

## VAI TRÒ CỦA ROSUVASTATIN TRONG ĐIỀU TRỊ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Trần Hữu Dàng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Rosuvastatin- thuốc ức chế men HMG-CoA reductase, được dùng phổ biến hiện nay để điều trị rối loạn lipid máu, gần đây thuốc đã được công nhận ở Hoa Kỳ còn có tác dụng làm chậm quá trình xơ vữa thông qua tác dụng giảm LDL-C và Cholesterol toàn phần. Rosuvastatin có tác dụng cải thiện rối loạn lipid máu tốt hơn mọi loại thuốc statin khác, nhiều bệnh nhân dùng Rosuvastatin đạt được kết quả giảm LDL-C hơn các thuốc khác. Rosuvastatin làm chậm diễn biến xơ vữa động mạch cảnh ở những bệnh nhân bị xơ vữa được phát hiện qua cận lâm sàng, tăng cholesterol vừa, và nguy cơ bệnh tim mạch thấp trong thử nghiệm phòng ngừa ban đầu (METEOR). Những kết quả của METEOR cho thấy rosuvastatin có thể dùng sớm trong dự phòng ban đầu, tuy thuốc cần được tiếp tục thử nghiệm để có thêm thông tin. Tác dụng làm giảm mảng xơ vữa ghi nhận được với liều rosuvastatin 40mg/ngày trên những bệnh nhân đã bị thương tổn mạch vành trong thử nghiệm ASTEROID, gợi ý nên dùng thuốc giảm lipid mạnh ở những bệnh nhân phòng bệnh bước 2. Rosuvastatin được dung nạp tốt tương đương so với các statin khác.

Như vậy, rosuvastatin là một phương tiện điều trị giảm lipid quan trọng làm thoái lui mảng xơ vữa ở những bệnh nhân phòng bệnh bước 2, và có triển vọng làm chậm lại tiến trình xơ vữa ở những bệnh nhân dự phòng ban đầu.

**Từ khóa:** Rosuvastatin, xơ vữa động mạch.

### ABSTRACT

#### THE ROLE OF ROSUVASTATIN IN ATHEROSCLEROSIS TREATMENT

Tran Huu Dang<sup>1</sup>

The HMG-CoA reductase inhibitor (statin) rosuvastatin is widely available for use in the management of dyslipidemia, and was recently approved in the US to slow the progression of atherosclerosis as part of a strategy to lower low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) to target levels. Rosuvastatin has greater lipid-lowering efficacy than any of the other currently available statins, and significantly more patients receiving rosuvastatin than other statins achieve LDL-C goals. Rosuvastatin delayed the progression of carotid atherosclerosis in patients with subclinical carotid atherosclerosis, moderately elevated cholesterol levels, and a low risk of cardiovascular disease in a primary prevention trial (METEOR). The results of METEOR suggest a possible role for the earlier use of rosuvastatin in primary prevention, although more data are needed from trials examining the effects of the drug on cardiovascular endpoints. Significant regression of atherosclerosis was seen with rosuvastatin 40 mg/day in patients with established coronary heart disease (CHD) in the ASTEROID trial, supporting the use of intensive lipid

1. Trường Đại học Y Dược Huế

- Ngày nhận bài (received): 9/4/2016; Ngày phản biện (revised):  
- Ngày đăng bài (accepted): 25/4/2016  
- Người phản biện:  
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Hữu Dàng  
- Email: bsthdang@gmail.com; ĐT: 0913 465 427

## Vai trò của rosuvastatin trong điều trị xơ vữa động mạch

lowering in secondary prevention patients (although it should be noted that it has not yet been established that atherosclerotic regression translates into improved cardiovascular outcomes). Rosuvastatin is generally well tolerated, with a similar tolerability profile to that of other currently available statins.

Thus, rosuvastatin is an important lipid-lowering treatment option that has been shown to cause regression of atherosclerosis in secondary prevention patients, and has a potential future role in delaying atherosclerosis in primary prevention patients.

**Key words:** Rosuvastatin, atherosclerosis.

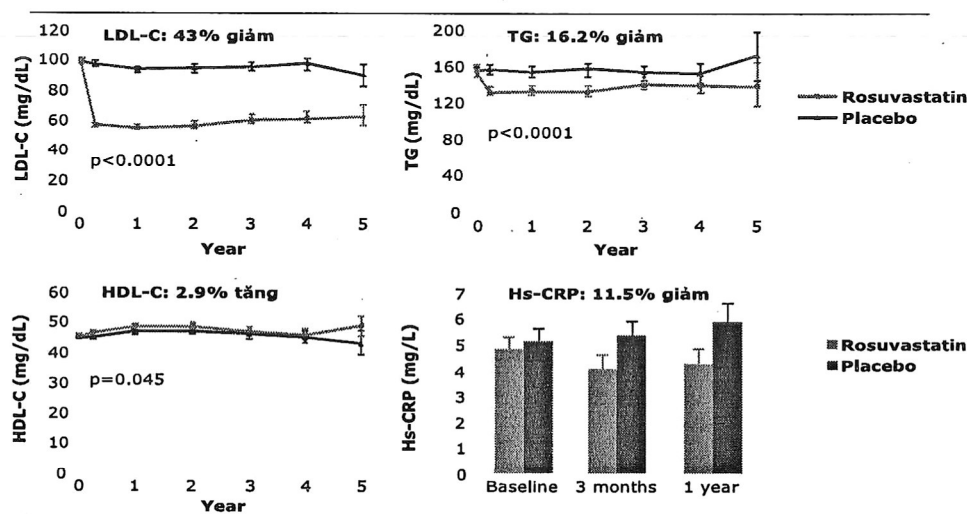
### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rosuvastatin tương đối hòa nước và có tính chọn lọc cao trên tế bào gan. Sự thu nạp rosuvastatin qua trung gian chất vận chuyển anion cơ học đặc thù ở gan OATP-C, in vitro, ái lực của rosuvastatin với OATP-C mạnh hơn pravastatin hoặc simvastatin [2].

Ở nhiều thử nghiệm lớn, rosuvastatin có tác dụng làm giảm LDL-C mạnh hơn nhiều so với simvastatin, pravastatin, hoặc atorvastatin ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu, kể cả những bệnh nhân có nguy cơ cao bệnh lý mạch vành như Hội chứng chuyển hóa, hoặc rối loạn lipid ở bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân người Mỹ gốc Phi, người Mỹ gốc Tây Ban Nha có nguy cơ bệnh lý mạch vành cao hoặc trung bình, và bệnh nhân Nam Á có nguy cơ bệnh mạch vành cao. Rosuvastatin làm giảm cholesterol toàn phần nhiều hơn so với tác dụng của simvastatin, pravastatin, hoặc atorvastatin, cũng như làm cải thiện HDL-C tốt hơn so với simvastatin, pravastatin, hoặc atorvastatin một cách có ý nghĩa ở hầu hết các nghiên cứu, ở một số nghiên cứu còn cho thấy hiệu quả hơn của rosuvastatin trên

tác dụng đối với triglyceride. Căn cứ trên chuẩn điều trị của NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), chuẩn của Châu Âu năm 2003, hoặc chuẩn về LDL-C của Châu Âu năm 1998 Rosuvastatin tỏ ra hiệu quả hơn trên số đông bệnh nhân với liều 10mg/ngày so với atorvastatin 10 mg/ngày, simvastatin 20 mg/day, hoặc pravastatin 40 mg/ngày. Hơn nữa những nghiên cứu thay đổi điều trị cho thấy chuẩn LDL-C của Châu Âu 1998 hoặc ATP III nói chung đạt được dễ dàng khi chuyển điều trị với rosuvastatin 10 hoặc 20mg/ngày so với duy trì atorvastatin, simvastatin, hoặc pravastatin.

Ngoài tác dụng làm giảm lipid máu, rosuvastatin còn có những tác dụng khác hữu ích hơn như tác dụng kháng viêm trên những bệnh nhân có rối loạn lipid máu hoặc bệnh lý mạch vành, thuốc làm giảm rõ hs-C-reactive protein, fibrinogen, các cytokine tiền viêm như TNF- $\alpha$ , interleukin-6, và interferon- $\gamma$ . Rosuvastatin cũng đã được chứng minh có tác dụng chống oxy hóa và một số tác dụng có lợi lên chức năng nội mạc mạch máu và tiểu cầu [4].



Hình 1: Thay đổi về lipid máu và hs- CRP

## II. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

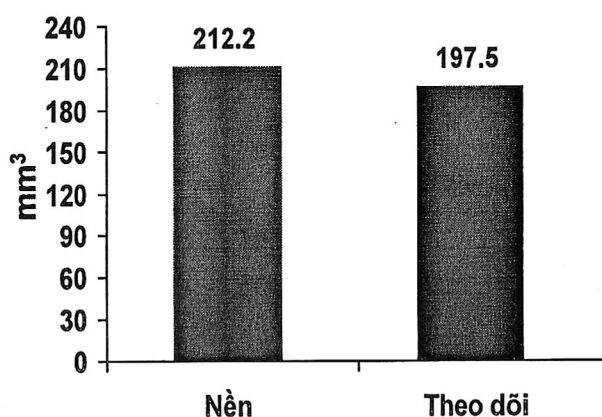
Kết quả từ ba nghiên cứu (METEOR, ORION, và ASTEROID), đánh giá hiệu quả của rosuvastatin trên xơ vữa.

METEOR là một thử nghiệm phòng bệnh ban đầu, được tiến hành qua 2 năm, đa trung tâm, có so sánh với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên. Chọn ngẫu nhiên 984 bệnh nhân ở lứa tuổi trung niên đã bị xơ vữa động mạch cảnh được phát hiện bằng cận lâm sàng, kèm tăng cholesterol trung bình và mức độ nguy cơ tim mạch còn thấp. Rosuvastatin 40mg/ngày được dùng, đã làm chậm diễn biến xơ vữa động mạch cảnh một cách có ý nghĩa. Độ dày lớp áo giữa giảm 0,0145mm/năm so với nhóm chứng. Một nghiên cứu trên 129 bệnh nhân điều trị rosuvastatin so với nhóm dùng giả dược kết quả cho thấy thay đổi có ý nghĩa lớp áo giữa của động mạch cảnh chung [1].

ORION là một thử nghiệm nhỏ (33 bệnh nhân), ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, thời gian 2 năm, thử nghiệm phòng bệnh ban đầu trên những đối tượng  $\geq 18$  tuổi với thương tổn mạch cảnh chưa có triệu chứng kèm tăng cholesterol vừa. Lúc đầu các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho dùng rosuvastatin liều thấp (5mg/ngày) hoặc liều cao (40mg/ngày đến 80mg/ngày) trong 2 năm, tuy

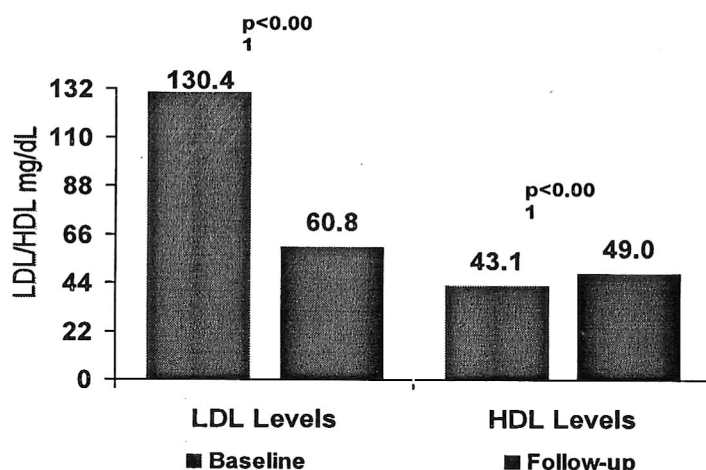
nhiên sau đó những trường hợp dùng 80mg/ngày được điều chỉnh còn 40mg/ngày. Nhóm dùng rosuvastatin 5 và 40mg/ngày thể tích vách động mạch cảnh không thay đổi có ý nghĩa. Tuy nhiên phần lõi hoại tử giàu lipid của mảng xơ vữa giảm có ý nghĩa đến 41,4% và mô sợi gia tăng có ý nghĩa đến 1,8% [2].

ASTEROID là một thử nghiệm không so sánh, đa trung tâm, thời gian 2 năm, thử nghiệm phòng ngừa bước hai. Thử nghiệm được sàng lọc từ 1.183 bệnh nhân, 507 bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi, tất cả đã được chỉ định lâm sàng chụp mạch vành, và đã có ít nhất một vị trí tắc mạch vành với mức độ hẹp  $> 20\%$  đường kính mới được chọn nghiên cứu, có 158 bệnh nhân được rút khỏi nghiên cứu do không đồng ý tham gia, do một số lý do khác hoặc do tác dụng ngoại ý. 349 bệnh nhân còn lại được dùng rosuvastatin 40mg/ngày. Bệnh nhân được đánh giá mảng xơ vữa bằng siêu âm nội mạch sau 2 năm. Kết quả cho thấy: Mảng xơ vữa giảm có ý nghĩa với liều rosuvastatin 40mg/ngày ở thử nghiệm ASTEROID. Có 63,6% bệnh nhân dùng rosuvastatin đã giảm mảng xơ vữa. Thể tích trung bình mảng xơ vữa giảm từ 212,2mm<sup>3</sup> lúc đầu xuống còn 197,5mm<sup>3</sup>, như thể trung bình đã giảm được 14,7mm<sup>3</sup> [5].

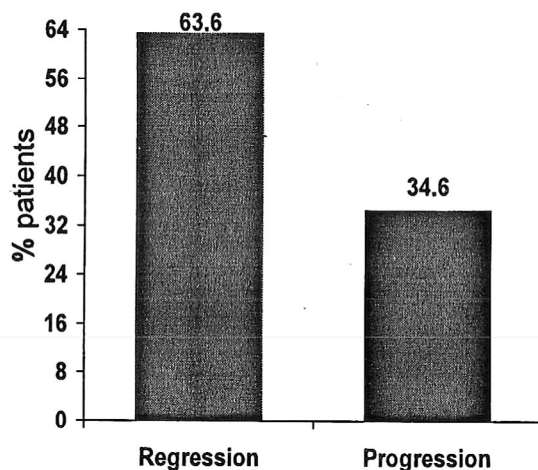


Hình 2: Thể tích mảng xơ vữa

## Vai trò của rosuvastatin trong điều trị xơ vữa động mạch



Hình 3. Thay đổi nồng độ LDL và HDL- C



Hình 4. Thay đổi thể tích mảng xơ vữa

Các ghi nhận khác qua thử nghiệm này cho thấy LDL-C trung bình ban đầu là 130,4mg/dL sau 2 năm đã giảm xuống còn 60,8mg/dL, HDL-C trung bình ban đầu là 43,1mg/dL tăng lên 49,0mg/dL sau 2 năm điều trị [3].

Ngoài các thử nghiệm trên đây, một thử nghiệm khác mang tên JUPITER do Paul M. Ridker (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts) thực hiện trên 17.802 người có bề ngoài khỏe mạnh với LDL-C < 130 mg/dL (3.4 mmol/L) nhưng hs-CRP  $\geq$  2,0 mg/L, điều trị với rosuvastatin qua 2 năm, kết quả cho thấy đã làm giảm tỷ lệ mới mắc của nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong do tim mạch 47%, và giảm tỷ lệ tử vong chung 20%.

### III. DUNG NẠP THUỐC

Phân tích kết quả từ nghiệm lâm sàng trên 16.876 bệnh nhân đã dùng rosuvastatin 5 – 40mg/ngày, có khoảng 2% bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn, thường gặp là đau cơ, đau đầu, viêm mũi hầu, đau khớp, buồn nôn, viêm đường hô hấp trên. ALT tăng (>3 lần trên mức bình thường qua ít nhất 2 lần định lượng) ghi nhận tỷ lệ 0,6%, 0,2%, 0,2%, và 0,4% trên những bệnh nhân dùng 5, 10, 20, và 40mg/ngày. ALT tăng thường chỉ tạm thời sẽ giảm hoặc trở về bình thường sau khi ngưng điều trị. Creatinekinase tăng ghi nhận tỷ lệ 0,4%, 0,2%, 0,3%, và 0,6% trên những bệnh nhân dùng 5, 10, 20, và 40mg/ngày. Triệu chứng đau cơ gặp

khoảng 3,5%, Protein niệu từ âm tính đến dương tính >2+ chỉ gặp khoảng <1% ở các bệnh nhân dùng rosuvastatin từ 5 – 20mg/ngày và 1,5% ở nhóm dùng 40mg/ngày [6].

Rosuvastatin 40 mg/ngày nói chung dung nạp tốt ở các thử nghiệm METEOR và ASTEROID. Triệu chứng thường gặp ở thử nghiệm METEOR là đau cơ (12,7% nhóm dùng thuốc so với 12,1% nhóm giả dược). Ở thử nghiệm ASTEROID các tác dụng không mong muốn thường gặp là đau cơ hoặc yếu cơ chiếm tỷ lệ 3,7% có khi phải ngưng điều trị. Không có trường hợp nào bị tiêu cơ. ALT tăng >3 lần qua 2 lần định lượng, creatinekinase tăng > 10 lần, protein niệu từ âm tính đến dương tính ≥2+ lần lượt ghi nhận với ≤0,6% ở nhóm rosuvastatin và ≤0,7%

ở nhóm giả dược trong thử nghiệm METEOR và ≤0,2% ở nhóm dùng rosuvastatin trong thử nghiệm ASTEROID [5]. Nhiều phân tích hồi cứu trên các nghiên cứu lớn cho thấy không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ phải nhập viện vì biểu hiện tiêu cơ, đau cơ, thay đổi chức năng thận, thay đổi chức năng gan trên các nhóm dùng rosuvastatin so với các statin khác.

#### IV. KẾT LUẬN

Như vậy, rosuvastatin là một phương tiện điều trị giảm lipid quan trọng làm thoái lui mảng xơ vữa ở những bệnh nhân phòng bệnh bước 2, và có triển vọng làm chậm lại tiến trình xơ vữa ở những bệnh nhân dự phòng ban đầu.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. AstraZeneca. Crestor® (rosuvastatin calcium): US prescribing information [online]. Available from URL: <http://rosuvastatininformation.com> [Accessed 2007 Nov 19].
2. AstraZeneca. First head to head study comparing Crestor™ and Lipitor® effects on the treatment of atherosclerosis [media release]. Available from URL: <http://www.astrazeneca.com> [Accessed 2008 Jan 24].
3. Davidson M, Ma P, Stein EA, et al. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002 Feb 1; 89 (3): 268-75.
4. Furman C, Copin C, Kandoussi M, et al. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability. *Atherosclerosis* 2004 May; 174 (1): 93-8.
5. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006 Apr 5; 295 (13): 1556-65.
6. Schuster H. The GALAXY program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007 Mar; 5 (2): 177-93.