và phân loại theo tiêu chuẩn thống nhất, nghiên cứu viên hỏi bệnh sử, thăm khám, thu thập thông tin thông qua mẫu bệnh án thống nhất); Kiểm soát sai lệch chọn lựa (Tuân thủ tiêu chí thu nhận, loại trừ

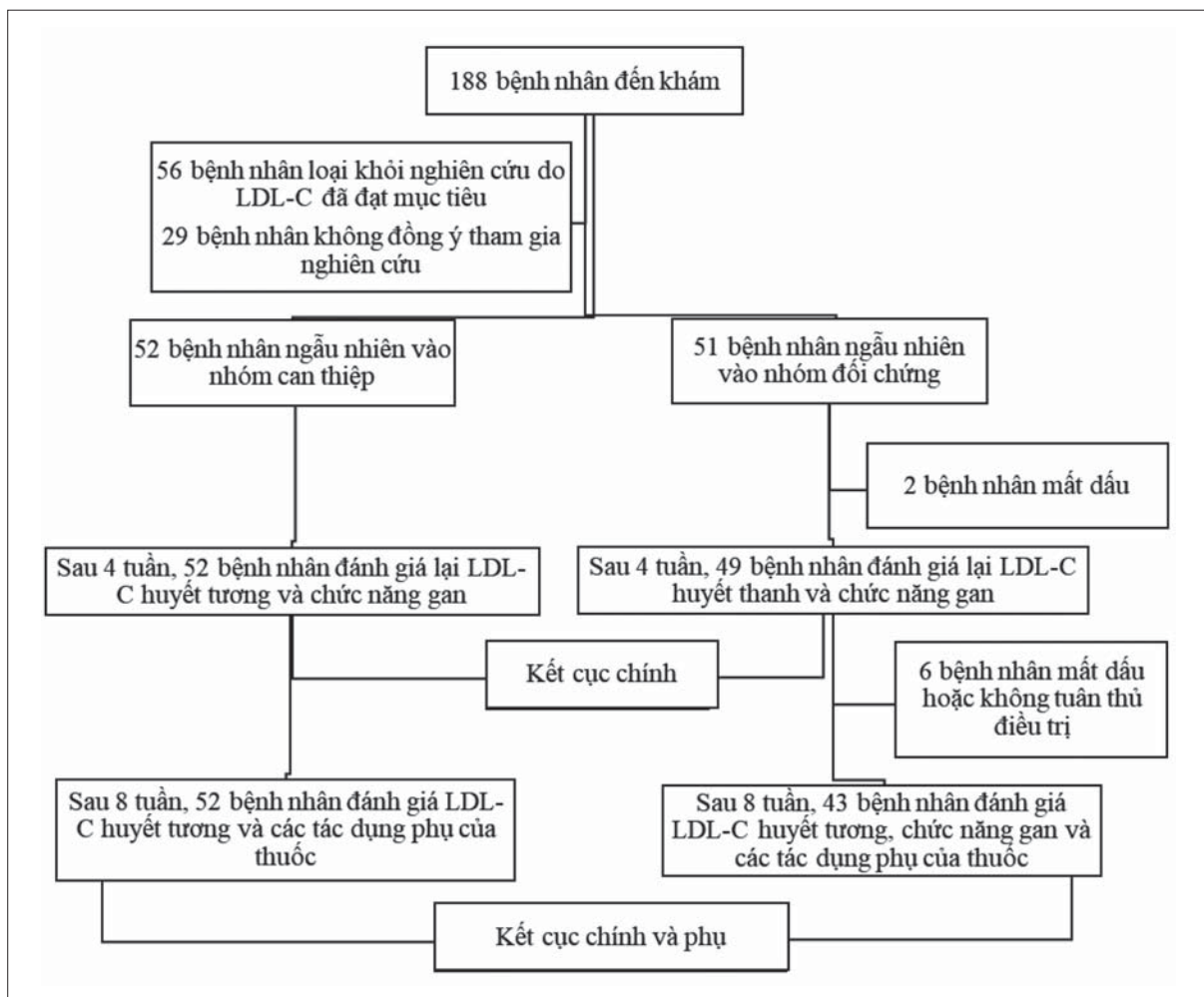
và quy trình nghiên cứu, xét nghiệm hình ảnh học được diễn giải bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh và bác sĩ chuyên khoa tim mạch độc lập, nhập số liệu và xử lý thống kê bởi nhà thống kê độc lập, tiến hành 2 lần để đối chiếu kết quả); Giải thích rõ ràng cho bệnh nhân trước khi thực hiện. Xét nghiệm được thực hiện ở Labo đạt chuẩn, các phương pháp định lượng sinh hoá được kiểm soát chất lượng bằng biểu đồ Levey- Jennings.

Những số liệu nghiên cứu được nhập và xử lý và phân tích bằng máy vi tính theo phần mềm stata. Biến định lượng phân bố chuẩn mô tả bằng trung bình \pm độ lệch chuẩn (SD), không phân bố chuẩn được mô tả bằng giá trị lớn nhất, nhỏ nhất, khoảng tứ phân vị (IQR), biến định tính mô tả bằng, tần số, tỷ lệ. Sự khác nhau giữa hai biến định tính mô tả bằng CHI bình

phương, biến định lượng phân bố chuẩn bằng simple t-test hoặc ANOVA, biến định lượng không phân bố chuẩn bằng Mann- Whitney test hoặc Kruskal-Wallis test, $p < 0,05$ được xem như có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ

Tổng số 188 bệnh nhân ngoại trú thỏa tiêu chí chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 29 (15,4%) bệnh nhân điều trị rosuvastatin liều 10mg mỗi ngày đạt LDL-C tối ưu ($< 1,4$ mmol/L) và 56 (29,8%) bệnh nhân đạt mục tiêu ($< 1,8$ mmol/L). 132 bệnh nhân không đạt mục tiêu ($\geq 1,8$ mmol/L) được đưa vào ngẫu nhiên, trong đó 30 bệnh nhân loại khỏi nghiên cứu do mất dấu và không tuân thủ điều trị. 102 bệnh nhân tiến hành phân tích, 51 cho nhóm can thiệp và 51 cho nhóm chứng (Hình 1).



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tổng 102 bệnh nhân HCĐMVM có rối loạn lipid máu tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình là 62 ± 8 (tuổi), 70,6% là nữ. Trong đó, tăng huyết áp là bệnh đồng mắc chiếm tỷ lệ cao nhất (96%). Có đến 50% bệnh nhân ít hoạt động thể lực, thừa cân béo phì (BMI ≥ 23 Kg/m²) chiếm 36,2% (Bảng 1).

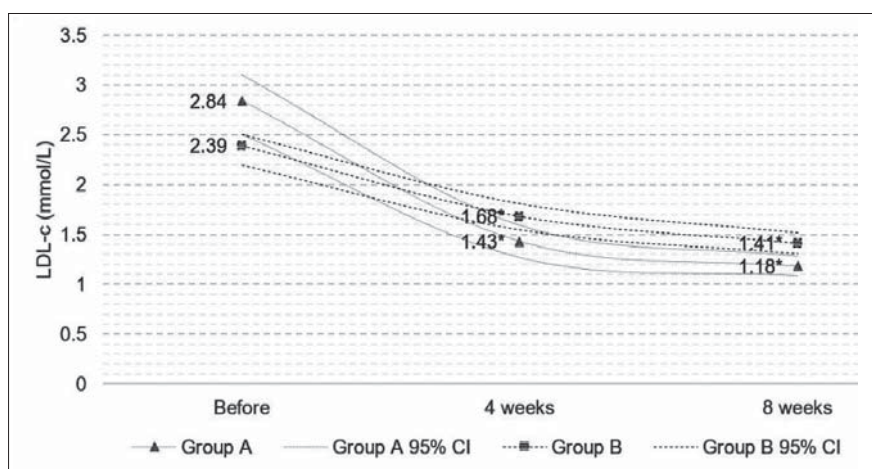
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng (n = 103)		Can thiệp (n = 52)		Chứng (n = 51)		p ^a	
	n	%	n	%	n	%		
Tuổi > 65	45	43,7	23	44,2	22	45,1	0,911	
Nữ	72	70,6	39	75,0	35	68,6	0,472	
Thừa cân, béo phì	37	36,2	20	38,5	18	35,3	0,739	
Tiền sử hội chứng vành cấp	3	2,9	3	5,8	0	0	0,082	
Tăng huyết áp	98	96	52	100	49	96	0,149	
Đái tháo đường type 2	49	48	25	48,1	24	47	0,918	
Ít hoạt động thể lực	51	50	24	46,2	26	50,9	0,624	
Hút thuốc lá	27	26,3	15	28,8	11	21,6	0,395	
Phân loại NCEP	Tối ưu	70	68	33	63,5	36	70,6	0,017*
	Gần mức bình thường	20	19,4	7	13,5	14	27,4	
	Tăng cao giới hạn	7	6,8	6	11,5	1	2	
	Tăng cao	4	3,8	4	7,7	0	0	
	Tăng rất cao	2	2	2	3,8	0	0	

^aChi-squared test; *p < 0,05; T2MD: type 2 diabetes melitus;

Hiệu quả can thiệp sau 4 tuần và 8 tuần

Nồng độ LDL-C huyết thanh giảm rõ rệt sau 4 tuần và 8 tuần ở cả hai nhóm và sự khác biệt giữa 2 nhóm sau can thiệp có ý nghĩa thống kê (p ≤ 0,01). Nồng độ trung bình LDL-C trước can thiệp ở cả hai nhóm lần lượt là 2,84 mmol/L (nhóm can thiệp) và 2,39 mmol/L (nhóm chứng). Nồng độ sau 4 tuần thay đổi điều trị ở nhóm can và nhóm chứng lần lượt là 1,43 mmol/L và 1,68 mmol/L (p = 0,01), sau 8 tuần là 1,18 mmol/L và 1,41 mmol/L (p = 0,001) (Hình 2).



Hình 2. Nồng độ trung bình LDL-C trước và sau can thiệp 4 tuần và 8 tuần. Group A: can thiệp với điều trị kết hợp (10mg rosuvastatin và 10mg ezetimibe); Group B: chứng với tang liều rosuvastatin (20 mg rosuvastatin), *p ≤ 0,01.

Sau 4 tuần can thiệp, tỷ lệ đạt mục tiêu giảm 50% LDL-C ở nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 41,2% và 11,8% (RR = 3,5, p = 0,008), tỷ lệ LDL-C <1,4 mmol/L là 60,8% và 25,5% (RR = 2,4, p = 0,0003), đạt cả hai mục tiêu là 37,3% và 12,0% (RR = 1,8, p = 0,002). Sau 8 tuần điều trị, sự khác biệt giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng ở tỷ lệ LDL-C giảm ≥ 50%, < 1,4 mmol/L và đạt cả hai mục tiêu lần lượt là 37,3% (RR = 2,6, p = 0,001), 33,3% (RR = 1,8, p = 0,0007) và 36% (RR = 2,6, p = 0,0003) (Bảng 2).

Bảng 2. Hiệu quả giảm LDL-C sau can thiệp 4 tuần

	Chứng		Can thiệp		Khác biệt tỷ lệ, %	RR	p*
	n	%	n	%			
Theo dõi sau 4 tuần							
LDL-C giảm ≥ 50%	6	12,2	22	42,3	30,1	3,47	0,008
LDL-C < 1,4 mmol/L	12	24,5	32	61,5	37,0	2,51	0,0003
Đạt cả hai mục tiêu	6	12,2	20	38,5	26,3	3,16	0,002
Theo dõi sau 8 tuần							
LDL-C giảm ≥ 50%	12	27,9	29	55,8	27,9	2,00	0,001
LDL-C < 1,4 mmol/L	19	44,2	36	69,2	25,0	1,57	0,0007
Đạt cả hai mục tiêu	11	25,6	27	51,9	26,3	2,03	0,0003

CI: Confidence interval; *Chi-squared test; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; RR: Risk ratio.

Biến cố bất lợi của thuốc đánh giá sau 4 tuần và 8 tuần can thiệp điều trị

Sau 4 tuần điều trị chưa ghi nhận biến cố bất lợi nào trên tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Sau 8 tuần, nhóm chứng B (rosuvastatin 20mg daily) ghi nhận có 1 trường hợp xuất hiện đau cơ vân và 1 trường hợp tăng men gan (đã loại trừ các nguyên nhân khác). Trong suốt thời gian nghiên cứu không ghi nhận ca tử vong nào (Bảng 3).

Bảng 3. Các tác dụng phụ của thuốc ghi nhận trên 2 phác đồ

Tác dụng phụ		4 tuần				8 tuần			
		Chứng		Can thiệp		Chứng		Can thiệp	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Đau đầu	Có	0	0	0	0	0	0	0	0
	Không	49	100	52	100	43	100	51	100
Đau cơ	Có	0	0	0	0	1	2,3	0	0
	Không	49	100	52	100	42	97,7	51	100
Tăng CK gấp 10 lần giới hạn trên	Có	0	0	0	0	0	0	0	0
	Không	49	100	52	100	43	100	51	100
Tăng AST, ALT gấp 3 lần giới hạn trên	Có	0	0	0	0	1	2,3	0	0
	Không	49	100	52	100	42	97,7	51	100
Rối loạn tiêu hóa	Có	0	0	0	0	1	2,3	0	0
	Không	49	100	52	100	42	97,7	51	100
Tử vong	Có	0	0	0	0	0	0	0	0
	Không	49	100	52	100	43	100	51	100

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CK: Creatine kinase; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol.

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung

Sự can thiệp của chúng tôi trong điều chỉnh phác đồ điều trị ở bệnh nhân rối loạn lipid máu không đạt mục tiêu ($\geq 1,8$ mmol/L hoặc 70 mg/dL) trên 2 nhóm (nhóm can thiệp A với phác đồ Rosuvastatin 10mg + Ezetimibe 10mg và nhóm chứng B với phác đồ Rosuvastatin 20mg). Sau 8 tuần, hiệu quả giảm LDL-C huyết thanh, đạt mục tiêu $\geq 50\%$, và $< 1,4$ mmol/L là tốt hơn có ý nghĩa đối với nhóm can thiệp, lần lượt là 0,23 mmol/L, 37,3%, 33,3% (Hình 2). Chưa ghi nhận tác dụng phụ nặng nề nào trên cả hai phác đồ sau 8 tuần điều trị.

Hiệu quả và tác dụng phụ của thuốc

Nhóm dân số nghiên cứu của chúng tôi có độ

tuổi trung bình khá cao (Bảng 1), tương tự với một số thử nghiệm lâm sàng khác như Harold E. Bays et al. (2011)¹⁰, Dan Ran et al. (2016)⁹, Soon Jun Hong et al. (2018)⁸, Woohyeun Kim et al. (2018)⁷, Kyung-Jin Kim et al. (2016)⁶, Young-June Yang (2016)⁵, các nghiên cứu trên đều có độ tuổi trung bình trong khoảng 60 – 65 tuổi. Các nghiên cứu trên tỷ lệ nam cao hơn nữ và hơn nghiên cứu của chúng tôi ($>50\%$). Tỷ lệ tăng huyết áp trong dân số nghiên cứu của chúng tôi là rất cao có sự tương đồng với các nghiên cứu như Soon Jun Hong et al. (2018)⁸, Kyung-Jin Kim et al. (2016)⁶, Young-June Yang (2016)⁵ đa phần là $> 70\%$. Các yếu tố nguy cơ khác như hút thuốc, đái tháo đường, thừa cân cũng tương đồng với các nghiên cứu trên⁵⁻⁹.

Bảng 4. So sánh kết quả can thiệp với các nghiên cứu khác

Nghiên cứu, n	LDL-C mục tiêu (mg/dL)	Thời gian (tuần)	Phần trăm thay đổi		Đạt mục tiêu	
			Can thiệp ^a (%)	Chứng ^b (%)	Can thiệp ^a (%)	Chứng ^b (%)
Harold E. Bays et al. (2011), n = 242 ¹⁰	< 55	6	-23,7	-6,3	53,7	21,5
Dan Ran et al. (2016), n = 83 ⁹	< 70	4	-50,3	-37,9	68,3	17,1
		12	-67,3	-52,8	81,0	50,0
Soon Jun Hong et al. (2018), n = 130 ⁸	< 70	8	-57,1	-49,2	93,9	82,8
Woohyeun Kim et al. (2018), n = 123 ⁷	< 100	8	-55,8	-48,0	95,0	90,5
Kyung-Jin Kim et al. (2016), n = 137 ⁶	< 100	8	-59	-54	91,2	91,3
Young-June Yang (2016), n = 82 ⁵	< 100	8	-57,6	-56,0	86,8	87,2
Chúng tôi (2022), n = 102	< 55	4	-45,1	-28,2	61,5	24,5
		8	-51,5	-40,2	69,2	44,2

^aRosuvastatin 10mg + Ezetimibe 10mg; ^bRosuvastatin 20mg; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol

Sau 4 tuần can thiệp trên 2 nhóm ghi nhận mức giảm nồng độ LDL-C ở nhóm A là cao hơn rất nhiều so với nhóm B ($p = 0,01$) (Hình 2, Bảng 4). Tương tự với các nghiên cứu của Harold E. Bays et al. (2011)¹⁰, sau 6 tuần can thiệp và Dan Ran et al. (2016)⁹, sau 4 tuần can thiệp. Nhóm sử dụng điều trị kết hợp luôn mang lại hiệu quả giảm LDL-C máu tốt hơn đơn trị liệu với rosuvastatin^{9,10}. Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi cho thấy sự thay đổi lớn hơn và rõ ràng hơn trong hiệu quả điều trị khi so sánh với nghiên cứu của Harold E. Bays

et al. (2011)¹⁰. Sự khác biệt này có thể do cả hai nhóm bệnh nhân được điều trị ngoại trú đều có tư vấn tuân thủ điều trị và những bệnh nhân không tuân thủ sẽ bị loại ra trong quá trình thu thập mẫu. Tỷ lệ đạt mục tiêu nồng độ LDL-C giảm $\geq 50\%$, $< 1,4$ mmol/L, và cả hai sau 4 tuần can thiệp của nhóm A cao hơn nhóm B từ 1,8 – 2,0 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nhóm A có tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị LDL-C cao hơn nhóm B là từ khoảng 25 – 35% (Bảng 2). Điều này cho thấy phác đồ điều trị kết hợp bằng rosuvastatin

10 mg và ezetimibe 10 mg có hiệu quả kiểm soát tốt hơn so với đơn trị rosuvastatin 20 mg. Sự khác biệt trong hiệu quả điều trị đã xuất hiện sớm trong vòng 4 tuần đầu điều trị. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tương đồng với các nghiên cứu của Harold E. Bays et al. (2011)¹⁰ đánh giá 6 tuần can thiệp và Dan Ran et al. (2016)⁹ đánh giá 4 tuần can thiệp (Bảng 4).

Sau 8 tuần can thiệp, nồng độ LDL-C cả hai nhóm đều có sự cải thiện, ở nhóm đơn trị (B) có sự sụt giảm nhiều hơn trong giai đoạn từ 4 đến 8 tuần. Tuy nhiên, hiệu quả của sự giảm này vẫn còn thấp hơn khi so với nhóm điều trị kết hợp (Hình 2, Bảng 5). Tương đồng với nghiên cứu của Dan Ran et al. (2016)⁹, khi đánh giá trên giai đoạn sau từ 4 tuần đến 12 tuần điều trị, phác đồ kết hợp vẫn cho thấy có hiệu quả hơn. Các nghiên cứu khác đánh giá sau 8 tuần can thiệp đều cho thấy kết quả tương tự⁵⁻⁸. Tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị giảm LDL-C $\geq 50\%$, $< 1,4$ mmol/L và cả hai có sự tăng trong giai đoạn từ 4 đến 8 tuần của cả hai nhóm, nhóm A cao hơn rất nhiều so với nhóm B từ khoảng 33,3 – 37,3% (Bảng 2), cao hơn cả giai đoạn từ 0 đến 4 tuần. Kết quả sau can thiệp 8 tuần của chúng tôi đều tương tự với một số nghiên cứu khác⁷⁻⁹, nhóm phối hợp mang kết quả tốt hơn (Bảng 5). Có sự khác biệt với nghiên cứu của Kyung-Jin Kim et al. (2016)⁶ và Young-June Yang (2016)⁵, sau 8 tuần điều trị chưa ghi nhận sự khác biệt giữa 2 nhóm. Tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm là rất nhỏ (0,1 – 0,4%) (Bảng 4). Qua đó nếu tiếp tục tăng thêm thời gian điều trị với phương pháp kết hợp thì khả năng càng tăng tỷ lệ kiểm soát mục tiêu nồng độ LDL-C và giảm giá trị nồng độ LDL-C càng nhiều hơn. Vì vậy có thể kết luận phác đồ điều trị phối hợp là tối ưu hơn trong việc kiểm soát nồng độ LDL-C mục tiêu ở nhóm bệnh nhân có rối loạn lipid máu. Điều này có ý nghĩa rất quan trọng để giảm các biến cố tim mạch ở đối tượng hội chứng mạch vành mạn.

Tác dụng phụ của thuốc được ghi nhận sau 4 tuần và 8 tuần thay đổi phác đồ. Qua 4 tuần can thiệp đầu tiên chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào có tác dụng phụ, chứng tỏ thuốc an toàn trên cả 2 nhóm với liều lượng và thời gian sử dụng

tương ứng. Như vậy chúng ta có thể an tâm trong 4 tuần đầu khả năng xảy ra tác dụng phụ ở nhóm kết hợp và đơn trị là không có. Nghiên cứu chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Harold E. Bays et al. (2011)¹⁰ với cùng thời điểm đánh giá (4 tuần), chưa ghi nhận trường hợp nào bị đau cơ vân, đau đầu. Tuy nhiên, nghiên cứu có ghi nhận một số tác dụng không mong muốn như 1 trường hợp tăng CK, 2 trường hợp có tác dụng không mong muốn trên gan ở phác đồ đơn trị, phác đồ phối hợp ghi nhận tác dụng trên gan và dị ứng nhiều hơn (4,1% và 1,4%). Qua 8 tuần can thiệp, chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào có tác dụng phụ ở nhóm A, ở nhóm B chúng tôi chỉ có 1 trường hợp tăng men gan AST, ALT (1,9%), 1 trường hợp bị rối loạn tiêu hóa (1,9%), 1 trường hợp có đau cơ (1,9%), tuy nhiên không có tăng men CK (Bảng 3). Cho thấy tác dụng có hại trên nhóm đơn trị với tăng liều rosuvastatin dễ gây tác dụng có hại trên bệnh nhân hơn. Tương tự với một số nghiên cứu, tác động của hại của đơn trị rosuvastatin 20mg và kết hợp rosuvastatin 10mg/ezetimibe 10mg lần lượt là: Dan Ran et al. (2016)⁹ 17,0% và 4,8%; Soon Jun Hong et al. (2018)⁸ 6,3% và 3,0%; Woohyeun Kim et al. (2018)⁷ 23,07% và 19,36%; Young-June Yang (2016)⁵ 21,5% và 21,1%. Nghiên cứu của Kyung-Jin Kim et al. (2016)⁶ qua 8 tuần can thiệp không ghi nhận bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc. Kết quả của chúng tôi và các nghiên cứu được so sánh chưa ghi nhận bất kỳ trường hợp nào tử vong do thuốc hoặc biến cố bất lợi nghiêm trọng. Vì vậy, có thể kết luận cả hai phác đồ đều an toàn trên bệnh nhân và phác đồ phối hợp cho thấy ít có biến cố bất lợi của thuốc hơn so với phác đồ đơn trị tăng liều.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận hiệu quả giảm LDL-C và tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị của nhóm can thiệp (phác đồ Rosuvastatin 10mg + Ezetimibe 10mg) là cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (phác đồ Rosuvastatin 20mg). Cả hai phác đồ đều an toàn trên bệnh nhân và phác đồ phối hợp cho thấy rất ít tác dụng phụ của thuốc hơn so với phác đồ đơn trị tăng liều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Organization, W.H. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021 30 April 2023; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. Knuuti, J., et al., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020. 41(3): 407-77.
3. An, V.T., et al., Efficacy of rosuvastatin and atorvastatin in Vietnamese patients with acute coronary syndrome: A randomized trial. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 2021. 48(5): 413-19.
4. Bays, H. and C. Dujovne, Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin Pharmacother*, 2003. 4(5): 779-90.
5. Yang, Y.J., et al., Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther*, 2017. 39(1): 107-17.
6. Kim, K.J., et al., Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther*, 2016. 34(5): 371-82.
7. Kim, W., et al., Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Clin Ther*, 2018. 40(6): 993-1013.
8. Hong, S.J., et al., A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther*, 2018. 40(2): 226-41.e4.
9. Ran, D., et al., A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Int J Cardiol*, 2017. 235: 49-55.
10. Bays, H.E., et al., Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*, 2011. 108(4): 523-30.
11. Beghin, I., et al., A guide to nutritional assessment / Ivan Beghin, Miriam Cap and Bruno Dujardin. 1988, World Health Organization: Geneva.
12. Williams, B., et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018. 39(33): 3021-104.
13. Thompson, B., et al., Durability of tobacco control efforts in the 22 Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT) communities 2 years after the end of intervention. *Health Educ Res*, 2000. 15(3): 353-66.
14. Piepoli, M.F., et al., 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016. 37(29): 2315-81.
15. Association, A.D., Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 2020. 43(Suppl 1): S14-s31.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, E., and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): 3143-421.