

Hiệu quả của Trimetazidine tác dụng kéo dài trong các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định: Kết quả từ nghiên cứu ODA

Maria G. Glezer . Vladimir A. Vygodin . đại diện nhóm các nhà nghiên cứu của ODA

Dịch thuật : THS.BS Trần Tuấn Việt – Phòng C2 – Viện tim mạch BV Bạch Mai

Hiệu đính: TS.BS. Trần Song Giang – Trưởng phòng C9 – Viện tim mạch BV Bạch Mai

TÓM TẮT

Giới thiệu: Trimetazidine (TMZ) đã được chứng minh là thuốc có hiệu quả trong điều trị cơn đau thắt ngực. Dạng viên thuốc TMZ 80mg uống 1 lần/ngày có thể kiểm soát triệu chứng tốt hơn và cải thiện sự tuân thủ thuốc.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu ODA (hiệu quả điều trị đau thắt ngực và khả năng dung nạp với Trimetazidine giải phóng chậm 80mg uống 1 lần/ ngày ở những bệnh nhân đau thắt ngực ổn định trên thực hành lâm sàng) là nghiên cứu quan sát, tiến cứu, đa trung tâm kéo dài trong 3 tháng. Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả của TMZ 80mg dùng 1 lần/ ngày ở những bệnh nhân đau thắt ngực ổn định có triệu chứng dai dẳng mặc dù đã được điều trị. Hai nhóm bệnh cảnh lâm sàng được so sánh: nhóm bệnh nhân bắt đầu điều trị với TMZ 80mg 1 lần/ngày (nhóm khởi đầu) và nhóm bệnh nhân trước đó đã được điều trị với TMZ 20mg 3 lần/ ngày hoặc TMZ 35mg 2 lần/ ngày và sau đó chuyển sang TMZ 80mg 1 lần/ ngày. Các tiêu chí được đánh giá bao gồm: số cơn đau thắt ngực, lượng thuốc Nitrat tác dụng nhanh được dùng, nhật kí các hoạt động hàng ngày của chính bệnh nhân, phân độ đau ngực theo hiệp hội Tim mạch học Canada (Canadian Cardiovascular Society -CCS) sự tuân thủ điều trị, hiệu quả tổng quát và khả năng dung nạp thuốc.

Kết quả: Số cơn đau ngực trong 1 tuần giảm có ý nghĩa ở cả nhóm khởi đầu (n=1841 bệnh nhân) từ $4,8 \pm 3,5$ lúc bắt đầu NC xuống còn $0,9 \pm 1,4$ sau 3 tháng (với $p < 0,001$) và nhóm chuyển thuốc (n = 1216 bệnh nhân) từ $4,4 \pm 1,3$ lúc bắt đầu NC xuống còn $0,9 \pm 1,3$ sau 3 tháng (với $p < 0,001$). Mức độ dùng thuốc Nitrat tác dụng nhanh cũng giảm đáng kể và cải thiện phân độ đau ngực theo hiệp hội Tim mạch học Canada (CCS) được quan sát thấy ở cả hai nhóm. Sự tuân thủ liệu pháp điều trị đau thắt ngực được cải thiện ở cả hai nhóm sau 3 tháng và 1 tháng. Hiệu quả nói chung của TMZ 80 mg 1 lần/ngày được đánh giá bởi các bác sĩ là "rất tốt" (với 68% ở nhóm bắt đầu, 70% ở nhóm chuyển đổi), "tốt" (với 31% ở nhóm bắt đầu, 29% ở nhóm chuyển đổi), "trung bình" (với 1% ở cả hai nhóm) hoặc " kém " (< 1%, ở cả hai nhóm). Khả năng dung nạp với TMZ 80 mg 1 lần/ ngày đã được đánh giá bởi các bác sĩ là " rất tốt " (75%), " tốt" (25%) hoặc " vừa phải " (< 1%) trong cả hai nhóm.

Kết luận: TMZ 80mg dùng 1 lần/ ngày cùng với các phương pháp điều trị đau thắt ngực khác có hiệu quả giảm các cơn đau thắt ngực và lượng tiêu thụ thuốc nitrat tác dụng nhanh, cải thiện hoạt động thể chất và sự tuân thủ thuốc ở cả nhóm bệnh nhân khởi đầu điều trị với TMZ và nhóm chuyển đổi chế độ liều từ 2 đến 3 lần/ ngày.

Đăng ký nghiên cứu: Mã định danh đăng ký ISRCTN, ISRCTN97780949.

Tài trợ: Servier.

Tóm lược: bản tóm tắt sơ lược có sẵn cho bài viết này

Từ khóa: Tim mạch học, nghiên cứu quan sát, bằng chứng thế giới thực, đau thắt ngực ổn định; Trimetazidine.

TÓM LƯỢC SƠ BỘ

Có đến hơn 100 triệu người trên toàn thế giới bị đau thắt ngực. Thuốc Trimetazidine được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị các cơn đau thắt ngực. Trong nghiên cứu này, 2 nhóm bệnh nhân được đưa ra phân tích. Một nhóm được bắt đầu điều trị ngay với Trimetazidine loại dùng 1 lần/ ngày. Nhóm bệnh nhân còn lại, trước đó đã được điều trị với loại Trimetazidine khác- phải uống hai đến ba lần một ngày- sau đó được chuyển sang uống loại 1 lần/ ngày. Ở cả 2 nhóm này, việc điều trị với chế độ liều mới làm giảm số cơn đau thắt ngực và nhu cầu dùng Nitroglycerin. Nó cũng cải thiện hoạt động thể lực của các bệnh nhân nghiên cứu. Hơn nữa, số bệnh nhân dùng đủ các thuốc điều trị đau thắt ngực cũng tăng lên. Dạng thuốc mới này có thể giúp người bệnh cải thiện triệu chứng đau thắt ngực và gia tăng sự tuân thủ thuốc trong quá trình theo dõi điều trị.

TỔNG QUAN

Đau thắt ngực là biểu hiện thường gặp của bệnh lý mạch vành và có thể có ảnh hưởng đáng kể tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [1] mặc dù hiện nay có sẵn nhiều phương pháp điều trị tuy nhiên không phải lúc nào cơn đau cũng được kiểm soát một cách tối ưu nhất [2-4].

Trimetazidine (TMZ) khác với các loại thuốc điều trị đau thắt ngực khác ở chỗ nó là thuốc tác động trực tiếp ở mức độ tế bào cơ tim [5]. Do đó bổ sung thêm thuốc TMZ là một trong các phương pháp giúp điều trị tối ưu đau thắt ngực. Hiệu quả điều trị cơn đau ngực ổn định của TMZ đơn trị liệu hoặc kết hợp thuốc đều đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng phân tích gộp [6].

TMZ hiện nay đã có sẵn dạng thuốc mới 80mg uống 1 lần / ngày. Nghiên cứu ODA (hiệu quả điều trị đau thắt ngực và khả năng dung nạp thuốc Trimetazidine giải phóng chậm 80mg dùng 1 lần/ ngày ở các bệnh nhân đau thắt ngực ổn định trong nghiên cứu thế giới thực-Once Daily in stable Angina patients) đánh giá trong đời thực hiệu quả và khả năng dung nạp thuốc TMZ 80mg với 1 lần/ ngày cũng như sự tuân thủ điều trị ở các bệnh nhân đau thắt ngực ổn định với triệu chứng dai dẳng mặc dù đã được dùng thuốc trước đó. Ở đây chúng tôi báo cáo thêm một phân tích của nghiên cứu ODA ở nhóm bệnh nhân khởi đầu điều trị với TMZ 80mg 1 lần/ ngày và ở trong nhóm bệnh nhân chuyển đổi liều sang TMZ 80mg 1 lần/ ngày từ điều trị trước đó với TMZ 20mg 3 lần/ ngày hoặc TMZ 35mg 2 lần/ ngày.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu ODA là một nghiên cứu quan sát tiến cứu đa trung tâm theo dõi trong 3 tháng tiến hành trên 3066 bệnh nhân đau ngực ổn định dai dẳng mặc dù đã được điều trị trước đó, được tiến hành tại Nga từ tháng 3/2017 đến tháng 6 /2017 trong bối cảnh lâm sàng thế giới thực. Phương pháp nghiên cứu và các kết quả chính của nghiên cứu này đã được báo cáo trước đây [7].

Những bệnh nhân được điều trị theo các khuyến cáo hiện hành về quản lý bệnh động mạch vành. Việc lựa chọn các bệnh nhân vào nghiên cứu này do các bác sĩ toàn quyền quyết định liên quan đến ý nghĩa của việc điều trị hoặc do chỉ định điều trị của thuốc TMZ 80 mg 1 lần/ ngày. Các tiêu chuẩn loại trừ đã được mô tả chi tiết trong nghiên cứu trước đây [7].

Với phân tích được trình bày ở đây, các bệnh nhân có sẵn đầy đủ thông tin về việc điều trị TMZ trước đó (n = 3057) được chia thành hai nhóm: (i) một nhóm bệnh nhân trước đó chưa được điều trị bằng TMZ và bắt đầu được điều trị với TMZ 80 mg uống 1 lần/ngày (nhóm khởi đầu) và (ii) một nhóm bệnh nhân trước đây đã được điều trị với liều TMZ 20 mg 3 lần/ ngày hoặc TMZ 35 mg 2 lần/ ngày, sau đó sẽ được chuyển sang điều trị với TMZ 80 mg 1 lần/ ngày (nhóm chuyển đổi). Trong tổng số 3066 bệnh nhân được lấy vào nghiên cứu ODA, 9 bệnh nhân bị loại trừ bởi vì không thể phân loại họ vào 1 trong 2 nhóm (nhóm khởi đầu hay nhóm chuyển đổi) do thiếu thông tin về việc sử dụng TMZ trước đó.

Dữ liệu được thu thập ở 3 lần thăm khám: lúc bắt đầu nghiên cứu, tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau đó. Ở mỗi lần tái khám của bệnh nhân, dữ liệu được thu thập gồm: số lần đau thắt ngực, nhu cầu sử dụng thuốc Nitrat tác dụng nhanh trong mỗi tuần trước khi đến khám, đánh giá mức độ đau ngực theo phân độ của Hội Tim mạch Canada (CCS), bệnh nhân tự đánh giá về hoạt động thể lực hàng ngày của họ và sự tuân thủ thuốc. Ở lần tái khám cuối cùng của nghiên cứu, các bác sỹ sẽ đánh giá chung về khả năng dung nạp thuốc và hiệu quả khi dùng TMZ 80mg uống 1 lần/ ngày (đánh giá ở các mức độ ‘rất tốt’, ‘tốt’, ‘trung bình’, ‘kém’).

Đối với việc tự đánh giá các hoạt động thể lực, bệnh nhân được phỏng vấn để đánh giá về mức độ cơn đau thắt ngực ảnh hưởng đến hoạt động thường ngày của họ dựa trên thang điểm từ 1 đến 10 (1- không bị hạn chế, 10- rất hạn chế). Câu trả lời được phân thành 5 loại: Không có hạn chế (0), hạn chế ít (1-2), hạn chế trung bình (3-4), hạn chế đáng kể (5-7), rất hạn chế/ hạn chế tuyệt đối (8-10).

Việc tuân thủ thuốc với biện pháp điều trị đau thắt ngực được đánh giá bằng việc sử dụng bảng câu hỏi sáu mục đã được sử dụng trước đây [8], mức độ tuân thủ được định nghĩa như sau: Tuân thủ tốt - bệnh nhân trả lời “KHÔNG” với tất cả các câu hỏi, tuân thủ trung bình bệnh nhân trả lời “CÓ” từ 1-2 câu hỏi, không tuân thủ ở bệnh nhân trả lời “CÓ” từ 3 câu hỏi trở lên. Như 1 phần của sự đánh giá tuân thủ thuốc, bệnh nhân được phỏng vấn về mức độ hài lòng của họ với điều trị TMZ dựa trên thang điểm 1 – không hài lòng, 10- rất hài lòng tại thời điểm sau một và ba tháng sau khi bắt đầu nghiên cứu.

ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Tất cả các can thiệp được dùng trong nghiên cứu liên quan đến quyền con người của người tham gia nghiên cứu tuân thủ tiêu chuẩn đạo đức của viện và / hoặc ủy ban nghiên cứu quốc gia với Tuyên bố Helsinki năm 1964 và các sửa đổi sau này hoặc có thể so với các tiêu chuẩn đạo đức khác. Tất cả những người tham gia vào trong nghiên cứu đều phải ký cam kết. Nghiên cứu này đã được chấp thuận bởi Ủy ban Đạo đức các trường Đại học, Matxcova.

PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Tiến hành phân tích số liệu thống kê bằng phần mềm SAS, bản 9.1. Bệnh nhân được phân tích nếu họ có dữ liệu hợp lệ từ tất cả các lần thăm khám. Tất cả các biến số được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp thống kê mô tả. Số lượng bệnh nhân, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị tối thiểu và tối đa hoặc tỷ lệ theo danh mục được xác định với mỗi biến số. Sự khác biệt về số lần cơn đau thắt ngực và trường hợp cần thiết phải sử dụng các thuốc đau thắt ngực được đánh giá bằng test Wilcoxon’s signrank. Một test có $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Sự dao động của các biến số được phân tích giữa các lần thăm khám (tức là đối với huyết áp, hiệu quả của phương pháp điều trị, v.v.) đã được nghiên cứu sử dụng cả kiểm định dấu-hàng Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test) và kiểm định ghép cặp t (Student’s paired t test)

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong phân tích nghiên cứu này, mẫu bệnh nhân trong nghiên cứu ODA [7] được chia thành 2 nhóm: nhóm khởi đầu bao gồm 1841 bệnh nhân được bắt đầu điều trị với TMZ 80mg 1 lần/ ngày và nhóm chuyển đổi bao gồm 1261 bệnh nhân trước đó đã được điều trị với TMZ 20mg 3 lần/ ngày (n=84 bệnh nhân) hoặc TMZ 35mg 2 lần/ ngày (n= 1132 bệnh nhân) và sau đó chuyển sang điều trị TMZ 80mg 1 lần/ ngày.

Đặc điểm về nhân khẩu học và đặc điểm ban đầu của bệnh nhân nghiên cứu được tổng hợp trong bảng 1. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau ngực mức độ II cao hơn ở nhóm khởi đầu so với nhóm chuyển đổi (57.6% với 52,3% trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân đau ngực mức độ III cao hơn ở nhóm chuyển đổi so với nhóm khởi đầu (30% với 26,0%). Liên quan đến với tiền sử bệnh, tỷ lệ cao hơn bệnh nhân trong nhóm chuyển đổi có nhồi máu cơ tim trước đó 32,8% so với 27,1% ở nhóm khởi đầu, can thiệp động mạch vành qua da/phẫu thuật bắc cầu chủ vành (39,1 so với 17,1% ở nhóm khởi đầu, và bệnh đái tháo đường (22,0 so với 19,7% ở nhóm khởi đầu). Bệnh nhân trong nhóm khởi đầu có huyết áp tâm thu nền trung bình cao hơn (142,0 ± 16,2 mmHg so với 139,9 ± 15,7 mmHg trong nhóm chuyển đổi). Các thuốc dùng ban đầu tương tự nhau ở cả hai nhóm, ngoại trừ statin (65,8% bệnh nhân trong nhóm khởi đầu so với 74.0% trong nhóm chuyển đổi).

Cải thiện đáng kể trong phân độ đau ngực theo CCS được quan sát thấy ở cả hai nhóm điều trị sau 1 tháng, và cải thiện nhiều hơn nữa được quan sát thấy sau 3 tháng (bảng 2).

Điều trị bằng TMZ 80 mg 1 lần/ ngày, cho dù ở nhóm khởi đầu hay nhóm chuyển đổi, dẫn đến giảm đáng kể tần số các cơn đau thắt ngực hàng tuần từ 4,8 ± 3,5 lúc ban đầu xuống 2,3 ± 2,5 sau 1 tháng (P < 0,001) và đến 0,9 ± 1,4 sau 3 tháng (P < 0,001) ở nhóm khởi đầu (Hình 1a), và từ 4,4 ± 1,3 lúc bắt đầu đến 2,2 ± 2,5 sau 1 tháng (P < 0,001) và đến 0,9 ± 1,3 sau 3 tháng (P < 0,001) ở nhóm chuyển đổi (Hình 1b), và không có sự khác biệt giữa các nhóm.

Nhu cầu sử dụng các thuốc nitrat tác dụng nhanh trung bình mỗi tuần giảm từ 4,5 ± 3,9 lúc ban đầu xuống 2,0 ± 2,6 sau 1 tháng (P < 0,001) và đến 0,7 ± 1,3 sau 3 tháng (P < 0,001) trong nhóm bắt đầu (Hình 1a), và từ 4,2 ± 3,7 tại thời điểm khởi đầu đến 1,9 ± 2,4 sau 1 tháng (P < 0,001) và đến 0,7 ± 1,3 sau 3 tháng (P < 0,001) trong nhóm chuyển đổi (Hình 1b) và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Hoạt động thể chất do bệnh nhân tự đánh giá được cải thiện ở cả hai nhóm (Hình 2), bằng chứng là sự gia tăng dần dần so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu đến sau 1 tháng và sau đó sau 3 tháng tỷ lệ những bệnh nhân báo cáo không có hạn chế hoạt động thể lực hoặc nhẹ giới hạn và giảm dần tỷ lệ bệnh nhân báo cáo có hạn chế đáng kể hoặc hạn chế tuyệt đối.

Tuân thủ điều trị đau thắt ngực được cải thiện đáng kể ở cả hai nhóm (Bảng 3). Trong nhóm khởi đầu, tuân thủ tốt được báo cáo bởi 54% bệnh nhân sau 3 tháng so với 25% khi bắt đầu nghiên cứu (p < 0,001) và so với 38% ở sau 1 tháng (p < 0,001). Trong nhóm chuyển đổi, 59% bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt được báo cáo ở sau 3 tháng so với 21% khi bắt đầu nghiên cứu (p < 0,001) và so với 38% sau 1 tháng (p < 0,001). Tỷ lệ bệnh nhân không tuân thủ thuốc giảm từ 34% khi bắt đầu nghiên cứu xuống 8% sau 1 tháng (p < 0,001) và tiếp tục giảm xuống 3% sau 3 tháng (p < 0,001 so với khi bắt đầu) trong nhóm khởi đầu. Tương tự, với nhóm chuyển đổi, tỷ lệ bệnh nhân không tuân thủ giảm từ 38% xuống 8% sau 1 tháng (p < 0,001) và đến 3% sau 3 tháng (p < 0,001 so với khi bắt đầu nghiên cứu).

Đánh giá tổng quát ở lần thăm khám cuối cùng, hiệu quả của TMZ 80 mg 1 lần/ ngày được các bác sĩ đánh giá là " rất tốt " (67,8% trong nhóm bắt đầu so với 69,8% trong chuyển đổi nhóm), " tốt " (30,7% trong nhóm bắt đầu so với 29,5% trong nhóm chuyển đổi), " trung bình"(1,1% nhóm bắt đầu so với 0,7% trong chuyển đổi nhóm) hoặc " tồi " (0,3% nhóm bắt đầu so với 0,1% trong nhóm chuyển đổi). Khả năng dung nạp tổng thể được các bác sĩ đánh giá là " rất tốt " (75,2% trong cả hai nhóm), " tốt " (24,7% trong nhóm bắt đầu so với 24,8% trong nhóm chuyển đổi) hoặc " trung bình "(0,1% trong nhóm bắt đầu và 0% trong nhóm chuyển đổi)

Bảng 1: Đặc điểm nhân khẩu học của 2 nhóm nghiên cứu

	Nhóm khởi đầu (n= 1841 bệnh nhân)	Nhóm chuyển đổi (n= 1216 bệnh nhân)
Nam giới , n%	897 (48,7%)	570 (46,9%)
Tuổi , Tuổi +/- SD	62.8 ± 7.5	62.9 ± 7.2
Tuổi > 65 , n%	838 (45.5%)	554 (45.6%)
Phân độ CCS, n%		
Độ 1	302 (16.4%)	215 (17.7%)
Độ 2	1060 (57.6%)	636 (52.3%)
Độ 3	479 (26.0%)	365 (30.0%)
Tiền sử bệnh lý, n%		
Tiền sử NMCT	499 (27.1%)	399 (32.8%)
PCI/ CABG	315 (17.1%)	476 (39.1%)
Tăng huyết áp	1602 (87.0%)	1005 (86.7%)
Đột quỵ	136 (7.4%)	111 (9.1%)
Đái tháo đường	362 (19.7%)	267 (22.0%)
Bệnh động mạch ngoại biên	259 (14.1%)	191 (15.7%)
Rung nhĩ	207 (11.2%)	143 (11.8%)
Hen, COPD	138 (7.5%)	86 (7.1%)
Thông số lâm sàng		
HATT, mmHg ± SD	142.0 ± 16.2	139.9 ± 15.7
HATTr, mmHg ± SD	85.3 ± 9.2	85.4 ± 10.8
Nhịp tim, chu kì/ phút ± SD	74.3 ± 9.3	74.6 ± 8.9
Điều trị thuốc, n%		

Statin	1212 (65.8%)	900 (74.0%)
Chẹn beta	1519 (82.5%)	1012 (83.2%)
Nitrat tác dụng kéo dài	780 (42.3%)	515 (42.3%)
Chẹn kênh Calci	517 (28.1%)	380 (31.2%)
ACEi	1031 (56%)	678 (55.8%)
ARB	421 (22.8%)	293 (24.1%)
Molsidomine	57 (3.1%)	42 (3.5%)
Nicorandil	40 (2.2%)	20 (1.6%)

ACEi Thuốc ức chế men chuyển, *ARB* thuốc chẹn thụ thể angiotensin, *CCS* Hiệp hội tim mạch Canada, *COPD* bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, *HATT* huyết áp tâm trương, *NMCT* nhồi máu cơ tim, *PCI / CABG* can thiệp mạch vành qua da / phẫu thuật bắc cầu chủ vành, *HATT* huyết áp tâm thu, *SD* độ lệch chuẩn

Bảng 2: Sự thay đổi trong phân độ CCS

Phân độ đau ngực theo CCS	Nhóm khởi đầu, n (%)			Nhóm chuyển đổi, n (%)		
	Khởi đầu NC	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Khởi đầu NC	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng
Độ I	302 (16.4%)	735 (40.0%)*	1256 (68.3%)*,#	215 (17.7%)	502 (41.3%)*	833 (68.6%)*,#
Độ II	1060 (57.6%)	877 (47.7%)*	486 (26.4%)*,#	636 (52.3%)	559 (46.0%)+	330 (27.2%)*,#
Độ III	479 (26.0%)	227 (12.3%)*	97 (5.3%)*,&	365 (30.0%)	154 (12.7%)*	51 (4.2%)*

Hiệp hội tim mạch Canada CCS

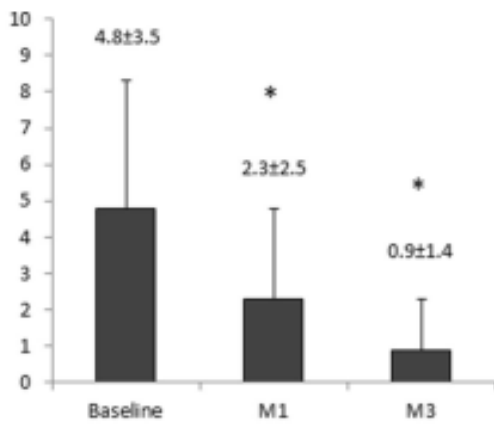
* $p < 0,001$ so với thời điểm bắt đầu NC.

+ $p < 0,05$ so với thời điểm bắt đầu NC.

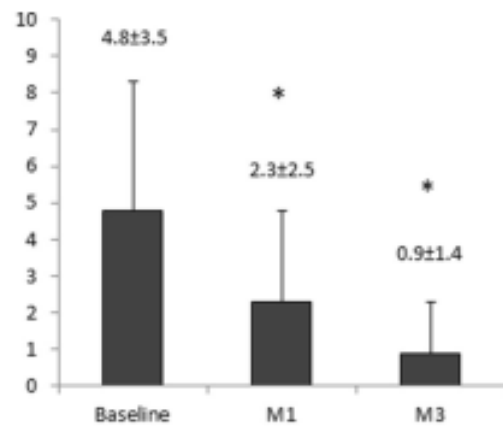
$p < 0,001$ so với thời điểm sau 1 tháng NC.

& $p < 0,05$ so với thời điểm sau 1 tháng NC.

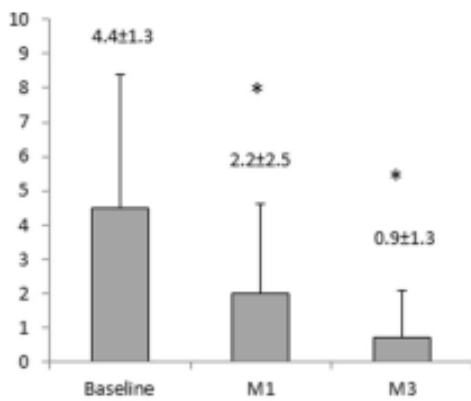
Hình số 1: Sự thay đổi ở số lần đau thắt ngực trung bình trong 1 tuần và số lượng thuốc nhóm nitrats tác dụng nhanh được dùng trung bình trong 1 tuần ở nhóm bắt đầu (A) và nhóm chuyển đổi (b). M1: sau 1 tháng NC, M3: Sau 3 tháng nghiên cứu. P < 0,001 so với thời điểm khởi đầu nghiên cứu. Giá trị được chỉ ra là Trung bình +/- độ lệch chuẩn.



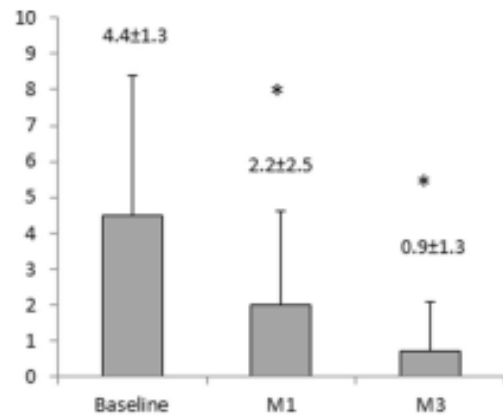
A. SỐ LẦN ĐAU THẮT NGỰC/ THÁNG



B. SỐ LẦN ĐAU THẮT NGỰC/ THÁNG

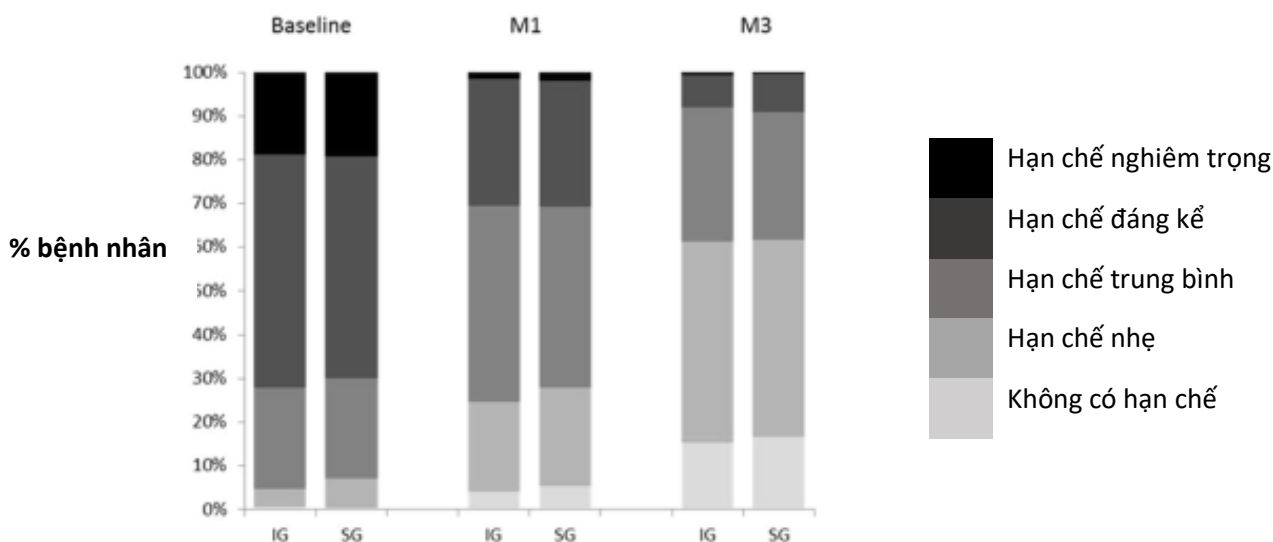


A. LƯỢNG THUỐC NITRATS ĐƯỢC DÙNG/ TUẦN



B. LƯỢNG THUỐC NITRATS ĐƯỢC DÙNG/ TUẦN

Hình 2: Hoạt động thể lực do bệnh nhân tự báo cáo.



M1: sau 1 tháng NC, M3: Sau 3 tháng nghiên cứu IG: nhóm khởi đầu SG: Nhóm chuyển đổi

Bảng 3: Sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân với các biện pháp điều trị đau thắt ngực

	Nhóm khởi đầu, n (%)			Nhóm chuyển đổi, n (%)		
	Khởi đầu NC	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Khởi đầu NC	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng
Tuân thủ tuyệt đối	467 (25.4%)	705 (38.3%)*	1003 (54.5%)*,#	260 (21.4%)	467 (38.4%)*	711 (58.6%)*,#
Tuân thủ trung bình	744 (40.4%)	993 (54.0%)*	781 (42.5%)#	494 (40.6%)	650 (53.5%)*	468 (38.6%)
Không tuân thủ	630 (34.2%)	142 (7.7%)*	55 (2.99%)*	462 (38.0%)	98 (8.1%)*	35 (2.9%)
Tổng	1841 (100%)	1841 (100%)	1839 (100%)	1216 (100%)	1215 (100%)	1214 (100%)

* p < 0,001 so với thời điểm bắt đầu NC.

p < 0,001 so với thời điểm sau 1 tháng NC

BÀN LUẬN

Trong bài báo cáo này, nhóm nghiên cứu đã xem xét ảnh hưởng của việc sử dụng TMZ 80 mg 1 lần/ ngày trong hai tình huống lâm sàng: bệnh nhân bắt đầu điều trị với TMZ 80 mg 1 lần/ ngày và bệnh nhân chuyển đổi chế độ liều sang TMZ 80 mg 1 lần/ ngày từ điều trị trước với TMZ 20 mg 3 lần/ ngày hoặc

TMZ 35 mg giải phóng chậm 2 lần/ ngày. Ở cả hai nhóm, chúng tôi đã quan sát thấy sự giảm đáng kể tần suất cơn đau thắt ngực và mức độ sử dụng thuốc nitrat tác dụng nhanh, cũng như sự cải thiện mức độ đau thắt ngực theo CCS và hoạt động thể lực của bệnh nhân. Các kết quả này phù hợp với những kết quả được báo cáo ở quần thể bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu ODA [7]. Điểm đáng lưu ý đó là tỷ lệ bệnh nhân đau ngực CCS độ I tăng lên bốn lần sau 3 tháng điều trị ở cả hai nhóm. Việc bệnh nhân chỉ còn đau ngực CCS độ I là rất quan trọng đối với chất lượng cuộc sống của họ, theo khuyến cáo thì đây cũng là một trong những mục tiêu chính khi điều trị đau thắt ngực [9].

Qua một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi pha III, TMZ 80 mg uống 1 lần/ ngày được chứng minh có mức độ an toàn tương tự với TMZ giải phóng chậm 35 mg uống 2 lần/ ngày [10] và được dung nạp tốt khi dùng thực tế [7].

Cơ chế hoạt động của TMZ khác với các loại thuốc chống đau thắt ngực khác. Đích tác dụng của thuốc trực tiếp lên tế bào cơ tim, tối ưu hóa trao đổi năng lượng trong tế bào đặc biệt trong điều kiện thiếu máu cục bộ [5], làm cho thuốc trở thành một liệu pháp chống đau thắt ngực có giá trị không phụ thuộc vào các loại thuốc nền khác [11]. Hiệu quả chống đau thắt ngực của TMZ đã được chỉ ra trong các nghiên cứu có đối chứng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định được điều trị bằng TMZ đơn trị liệu hoặc như một phần của phương pháp kết hợp thuốc [12–16]. Trong điều trị đơn trị liệu, hiệu quả chống đau thắt ngực của TMZ được chứng minh so với giả dược [12]. TMZ đã được chỉ ra là có hiệu quả tương tự như các nhóm thuốc khác trong điều trị đau thắt ngực, chẳng hạn như diltiazem hoặc propranolol [13, 14]. Trong một nghiên cứu phân tích gộp bao gồm 218 thử nghiệm với tổng số 19.028 bệnh nhân, TMZ cải thiện đáng kể khả năng dung nạp với hoạt động thể lực, tần suất các cơn đau thắt ngực hàng tuần và nhu cầu sử dụng thuốc nitrat tác dụng nhanh so với giả dược. Hiệu quả của TMZ có thể so sánh với hiệu quả của các thuốc không làm giảm nhịp tim khác trong điều trị chống đau thắt ngực [6]. Một điểm khác trong các nghiên cứu cũng cho thấy rằng việc tăng số lượng thuốc có tác động đến huyết động không làm tăng hiệu quả điều trị đau thắt ngực [15–18]. Ngược lại, nghiên cứu TACT cho thấy kết hợp TMZ với các thuốc có tác động huyết động (thuốc chẹn beta hoặc nitrat tác dụng kéo dài) cải thiện đáng kể các thông số trong nghiệm pháp gắng sức và triệu chứng đau thắt ngực [19]. Nghiên cứu TRIMPOL cũng chỉ ra rằng điều trị bằng metoprolol và trimetazidine cải thiện đáng kể kết quả của nghiệm pháp gắng sức và triệu chứng đau thắt ngực so với metoprolol và giả dược [20]. Cuối cùng, ở những bệnh nhân có triệu chứng đau thắt ngực sau gắng sức không kiểm soát được bằng propranolol, liệu pháp kết hợp trimetazidine mang lại hiệu quả chống đau thắt ngực tốt hơn so với khi kết hợp cùng isosorbide dinitrate [21]. Tất cả những dữ liệu trên đây cung cấp bằng chứng rằng TMZ là một loại thuốc hiệu quả trong điều trị và kiểm soát cơn đau thắt ngực. Kết quả của nghiên cứu này cung cấp thêm các bằng chứng về hiệu quả sử dụng thực tế của TMZ như khi bắt đầu TMZ 80 mg 1 lần/ ngày làm giảm tần suất các cơn đau thắt ngực đáng kể và nhu cầu sử dụng nitrat tác dụng nhanh, đồng thời cải thiện tình trạng lâm sàng được đánh giá bằng phân độ CCS và hoạt động thể lực.

Hơn nữa, sự cải thiện tuân thủ điều trị thuốc đã được chứng minh trong nghiên cứu này. Điều này được quan sát thấy khi bệnh nhân chuyển từ chế độ liều TMZ uống 2 lần/ ngày hoặc 3 lần/ ngày sang chế độ liều TMZ 1 lần/ ngày. Điểm tích cực này có thể được lý giải như 1 cách đơn giản hóa điều trị, như sự tuân thủ tỷ lệ nghịch với số lượng thuốc được uống mỗi ngày [22]. Tuy nhiên sự tuân thủ cũng được cải thiện ngay trong nhóm khởi trị, sự gia tăng tuân thủ điều trị có thể liên quan đến việc giảm các triệu chứng đau thắt ngực và sự cải thiện hoạt động hàng ngày được ghi nhận bởi bệnh nhân. Hơn nữa, chúng tôi không thể loại trừ việc tham gia nghiên cứu có thể có tác động tích cực lên việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả trên là phác đồ kết hợp thêm TMZ cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng một chiến lược điều trị có ích, liên quan đến một số yếu tố như: hiệu quả giảm đau thắt ngực, cải thiện tuân thủ điều trị và cải thiện về hoạt động thể lực hàng ngày được báo cáo bởi bệnh nhân

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này có một số hạn chế trong chính thiết kế nghiên cứu ban đầu (nghiên cứu nhàn mở, quan sát), điều này có thể dẫn đến sai số khi đánh giá quá cao hiệu quả điều trị. Một hạn chế khác là thiếu một nhóm chứng, có thể sai số kết quả nghiên cứu khi cách đánh giá quá cao hiệu quả điều trị. Thời gian theo dõi ngắn (3 tháng) với một bệnh lý mạn tính là một điểm hạn chế. Các nghiên cứu về sau nên được tiến hành để xác nhận những kết quả này sau một khoảng thời gian dài hơn. Các công cụ được sử dụng để kiểm tra hoạt động thể chất chưa được công nhận trước đây. Kết quả dựa trên tiền sử bệnh nhân và việc tự đánh giá tình trạng đau thắt ngực và hoạt động chức năng có thể là hạn chế. Tuy nhiên, điều này cho phép đánh giá mục tiêu chính của điều trị giảm đau thắt ngực đó là giảm các triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống.

KẾT LUẬN

Dựa trên phân tích hiện tại của một nghiên cứu tiến cứu quan sát kéo dài 3 tháng, TMZ 80 mg dùng 1 lần/ ngày, kết hợp với các phương pháp điều trị khác có hiệu quả làm giảm các cơn đau thắt ngực, nhu cầu sử dụng thuốc nitrat và cải thiện hoạt động thể lực hàng ngày, mức độ đau ngực theo CCS và sự tự báo cáo việc tuân thủ thuốc điều trị đau thắt ngực ở cả nhóm bệnh nhân bắt đầu điều trị TMZ và nhóm bệnh nhân chuyển đổi chế độ liều từ 2 lần/ ngày hoặc 3 lần/ ngày.

LỜI CẢM ƠN

Các tác giả xin trân trọng gửi lời cảm ơn đến nhóm nghiên cứu

Tài trợ: Tài trợ cho nghiên cứu này là do Servier, Moscow, Liên bang Nga cung cấp. Hỗ trợ biên tập và xử lý bài viết được hỗ trợ kinh phí bởi Servier, Pháp. Tất cả tác giả có toàn quyền truy cập vào tất cả dữ liệu trong nghiên cứu này và hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính trung thực và tính chính xác của việc phân tích dữ liệu.

Hỗ trợ viết bài và biên tập y khoa: Hỗ trợ viết bài và biên tập do Tiến sĩ Diana Toli (Servier) cung cấp và tài trợ của Servier, Pháp.

Quyền tác giả: Tất cả các tác giả có tên đều đáp ứng tiêu chí của Ủy ban Quốc tế về Người biên tập bài báo y học (ICMJE) cho quyền tác giả đối với bài báo này, chịu trách nhiệm về tính trung thực của nghiên cứu nói chung, và đồng ý phê duyệt cho xuất bản bản báo cáo này.

Danh sách người nghiên cứu: Danh sách đầy đủ các nhà nghiên cứu của ODA có sẵn trong tài liệu bổ sung.

Trình bày trước đây: Dữ liệu được báo cáo trong bản thảo này đã được xuất hiện trước đây trong poster tại hội nghị của Hiệp hội Tim mạch châu Âu (ESC) vào năm 2018.

Disclosures: Maria G. Glezer người hợp tác khoa học của nghiên cứu này đã nhận được danh hiệu cho bài giảng của Servier, Matxcova, Liên bang Nga.

Tuân thủ Nguyên tắc Đạo đức: Tất cả các can thiệp được thực hiện trong các nghiên cứu liên quan đến người tham gia đều phù hợp với các tiêu chuẩn đạo đức của viện và / hoặc ủy ban nghiên cứu quốc gia và với Tuyên bố Helsinki năm 1964 và những sửa đổi sau này hoặc các tiêu chuẩn đạo đức có thể so sánh. Tất cả những người tham gia cá nhân trong nghiên cứu đều đồng ý tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu này đã được sự chấp thuận của Ủy ban Đạo đức liên các trường đại học Mátxcova.

Dữ liệu: Toàn bộ dữ liệu trong và hoặc phân tích trong quá trình nghiên cứu hiện tại có sẵn từ tác giả dựa trên yêu cầu hợp lý.

Quyền truy cập: Bài báo này được phân phối theo các điều khoản của Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International Giấy phép (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), cho phép mọi hoạt động sử dụng, phân phối và tái sử dụng phi thương mại trong bất kỳ phương tiện, miễn là bạn cung cấp cho (các) tác giả gốc và nguồn, cung cấp một liên kết đến giấy phép Creative Commons và chỉ ra thay đổi đã được thực hiện.

THAM KHẢO

1. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:1493–501.
2. Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C, Tavella R, Spertus JA. The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices: the Coronary Artery Disease in General Practice (CADENCE) Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1491–9.
3. Kureshi F, Shafiq A, Arnold SV, et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *Clin Cardiol*. 2017;40:6–10.
4. Qintar M, Spertus JA, Gosch KL, et al. Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:208–14.
5. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:942–8.
6. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120:59–72.
7. Glezer MG, Vygodin VA; ODA investigators. Antianginal effectiveness and tolerability of trimetazidine modified release 80 mg once daily in stable angina patients in real-world practice. *Adv Ther*. 2018; 35:1368–1377.
8. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001; 94: 839–42 (Article in French).
9. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the

European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.

10. Pozdnyakov YM; study investigators. Clinical acceptability of trimetazidine modified-release 80 mg once daily versus trimetazidine modified-release 35 mg twice daily in stable angina pectoris. *Cardiol Ther*. 2018;7:61–70.

11. Glezer M; CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations results from the CHOICE-2 Study. *Adv Ther* 2018; 35:1103–1113.

12. Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency. A double-blind versus placebo study. *Presse Med*. 1986;15:1775–1778.

13. Koylan N, Bilge AK, Adalet K, Mercanoglu F, Buyukozturk K. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiol*. 2004;59: 644–650.

14. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37:279–288.

15. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996; 17:96-103.

16. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol*. 2000;23:763–70.

17. Madjlessi-Simon T, Fillette F, Mary-Krause M, Lechat P, Jaillon P. Effects of amlodipine on transient myocardial ischaemia in patients with a severe coronary condition treated with a beta-blocker. Amlor-Holter Study Investigators. *Eur Heart J*. 1995;16:1780–8.

18. Savonitto S, Ardissiono D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, Schjelderup-Mathiesen PM, Marraccini P, Wahlqvist I, Merlini PA, Rehnqvist N. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:311-6.

19. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy—the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther*. 2005;12:35–42.

20. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J.* 2001;22:2267–74.

21. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, Athanasiades D, Toutouzas P. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest.* 1997;13:8–14.

22. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296–310