

TÁC DỤNG CỦA ROSUVASTATIN LÊN RỐI LOẠN LIPID MÁU Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT

Huỳnh Minh Ngọc¹, Nguyễn Trung Kiên²

TÓM TẮT: Tăng huyết áp và rối loạn lipid máu thường kết hợp nhau trên lâm sàng, điều chỉnh rối loạn lipid máu là cần thiết để giảm các biến chứng nguy hiểm. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được tiến hành trên hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin (nhóm nghiên cứu, n= 51) và atorvastatin (nhóm chứng, n= 54) 20mg/ngày trong 3 tháng. Kết quả: rosuvastatin làm nồng độ CT giảm từ $6,57 \pm 0,75 \text{ mmol/L}$ còn $4,17 \pm 0,73 \text{ mmol/L}$, TG giảm từ $2,99 \pm 0,96 \text{ mmol/L}$ còn $2,09 \pm 0,81 \text{ mmol/L}$, LDL-c giảm từ $4,18 \pm 0,43 \text{ mmol/L}$ còn $2,40 \pm 0,49 \text{ mmol/L}$ và HDL-c tăng từ $1,09 \pm 0,23 \text{ mmol/L}$ lên $1,25 \pm 0,24 \text{ mmol/L}$. Tỷ lệ tăng men gan <3 lần SGOT là 7,8%, SGPT là 11,8% và không có trường hợp nào đau cơ, rối loạn tiêu hóa. Nghiên cứu cho thấy rosuvastatin có tác dụng tốt hơn atorvastatin.

Từ khóa: rối loạn lipid máu, rosuvastatin

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp và rối loạn lipid máu là hai trong số các yếu tố nguy cơ tim mạch thường kết hợp nhau trên lâm sàng [3]. Năm 2000, theo WHO có 972 triệu người trên toàn thế giới bị tăng huyết áp và dự đoán sẽ tăng khoảng 1,56 tỷ người vào năm 2025. Tại Việt nam, thống kê năm 2007 cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp ở người lớn là 27,4% [4]. Tăng huyết áp khi kết hợp với rối loạn lipid máu làm gia tăng các biến chứng nguy hiểm như: hội chứng mạch vành cấp, bệnh mạch máu não. Hội Tim Mạch học Quốc gia Việt Nam cũng như nhiều tổ chức y tế khác trên thế giới đều thống nhất đưa ra khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu bằng phương pháp thay đổi lối sống, tiết thực và dùng thuốc, trong đó statin là thuốc được lựa chọn hàng đầu. Khá nhiều thuốc được đưa ra thị trường để can thiệp vào tình trạng rối loạn lipid máu và hiện nay atorvastatin đang

được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên, rosuvastatin là một trong những thuốc thuộc nhóm statin, đã được sử dụng phổ biến ở nhiều nước trên thế giới cho thấy có hiệu lực và an toàn cao hơn trong điều trị tăng cholesterol máu, tăng LDL-C và trong chừng mực nhất định làm giảm triglycerid máu và làm tăng HDL-C [3]. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị rối loạn lipid máu bằng rosuvastatin ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát.

2. Xác định tỷ lệ các biến chứng của rosuvastatin trong điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân THA nguyên phát theo tiêu chuẩn JNCVII (2003) khi huyết áp $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ hoặc đang điều trị THA [5] từ 18 tuổi trở lên tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ 07/2013 đến 03/2014. Các bệnh nhân có chỉ định điều trị bằng statin: khi LDL-c $\geq 160 \text{ mg\%}$ ($\geq 4,1 \text{ mmol/L}$) và/hoặc cholesterol toàn phần (CT) $\geq 240 \text{ mg\%}$ ($\geq 6,1 \text{ mmol/L}$) [3]. Các đối tượng được chia thành 2 nhóm:

¹ Bệnh viện đa khoa khu vực Cái nước, Cà Mau

² Trường đại học Y dược Cần Thơ

* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Nguyễn Trung Kiên

Email: bskien71@yahoo.com

Ngày nhận bài: 15/10/2014

Ngày nhận bài phản biện: 30/1/2015

Ngày chấp nhận đăng: 8/3/2015

nhóm nghiên cứu điều trị bằng rosuvastatin là 51 bệnh nhân và nhóm chứng điều trị bằng atorvastatin là 54 bệnh nhân.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng có đối chứng

2.3. Công cụ nghiên cứu: máy Microlab 300 (2008) do Hà Lan sản xuất và máy đo mật độ quang học Photometer 4010 (Nhật Bản). Sử dụng các bộ kit chế sẵn của hãng Wako pure Chemical Industries (Nhật Bản).

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

- Điều trị bằng viên rosuvastatin hoặc atorvastatin 20mg của hãng Pharmacy. Liều dùng: 20mg/ngày kết hợp điều trị

không dùng thuốc (giảm ăn mỡ và tăng vận động thể lực). Thời gian điều trị là 3 tháng.

- Xét nghiệm: bệnh nhân nhịn ăn trên 12 giờ. Định lượng triglycerid, cholesterol toàn phần (CT), LDL-c, HDL-c, SGOT và SGPT theo phương pháp enzym.

- Đánh giá kết quả: nồng độ CT, LDL-c, HDL-c và triglycerid trước và sau điều trị. Tỷ lệ xuất hiện các biến chứng của statin: đau cơ, rối loạn tiêu hóa, tăng men gan SGOT và SGPT.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu: SPSS 18.0, mức có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả điều trị

Bảng 1. So sánh nồng độ trung bình CT trước và sau điều trị

Nhóm	Trước điều trị (mmol/L)	Sau điều trị (mmol/L)	p
Rosuvastatin (n=51)	6,57±0,75	4,17±0,73	<0,001
Atorvastatin (n=54)	6,55±0,46	4,71±0,75	<0,001
p	>0,05	<0,05	

Điều trị bằng rosuvastatin CT giảm tốt hơn atorvastatin ($p < 0,05$).

Bảng 2. So sánh nồng độ LDL trung bình trước và sau điều trị

Nhóm	Trước điều trị (mmol/L)	Sau điều trị (mmol/L)	p
Rosuvastatin (n=51)	4,18±0,43	2,40±0,49	<0,001
Atorvastatin (n=54)	4,10±0,54	2,78±0,53	<0,001
p	>0,05	<0,05	

Điều trị bằng rosuvastatin LDL-c giảm tốt hơn atorvastatin ($p < 0,05$).

Bảng 3. So sánh nồng độ HDL-c trung bình trước và sau điều trị

Nhóm	Trước điều trị (mmol/L)	Sau điều trị (mmol/L)	p
Rosuvastatin (n=51)	1,09±0,23	1,25±0,24	<0,05
Atorvastatin (n=54)	1,20±0,47	1,44±1,49	>0,05
p	>0,05	>0,05	

Sau điều trị bằng rosuvastatin HDL-c tăng có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. So sánh nồng độ triglycerid trung bình trước và sau điều trị

Nhóm	Trước điều trị (mmol/L)	Sau điều trị (mmol/L)	p
Rosuvastatin (n=51)	2,99±0,96	2,09±0,81	<0,001
Atorvastatin (n=54)	2,89±1,06	2,26±0,99	<0,001
p	>0,05	<0,05	

Điều trị bằng rosuvastatin triglycerid giảm tốt hơn atorvastatin ($p < 0,05$).

3.2. Biến chứng của statin

Bảng 5. Tỷ lệ tăng men gan sau điều trị bằng rosuvastatin và atorvastatin

Men gan	Rosuvastatin (n=51)		Atorvastatin (n=54)	
	Tần số	Tỷ lệ (%)	Tần số	Tỷ lệ (%)
Đau cơ	0	0,0	0	0,0
Rối loạn tiêu hóa	0	0,0	0	0,0
Tăng SGOT <3 lần	4	7,8	7	13,0
Tăng SGPT <3 lần	6	11,8	10	16,7

Tỷ lệ tăng men gan dưới 3 lần sau điều trị bằng atorvastatin lớn hơn rosuvastatin có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Rosuvastatin, một coenzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl, là chất ức chế reductase đóng vai trò hạ lipid máu hiệu quả nhất của nhóm statin. So với các statin khác, rosuvastatin có biến chứng thấp đến cơ (bệnh cơ và tiêu cơ vân), và có mô hình phù hợp suy thận hoặc tổn thương thận, mặc dù có protein niệu thoáng nhẹ qua, như với tất cả các statin. Vì vậy, rosuvastatin có tác dụng thay thế hiệu quả trong việc quản lý lâm sàng của tình trạng rối loạn lipid máu, trong khi chờ đợi kết quả các thử nghiệm giảm nguy cơ tim mạch đang tiến hành.

Theo đánh giá của Trần Đức Hải về hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu bằng rosuvastatin ở bệnh nhân tăng huyết áp nhận thấy nồng độ trung bình lipid máu trước và sau điều trị như sau: CT là $5,79 \pm 0,74$ mmol/L còn $4,92 \pm 0,41$ mmol/L, triglycerid $3,0 \pm 0,32$ mmol/L còn $2,45 \pm 1,35$ mmol/L, HDL-c $1,22 \pm 0,49$ mmol/L lên $1,41 \pm 0,37$ mmol/L và LDL-c $2,94 \pm 0,78$ mmol/L còn $2,58 \pm 0,54$ mmol/L ($p < 0,01$), kết quả có phần thấp hơn chúng tôi có lẽ do thời gian điều trị ngắn hơn nghiên cứu của chúng tôi [2]. Qua nghiên cứu hiệu quả và dung nạp thuốc của rosuvastatin trên điều trị rối loạn lipid máu tại bệnh viện Bạch Mai năm 2008, Trần Hữu Dàng đã ghi nhận sau 4

tuần điều trị: CT giảm 38,7%, triglycerid giảm 28,15%, HDL-c tăng 5,4% và LDL-c giảm 41,92% có sự tương đồng với nghiên cứu chúng tôi, đồng thời đạt yêu cầu kiểm soát LDL-c theo NCEP ATPIII [1].

Theo nghiên cứu Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, với liều tối đa của atorvastatin (80mg/ngày) và rosuvastatin (40mg/ngày) trong thời gian 6 tuần có hiệu quả cao trong việc giảm LDL-c và triglycerid. Tuy nhiên, rosuvastatin đã được chứng minh là hiệu quả hơn atorvastatin trong việc giảm LDL-c và các lớp con của nó, đồng thời làm tăng HDL-c [7]. Kết luận của Kurabayashi M, Yamazaki T và cộng sự về mục tiêu điều trị LDL-c đã đạt được là 80,3% ở nhóm rosuvastatin và 67,3% ở nhóm atorvastatin sau 8 tuần ($p < 0,01$). Sự thay đổi phần trăm của LDL-c và tỷ lệ LDL-c/HDL-c sau 8 tuần ở nhóm rosuvastatin lớn hơn so với nhóm atorvastatin (cả 2 nhóm $p < 0,01$) [10]. Bullano MF, Kamat S, Wertz DA, Borok GM, kết luận bệnh nhân được điều trị bằng một chăm sóc thông thường cộng với rosuvastatin đã giảm nhiều LDL-c, nồng độ cholesterol toàn phần và non-HDL-c nhiều hơn so với những người dùng atorvastatin. Bệnh nhân dùng rosuvastatin có nhiều khả năng đạt được mục tiêu NCEP về LDL-c so với bệnh nhân được điều trị với atorvastatin [9]. Theo Betteridge DJ, Gibson JM, rosuvastatin làm giảm mức độ

LDL-c trên cơ sở là 16 tuần gần 57,4%, trong khi đó atorvastatin giảm LDL-c bằng 46,0% so với cùng kỳ ($p < 0,001$) [8]. Tóm lại, từ những phân tích trên và nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng rosuvastatin điều trị rối loạn lipid máu có kết quả tốt hơn atorvastatin trên cùng một liều lượng và đối tượng nghiên cứu.

Điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân tăng huyết áp bằng nhóm thuốc statin là thuốc được lựa chọn hàng đầu trong đó có rosuvastatin và atorvastatin. Tuy nhiên, trong quá trình điều trị cần phải theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ có thể xảy ra cho bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi sau 3 tháng điều trị cho thấy men gan có tăng SGOT khi điều trị bằng rosuvastatin là 7,8% còn atorvastatin là 13% và tăng SGPT là 11,8% và 16,7%, không có trường hợp nào tăng men gan trên 3 lần. Đồng thời không có trường hợp nào xảy ra tác dụng phụ đau cơ và rối loạn tiêu hóa. Bệnh cơ theo quy định creatine kinase (CK) cao hơn ba lần so với giới hạn trên của bình thường (ULN) xảy ra ở 0,1%-0,4% bệnh nhân dùng rosuvastatin. Nhiễm độc gan như định nghĩa là tăng men alanin (ALT) bằng ba lần so với mức bình thường đã được báo cáo là 0,5%, 0,1%, 0,1%, và 0,3%, số bệnh nhân dùng 5, 10, 20 và 40mg/ngày rosuvastatin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự thay đổi SGOT và SGPT không đáng kể. Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu khác ở trong nước cũng như trên thế giới.

5. KẾT LUẬN: Điều trị bằng rosuvastatin 20mmg/ngày trong 3 tháng:

- Nồng độ trung bình CT giảm từ $6,57 \pm 0,75$ mmol/L còn $4,17 \pm 0,73$ mmol/L, TG giảm từ $2,99 \pm 0,96$ mmol/L còn $2,09 \pm 0,81$ mmol/L, LDL-c giảm từ $4,18 \pm 0,43$ mmol/L còn $2,40 \pm 0,49$ mmol/L và HDL-c tăng từ $1,09 \pm 0,23$ mmol/L lên $1,25 \pm 0,24$ mmol/L.

- Tỷ lệ tăng men gan < 3 lần SGOT là 7,8%, SGPT là 11,8% và không có trường hợp nào đau cơ, rối loạn tiêu hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Hữu Dàng (2012). Cuộc cách mạng trong điều trị rối loạn lipid máu: Statin có làm thối lui mảng xơ vữa?. Chuyên đề báo cáo khoa học hội nghị nội tiết – đái tháo đường và rối loạn chuyển hóa Miền trung lần thứ VIII, Thành Phố Vinh – Nghệ An.

2. Trần Đức Hải (2012). Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu bằng rosuvastatin ở bệnh nhân tăng huyết áp. Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học, Hội nghị nội tiết và ĐTĐ toàn quốc lần thứ VI, Q1, Tạp chí nội tiết ĐTĐ, Hội nội tiết-ĐTĐ Việt Nam,, tr.761-769.

3. Trương Thanh Hương (2003). Góp phần nghiên cứu sự biến đổi một số thành phần lipid máu trong bệnh tăng huyết áp và tác dụng hạ cholesterol máu của lescol (fluvastatin). Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.

4. Hoàng Minh Tâm, Trần Thúy Hằng, Cổ Thu Hằng (2011). Nghiên cứu chỉ số lipid máu ở bệnh nhân nữ tăng huyết áp điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên. Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, Hội nghị tim mạch miền Trung- Tây Nguyên lần thứ VI, 59, tr 683-689.

5. Nguyễn Quang Tuấn (2012). Tăng huyết áp trong thực hành lâm sàng. NXBY học.

6. Phạm Nguyễn Vinh (2010). Điều trị rối loạn lipid máu: Tầm quan trọng trong phòng ngừa tiên phát bệnh tim mạch. Tim mạch Việt Nam tối ưu hóa vai trò của statin trong thực hành nội khoa.

7. Ai M, Otokozawa S, Asztalos B (2008). Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. Am J Cardiol, 101(3), 315-318.

8. Betteridge D, Gibson J (2007). Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. *Diabet Med*, 24(5), 541-549.

9. Bullano M, Kamat S, Wertz D, Borok G (2007). Effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing lipid levels and achieving low-density-lipoprotein cholesterol goals in a usual care setting. *Am J Health Syst Pharm*, 64(3), 276-284.

10. Kurabayashi M, Yamazaki T, et al. (2008). Superior benefit of aggressive lipid-lowering therapy for high-risk patients using statins: the SUBARU study-more hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin therapy. *J Atheroscler Thromb*, 15(6), 314-323.

SUMMARY

EFFECTS OF ROSUVASTATIN ON DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION

Huynh Minh Ngoc¹, Nguyen Trung Kien²

¹Cainuoc General Hospital, Ca mau

²Cantho Medical Pharmaceutical University

Hypertension and dyslipidemia are often combined together and dyslipidemia adjustment is necessary to reduce the dangerous complication. Research trials have been conducted on two groups of patients treated with rosuvastatin (study group) and atorvastatin (control group) of 20mg/day for 3 months. Rosuvastatin have reduced concentration of CT from $6.57 \pm 0.75 \text{ mmol/L}$ to $4.17 \pm 0.73 \text{ mmol/L}$, TG from $2.99 \pm 0.96 \text{ mmol/L}$ to $2.09 \pm 0.81 \text{ mmol/L}$, LDL-c from $4.18 \pm 0.43 \text{ mmol/L}$ to $2.40 \pm 0.49 \text{ mmol/L}$ and HDL-c from $1.09 \pm 0.23 \text{ mmol/L}$ to $1.25 \pm 0.24 \text{ mmol/L}$. The rate of under 3 times elevated of SGOT, SGPT was 7.8%, 11.8%, respectively and no cases of muscle pain, digestive disorders. The study showed that rosuvastatin effects better than atorvastatin

Keywords: dyslipidema, rosuvastatin.