

# SO SÁNH HIỆU QUẢ ROSUVASTATIN VỚI ATORVASTATIN TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU

Trương Văn Lâm, Mai Thanh Bình, Sử Cẩm Thu, Dương Quốc Hiền  
Khoa Khám bệnh, BV An Giang

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** nhằm so sánh hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của Rosuvastatin với Atorvastatin. **Phương pháp nghiên cứu:** thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang từ tháng 4 đến tháng 9 năm 2016 trên bệnh nhân rối loạn lipid máu có LDL  $\geq$  4,9 mmol/l (190mg%). Những người có nguyên nhân thứ phát rối loạn lipid máu đã được loại trừ. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để điều trị Atorvastatin 20 mg hoặc Rosuvastatin 10 mg mỗi ngày. Mức độ lipid đã được kiểm tra lại sau 8 tuần. **Kết quả:** Rosuvastatin được sử dụng trong 46 bệnh nhân và Atorvastatin trong 43 bệnh nhân. Có một tuyệt đối và phần trăm giảm nhiều hơn ở mức LDL-C trong huyết thanh với Rosuvastatin so với Atorvastatin (2,9 so với 2,4 mmol/l; P = 0,003 và 57,6% so với 46,7%; P = 0,02), trong khi giảm ở tất cả các thành phần khác (cholesterol, HDL, triglyceride) tương đương. **Kết luận:** Rosuvastatin tác dụng làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh nhiều hơn và do đó nên được ưa thích hơn Atorvastatin.

**Từ khóa:** Rosuvastatin, Atorvastatin, rối loạn lipid máu.

## COMPARISON OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF ROSUVASTATIN AND ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

**Abstract Aim:** To compare lipid-lowering efficacy of rosuvastatin with atorvastatin.

**Methodology:** randomized controlled trial was carried out at An Giang central general hospital from april to october 2016 . Those with secondary causes of dyslipidemia were excluded. Blood samples for estimation of serum total cholesterol, triglycerides, HDL-C, and LDL-C were collected after a 12-hour fast. Patients were randomly allocated to receive either atorvastatin 20 mg HS or rosuvastatin 10 mg HS daily. Lipid levels were rechecked after eight weeks. **Results:** Atorvastatin was used in 43 patients and Rosuvastatin in 46. There was a greater absolute and percent reduction in serum LDL-C levels with Rosuvastatin as compared to Atorvastatin (2,9 versus 2,4 mmol/l; P = 0,003 and 57,4% versus 46,7%; P = 0,02). **Conclusion.**

*Rosuvastatin produces a greater reduction in serum LDL-C levels and should therefore be preferred to atorvastatin*

**Keywords:** Rosuvastatin, Atorvastatin, lipid-lowering, dyslipidemia

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Rối loạn lipid máu là một yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của các bệnh liên quan đến xơ vữa động mạch, trong đó có bệnh mạch vành và đột quy. Nhiều nghiên cứu ở Hoa Kỳ đã ghi nhận những người lớn có giá trị Cholesterol bất thường và tăng LDL-C [8]. Statins là điều trị đầu tay cho điều trị nồng độ lipid cao. Ngoài việc giảm mức độ lipid, statin làm giảm đáng kể biến cố mạch máu và tử vong do mọi nguyên nhân. Nó đã được chứng minh rằng statin có chất chống oxy hóa, tác dụng chống viêm và chống huyết khối [9]. Statin cải thiện rối loạn chức năng nội mô và làm giảm sự phát triển của xơ vữa động mạch mảng bám [9]. Tất cả các statin có hiệu quả và tác dụng phụ có khác nhau [1]. Bằng chứng từ các nước phương Tây cho rằng Rosuvastatin đạt được giảm nhiều hơn trong LDL-C so với các statin khác [2]. Tuy nhiên, dữ liệu đó từ quốc gia Châu Âu, còn dân số người châu Á có thể đáp ứng với statin có thể khác nhau [2]. Ở Việt Nam ít có báo cáo so sánh hiệu quả Rosuvastatin và Atorvastatin trong điều trị rối loạn lipid máu. Do đó chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: so sánh hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của Rosuvastatin với Atorvastatin tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm An Giang.

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:**

### **1. Đối tượng:**

#### **1.1. Các đối tượng nghiên cứu**

Những bệnh nhân  $\geq 40$  tuổi, được chẩn đoán rối loạn lipid máu đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa Khoa trung tâm An Giang tháng 4/2016-9/2016.

#### **1.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu**

- Bệnh  $\geq 40$  tuổi.
- Bệnh nhân rối loạn lipid máu và có LDL  $\geq 190\text{mg}\%$  (4,9 mmol/L).
- Bệnh nhân tuân thủ điều trị, đến khám và kiểm tra đúng hẹn.

#### **1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Rối loạn lipid máu thứ phát: suy giáp, hội chứng thận hư, do dùng glucocorticoid, dùng lợi tiểu liều cao kéo dài...

- Tăng men gan  $\geq 3$  lần giá trị bình thường.
- Suy thận nặng (độ lọc cầu thận  $< 30\text{ml/phut}$ )
- Tiền sử dị ứng với nhóm thuốc statin.
- Bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân đang có thai, đang cho con bú.
- Không tuân thủ điều trị.

## **2. Thiết kế nghiên cứu:**

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

## **3. Cỡ mẫu:**

Trong thời gian từ tháng 4 đến tháng 9 năm 2016, chúng tôi chọn được 89 bệnh nhân trong đó 46 bệnh nhân được điều trị Rosuvastatin, 43 bệnh nhân được điều trị Atorvastatin.

## **4. Tiến hành nghiên cứu:**

- Bệnh nhân được hỏi bộ câu hỏi soạn sẵn.
- Bệnh nhân được xét nghiệm bilan lipid máu tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang.
- Bệnh nhân có mã số lẻ thì điều trị Rosuvastatin  $10\text{mg} \times 1$  lần/ ngày  $\times 8$  tuần.
- Bệnh nhân có mã số chẵn điều trị Atorvastatin  $20\text{mg} \times 1$  lần/ ngày  $\times 8$  tuần.
- Đánh giá kết quả điều trị rối loạn lipid máu: các bệnh nhân được điều trị nói trên, sau khi đủ liệu trình điều trị 8 tuần được xét nghiệm bilan lipid máu kiểm tra lại để đánh giá các chỉ số Cholesterol, Triglycerid (TG), HDL, LDL so với ban đầu.
- Các triệu chứng đánh giá tác dụng phụ thuốc: nôn, đau cơ, chóng mặt, nhức đầu, dị ứng,...

## **5. Định nghĩa các biến:**

- Hút thuốc lá: được định nghĩa khi hút thuốc  $\geq 10$  điếu/ngày, liên tục 3 năm.
- Tăng huyết áp: khi huyết áp tâm thu  $\geq 140$  mmHg và hoặc huyết áp tâm trương  $\geq 90$  mmhg.
- Đái tháo đường: theo ADA 2015(hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ)[5]: khi + Đường huyết lúc đói  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $7\text{mmol/l}$ ). Hoặc

+ Đường huyết bất kỳ  $\geq 200$ mg/dl (11,1mmol). Hoặc

+ HbA1c  $\geq 6,5\%$ .

- Rối loạn lipid máu: theo hội Tim mạch Việt Nam [4]

Cholesterol  $\geq 5,17$  mmol/l ; Triglycerid  $\geq 1,7$  mmol/l; LDL  $\geq 3,4$  mmol/l,

HDL  $\leq 1$  mmol/l.

## 6. Phân tích thống kê:

- So sánh 2 nhóm trung bình dùng phép kiểm t-test.

- Các biến số định tính dùng phép kiểm Chi square.

- Đối với tất cả các phân tích, giá trị P  $< 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

- Phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 22.0.

## KẾT QUẢ

Trong nghiên cứu chúng tôi có 89 bệnh nhân tuân thủ điều trị và được phân bố như sau: nhóm 1 gồm 46 bệnh nhân được điều trị Rosuvastatin, nhóm 2 gồm 43 bệnh nhân được điều trị với Atorvastatin.

### 1. Đặc điểm chung bệnh nhân

Tuổi trung bình  $62 \pm 12$  tuổi, Bệnh nhân nhỏ nhất 40 tuổi, lớn nhất 82 tuổi, bệnh nhân nữ 66,3%, nam 33,7%, tỉ lệ nữ/nam là 1,97

**Bảng 3.1:** Đặt điểm chung bệnh nhân hai nhóm

Các biến	Rosuvastatin	Atorvastatin	P
Tuổi trung bình ( $\pm$ SD)	64,3 $\pm$ 12	61,2 $\pm$ 11	0,45
Giới tính	Nam	16 (53,3)	0,5
	Nữ	30(50,8%)	
Hút thuốc lá	4(8,8%)	3(6,9%)	0,45
BMI	23,4 $\pm$ 3,4	22,3 $\pm$ 2.2	0,08
Đái tháo đường	4(8,8%)	2(9,4%)	0,9
Tăng huyết áp	6(13,1%)	8(18,4%)	0,8
Tăng huyết áp+ Đái tháo đường	2(4,3%)	1(2,3%)	0,6
Thiếu máu cơ tim	1(2,17%)	1(2,3%)	0,7
Cholesterol toàn phần	7,4 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,7	0,57

Triglyceride	2,8±1,4	2,7±0,8	0,7
HDL-C	1,17±0,1	1,16±0,17	0,76
LDL-C	5,16±0,18	5,26±0,5	0,22

**Nhận xét:** Đặc điểm chung giữa 2 nhóm bệnh nhân tương đương nhau, không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

## 2. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu

**Bảng 3.1. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu Rosuvastatin**

Các thành phần lipid	Rosuvastatin		p
	Trước điều trị (mmol/L)	sau điều trị (mmol/L)	
Cholesterol	7,4 ± 0,6	4,3±0,9	<0,001
Triglyceride	2,8±1,4	1,78±1,07	<0,001
HDL	1,17±0,1	1,3 ±0,1	0,67
LDL	5,16±0,18	2,27±0,5	<0,001

**Nhận xét:** Hiệu quả hạ lipid máu bằng Rosuvastatin giảm đáng kể so với ban đầu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

**Bảng 3.2. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu Atorvastatin.**

Các thành phần lipid	Atorvastatin		p
	Trước điều trị (mmol/L)	sau điều trị (mmol/L)	
Cholesterol	7,5 ±0,7	4,7±1,2	<0,001
Triglycerides	2,7±0,8	1,83±1,02	<0,001
HDL	1,16±0,17	1,26 ±0,2	0,7
LDL	5,26±0,5	2,8±1	<0,001

**Nhận xét:** Hiệu quả hạ lipid máu bằng Atorvastatin giảm đáng kể so với ban đầu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.2: So sánh Rosuvastatin và Atorvastatin**

Các thành phần	Rosuvastatin	Atorvastatin	P
----------------	--------------	--------------	---

lipid	giảm tuyệt đối so với ban đầu (mmol/L)		
Cholesterol	3,1 (mmol/l)	2,8 (mmol/l)	0,052
TG	1,02 (mmol/l)	0,87 (mmol/l)	0,87
HDL-C	0,13 (mmol/l)	0,1 (mmol/l)	0,76
LDL-C	2,9 (mmol/l)	2,4 (mmol/l)	0,003

**Nhận xét:** Rosuvastatin tác dụng hạ LDL là 2,9 mmol/l cao hơn Atorvastatin là 2,4mmol/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong khi Rosuvastatin tác dụng hạ Cholesterol, TG, tăng HDL so với Atorvastatin tương đương nhau.

**Bảng 3.3: Giảm tỉ lệ phần trăm so với ban đầu.**

Hiệu quả	Rosuvastatin	Atorvastatin	P
Cholesterol	41,8%	37,3%	$p > 0,05$
Triglyceride	36,4%	32,2%	$p > 0,05$
HDL-C	11,1%	8,6%	$p > 0,05$
LDL-C	57,4%	46,7%	0,02

**Nhận xét:** Rosuvastatin tác dụng hạ LDL là 57,4% cao hơn Atorvastatin là 46,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

### 3. Tác dụng phụ thuốc:

**Bảng 3.3: Tác dụng phụ của hai phác đồ Rosuvastatin và Rosuvastatin**

Tác dụng phụ	Rosuvastatin n= 46	Atorvastatin n= 43	P
Buồn nôn	2 (4,3%)	1 (2,23%)	0,89
Đau cơ	2 (4,3%)	3 (6,5 )	0,78
Tăng men gan < 1,5 lần	1 (2,17)	1 (2,23% )	0,91

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về tác dụng phụ của 2 nhóm với  $p > 0,05$ . Hầu hết các tác dụng phụ này nhẹ, thoáng qua, không gây ảnh hưởng đến việc điều trị. Không ai trong số các bệnh nhân tham gia rút khỏi nghiên cứu do tác dụng phụ.

## BÀN LUẬN

Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ gần đây (năm 2013) đã ban hành hướng dẫn về điều trị rối loạn lipid máu để làm giảm nguy cơ tim mạch xơ vữa động mạch ở người lớn [8]. Cũng như theo hướng dẫn NCEP-ATP III trong điều trị rối loạn lipid [7].

LDL-C là thành phần lipid máu quan trọng nhất và cũng xác định LDL-C là mục tiêu điều trị của statin. Nhiều nghiên cứu cho thấy LDL-C là một yếu tố nguy cơ chính gây bệnh mạch vành [7], Nghiên cứu chúng tôi cho thấy rằng Rosuvastatin đã chứng minh được giảm mức LDL khoảng 57,4%. Hơn nữa Rosuvastatin tác dụng làm giảm LDL-C nhiều hơn so với Atorvastatin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Ưu điểm này của Rosuvastatin là phù hợp với nhiều các nghiên cứu khác được thực hiện đối với các quốc gia khác nhau trên thế giới. Đáng chú ý trong số này là nghiên cứu STELLAR đã thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện năm 2013 trên 2.431 bệnh nhân so sánh Rosuvastatin với Atorvastatin, Simvastatin và Pravastatin [2]. Trên một cỡ mẫu lớn, Rosuvastatin làm giảm mức độ LDL-C nhiều hơn so với các thuốc statin khác. Tương tự như vậy, tác giả Milionis và cộng sự. Đã chứng minh 10mg Rosuvastatin tác dụng hạ thấp LDL-C cao hơn so với 20 mg Atorvastatin ở bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát [6]. Tương tự, tác giả Wlodarczyk và cộng sự, trong một phân tích tổng hợp từ 25 nghiên cứu trên 20.000 bệnh nhân, đã cho thấy rằng Rosuvastatin có tác dụng hạ thấp LDL-L tốt hơn so với Atorvastatin [10].

Theo tác giả Betteridge DJ, Gibson JM, cho thấy rằng Rosuvastatin làm giảm mức độ LDL-c là 57,4%, trong khi đó Atorvastatin giảm LDL-c là 46,0% ( $p < 0,001$ ) [3], Một nghiên cứu khác ở Châu Á như tác giả Arshad A.R và cộng sự, năm 2014, nghiên cứu 129 bệnh nhân ở Pakistan, tác giả cho thấy rằng Rosuvastatin có tác dụng hạ thấp LDL tốt hơn Atorvastatin [1].

Tóm lại, từ những phân tích trên và nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng Rosuvastatin làm giảm LDL tốt hơn Atorvastatin sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Điều trị rối loạn lipid máu bằng nhóm thuốc statin là thuốc được lựa chọn hàng đầu trong đó có Rosuvastatin và Atorvastatin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi sau 8 tuần (2 tháng) điều trị cho thấy tác dụng phụ đau cơ, buồn nôn thoáng qua, tăng men gan nhẹ, Hầu hết các tác dụng phụ này nhẹ, thoáng qua, không gây ảnh hưởng đến việc điều trị.

Trong thời gian nghiên cứu, statin đều được dung nạp rất tốt bởi tất cả những người tham gia; không ai trong số họ đã rút lui vì bất kỳ tác dụng phụ nào.

## KẾT LUẬN:

Rosuvastatin tác dụng làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh nhiều hơn và do đó nên được ưu tiên hơn Atorvastatin.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arshad A.R, (2014), “Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin in Lipid-Lowering Efficacy and Safety in a High-Risk Pakistani Cohort: An Open-Label Randomized Trial” *J Lipids*. 2014; 2014: 875-907.
2. Barakat L., Jayyousi A., Bener A., Zuby B., Zirie M., (2013), “ Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin, atorvastatin and pravastatin among dyslipidemic diabetic patients. *ISRN Pharmacology*, 7 pages,pp. 1465-1479.
3. Betteridge D, Gibson J (2007). Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. *Diabet Med*, 24(5), 541-549.
4. Đặng Văn Phước và cộng sự (2008), “Chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu”, khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa, trang. 476-496.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al 2015, “ Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes”, *Diabetes Care*.,38(1),pp.140-149.
6. Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, et al. (2006), “ Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATOrvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study)” *Current Medical Research and Opinion*.;22(6), pp. 1123–1131.
7. National Cholesterol Education Program. Executive summary of the 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) *Journal of the American Medical Association*. 2001;285(19):2486–2497.
8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013
9. Studer M., Briel M., Leimenstoll B., Glass T.R., Bucher H.C.,(2005) “Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review”, *Archives of Internal Medicine*, 165(7), pp.725–730.
10. Włodarczyk J., Sullivan D., Smith M., (2008) “ Comparison of benefits and risks of rosuvastatin versus atorvastatin from a meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials”, *American Journal of Cardiology*.;102(12), pp. 1654–1662.