**Hiệu quả và khả năng dung nạp của viên Trimetazidine 80mg**

**ngày 1 lần ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định chưa kiểm soát được sau liệu pháp điều trị với nền tảng Bisoprolol:**

**Nghiên cứu quan s**[**át**](http://orcid.org/0000-0001-8744-7144) **Modus Vivendi**

Yuri Lopatin, Parvoleta Petrova, đại diện nhóm các nhà nghiên cứu của Modus Vivendi

Người dịch: ThS. BS. CKII. Nguyễn Trung Hậu – Viện tim mạch quốc gia

Hiệu đính: TS. BS Phạm Trần Linh - Trưởng phòng C5 – Viện tim mạch quốc gia

ABSTRACT/ Tóm tắt nội dung

**Giới thiệu**: Nghiên cứu Vivendi được tiến hành trong các thực hành lâm sàng thường quy nhằm đánh giá hiệu quả của việc thêm Trimetazidine 80 mg ngày 1 lần (TMZ 80 OD) để điều trị bệnh nhân vẫn còn các triệu chứng dai dẳng mặc dù đã được điều trị nền chống đau ngực bao gồm thuốc bisoprolol với liều tối đa có thể dung nạp.

**Phương pháp:** đây là nghiên cứu quan sát tiến cứu đa trung tâm, nhãn mở không đối chứng. Nghiên cứu tuyển chọn các bệnh nhân ngoại trú đã được chẩn đoán xác định đau thắt ngực ổn định mà được bác sĩ kê đơn thêm TMZ 80 OD. Trước đó, tất cả các bệnh nhân này vẫn còn triệu chứng dù đã được điều trị thuốc chống đau ngực bao gồm cả bisoprolol liều tối đa dung nạp được. Nghiên cứu thu thập các số liệu về số cơn đau ngực, số lần phải dùng nitrate tác dụng ngắn, và các chỉ số về chất lượng cuộc sống (QoL) ở thời điểm ban đầu (V1), sau 1 tháng (V2) và sau 3 tháng (V3) điều trị. Hai phân tích dưới nhóm đánh giá hiệu quả ở những bệnh nhân mà liều bisoprolol được giữ ổn định suốt quá trình nghiên cứu, và ở những bệnh nhân mà liệu pháp điều trị nền chống đau ngực đã được biết rõ.

**Kết quả:** Tổng số 1939 bệnh nhân đã được tuyển chọn (57,2% nữ). Tuổi trung bình là 65,6 ± 8,8 năm; 73,8% có đau thắt ngực độ II và 26,2% độ III. Tại V1, trung bình của số cơn đau thắt ngực mỗi tuần là 6,2 ± 6,5 dù đã điều trị nền chống đau thắt ngực bao gồm Bisoprolol liều tối đa có thể dung nạp. Sau khi bổ sung thêm TMZ 80 OD, tần suất này giảm xuống còn 3,4 ± 4,2 cơn đau thắt ngực mỗi tuần ở V2, và 1,6 ± 2,6 ở V3 (P< 0,05 ở V2 và V3), với đồng thời giảm tần suất phải sử dụng nitrate tác dụng ngắn (P <0,05). Những cải thiện đáng kể về chất lượng cuộc sống QoL đã được quan sát thấy trong suốt quá trình nghiên cứu.

Phân tích dưới nhóm cho thấy rằng việc bổ sung TMZ 80 OD vào liệu pháp điều trị chống đau thắt ngực theo khuyến cáo có liên quan đến việc giảm đáng kể số cơn đau thắt ngực trung bình hàng tuần và tần suất phải sử dụng nitrate tác dụng ngắn và cải thiện QoL, bất kể đó là bệnh nhân chỉ được điều trị bằng bisoprolol liều tối đa dung nạp được và TMZ 80 OD, hoặc bisoprolol liều tối đa dung nạp được và TMZ 80 OD trên nền các thuốc chống đau thắt ngực khác. Khả năng dung nạp điều trị là rất tốt.

**K**ế**t lu**ậ**n**: Kết quả nghiên cứu ủng hộ việc bổ sung TMZ 80 OD thêm vào cùng với bisoprolol dù có hay không sử dụng các thuốc chống đau thắt ngực khác cho bệnh nhân được chẩn đoán đau thắt ngực ổn định có triệu chứng dai dẳng.

**Đăng ký thử nghiệm:** Nghiên cứu này đã được đăng ký hồi tố theo số ISRCTN29992579.

**Từ khoá:** Bisoprolol; ngày 1 lần (Once-daily); Cơn đau thắt ngực ổn định; triệu chứng dai dẳng; Trimetazidine

|  |
| --- |
|  |
| **Tại sao thực hiện nghiên cứu này?** |
| Mặc dù có nhiều lựa chọn thuốc có thể sử dụng, nhiều bệnh nhân vẫn phải tiếp tục chịu đựng các cơn đau thắt ngực. TMZ có một cơ chế hoạt động thông qua chuyển hoá và có thể giảm các triệu chứng đau thắt ngực ở các bệnh nhân mà các nhóm thuốc điều trị đau thắt ngực liên quan đến cơ chế huyết động là chưa đủ. |
| Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả và độ an toàn của liều TMZ ngày 1 lần (TMZ 80 OD) ở những bệnh nhân có các triệu chứng dai dẳng mặc dù đã được điều trị bằng các thuốc chống đau thắt ngực theo khuyến cáo bao gồm bisoprolol liều tối đa có thể dung nạp. |
| **Chúng ta đạt được gì từ nghiên cứu?** |
| Việc bổ sung TMZ 80 OD vào các thuốc chống đau thắt ngực bao gồm cả bisoprolol liều tối đa có thể dung nạp có liên quan đến việc giảm đáng kể số cơn đau thắt ngực trung bình hàng tuần và giảm tần số phải sử dụng nitrat tác dụng ngắn, cùng với những cải thiện về chất lượng cuộc sống, không phụ thuộc vào liệu pháp điều trị nền đang dùng.  |
| TMZ 80 OD có thể phối hợp an toàn với các liệu pháp điều trị đau thắt ngực đầu tay trên bệnh nhân đau thắt ngực dai dẳng. |

**Giới thiệu**

Theo ước tính, đau thắt ngực ảnh hưởng đến khoảng 71 triệu người trên toàn thế giới [1] và thường là dấu hiệu cảnh báo đầu tiên của hội chứng mạch vành mạn tính (CCS). Dữ liệu từ một khảo sát gần đây về bệnh nhân CCS được điều trị tại cơ sở chăm sóc sức khỏe ban đầu cho thấy rằng 21,2% bị đau thắt ngực ít nhất một lần mỗi tháng, với 12,5% bị đau thắt ngực hàng ngày hoặc hàng tuần [2].

Các triệu chứng đau thắt ngực dai dẳng có tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống về khía cạnh sức khỏe (QoL) bao gồm tình trạng sức khỏe kém nói chung, lo âu, trầm cảm và mất khả năng tự quản lý cuộc sống [3]. Đau thắt ngực dai dẳng thậm chí còn dẫn tới số năm sống tàn phế nhiều hơn so với nhồi máu cơ tim và suy tim[1, 4]. Ngoài các ảnh hưởng đến bản thân bệnh nhân đau thắt ngực, còn có gánh nặng kinh tế đi kèm [5, 6]. Điều này liên quan đến các chi phí trực tiếp dưới các hình thức như nhập viện, phẫu thuật, và thuốc men, cũng như chi phí gián tiếp do giới hạn khả năng làm việc bởi cơn đau thắt ngực hoặc do bởi thất nghiệp. Do đó việc chẩn đoán sớm và xử trí thích hợp bệnh nhân đau thắt ngực ổn định rất có ý nghĩa.

Việc điều trị cơn đau thắt ngực ổn định nhằm 2 mục tiêu lớn: đầu tiên, nhằm phòng ngừa những biến cố tim mạch nghiêm trọng như là nhồi máu cơ tim hoặc tử vong, và điều thứ hai, nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bằng cách giảm nhẹ triệu chứng gây ra bởi sự thiếu máu cục bộ [7].Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên cho thấy các thuốc chống đau ngực là tương đương về hiệu quả trong việc giảm nhẹ triệu chứng, [8] các khuyến cáo tiếp tục khuyến cáo việc sử dụng các thuốc chẹn beta và chẹn kênh calci là những nhóm thuốc đầu tay và phối hợp với việc kiểm soát các yếu tố nguy cơ và thay đổi lối sống [7]. Thuốc nitrate tác dụng kéo dài được xếp cao nhất ở nhóm thuốc hàng thứ hai, và các thuốc nhóm hàng thứ hai như nicorandil, ranolazine, ivabradine, và trimetazidine có mức độ khuyến cáo IIa khi các triệu chứng không được kiểm soát đầy đủ bởi nhóm thuốc đầu tay và nitrates [7]. Với việc liên tục giữ vững vị thế hàng đầu trong các khuyến cáo của nhóm chẹn beta, chúng vẫn là một trong những thuốc chống đau ngực sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng [9,10]. Dữ liệu thu thập từ nhiều nguồn quốc tế cho thấy rằng 2/3 (REACH) tới 3/4 (CLARIFY) số bệnh nhân CCS ổn định sử dụng chẹn beta đơn độc hoặc kết hợp [11, 12]. Trong số những thuốc chẹn beta, bisoprolol là thuốc được kê đơn nhiều nhất [11]. Tuy nhiên, một số lượng lớn nghiên cứu cho thấy rằng đau thắt ngực vẫn là một vấn đề cố hữu trong điều trị bằng các thuốc chống đau ngực đầu tay với cơ chế liên quan đến huyết động truyền thống [13-15]. Một số lượng đáng kể bệnh nhân có thể hưởng lợi ích từ việc điều trị với một nhóm thuốc có cơ chế chuyển hoá khác so với các nhóm thuốc trong liệu pháp chống đau ngực truyền thống.

Các thuốc đầu tay hiện tại giúp cải thiện cung cấp oxy cho tế bào cơ tim hoặc làm giảm nhu cầu thông qua các thay đổi huyết động [16]. Thuốc chẹn beta và chẹn kênh calci làm giảm tần số tim và khả năng co bóp của tế bào cơ tim, dẫn đến sự giảm nhu cầu tiêu thụ oxy của tế bào cơ tim. Thuốc chẹn kệnh calci cũng làm giãn mạch vành, do đó có thể làm tăng cung cấp oxy.

Trimetazidine (TMZ) là một thuốc chống đau thắt ngực không tác động lên huyết động, thay vào đó nó tối ưu hoá việc chuyển hoá năng lượng ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim cục bộ bằng việc tác động trực tiếp ở mức độ tế bào nhằm ngăn sự oxy hoá các acid béo tự do và do đó thay đổi phương thức chuyển hoá ở tế bào cơ tim sang thành oxy hoá glucose. Trong phương thức này, việc tận dụng nguồn oxy hạn chế được tối ưu hoá giúp đảm bảo tính toàn vẹn cũng như chức năng của tế bào cơ tim trong giai đoạn thiếu máu cục bộ [17]. Kết quả của cơ chế hoạt động này, TMZ có khả năng làm giảm triệu chứng đau thắt ngực trên nhóm bệnh nhân kháng với các nhóm ảnh hưởng trên huyết động và đã chứng minh được tính hiệu quả và an toàn trên số thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng có sử dụng đơn trị hoặc phối hợp với thuốc đầu tay điều trị đau thắt ngực [18-21]. Điều này cho thấy đây có thể là một liệu pháp bổ sung cho việc điều trị triệu chứng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định hoặc không được kiểm soát đầy đủ hoặc bất dung nạp với các liệu pháp điều trị đầu tay khác. Công thức 1 viên TMZ cho mỗi ngày gần đây đã chứng tỏ hiệu quả chống đau thắt ngực trong vòng 24 giờ [22,23]. Tính đến hiện tại, không có dữ liệu về hiệu quả và an toàn của công thức này trong việc kết hợp với bisoprolol, thuốc chẹn beta được kê đơn rộng rãi nhất để điều trị đau thắt ngực ổn định [24]. Mục tiêu của nghiên cứu Modus Vivendi nhằm bổ sung cho khoảng trống bằng chứng bằng việc đánh giá tác dụng của TMZ 80 mg OD trong nhóm bệnh nhân đau ngực dai dẳng mặc dù đã được điều trị với liều bisoprolol tối đa có thể dung nạp, cùng hoặc không cùng với các thuốc điều trị đau thắt ngực khác được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng hằng ngày

**Phương pháp tiến hành nghiên cứu**

Modus Vivendi là một nghiên cứu đa trung tâm, tiến cứu, quan sát, nhãn mở không đối chứng được thực hiện từ tháng 10 năm 2017 tới tháng 7 năm 2019 ở các cơ sở lâm sàng Nga. Các bác sĩ nội khoa và bác sĩ tim mạch thực hiện trên nhóm bệnh nhân ngoại trú trưởng thành [18 tuổi trở lên] với chẩn đoán xác định đau thắt ngực ổn định (xếp nhóm II- III theo phân loại của Hiệp hội tim mạch Canada) và được kê đơn thêm TMZ 80mg OD. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân đều đang có triệu chứng mặc dù đã được điều trị tối ưu theo khuyến cáo quản lý CCS [25]. Việc tối ưu hoá liệu pháp chống đau thắt ngực dựa theo quan điểm của từng bác sĩ, nhưng có bao gồm cả các thuốc dự phòng thứ cấp và cũng có ít nhất 1 thuốc kiểm soát triệu chứng. Chế độ điều trị phải bao gồm bisoprolol liều tối đa có thể dung nạp. Việc tuyển chọn người tham gia bị giới hạn ở những người dùng thuốc chẹn beta là bisoprolol vì 3 nguyên nhân sau: đầu tiên, bisoprolol là thuốc chẹn beta được kê đơn phổ biến nhất toàn cầu nói chung và có tỷ lệ kê đơn cao đột biến ở Nga, nơi mà thử nghiệm này được tiến hành [24]. Hai, cả bisoprolol và TMZ 80mg đều được uống 1 lần trong ngày. Trong thực hành lâm sàng thực tế, việc điều trị với 2 nhóm thuốc chống đau ngực uống 1 lần mỗi ngày có thể giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn so với việc phải uống nhóm thuốc chia 2 lần mỗi ngày. Và nguyên nhân thứ 3 đó là để nhằm thu dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả của viên TMZ 80 OD trong việc kết hợp với bisoprolol, hiện đang trong tình trạng thiếu hụt dữ liệu. Bệnh nhân cũng có thể dùng các nhóm thuốc chống đau ngực khác như chẹn kênh calci, nitrat tác dụng kéo dài và ivabradine. Các thuốc khuyến cáo hàng thứ 2, bao gồm ức chế men chuyển ACEi, ức chế thụ thể ARB, statins, thuốc chống kết tập tiểu cầu và chống đông cũng có thể được dùng và kê đơn theo quan điểm của mỗi bác sĩ.

Tiêu chí loại trừ bao gồm: đau thắt ngực phân nhóm IV hoặc đau thắt ngực không ổn định trong vòng 6 tháng trở lại, tiền sử có nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não trong vòng 3 tháng trở lại, tăng huyết áp không kiểm soát (HA từ 180/100mmHg trở lên) dù đang điều trị tăng huyết áp, đang sử dụng một thuốc chẹn beta khác ngoài bisoprolol, không có khả năng nhận thức về chương trình cũng như tuân thủ các khuyến cáo, phụ nữ có thai hoặc đang nuôi con bằng sữa mẹ, và bất cứ chống chỉ định nào của việc dùng thuốc TMZ 80mg.

Nghiên cứu được thực hiện với sự phù hợp về thực hành lâm sàng tốt và các tiêu chuẩn đạo đức xuất phát từ bản Tuyên ngôn Helsinki đã sửa đổi. Nghiên cứu cũng được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức và thực hiện bởi Trung tâm tim mạch khu vực Volvograd trước khi được tiến hành, đồng thời tất cả các bệnh nhân đã được kí giấy chứng nhận đồng thuận. Nghiên cứu được ghi số đăng kí ISRCTN29992579.

Các đối tượng tham gia sẽ được thăm khám 3 lần tại địa điểm thực hiện nghiên cứu: thời điểm lần đầu tiên (V1) khi bệnh nhân được kê uống TMZ 80mg OD, thời điểm tái khám sau 1 tháng (V2) và lần tái khám sau 3 tháng (V3). Tại mỗi lần thăm khám, các thông tin dưới đây sẽ được thu thập, bao gồm: số cơn đau thắt ngực, số lần dùng thuốc nitrat tác dụng ngắn (dựa trên nhật ký của bệnh nhân); bảng kiểm đánh giá chất lượng cuộc sống theo bộ câu hỏi (EQ-5D-3L 3 mức độ) [26,27] và thang điểm trực quan VAS, và đánh giá mức độ tuân thủ điều trị. Thông tin về các tác dụng phụ của thuốc được khai thác ở V2 và V3.

Bảng kiểm đánh giá EQ-5D-3L sẽ được đối tượng nghiên cứu tự đánh giá dựa trên 5 tiêu chí chính: khả năng vận động linh hoạt, khả năng tự chăm sóc bản thân, các hoạt động thường nhật (làm việc, học tập, các công việc nội trợ, các hoạt động sinh hoạt của gia đình, lúc rảnh rỗi), về cơn đau thắt ngực/sự khó chịu do đau, mức độ lo lắng/trầm cảm. Mỗi tiêu chí đánh giá sẽ có 3 mức điểm tùy theo mức độ trầm trọng của triệu chứng: không vấn đề gì (1 điểm), chút ít vấn đề (2 điểm) và cực kì khó chịu (3 điểm). Bảng đánh giá chất lượng cuộc sống còn có thang đo mức độ đau 100mm VAS với sự đánh giá theo quan điểm của bệnh nhân về sức khoẻ bản thân (với điểm 100 tương đương với hoàn toàn khoẻ mạnh). Sự tuân thủ điều trị cũng được đánh giá dựa trên bộ câu hỏi gồm 6 câu (bằng tiếng Nga) với đáp án Có - Không, ghi nhận sự tuân thủ tốt khi có 6 đáp án "không", mức độ tuân thủ trung bình khi có từ 1-2 đáp án "Có" và mức độ tuân thủ kém khi có từ 3 đáp án "có" trở lên.

Là một phần của nghiên cứu, 2 phân tích dưới nhóm sẽ được thực hiện nhằm mục đích cung cấp bức tranh rõ nét hơn về việc liệu hiệu quả điều trị có phải nhờ thuốc TMZ 80 OD hay là do hiệu quả của liệu pháp điều trị đau thắt ngực nền. Để đạt được điều này, ta sẽ lượng giá sự hiệu quả trong phân nhóm bệnh nhân sử dụng liều bisoprolol nền không đổi xuyên suốt nghiên cứu và phân nhóm bệnh nhân có liều bisoprolol ổn định cùng liệu pháp điều trị đau thắt ngực đã biết từ trước.

**Phân tích dữ liệu thống kê**

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Hệ thống phân tích thông kê (SAS) do SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.

Kiểm định tham số được sử dụng cho các biến cố phân phối chuẩn và kiểm định phi tham số cho các biến có phân phối không chuẩn. Các biến liên tục (định lượng) được trình bày bằng cách sử dụng thống kê mô tả bao gồm giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và khoảng tin cậy 95%. Các biến định tính hoặc phân loại được trình bày dưới dạng số tuyệt đối và tần suất xuất hiện tương đối của mỗi giá trị có thể có.

Khi phân tích sự khác biệt giữa các nhóm cho các biến khoảng thời gian, giá trị Student t-test được tính toán cho các mẫu độc lập bằng cách sử dụng các công thức tương ứng và theo ba sửa đổi khác nhau có tính đến phân phối thống kê của một biến cụ thể. Ý nghĩa của những thay đổi giữa các nhóm trong các biến như vậy trong suốt thời gian điều trị được đánh giá bằng t-criteria tương ứng cho các phép đo được ghép nối.

Trong trường hợp biến nhị phân, ý nghĩa của sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện yếu tố trong hai nhóm bệnh nhân được so sánh cũng được đánh giá bằng t-test của Student, nhưng với phép biến đổi Fisher’s arcsine. Để đánh giá tác động tổng hợp của các biến nhị phân khác nhau lên biến khoảng, phân tích phương sai (ANOVA) đã được sử dụng và ý nghĩa của các tác động được đánh giá bằng kiểm định chính xác của Fisher.

Mối quan hệ giữa xếp hạng và biến nhị phân được đánh giá bằng cách sử dụng bảng dự phòng và tầm quan trọng của các mối quan hệ đó được đánh giá trên cơ sở ba sửa đổi khác nhau của kiểm định Chi-square, kiểm định Pearson và kiểm định chính xác của Fisher

**Kết quả**

Tổng cộng có 250 bác sĩ đa khoa và bác sĩ tim mạch với 1939 bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu quan sát này. Nhân khẩu học và các đặc điểm lâm sàng cơ bản được thể hiện trong Bảng 1. Tuổi trung bình là 65,6 ± 8,8 tuổi. Có 829 nam (42,8%) và 1110 nữ (57,2%). Giá trị huyết áp tâm thu (HATT) trung bình và huyết áp tâm trương (HATTr) trung bình tại V1 tương ứng là 142,0 ± 14,9 mmHg và 84,5 ± 8,7 mmHg, và nhịp tim khi nghỉ ngơi là 75,1 ± 9,5 lần/phút (bpm). Đau thắt ngực độ II được chẩn đoán ở 73,8% bệnh nhân và độ III ở 26,2%. Thời gian trung bình của CCS là 7,8 ± 6,4 năm và thời gian trung bình của bệnh đau thắt ngực là 7,1 ± 6,1 năm. Tăng huyết áp hiện diện ở 93,2% bệnh nhân, 85,5% bị rối loạn lipid máu, 28,5% bị đái tháo đường týp 2, 23,3% hiện đang hút thuốc và 40,5% có tiền sử gia đình mắc CCS. Tiền sử nhồi máu cơ tim được báo cáo là 33,8%, can thiệp mạch vành qua da (PCI) là 20,4%, phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành (CABG) ở 18,2%, cả PCI và CABG ở 23,4%, và tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua ở 12,7%.

Ở V1, 45,8% bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn beta, 24,6% nitrat tác dụng kéo dài (LAN) và 44,9% nitrat tác dụng ngắn; tỷ lệ bệnh nhân được dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu và statin lần lượt là 86,7% và 86,4%. Các loại thuốc khác được kê trong quá trình nghiên cứu được minh họa trong Bảng 1.

Trong nghiên cứu quan sát này, vi phạm các tiêu chí loại trừ (ví dụ: nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng qua, huyết áp lớn hơn 180/100 mmHg mặc dù điều trị hạ huyết áp) đã được báo cáo ở 43 bệnh nhân, và kết quả là chỉ 1896 bệnh nhân (97,8% bệnh nhân được tuyển dụng) được đưa vào phân tích hiệu quả. Liều khởi đầu của bisoprolol ở 1896 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2

**Cơn đau thắt ngực và sử dụng thuốc nitrate tác dụng ngắn**

Tại thời điểm V1, số cơn đau thắt ngực trung bình mỗi tuần là 6,2 ± 6,5 mặc dù sử dụng liệu pháp bisoprolol liều tối đa có thể dung nạp và sử dụng các thuốc chống đau thắt ngực khác. Sau khi bổ sung TMZ 80 OD vào phác đồ điều trị, tỷ lệ này đã giảm xuống còn 3,4 ± 4,2 cơn mỗi tuần ở V2 và 1,6 ± 2,6 ở V3. Sự giảm này có ý nghĩa thống kê giữa V1 và V2 và V1 và V3 (P< 0,05) (Bảng 3). Tần suất phải sử dụng trung bình của nitrat tác dụng ngắn mỗi tuần phản ánh sự giảm các cơn đau thắt ngực và giảm từ 4,9 ± 5,9 ở V1 xuống 2,6 ± 3,8 ở V2 và 1,1 ± 2,2 ở V3 (Bảng 4). Mức giảm có ý nghĩa thống kê đối với V2 và V3 so với ban đầu (P< 0,05).

**Chất lượng cuộc sống**

Ở mức V1, chỉ có 2,6% bệnh nhân cho biết không có vấn đề gì trên cả năm tiêu chí của EQ-5D-3L. Ở thời điểm V2, tỷ lệ báo cáo không có vấn đề gì khi sử dụng EQ-5D-3L đã tăng lên 15,7% và ở V3, nó đã tăng lên 44,0%. Sự cải thiện trong cả năm tiêu chí của EQ-5D-3L có ý nghĩa thống kê giữa V1 và V3 (P < 0,05). Khi được phân tích với VAS, điểm QoL trung bình là 48,5 ở V1, 61,7 ở V2 và 75,7 ở V3. Sự cải thiện về điểm QoL được đo bằng VAS có ý nghĩa thống kê giữa V1 và V2, và giữa V2 và V3 (P < 0,05)

**Tuân thủ điều trị**

Tỷ lệ bệnh nhân ‘‘tuân thủ tốt’’ với liệu pháp chống đau thắt ngực tăng lên trong suốt quá trình nghiên cứu, từ 29,9% bệnh nhân ở V1, lên 41,7% ở V2 và 53,8% ở V3. Tỷ lệ bệnh nhân ''tuân thủ tốt hoặc trung bình'' tại V1, V2 và V3 lần lượt là 75,1%, 92,6% và 96,3%.

**Bảng 1** Đặc điểm chung của bệnh nhân được tuyển lựa tại V1

|  |  |
| --- | --- |
|  |  Số bệnh nhân (*n* = 1939) |
| Tuổi (giá trị trung bình ± SD, số năm) | 65.6 ± 8.8 |
| Giới tính, *n* (%) |  |
| Nam giới | 829 (42.8) |
| Nữ giới | 1110 (57.2) |
| Huyết áp tâm thu (trung bình ± ĐLC, mmHg) | 142.0 ± 14.9 |
| Huyết áp tâm trương (trung bình ± ĐLC, mmHg) | 84.5 ± 8.7 |
| Tần số tim (trung bình ± ĐLC, nhịp/phút) | 75.1 ± 9.5 |
| Chỉ số khối cơ thể (kg/m2) | 29.7 ± 4.7 |
| Phân độ đau thắt ngực theo hiệp hội tim mạch Canada, *n* (%) |  |
| II | 1431 (73.8) |
| III | 508 (26.2) |
| Thời gian đau thắt ngực mạn tính (trung bình ± ĐLC, năm) | 7.8 (6.4) |
| Thời gian đau thắt ngực (trung bình ± ĐLC, năm) | 7.1 (6.1) |
| Tăng huyết áp, *n* (%) | 1807 (93.2) |
| Rối loạn lipid máu, *n* (%) | 1658 (85.5) |
| Đái tháo đường type 2, *n* (%) | 553 (28.5) |
| Tiền sử gia đình có bệnh đau thắt ngực mạn tính, *n* (%) | 785 (40.5) |
| Đang hút thuốc, *n* (%) | 452 (23.3) |
| Tiền sử nhồi máu cơ tim, *n* (%) | 655 (33.8) |
| Tiền sử can thiệp động mạch vành qua da, *n* (%) | 396 (20.4) |
| Tiền sử phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, *n* (%) | 353 (18.2) |
| Tiền sử can thiệp ĐMV qua da và phẫu thuật bắc cầu chủ vành, *n* (%) | 454 (23.4) |
| Tiền sử đột quỵ/tai biến mạch não thoáng qua, *n* (%) | 246 (12.7) |
| Liệu pháp thuốc đang dùng, *n* (%) |  |
| Ức chế men chuyển | 1163 (60.0) |
| Ức chế thụ thể | 609 (31.4) |
| Chẹn kênh calci | 888 (45.8) |
| Lợi tiểu | 1061 (54.7) |
| Ivabradine | 126 (6.5) |
| Nitrate tác dụng ngắn | 871 (44.9) |
| Nitrate tác dụng kéo dài | 477 (24.6) |
| Chống kết tập tiểu cầu  | 1681 (86.7) |

**Bảng 2** Phân phối liều lượng bisoprolol lúc ban đầu ở 1896 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu mà không vi phạm tiêu chuẩn thu nhận

|  |  |
| --- | --- |
| Liều Bisoprolol (mg) tại thời điểm v1 (V1) | **Số lượng bệnh nhân** |
| 2.5 |  | 312 |
| 5 |  | 1080 |
| 10 |  | 339 |
| Liều khác |  | 165 |
| 1.25 |  | 26 |
| 1.75 |  | 15 |
| 3.75 |  | 21 |
| 6.0 |  | 19 |
| 6.25 |  | 8 |
| 7.5 |  | 76 |
| Tổng cộng |  | 1896 |

**Bảng 3** Các cơn đau thắt ngực mỗi tuần, ghi lại tại các thăm khám, ở những bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Lần khám | Trung bình – ĐLC | Trung bình thay đổi – ĐLC | *giá trị P* |
| Lần khám 1 (*n* = 1896) | 6.15 ± 6.51 |  |  |
| Lần khám 2 (*n* = 1896) | 3.40 ± 4.19 | -2.76 ± 3.75\* | \ 0.05 |
| Lần khám 3 (*n* = 1896) | 1.58 ± 2.63 | -4.57 ± 5.23 | \ 0.05 |
| \*Thay đổi từ lần khám 1 tới lần khám 2Thay đổi từ lần khám 1 tới lần khám 3 |  |  |

**Bảng 4** Số lần dùng nitroglycerin mỗi tuần, ghi lại tại lần tái khám trên bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Lần khám | Trung bình – ĐLC | Trung bình thay đổi – ĐLC | *giá trị P* |
| Lần khám 1 (*n* = 1896) | 4.86 ± 5.88 |  |  |
| Lần khám 2 (*n* = 1891) | 2.57 ± 3.83 | -2.31 ± 3.25\* | \ 0.05 |
| Lần khám 3 (*n* = 1895) | 1.08 ± 2.23 | -3.78 ± 4.76 | \ 0.05 |
| \* Thay đổi từ lần khám 1 tới lần khám 2Thay đổi từ lần khám 1 tới lần khám 3 |  |  |

**Phân tích dưới nhóm ở bệnh nhân sử dụng duy trì liều bisoprolol giữ nguyên xuyên suốt nghiên cứu**

Phân tích dưới nhóm tiến hành trên 1681 bệnh nhân được dùng TMZ 80 OD và duy trì cùng liều bisoprolol tối đa có thể dung nạp trong suốt nghiên cứu. Bao gồm 292/312 (93,6%) bệnh nhân vẫn dùng 2,5 mg, 1005/1080 (93,1%) bệnh nhân vẫn dùng 5 mg, 323/339 (95,3%) bệnh nhân vẫn dùng 10 mg và 61/165 (37,0%) bệnh nhân vẫn dùng liều bisoprolol ''khác''. Ở lần khám ban đầu V1, bệnh nhân dùng liều bisoprolol cao hơn cũng có số cơn đau thắt ngực hàng tuần nhiều nhất, đúng như dự đoán. Bất kể liều bisoprolol nền, bệnh nhân được điều trị bằng TMZ 80 OD đã giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê số cơn đau thắt ngực hàng tuần sau 1 tháng (lần khám V2), được duy trì ở lần khám V3 (sau 3 tháng) (Hình 1). Tần số phải dùng nitrate tác dụng ngắn hàng tuần (giá trị trung bình) phản ánh mô hình của các cơn đau thắt ngực hàng tuần, với tần suất sử dụng cao nhất ở những người có số cơn hàng tuần nhiều nhất. Giảm sử dụng nitrate cũng có ý nghĩa thống kê từ 1 tháng và được duy trì ở lần khám V3 (Hình 2). Giảm các triệu chứng đau thắt ngực có liên quan đến sự cải thiện đáng kể trong chất lượng cuộc sống được đo bằng cả EQ-5D-3L và VAS. Chúng được quan sát thấy ở tất cả các tiêu chí và trên tất cả các nhóm liều bisoprolol khác nhau (Hình 3 và 4)

**Hình 1** Mức giảm trung bình số cơn đau thắt ngực hàng tuần ở bệnh nhân nhận TMZ 80 OD và duy trì liều bisoprolol suốt nghiên cứu (n=1681)

**Hình 2** Mức giảm trung bình lượng SAN sử dụng hàng tuần ở bệnh nhân nhận TMZ 80 OD và duy trì liều bisoprolol suốt nghiên cứu (n=1681)

**Hình 3** Chỉ số chất lượng cuộc sống EQ5D-3L ở bệnh nhân nhận TMZ 80 OD và duy trì liều bisoprolol suốt nghiên cứu (n=1681)

**Hình 4** Chỉ số chất lượng cuộc sống VAS ở bệnh nhân nhận TMZ 80 OD và duy trì liều bisoprolol suốt nghiên cứu (n=1681)

**Phân tích dưới nhóm ở bệnh nhân điều trị đau thắt ngực duy trì cùng liều lượng Bisoprolol và nhận thêm TMZ 80 OD trong suốt nghiên cứu**

Tổng số 1610 bệnh nhân vẫn sử dụng cùng một liều bisoprolol tối đa có thể dung nạp và nhận TMZ OD 80 trong suốt nghiên cứu. Trong số 1610 bệnh nhân này, 680 bệnh nhân đang nhận đơn trị liệu bisoprolol và TMZ 80 OD, trong khi 930 bệnh nhân đang dùng bisoprolol cộng với thuốc điều trị đau thắt ngực khác (529 CCB, 187 LAN, và 214 kết hợp chẹn beta CCB và một thuốc nitrates tác dụng kéo dài LAN) và TMZ 80 OD. Sự giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê từ thời điểm V1 về số cơn đau thắt ngực hàng tuần và số lần uống nitrat tác dụng ngắn là rõ ràng ở cả V2 và V3 trong tất cả các nhóm (Hình 5 và 6). Tương tự như vậy, tất cả các nhóm đều cho thấy sự cải thiện về QoL trên tất cả năm tiêu chí của EQ-5D-3L ở cả hai lần tái khám tiếp theo. Các bệnh nhân cũng cho biết tình trạng sức khỏe của họ được cải thiện đáng kể trên thang điểm đánh giá VAS 100 điểm (Hình 7 và 8). Đối với tất cả các tiêu chí này, những cải thiện tương tự đã được quan sát cho dù bệnh nhân được điều trị bằng bisoprolol liều tối đa dung nạp và TMZ 80 OD đơn thuần, hoặc bisoprolol liều tối đa dung nạp và TMZ 80 OD cùng với liệu pháp chống đau thắt ngực nền.

**Hình 5** Mức giảm trung bình số cơn đau thắt ngực hàng tuần ở bệnh nhân nhận TMZ 80 OD suốt nghiên cứu và liều bisoprolol ổn định với liệu pháp điều trị chống đau thắt ngực (n=1610)

**Hình 6** Mức giảm trung bình lượng SAN sử dụng hàng tuần ở bệnh nhân nhận TMZ 80 OD suốt nghiên cứu và liều bisoprolol ổn định với liệu pháp điều trị chống đau thắt ngực (n=1610)

**Hình 7** Chỉ số chất lượng cuộc sống EQ-5D-5L ở bệnh nhân nhận TMZ 80 OD suốt nghiên cứu và liều bisoprolol ổn định với liệu pháp điều trị chống đau thắt ngực (n=1610)

**Hình 8** Chỉ số chất lượng cuộc sống VAS ở bệnh nhân nhận TMZ 80 OD suốt nghiên cứu và liều bisoprolol ổn định với liệu pháp điều trị chống đau thắt ngực (n=1610)

**Các thay đổi đối với liệu pháp chống đau thắt ngực nền**

Liệu pháp điều trị chống đau thắt ngực nền phụ thuộc vào quan điểm điều trị của bác sĩ lâm sàng và có thể bao gồm chẹn kênh calci CCB và/hoặc nitrate tác dụng kéo dài LAN ngoài bisoprolol liều tối đa có thể dung nạp và TMZ 80 OD. Trong số 930 bệnh nhân duy trì liều bisoprolol không đổi và đang dùng TMZ 80 OD trong suốt nghiên cứu, 529 cũng được điều trị nền với CCB, 187 với LAN và 214 với cả CCB và LAN (Bảng 5). Số bệnh nhân không thay đổi thuốc nền trong suốt nghiên cứu là 98% ở nhóm CCB và 85% ở nhóm LAN. Trong số những bệnh nhân được điều trị nền CCB và LAN, 85,5% bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu mà không cần thay đổi một trong hai loại thuốc, 94% hoàn thành nghiên cứu mà không có thay đổi thuốc CCB và 85,5% đã hoàn thành mà không có thay đổi thuốc LAN. Có một số rất ít trường hợp có sự thay thế liệu pháp LAN hoặc CCB. Không có bệnh nhân nào tăng liều CCB, hai bệnh nhân tăng liều LAN, và trong một số trường hợp, CCB hoặc LAN bị ngừng hoặc giảm liều.

**Tính an toàn và khả năng dung nạp**

Dữ liệu về tính an toàn được thu thập cho tất cả bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều TMZ 80 OD. Trong quá trình nghiên cứu không có trường hợp nào bị tụt huyết áp hoặc nhịp tim chậm. Hai trường hợp bệnh nhân có ghi nhận tác dụng phụ. Một trường hợp ngừng tuần hoàn xảy ra trong quá trình chụp mạch vành ở một bệnh nhân không uống TMZ 80 OD. Trường hợp thứ hai là đau tim. Mặc dù trường hợp thứ hai xảy ra ở một bệnh nhân dùng TMZ 80 OD, biến cố này không được coi là có liên quan đến điều trị.

**Thảo luận**

Ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực ổn định có triệu chứng, mặc dù đã điều trị bằng các liệu pháp chống đau thắt ngực theo khuyến cáo của CCS bao gồm cả bisoprolol liều tối đa có thể dung nạp, việc bổ sung TMZ 80 OD vào phác đồ điều trị làm giảm các cơn đau thắt ngực và số lần sử dụng nitrat tác dụng ngắn. Những phát hiện này cũng được quan sát thấy ở các phân nhóm bệnh nhân mà liệu pháp bisoprolol nền không thay đổi trong suốt nghiên cứu và ở những bệnh nhân đang dùng liều bisoprolol ổn định được điều trị bổ sung các thuốc chống đau ngực có cơ chế liên quan đến huyết động ở dạng CCB và/hoặc LAN. Giảm các triệu chứng lâm sàng khi sử dụng TMZ 80 OD cũng có liên quan đến sự cải thiện về QoL được đo trên hai thang điểm khác nhau có thể đánh giá các thông số chức năng như khả năng vận động và khả năng tự chăm sóc, cũng như tình trạng sức khỏe tổng thể.

**Bảng 5** Thay đổi về các liệu pháp điều trị chống đau thắt ngực trong suốt quá trình nghiên cứu ở những bệnh nhân có liều bisoprolol ổn định phối hợp với TMZ 80 OD (n=930)

|  |  |
| --- | --- |
| Liệu pháp chống đau thắt ngực (n=930)  | Số lượng (%) bệnh nhân thay đổi liều của liệu pháp  |
| Bisoprolol + chẹn kênh calci (n=529 [100%])  |
| Không thay đổi chẹn kênh calci  | 518 (97.9)  |
| Thay đổi loại chẹn kênh calci  | 3 (0.6)  |
| Dừng chẹn kênh calci  | 4 (0.8)  |
| Giảm liều chẹn kênh calci  | 4 (0.8)  |
| Bisoprolol + nitrat tác dụng kéo dài (n=187 [100%])  |
| Không thay đổi nitrat tác dụng kéo dài  | 159 (85.0)  |
| Thay đổi loại nitrat tác dụng kéo dài  | 1 (0.5)  |
| Dừng nitrat tác dụng kéo dài  | 19 (10.2)  |
| Giảm liều nitrat tác dụng kéo dài  | 8 (4.3)  |
| Bisoprolol + chẹn kênh calci + nitrat tác dụng kéo dài (n=214 [1005]) |
| Không thay đổi chẹn kênh calci hay nitrat tác dụng kéo dài  | 183 (85.5)  |
| Không thay đổi chện kênh calci  | 202 (94.4)  |
| Không thay đổi nitrat tác dụng kéo dài  | 183 (85.5)  |
| Thay đổi loại chẹn kênh calci  | 1 (0.5)  |
| Thay đổi loại nitrat tác dụng kéo dài  | 2 (0.9)  |
| Dừng chẹn kênh calci  | 6 (2.8)  |
| Dừng nitrat tác dụng kéo dài  | 16 (7.5)  |
| Giảm liều chẹn kênh calci  | 5 (2.3)  |
| Giảm liều nitrat tác dụng kéo dài  | 11 (5.1)  |
| Tăng liều chẹn kênh calci  | 0 (0.0)  |
| Tăng liều nitrat tác dụng kéo dài  | 2 (0.9)  |

Có sự đồng thuận rằng nên sử dụng kết hợp các nhóm thuốc chống đau thắt ngực để điều trị các triệu chứng đau thắt ngực sau khi chỉ sử dụng một nhóm thuốc mà các triệu chứng vẫn tồn tại dai dẳng [7].Tuy nhiên, bất kể thuốc chẹn beta được sử dụng đơn lẻ hay kết hợp, dữ liệu hiện đại từ các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn như CLARIFY và REACH đã chỉ ra rằng một tỷ lệ lớn bệnh nhân đau thắt ngực ổn định tiếp tục bị thiếu máu cục bộ và đau thắt ngực [13, 15, 24, 28]. Dữ liệu từ thực hành lâm sàng tim mạch ngoại trú của Hoa Kỳ cho bệnh nhân được chẩn đoán CCS mãn tính đã chỉ ra rằng khoảng 1/4 bệnh nhân tiếp tục báo cáo các triệu chứng đau thắt ngực hàng tháng và 7,6% các triệu chứng hàng ngày hoặc hàng tuần, mặc dù hơn một nửa (56,3%) được điều trị bằng ít nhất hai nhóm thuốc chống đau thắt ngực [14]. Dữ liệu gần đây từ nghiên cứu CLARIFY cho thấy trong số hơn 32.000 người có CCS ổn định, 7212 người (22,1%) báo cáo có cơn đau thắt ngực. Trong số này, 54,8% vẫn còn triệu chứng đau thắt ngực sau 1 năm mặc dù đã được quản lý bằng ít nhất hai chiến lược chống đau thắt ngực bao gồm thuốc và tái thông mạch vành [15]. Nhiều bệnh nhân vẫn tiếp tục bị các cơn đau thắt ngực mặc dù đã được tái thông mạch vành [29–32]. Trong thử nghiệm ORBITA, 50,5% vẫn còn triệu chứng sau PCI mặc dù ở pha điều trị nội khoa tối ưu, phần lớn bệnh nhân được điều trị với ít nhất ba thuốc chống đau thắt ngực, chủ yếu là chẹn beta, CCB và LAN [32, 33]. Một lời giải thích cho những kết quả trên là căn nguyên của đau thắt ngực ổn định có triệu chứng gồm nhiều yếu tố. Nhiều cơ chế gây thiếu máu cục bộ có thể tồn tại ở cùng một bệnh nhân và những cơ chế này có thể thay đổi trong suốt thời gian sống của bệnh nhân [34, 35]. Khi các nhóm thuốc tác động lên huyết động không có hiệu quả, việc bổ sung thuốc với cơ chế hoạt động khác có thể chứng minh hiệu quả, thay vì việc phải bổ sung thêm một nhóm thuốc cũng tác động lên huyết động khác hoặc tăng liều lượng trong số những thuốc đã được kê. Bằng cách chuyển đổi sự chuyển hóa của tim từ các axit béo tự do sang glucose, TMZ là một phương pháp đầy hứa hẹn để điều trị bệnh nhân đau thắt ngực ổn định. Bằng cách tác động trực tiếp ở cấp độ tế bào ở vùng thiếu máu cục bộ, nó có khả năng tác dụng vượt qua các cơ chế liên quan đến huyết động và mạch máu (mạch máu lớn và /hoặc vi mạch) gây ra thiếu máu cơ tim cục bộ hay đau thắt ngực.

Trong thử nghiệm ATPCI, TMZ 35 mg x 2 lần /ngày không cho thấy sự vượt trội so với giả dược về tiêu chí tính dai dẳng hoặc tái phát của cơn đau thắt ngực dẫn đến việc chụp mạch vành hoặc tăng cường liệu pháp chống đau thắt ngực, mặc dù thử nghiệm đã bao gồm những bệnh nhân đã được tái thông mạch vành thành công không biến chứng với chẩn đoán đau thắt ngực ổn định hoặc đau thắt ngực không ổn định / nhồi máu cơ tim không ST chênh lên (NSTEMI), dù đau thắt ngực và thiếu máu cục bộ không phải là tiêu chí lựa chọn [36]. Thiếu máu cục bộ và đau thắt ngực cũng không được đánh giá lúc ban đầu, cũng như không bắt buộc đánh giá thiếu máu cục bộ trong quá trình theo dõi, và do đó thiết kế nghiên cứu không cho phép đánh giá khách quan về hiệu quả chống thiếu máu cục bộ và chống đau thắt ngực trên một quần thể bệnh nhân không có triệu chứng khi đưa vào nghiên cứu. Đáng lưu ý, trong thử nghiệm RIVER-PCI, ranolazine không làm giảm tỷ lệ tái thông mạch vành hoặc nhập viện do căn nguyên thiếu máu cục bộ mà không tái thông mạch, mặc dù thực tế là bệnh nhân tái thông mạch không hoàn toàn [37] và 85% phàn nàn về đau thắt ngực lúc ban đầu [38].

Trong nghiên cứu hiện tại, bệnh nhân có triệu chứng mặc dù được điều trị dựa trên bisoprolol liều dung nạp tối đa, mà ở phần lớn bệnh nhân đang dùng liều 5 mg. Thuốc chẹn beta thường bị hạn chế do các tác dụng phụ ở liều cao hơn, do đó làm giảm sự tuân thủ của bệnh nhân [39–41]. Dữ liệu từ nghiên cứu CLARIFY chứng minh rằng trong thực hành lâm sàng, liều lượng thuốc chẹn beta thường chỉ bằng 50% phạm vi liều cần thiết để chứng minh hiệu quả trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng [24]. Là một thuốc chẹn beta chọn lọc hơn ở tim, bisoprolol có liên quan đến hiệu quả và khả năng dung nạp vượt trội so với nhiều thuốc khác của nhóm này [42], nhưng các tác dụng phụ vẫn dẫn đến việc phải giới hạn liều lượng trên một số bệnh nhân.

Không giống như các thuốc thông thường, tác dụng chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của TMZ không liên quan đến những thay đổi trong các yếu tố huyết động quyết định mức tiêu thụ oxy của cơ tim, chẳng hạn như nhịp tim, huyết áp tâm thu hoặc lưu lượng máu cơ tim [43–45]. Hiệu quả của TMZ đã được đánh giá trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, cả dưới dạng đơn trị liệu và khi kết hợp với thuốc chẹn beta [19, 46, 47] và CCB [48]. Các nghiên cứu so sánh đã chỉ ra rằng hiệu quả của TMZ trong đau thắt ngực ổn định tương đương với nifedipine và propranolol, với tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn [43, 44], và hiệu quả gấp đôi so với LAN ở những bệnh nhân có triệu chứng mặc dù liệu pháp chẹn beta được dung nạp tối ưu [46]. Trong các hướng dẫn lâm sàng, thuốc chẹn beta hoặc CCB tiếp tục được khuyến cáo làm thuốc đầu tay [7], mặc dù không có sự so sánh trực tiếp giữa phương pháp điều trị lựa chọn đầu tay và lựa chọn thứ hai để chứng minh tính ưu việt của một nhóm thuốc này so với nhóm thuốc kia [49] . Hơn nữa, không có khuyến cáo nào được đưa ra cho sự kết hợp tối ưu của các loại thuốc. Tuy nhiên, do không có ảnh hưởng đến nhịp tim và huyết áp, TMZ đại diện cho lựa chọn lý tưởng để điều trị kết hợp sớm với các nhóm thuốc tác động lên huyết động thông thường.

Nghiên cứu này góp phần bổ sung vào cơ sở dữ liệu y văn ủng hộ việc sử dụng TMZ trong thực hành lâm sàng thường quy [50–52], và đặc biệt cho việc sử dụng liệu pháp một liều mỗi ngày [23]. Khi TMZ 80 OD được thêm vào điều trị ban đầu của bác sĩ, hiệu quả chống đau thắt ngực tương đương được quan sát thấy ở cả thời điểm 1 và 3 tháng, bất kể liệu pháp điều trị nền là đơn trị liệu chẹn beta hay kết hợp liệu pháp kép hoặc ba thuốc phối hợp, các chứng cứ ủng hộ đến từ các nghiên cứu quan sát từ trước trên cả liệu pháp TMZ 2 lần mỗi ngày [52] và TMZ 1 lần mỗi ngày [23].

Để xác định xem những kết quả từ nghiên cứu quan sát này là do thêm TMZ 80 OD hay là kết quả của những thay đổi trong thuốc chống đau thắt ngực nền của bệnh nhân, một loạt các phân tích dưới nhóm đã được thực hiện. Đầu tiên là đánh giá về hiệu quả chống đau thắt ngực ở một nhóm nhỏ bệnh nhân có liều thuốc chẹn beta không đổi trong suốt quá trình nghiên cứu. Cải thiện có ý nghĩa thống kê đối với các triệu chứng đau thắt ngực và QoL được quan sát thấy bất kể liều thuốc chẹn beta. Đánh giá thứ 2 là về hiệu quả của TMZ 80 OD ở những bệnh nhân có liều thuốc chẹn beta ổn định mà được bổ sung thuốc điều trị có cơ chế liên quan đến huyết động (CCB và/hoặc LAN). Khi TMZ được thêm vào phương pháp điều trị ban đầu của bác sĩ, những cải thiện tương đương đã được quan sát hấy bất kể liệu pháp điều trị nền là đơn trị liệu chẹn beta hay liệu pháp kép hoặc ba thuốc phối hợp. Trong suốt quá trình nghiên cứu, không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê nào về các thuốc điều trị đồng thời khác cũng như liều lượng của chúng. Do đó, những lợi ích quan sát được có khả năng cao là kết quả của việc đưa TMZ 80 OD vào phác đồ điều trị.

TMZ 80 OD được dung nạp tốt và không có quá nhiều lo ngại về tác dụng không mong muốn, bao gồm cả việc không có báo cáo về độc tính thần kinh do thuốc. Kết quả của thử nghiệm ATPCI (trimetazidine after percutaneous coronary intervention: trimetazidine sau can thiệp động mạch vành qua da) gần đây cho thấy việc sử dụng TMZ thường xuyên trong vài năm ở hơn 6000 bệnh nhân được điều trị nội khoa tối ưu sau khi PCI thành công cũng không liên quan đến bất kỳ lo ngại về tính an toàn có ý nghĩa thống kê nào, và có thể sánh được với phương pháp giả dược về mức độ an toàn [36].

TMZ 80 OD cũng đem lại lợi ích mà không có những thay đổi bất lợi về huyết động hay gia tăng tỷ lệ xuất hiện các tác dụng phụ khác. Ở chiều ngược lại, có một số hạn chế trong việc sử dụng thuốc điều trị đau thắt ngực đầu tay tác động lên huyết động do tính đa yếu tố của căn nguyên gây ra đau thắt ngực. Việc sử dụng thuốc chẹn beta không chọn lọc có thể khiến tình trạng co thắt mạch vành ở một số bệnh nhân trầm trọng hơn, do các thụ thể beta vốn có tác động giãn mạch đã bị chẹn/ức chế , từ đó gây ra tình trạng co thắt mạch vành do các receptor alpha đối lập [53]. Do đó nên tránh sử dụng thuốc đối với những bệnh nhân bị đau thắt ngực Prinzmetal. LAN được cho là có thể gây rối loạn chức năng nội mô, thông qua cơ chế đó là sản xuất các loại sản phẩm oxy phản ứng [54,55], và làm cho bệnh vi mạch trầm trọng hơn [56]. Cả nitrat và CCB cũng có thể gây ra hiện tượng ăn cắp máu mạch vành, trong đó tình trạng giãn mạch do dược lý của thuốc ở các bàng hệ động mạch vành có thể tạo dòng shunt chuyển dòng máu từ vùng vốn đã thiếu máu cục bộ đến vùng lành, từ đó có nguy cơ khiến tình trạng thiếu máu cục bộ ngày càng trầm trọng thêm.

Cuối cùng, trong nghiên cứu hiện tại, chúng tôi đã quan sát thấy sự cải thiện về khả năng tuân thủ điều trị tổng thể và khả năng dung nạp tuyệt vời. Việc không tuân thủ điều trị, cho dù là do hệ quả của tác dụng phụ liên quan đến thuốc hay sự phức tạp của chế độ dùng thuốc là yếu tố góp phần gây ra tình trạng kiểm soát đau ngực không được tối ưu [58–60]. Có thể giả thuyết rằng những cải thiện về tình trạng lâm sàng của họ cùng với chế độ uống thuốc một lần mỗi ngày có thể đã thúc đẩy bệnh nhân tuân thủ thuốc, đặc biệt là với khả năng dung nạp vốn đã quá rõ ràng của Trimetazidine 80 OD.

**Những hạn chế trong nghiên cứu**

Nghiên cứu này không tránh khỏi những hạn chế vốn có của các nghiên cứu quan sát, bao gồm độ lệch mẫu và dữ liệu phản hồi không đầy đủ, cũng như khả năng không chính xác của hành vi tự báo cáo. Chẩn đoán xác định đau thắt ngực bằng điện tâm đồ (ECG), nghiệm pháp điện tâm đồ gắng sức hoặc kết hợp với chẩn đoán hình ảnh, hoặc chụp mạch vành không phải là yêu cầu bắt buộc của nghiên cứu này. Giải phẫu mạch vành cơ bản không được xác định, và các xét nghiệm để xác định khả năng gắng sức trước và sau khi uống TMZ 80 OD không được thực hiện. Bảng câu hỏi được sử dụng để đánh giá sự tuân thủ thuốc không được xác thực, và do đó kết quả cần được diễn giải một cách thận trọng. Là một nghiên cứu quan sát không có đối chứng, gây mù hoặc phân bổ điều trị ngẫu nhiên, nghiên cứu này không cố gắng đưa ra bất kỳ suy luận nhân quả nào về hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, việc hiểu rõ các đặc điểm của bệnh nhân có biểu hiện đau thắt ngực trong thực hành lâm sàng thường quy là rất quan trọng vì chăm sóc ban đầu thường chịu trách nhiệm cho việc điều trị liên tục ở hầu hết bệnh nhân CCS và là nơi đưa ra quyết định kê đơn.

Những phát hiện từ Modus Vivendi có ý nghĩa quan trọng đối với việc điều trị một loạt bệnh nhân đau thắt ngực ổn định trong thực hành lâm sàng, những người vẫn bị đau thắt ngực thường xuyên mặc dù đã được điều trị theo khuyến cáo.

**Kết luận**

Kết quả nghiên cứu Modus Vivendi ủng hộ việc bổ sung TMZ 80 OD vào liệu pháp đầu tay điều trị đau thắt ngực để làm giảm các triệu chứng đau thắt ngực và cải thiện chất lượng cuộc sống QoL. Có thể thấy rõ những cải thiện về triệu chứng đau thắt ngực và QoL cả khi TMZ 80 OD được thêm vào liệu pháp bisoprolol đơn độc với liều tối đa dung nạp được, và cả khi thêm nó vào chiến lược điều trị kép hoặc ba thuốc với bisoprolol kết hợp cùng các nhóm thuốc ảnh hưởng lên huyết động khác như CCB và LAN. Phát hiện của chúng tôi cho thấy rằng thuốc chẹn beta liều tối đa dung nạp được (bisoprolol) bổ sung thêm TMZ 80 OD có hiệu quả như bất kỳ sự kết hợp điều trị nào khác và có thể coi là phương pháp tiếp cận điều trị đầu tay tối ưu để kiểm soát cơn đau thắt ngực ổn định.