

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA THUỐC LISONORM® PHỐI HỢP CỐ ĐỊNH CHỨA 10mg LISINOPRIL và 5mg AMLODIPINE TRÊN BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP TẠI AN GIANG

*Phạm Chí Hiền; Nguyễn Thiện Tuấn; Sử Cẩm Thu
Bệnh viện An Giang*

TÓM TẮT

Mục tiêu: mục tiêu của nghiên cứu này là để đánh giá hiệu quả và sự an toàn của viên nén LISONORM® trong điều trị bệnh tăng huyết áp.

Bệnh nhân: có 183 bệnh nhân được ghi tên vào nghiên cứu ban đầu, tuy nhiên 4 bệnh nhân không trở lại tái khám lần 2, và 5 bệnh nhân đã được gián đoạn tái khám lần 3, do đó xử lý dữ liệu dựa vào 174 bệnh nhân.

Phương pháp: huyết áp của bệnh nhân và số lần mạch đập đã được đo ngẫu nhiên. Hiệu quả của điều trị được đánh giá bởi bác sĩ. Dữ liệu về các biến cố có hại và sự phù hợp của bệnh nhân được thu thập trong các lần tái khám lần 2 và 3.

Kết quả : sau 8 tuần đo huyết áp cho thấy hiệu quả của chữa bệnh, có 97.7% trong nhóm nghiên cứu đạt được huyết áp bình thường hoặc duy trì huyết áp bình thường được thành lập trước đây. Ngoài ra, hiệu quả của chữa bệnh LISONORM® rõ ràng đã được cho thấy trong 82.6% bệnh nhân trước đây không thể kiểm soát huyết áp thành công bằng lisinopril và amlodipine điều trị trước đây cho đồng thời ở cùng một mức liều dùng. 4.4% bệnh nhân có tác dụng phụ, toàn bộ được đánh giá khi ngưng thuốc tác dụng phụ biến mất không có hậu quả. Biến cố có hại nghiêm trọng không tìm thấy.

Kết luận: LISONORM® (cố định kết hợp của lisinopril 10 mg và amlodipine 5 mg) là an toàn và hiệu quả chống huyết áp cao có thể điều trị cho bệnh nhân bị tăng huyết áp.

ABSTRACT

Objectives: The objective of this study was to assess the effectiveness of LISONORM® tablets in treatment of hypertension and the safety of LISONORM® therapy.

Patients: 183 patients were enrolled into the study initially, however 4 patients did not return at the interim visit, and 5 patients were discontinued at the interim visit, therefore the data processing was based on 174 patients.

Method: Patients' blood pressure and pulse rate were measured casually. The effectiveness of the therapy was assessed by the physician. Data on adverse events and patients' compliance were collected during the interim and final visit.

Results: After 8 weeks the casual blood pressure measurements showed the effectiveness of the treatment, as 97.7% of study population obtained normal blood pressure or maintained previously established normal blood pressure. Moreover, the effectiveness of LISONORM® treatment was obviously showed in 82.6% of patients whose blood pressure could not been successfully controlled by lisinopril and amlodipine therapy previously given concurrently at the same dose level. 4.4% of patients experienced adverse events, all of which were evaluated as non-serious and disappeared without consequences. Serious adverse events were not found.

Conclusion: It can be supposed that LISONORM® (a fixed combination of lisinopril 10 mg and amlodipine 5 mg) is a safe and effective anti-hypertensive which can be given for hypertensive patients.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) là bệnh thường gặp nhất trong chăm sóc sức khỏe ban đầu và dẫn đến nhồi máu cơ tim, đột quỵ, suy thận, và tử vong nếu không phát hiện sớm và điều trị phù hợp^[1].

Hướng dẫn ESH / ESC 2007 và 2013 nhấn mạnh đơn trị liệu chỉ có hiệu quả kiểm soát huyết áp (HA) cho số lượng hạn chế bệnh nhân bị THA, và hầu hết cần kết hợp ít nhất hai thuốc mới kiểm soát được huyết áp^[2, 3]. Cố định liều là sự kết hợp thuốc làm giảm nguy cơ không tuân trị và nên được xem xét trong việc điều trị bệnh nhân bị bệnh THA kiểu mãn tính nhằm cải thiện tuân trị và đem lại kết quả lâm sàng tốt hơn^[4].

Nhiều nghiên cứu kết hợp của ít nhất là hai thuốc đã giảm huyết áp hiệu quả và đạt mục tiêu điều trị^[3]. Tác dụng chống THA của hai thuốc với cơ chế tác động khác nhau được gia tăng khi kết hợp và đa số (60-80%) bệnh nhân bị THA có thể đạt huyết áp bình thường với kết hợp của hai thuốc^[5].

Ở Châu Âu, hiệu quả và sự an toàn của sản phẩm LISONORM® đã được xác nhận trong nghiên cứu ALFESS^[5]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang với mục tiêu:

- Đánh giá hiệu quả của viên LISONORM® trong điều trị THA;
- Đánh giá về sự an toàn của viên LISONORM®;
- Đánh giá sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

I. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Đối tượng nghiên cứu:

1.1.1. Tiêu chí nhận bệnh:

- Bệnh nhân (BN) trên 18 tuổi;
- THA vô căn, và
- Đang được điều trị với lisinopril và amlodipine với liều tương đương với liều dùng của phối hợp cố định trong viên LISONORM® (lisinopril 10mg và amlodipine 5mg) này và được nghiên cứu viên quyết định điều trị thay thế.
- Trong phạm vi báo cáo này, *tăng huyết áp* và *HA bình thường* được định nghĩa như sau:

- **THA:** Huyết áp tâm thu (HATTh) \geq 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương (HATTr) \geq 90 mmHg, hoặc tiền sử được chẩn đoán và đang được điều trị THA.
- **HA bình thường:** HATTh $<$ 140 mmHg và HATTr $<$ 90 mmHg.

1.1.2. Tiêu chí loại trừ:

- Mẫn cảm với lisinopril hoặc bất kỳ thuốc ức chế men chuyển khác;
- Mẫn cảm với amlodipine hoặc bất kỳ dẫn chất dihydropyridine khác;
- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần tá dược;
- Hạ huyết áp nặng;
- Tiền sử phù mạch liên quan đến thuốc ức chế men chuyển;
- Suy tim sau nhồi máu cơ tim (trong vòng 28 ngày đầu) ;
- Đau thắt ngực không ổn định;
- Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú;
- Đang tham gia một thử nghiệm lâm sàng khác;
- Nghiện rượu hoặc lệ thuộc thuốc;

1.1.3. Địa điểm nghiên cứu:

Khoa Khám bệnh, Bệnh viện đa khoa trung tâm An Giang.

1.1.4. Yếu tố nguy cơ:

- Đái tháo đường;
- Rối loạn lipid máu;
- Albumin niệu;
- Thừa cân/béo phì, béo bụng;
- Hút thuốc lá;
- Uống nhiều rượu, bia;
- Ít vận động thể lực;
- Chế độ ăn nhiều muối;
- Tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm: Nam trước 55 tuổi, nữ trước 65 tuổi.

1.2. Phương pháp nghiên cứu:

1.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, không can thiệp.

1.2.2. Thời gian thu thập dữ liệu:

Ngày nhận BN đầu tiên: 20 tháng 11 năm 2014.

Ngày khám cuối cho BN cuối cùng: 11 tháng 4 năm 2015.

1.2.3. Phương pháp:

Đây là nghiên cứu không can thiệp, do đó việc điều trị với LISONORM® hoàn toàn tuân theo hướng dẫn sử dụng thuốc và các hướng dẫn điều trị thông thường, BN được bác sĩ quyết định điều trị theo quy trình thực hành lâm sàng thường quy bất chấp việc nghiên cứu.

Nghiên cứu sẽ theo dõi BN trong 8 tuần với 3 lần thăm khám:

- **Lần khám 1:** xem xét tiền sử bệnh, kiểm tra các thông số cơ bản (giới tính, chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể), đo chỉ số HA theo phương pháp mô tả dưới đây, thu nhận BN vào nghiên cứu, ký phiếu xác nhận tình nguyện tham gia nghiên cứu, khởi đầu điều trị với LISONORM®
- **Lần khám 2:** 4 tuần sau, kiểm tra HA, kiểm tra tình trạng sức khỏe BN, kiểm tra tác dụng phụ.
- **Lần khám 3:** 8 tuần sau, kiểm tra HA, kiểm tra tình trạng sức khỏe BN, kiểm tra tác dụng phụ và kết luận điều trị. Các thông số sức khỏe của từng BN được BS ghi lại vào bản thu thập dữ liệu nghiên cứu trong mỗi lần thăm khám.
- Chỉ số HA được xác định bằng huyết áp kế thủy ngân Riva-Rocci.
- Mạch được xác định bằng cách đếm nhịp đập động mạch quay.
- **Đánh giá hiệu quả:** Được xem là thành công khi đạt hoặc duy trì HA bình thường (< 140 mmHg/ 90 mmHg) vào hoặc trước tuần thứ 8.
- **Đánh giá độ an toàn:** Theo dõi sự xuất hiện tác dụng phụ trong quá trình nghiên cứu ở lần khám 2 và lần khám 3.
- **Đánh giá độ dung nạp:** BN không phải ngưng điều trị sớm do ảnh hưởng của tác dụng phụ (ví dụ, tình trạng ho khan, phù, nhức đầu, hoa mắt...) lớn hơn nguy cơ hoặc mức chịu đựng của BN.
- **Đánh giá sự tuân thủ:** Bệnh nhân không bỏ điều trị.

1.2.4. Xử lý số liệu:

- Số liệu được trình bày bằng tỉ lệ % cho biến định tính, trị số trung bình và SD Chi biến số, nếu biến số không có phân phối chuẩn được trình bày bằng trị trung vị, bách phân vị 25,75.

- Dùng phép kiểm Fisher exact để kiểm định sự khác biệt tỉ lệ % và dùng ANOVA tái đo lường để kiểm định sự khác biệt (HA, mạch) trung bình giữa 3 thời điểm.
- Xử lý số liệu thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0.

II. KẾT QUẢ

2.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu:

Có 183 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, nhưng có 9 BN bỏ hoặc ngưng điều trị, còn lại 174 BN, với 88 BN nam (50,6%), tuổi trung bình $61,7 \pm 12,6$, BMI trung bình $24,2 \pm 2,4$ và thời gian được chẩn đoán THA trung bình 75,6 tháng (thấp nhất 9,6 tháng và lâu nhất là 20 năm). Hầu hết (85,6%) BN đều có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ (YTNC), trong đó 53,4% BN có từ 2 YTNC trở lên.

2.2. Kết quả điều trị

Bảng 1. Số bệnh nhân tăng huyết áp chưa đạt mục tiêu điều trị trong lần khám đầu

	Lần khám 1 (thu nhận) (N=183)	Lần khám 2 (N=179)	Lần khám 3 (N=174)
Số BN chưa đạt HA bình thường	22 (12,0%)	14 (7,8%)	4 (2,3%)

Trong lần khám đầu tiên, trong tổng số BN THA đang được điều trị và thu nhận vào nghiên cứu, có 22/183 (12,0%) BN chưa đạt HA bình thường. Trong lần khám 2 (sau 4 tuần) có 14/179 (7,8%) BN THA chưa đạt HA bình thường. Lần khám cuối (sau 8 tuần) chỉ còn 4/174 (2,3%) BN chưa đạt HA bình thường. Điều này đồng nghĩa với sự gia tăng số BN đạt HA bình thường khi được điều trị với LISINORM, và sự gia tăng này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$).

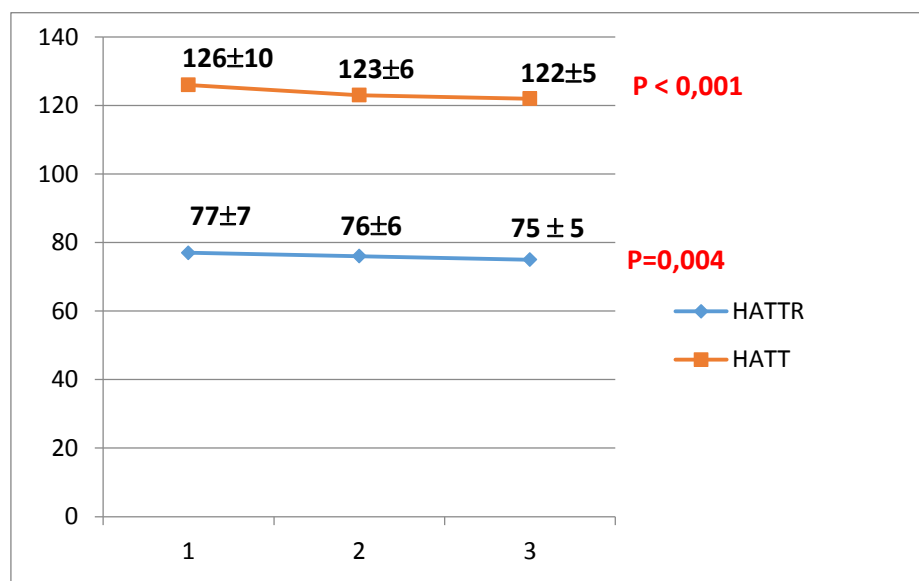
2.3. Diễn tiến HA tâm trương, tâm thu, mạch sau 3 lần khám:

Bảng 2. Diễn tiến HATTh, HATTr, mạch của nhóm 174 BN tại 3 lần khám

	N	Lần khám 1	Lần khám 2	Lần khám 3	p-value
HATTh trung bình (mmHg)	174	126,3 \pm 10,3	123,4 \pm 6,7	122,6 \pm 5,9	$p < 0,001$
HATTr trung bình (mmHg)	174	77,0 \pm 7,6	75,9 \pm 6,2	75,8 \pm 5,8	$p = 0,004$
Trị số mạch trung bình	174	76,8 \pm 5,9	76,5 \pm 6,1	76,0 \pm 5,7	$p < 0,001$

Trong toàn nhóm dân số PP (174 BN), trị số trung bình của HATTh giảm 3,7 mmHg, trị số trung bình HATTr giảm 1,2 mmHg, tuy nhiên sự thay đổi này đều có ý nghĩa về mặt thống kê (ANOVA tái đo lường, sự thay đổi HATTh có giá trị $p \leq 0,001$ và sự thay đổi HATTr có giá trị $p = 0,004$) (Xem biểu đồ 1).

Mạch ở cả 3 lần khám đều thay đổi không đáng kể, dao động từ 75-76 lần/phút. Nhưng so sánh giữa *Lần khám 3* và *Lần khám 1*, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

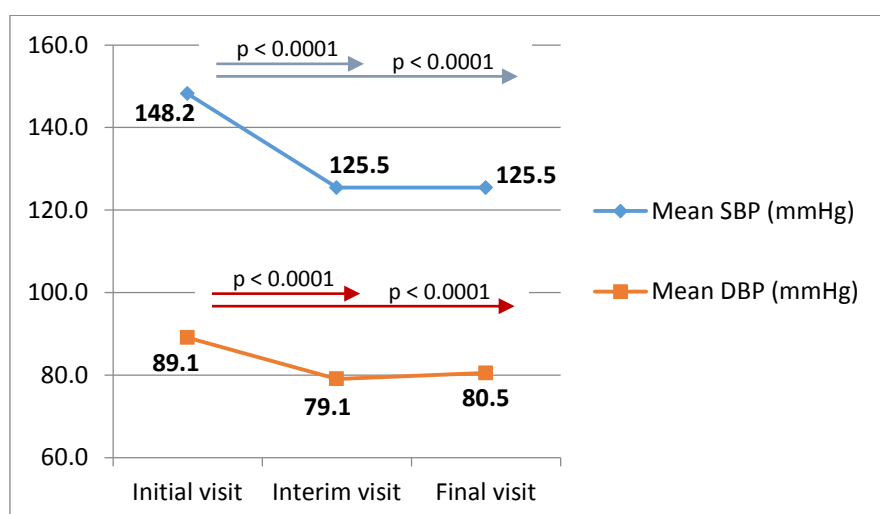


Biểu đồ 1. Diễn tiến HATTh và HATTr của nhóm 174 BN tại 3 lần khám

Sự giảm về trị số trung bình của HATTh và trị số trung bình của HATTr được thấy rõ ở nhóm 22 BN chưa đạt HA bình thường khi thu nhận, với mức giảm tương ứng cho HATTh là 22,7 mmHg và HATTr là 7,7 mmHg. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ (Xem bảng 3).

Bảng 3. Diễn HATTh, HATTr, mạch của nhóm 22 bệnh nhân tại 3 lần khám

	N	Lần khám 1	Lần khám 2	Lần khám 3	Thay đổi lần 3 so với lần 1	p-value
HATTh trung bình (mmHg)	22	148,2±10,5	125,5±9,6	125,5±8,0	- 22,7	$p < 0,0001$
HATTr trung bình (mmHg)	22	89,1±8,1	79,1±5,3	80,5±3,8	- 8,6	$p < 0,0001$
Trị số mạch trung bình	22	82,3±2,9	82,8±2,7	81,4±3,7	- 0,9	$p = 0,163$



Biểu đồ 2. Diễn tiến HATTh và HATTh của nhóm 22 BN tại 3 lần khám

2.4. Độ an toàn và độ dung nạp:

Trong suốt nghiên cứu có 8/183 (4,4%) trường hợp được ghi nhận gặp tác dụng phụ, trong đó 5 trường hợp phải ngưng điều trị từ lần khám 2, 1 trường hợp phải ngưng điều trị từ lần khám 3, và 2 trường hợp BN ho khan nhẹ tại lần khám 2, tiếp tục được điều trị và triệu chứng ho không xuất hiện trong lần khám cuối. Các tác dụng phụ được trình bày trong *bảng 4*.

Bảng 4: Tác dụng phụ ghi nhận trong nghiên cứu

Tác dụng phụ	Số bệnh nhân (%)
Hoa mắt	2 (1,1)
Nhức đầu	1 (0,5)
Nhức đầu và hoa mắt	1 (0,5)
Ho khan	3 (1,6)
Ho khan và phù	1 (0,5)

2.5. Tuân thủ điều trị:

Trong tổng số 183 BN tham gia, 4 trường hợp bỏ ngang không rõ nguyên nhân và không tái khám từ lần khám 2, 5 trường hợp phải ngưng điều trị từ lần khám 2 do tác dụng phụ. Sự tuân thủ điều trị của BN được trình bày trong *bảng 5*.

Bảng 5: Tuân thủ điều trị

	N	Bỏ hoặc ngừng điều trị	Tỷ lệ %
Lần khám 1	183	Không áp dụng	Không áp dụng
Lần khám 2	179	4	97,81%
Lần khám 3	174	9	95,08%

III. BÀN LUẬN

Trong tổng số 183 bệnh nhân, có 174 BN tham gia đến khi kết thúc nghiên cứu trong đó có 88 bệnh nhân nam (chiếm 50,6%) và 86 bệnh nhân nữ (chiếm 49,4%), tuổi trung bình là $61,7 \pm 12,6$, thời gian mắc bệnh trung bình $6,3 \pm 3,8$ năm. Dữ liệu nghiên cứu cho thấy phần lớn BN có yếu tố nguy cơ tim mạch, trong 174 BN, có 25 BN (14,4%) có yếu tố nguy cơ tim mạch thấp, 118 BN (67,8%) có từ 1 đến 2 YTNC, và 31 BN (17,8%) có nhiều hơn 2 YTNC.

Sau 8 tuần điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt và duy trì huyết áp bình thường khi sử dụng Lisonorm là 97,7% trong tổng số 174 bệnh nhân. Số bệnh nhân đạt HA bình thường (huyết áp dưới 140/90 mmHg) đã tăng từ 152 BN lên 170 BN. Sự gia tăng này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0002$ và đặc biệt có ý nghĩa lâm sàng vì những bệnh nhân này trước đó đang được điều trị với lisinopril và amlodipine với liều tương đương trước khi điều trị với LISONORM.

Sau 8 tuần điều trị, trong nhóm dân số PP (174 BN), cả trị số huyết áp tâm và trị số huyết áp tâm trương đều giảm nhẹ nhưng có ý nghĩa thống kê. Đặc biệt có sự giảm rõ rệt và có ý nghĩa thống kê trị số HATTh và HATTr ở những BN (22 BN) chưa đạt HA bình thường vào thời điểm thu nhận.

Nghiên cứu cho thấy độ an toàn cũng như mức độ dung nạp của thuốc là khá tốt. Chỉ có 8 (4,4%) bệnh nhân được ghi nhận có tác dụng phụ, một tỷ lệ tương đối thấp, trong đó có 6 bệnh nhân phải ngưng điều trị, và không ghi nhận trường hợp nào gặp tác dụng phụ nghiêm trọng phải nhập viện cấp cứu.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ tuân thủ điều trị của bệnh nhân khá cao, đạt 95,1% (174/183 bệnh nhân). Trong một số nghiên cứu khác như nghiên cứu ALFESS^[5] tỷ lệ

tuân thủ là 73,33%, còn trong nghiên cứu của Franz H. Messerli có đến 24% BN không tuân thủ^[4].

IV. KẾT LUẬN

Điều trị LISONORM® là hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân tăng huyết áp. Tỷ lệ tác dụng phụ như phù, ho khan là tương đối thấp. Viên kết hợp cố định liều LISONORM® được thiết kế để đơn giản hóa phác đồ thuốc và có khả năng cải thiện sự tuân thủ.

V. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1.** Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // JAMA. - 2014. - p. E1.
- 2.** ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. - 2013. - p. 1312.
- 3.** Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // Journal of Hypertension . - 2007. - Vol. 25. - p. 1143.
- 4.** Sripal Bangalore Gayathri Kamalakkannan, Sanobar Parkar, Franz H. Messerli; Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis // The American Journal of Medicine. - (2007) 120. - pp. 713-719.
- 5.** Farsang Csaba Ábrahám György, Kovács Péter, Karányi Zsolt, Ofner Péter; The effectivity and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESSential hypertension (ALFESS study) // Hypertension and Nephrology. - 2009. - Vol. 13 (2). - pp. 81-88.