

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA THUỐC ỨNG CHẾ KÊNH CANXI AMLODIPINE Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP BIẾN CHỨNG NHỒI MÁU NÃO BẰNG HUYẾT ÁP LƯU ĐỘNG 24 GIỜ

CAO THỨC SINH - ĐH Y Vinh
HUỖNH VĂN MINH - ĐH Y- Dược Huế
TRẦN VĂN HUY - BVĐK Khánh Hoà
PHAN THANH BÌNH - BVTW Huế

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá hiệu quả hạ huyết áp và khả năng dung nạp của Amlodipine ở bệnh nhân tăng huyết áp biến chứng nhồi máu não bằng kỹ thuật theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ.

Đối tượng và phương pháp: Phương pháp thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đơn, trên 33 bệnh nhân THA biến chứng nhồi máu não, 24 nam và 9 nữ, tuổi trung bình 60,3 ± 10,3, tất cả bệnh nhân được theo dõi HA lưu động 24 giờ trong tuần đầu, sau đó dùng Amlodipine 10 mg/ngày 4 tuần rồi đo HA lưu động lần 2. Chương trình đo 30 phút một lần vào thời gian ngày (từ 6am - 10pm) và 60 phút một lần vào ban đêm (10pm-6am).

Kết quả: Sau 4 tuần dùng Amlodipine, HA ở bệnh nhân THA có biến chứng nhồi máu não giảm có ý nghĩa ($p < 0,001$): 21 ± 19/12 ± 10 mmHg đối với TB HA 24 giờ; 20 ± 20/12 ± 11 mmHg đối với TB HA ngày và 21 ± 19/14 ± 12 mmHg đối với TB HA ban đêm. Tỷ lệ đáp ứng là 66,7% và tỷ lệ bình thường hoá là 78,8%. Tỷ lệ vọt HA sáng sớm và tỷ lệ quá tải HA giảm có ý nghĩa. Tỷ lệ BN có tác dụng phụ là 15,2%

Kết luận: Amlodipine làm giảm có ý nghĩa TB HA 24 giờ, ban ngày, ban đêm ở bệnh nhân THA có biến chứng nhồi máu não. Đánh giá hiệu quả hạ HA của thuốc bằng theo dõi HA lưu động 24 giờ đáng tin cậy và nhiều lợi ích hơn đo HA lâm sàng. Amlodipine có tác dụng kéo dài hơn 24 giờ làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ vọt HA sáng sớm và tỷ lệ quá tải HA. Khả năng dung nạp tương đối tốt không có bệnh nhân nào phải ngừng thuốc do tác dụng phụ.

Từ khóa: Amlodipine, tăng huyết áp, nhồi máu não.

SUMMARY

Aim: Evaluation the effects of blood pressure reduction and adverse effects of Amlodipine in hypertensive patients complicating ischemic stroke in acute phase by ABPMs technique.

Methods: Single Blind Randomized Clinical Trials on 33 hypertensive patients with complications of cerebral infarction were followed up 24-hour BP (ABPM) in the first week, then were used Amlodipine 10 mg/day for 4 weeks and then were took the second ABPM. The program measured every 30 minutes at a time day (6am 10pm) and 60 minutes at night (10pm-6am).

Results: After 4 weeks taking Amlodipine, BP in hypertensive patients with complications of cerebral infarction was significantly reduced ($p < 0.001$): 21 ±

19/12 ± 10 mmHg for 24 hours blood pressure, 20 ± 20/12 ± 11 mmHg for time day and 21 ± 19/14 ± 12 mmHg for night. The response rate was 66,7% and the normalized rate was 78,9%. The early morning surge BP ratio and overload ratio was significantly reduced. The rate of patients with adverse events was 15,2%.

Conclusion: Amlodipine significantly reduced 24-h BP, daytime, night in hypertensive patients with complications of cerebral infarction. Evaluation of the effects of the drug by ABPM is reliable and more benefits of clinical BP measurement. Amlodipine effect lasting 24 hours and significantly reduced the rate of early morning and BP overload rate. The tolerance of Amlodipine was quite good, nobody had to stop the drug because of adverse events.

Keywords: ABPM (ambulatory blood pressure monitoring), hypertension, Smoothness index morning surge, cerebral ischemic stroke, amlodipine, response rate, T/P ratio.

Keywords: Amlodipine.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Một trong những biến chứng chủ yếu của THA là gây ra nhồi máu não, bởi vậy việc kiểm soát huyết áp giúp nâng cao hiệu quả điều trị bệnh nhân nhồi máu não góp phần giảm tỷ lệ tử vong, tàn phế và tái phát nhằm giảm chi phí điều trị cho gia đình và xã hội.

Việc lựa chọn thuốc điều trị THA căn cứ vào từng bệnh nhân, trị số huyết áp, các bệnh kèm theo là cần thiết nhằm nâng cao hiệu quả điều trị. Thuốc ức chế kênh canxi như amlodipine, lercanidipine, nimodipine là một trong những nhóm thuốc được lựa chọn hàng đầu ở bệnh nhân tăng huyết áp đơn thuần và THA có biến chứng nhồi máu não.

Huyết áp thay đổi theo chu kỳ thời gian, trạng thái và hoạt động cơ thể trong ngày, bởi vậy trong thực hành theo dõi điều trị, đo huyết áp bằng huyết áp kế thuỷ ngân hay đồng hồ một hay 2 lần trong ngày không thể phản ánh trung thực huyết áp của bệnh nhân. Vì vậy, để đánh giá hiệu quả hạ áp của thuốc chống tăng huyết áp, phương pháp đo lưu động 24 giờ là một kỹ thuật nên được chỉ định. Với các lý do trên, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục đích: *Đánh giá hiệu quả hạ huyết áp và tác dụng phụ của thuốc ức chế kênh canxi Amlodipine ở bệnh nhân tăng huyết áp biến chứng nhồi máu não bằng kỹ thuật theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu:

33 bệnh nhân (BN), được chẩn đoán tăng huyết áp biến chứng nhồi máu não ở cả 3 giai đoạn, tuổi từ 40-90, 24 nam và 9 nữ, vòng cánh tay từ 25cm trở lên đủ to để mang bao quấn HA, nằm điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An và Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5/2009-4/2012.

Loại trừ: BN THA thứ phát do các bệnh khác, bệnh nhân hôn mê sâu và BN nhồi máu não sau 1 tuần, BN có cơn THA phải điều trị cấp cứu, BN có vòng cánh tay quá nhỏ < 25 cm và phù chi trên

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đơn tự chứng mở

2.2. Phương tiện nghiên cứu

Máy đo huyết áp lưu động 24 giờ nhãn hiệu Suntech Oscar 2 của Mỹ kèm theo phần mềm phân tích huyết áp AccuWinProv3.

Thuốc Amlodipine Basylate viên 5 mg của Pháp

2.3. Cách thức tiến hành:

- Đo HA lưu động 24 giờ

+ **Đo lần 1:** trước khi dùng thuốc: Bệnh nhân được đo HA 24 giờ bằng máy lưu động

(ABPM) trong tuần đầu (từ sau khi vào cho đến 6 ngày). Trước 1 ngày và trong ngày đo HA lưu động bệnh nhân không dùng thuốc hạ HA.

Sau khi đo lần 1, những BN có HA lâm sàng (HAPK) $\geq 180/105$ mmHg và TBHA 24h $\geq 130/80$ mmHg được dùng thuốc ngay. Những BN có HA lâm sàng $< 180/105$ mmHg và TB HA 24h $\leq 130/80$ mmHg thì sau 6 ngày tính từ lúc nhập viện mới dùng thuốc. Amlodipine liều 10mg (2 viên) uống 1 lần vào 7-8 giờ sáng.

+ **Đo lần 2:** Sau điều trị 4 tuần

- **Đo HA lâm sàng (hoặc HAPK):** Trị số HA do thầy thuốc trực tiếp đo 2 lần (tính trung bình) thời điểm trước và sau điều trị 4 tuần bằng máy lưu động làm căn cứ để xếp giai đoạn THA và để đánh giá kết quả điều trị bằng HA lâm sàng (hoặc HAPK). Giai đoạn THA được xếp theo WHO/ISH 2004 và Hội Tim mạch quốc gia Việt Nam 2008 [1].

- **Chương trình đo:** Đo liên tục 24 giờ, 30 phút 1 lần vào ban ngày, 60 phút một lần vào ban đêm để tránh cho BN mất ngủ và gây hiện tượng giả dipper. Thời gian khởi phát ban ngày từ 6 giờ 37ang (6am) và ban đêm từ 22 giờ (10pm).

- **Ngưỡng HA đo lưu động:** Được cài sẵn trong phần mềm theo Hội THA châu Âu (ESH): TBHA 24h $< 130/80$ mmHg; TB ban ngày $< 135/85$ mmHg, TB ban đêm $< 120/70$ mmHg [2]

- Tiêu chuẩn các biến số

+ Giảm HA ban đêm (dipper): TB HATT và TB HATTr ban đêm giảm $> 10\%$ so với ban ngày

+ Không giảm HA ban đêm (nondipper): TBHATT và TBHATTr giảm $\leq 10\%$. [2]

+ Vọt HA sáng sớm: HATT và HATTr tăng lên ít nhất 20/15mmHg tính từ HA thấp nhất trong quá

trình ngủ đến trung bình 2 giờ đầu tiên sau khi tỉnh giấc. [5], [6].

+ Đáp ứng điều trị:

* Dựa vào ABPM: Trung bình HA 24h giảm so với trước khi dùng thuốc $\# 15$ mmHg đối với HATT hoặc $\# 10$ mmHg đối với HATTr [4].

* Dựa vào HA PK: HA giảm so với trước khi dùng thuốc $\# 20$ mmHg đối với HATT và hoặc $\# 10$ mmHg với HATTr

+ Bình thường hoá HA:

* Dựa vào ABPM: TB HA 24 giờ $< 130/80$ hoặc TB ngày $< 135/85$ mmHg [2]

* Dựa vào HA PK: HATT và HATTr giảm xuống $< 140/90$ mmHg so với trước điều trị

+ Hiệu ứng áo choàng trắng: Chênh lệch giữa HA do thầy thuốc đo (HAPK) và ABPM trung bình ban ngày $\# 20$ mmHg đối với HATTT và hoặc ≥ 10 mmHg đối với HATTr [2]

+ Tỷ lệ đáy đỉnh: $T/P = \frac{\Delta \text{Trough}}{\Delta \text{Peak}}$

ΔP : Hiệu số HA trước-sau điều trị vào thời điểm HA hạ nhiều nhất sau 6 giờ tính từ thời điểm uống thuốc (7-8 giờ sáng);

ΔT : Hiệu số HA trước- sau điều trị vào thời điểm thuốc còn tác dụng nhưng hạ HA ít nhất (6-7 giờ sáng) [3]

+ Chỉ số êm dịu (Smoothness Index)

$SI = \frac{\text{Average} \Delta \text{HA } 24\text{h}}{\text{Average SD } 24\text{h}}$ [3]

Average SD 24h

- **Xử lý số liệu và phân tích thống kê:** Exel 2003, phần mềm SPSS và Epi Enfo 6.04.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Chung (n=33)	Nam (n= 24)	Nữ (n=9)
Giới	33	24 (72,7%)	9 (27,3%)
Tuổi TB	60,30 \pm 10,26	60,13 \pm 10,77	60,78 \pm 9,37
Chiều cao TB	160,76 \pm 5,75	163,71 \pm 3,32	152,89 \pm 2,15
Cân nặng TB	53,64 \pm 8,19	55,00 \pm 6,14	50,00 \pm 11,82
GD THA			
GD I	6 (18,2%)	6 (25,0%)	0 (0,0%)
GD II	17 (51,5%)	12 (50,0%)	5 (55,6%)
GD III	10 (30,3%)	6 (25,0%)	4 (44,4%)
HALSTB trước dùng thuốc (mmHg)			
HATT	167 \pm 22	164 \pm 21	175 \pm 24
HATTr	99 \pm 15	98 \pm 15	102 \pm 15
TS tìm TB	74 \pm 12	74 \pm 10	74 \pm 16

2. Hiệu quả điều trị của Amlodipine

2.1. Đánh giá hiệu quả giảm HA của Amlodipine bằng đo HA lâm sàng

2.1.1. Huyết áp lâm sàng trước và sau khi dùng thuốc

Bảng 2. HA lâm sàng trước và sau điều trị

Biến số	Trước điều trị			Sau điều trị			$\Delta \pm$ SD	p
	Chung	Nam	Nữ	Chung	Nam	Nữ		
HATT (mmHg)	167 \pm 22	164 \pm 21	175 \pm 24	146 \pm 22	146 \pm 15	145 \pm 36	21 \pm 6	$< 0,01$
HATTr (mmHg)	99 \pm 15	98 \pm 15	102 \pm 15	86 \pm 13	87 \pm 9	81 \pm 20	13 \pm 8	$< 0,01$

Huyết áp lâm sàng sau 4 tuần điều trị giảm 21/13 mmHg so với trước điều trị

2.1.2. Tỷ lệ đáp ứng và bình thường hoá HA:

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng và bình thường hóa HA lâm sàng

Biến số	n	%
Tỷ lệ đáp ứng điều trị	20	60,6
Tỷ lệ bình thường hoá HA	11	33,3

Tỷ lệ đáp ứng điều trị bằng đo HA lâm sàng tương đối cao

Bảng 4. Giai đoạn THA trước và sau điều trị

Biến số	Trước điều trị		Sau điều trị 4 tuần		p
	n	%	n	%	
HABT	0	0	11	33,3	
GD I	6	25,0	15	45,5	<0,05
GD II	12	50,0	5	15,2	<0,05
GD III	6	25,0	2	6,1	<0,05

Sau 4 tuần điều trị tỷ lệ BN chuyển GD và trở về bình thường tăng lên, tỷ lệ BN có HA GD II,III giảm có ý nghĩa

2.2. Đánh giá hiệu quả giảm HA của Amlodipine bằng máy lưu động

2.2.1. Hiệu quả giảm HA

Bảng 5. Huyết áp và TS tim trung bình trước và sau 4 tuần điều trị

Biến số	HA trước ĐT		HA sau điều trị 4 tuần		Giảm		P	
	TT ± SD	TTr ± SD	TT ± SD	TTr ± SD	TT	TTr	TT	TTr
	TB 24h	154 ±19	91 ±13	133 ±15	79 ±8	21±19	12 ±10	<0,001
TB ng	155 ±20	91 ±13	134 ±15	79 ±8	20 ±20	12±11	<0,001	<0,001
TBđ	151 ±19	89 ±13	129 ±15	75±7	21±19	14 ±12	<0,001	<0,001
TS tim	74 ±12		73 ±12		1		>0,05	

TB các loại HA đo bằng ABPM sau 4 tuần điều trị đều giảm có ý nghĩa. TS tim sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa

2.2.2. Đáp ứng điều trị, bình thường hóa và hiệu ứng áo choàng trắng

Bảng 6. Tỷ lệ đáp ứng, bình thường hóa và hiệu ứng áo choàng trắng

Biến số	n	%
Tỷ lệ đáp ứng điều trị	22	66,7
Tỷ lệ bình thường hoá HA	26	78,8
Tỷ lệ hiệu ứng áo choàng trắng	21	63,6

Tỷ lệ đáp ứng điều trị và bình thường hóa tương đối cao. Tỷ lệ có hiệu ứng áo choàng trắng tương đối cao chiếm gần 2/3 số BN.

2.2.3. Chỉ số êm dịu:

SI= Average ΔHA 24 giờ/SD (độ lệch chuẩn 24 giờ)

SI TT = 20,64/18,66 = 1,10

SI TTr = 12/17,08 = 0,7

2.2.4. Tỷ lệ đáy đỉnh T/P

T/P HATT = 17/21 = 0,81

T/P HATTTr = 12/15 = 0,8

2.2.5. Tỷ lệ có, không hạ HA ban đêm trước và sau khi dùng thuốc

Bảng 8. Tỷ lệ có, không hạ HA tim ban đêm

Biến số	Trước dùng thuốc		Sau dùng thuốc		p
	n	%	n	%	
Có hạ HA ban đêm	1	3,0	8	24,24	<0,05
Không hạ HA ban đêm	32	97,0	25	75,76	<0,05

Tỷ lệ có hạ HA ban đêm tăng lên và tỷ lệ không giảm HA ban đêm giảm có ý nghĩa so với trước điều trị

2.2.6. Tác dụng của Amlodipine với hiện tượng vọt HA sáng sớm

Bảng 9. Tỷ lệ vọt HA sáng sớm và đảo ngược HA

Biến số	Trước dùng thuốc		Sau dùng thuốc		p
	N	%	n	%	
Vọt HA sáng sớm	20	60,6	3	9,09	<0,01
Đảo ngược HA	10	30,30	7	21,21	>0,05

Sau điều trị tỷ lệ vọt HA sáng sớm giảm có ý nghĩa so với trước điều trị

2.2.7. Hiệu quả đối với hiện tượng quá tải HA

Bảng 10: Sự thay đổi tỷ lệ quá tải HA trước và sau điều trị

Biến số	Trước điều trị	Sau điều trị	Δ±SD	p
Quá tải TT ±%SD	78,1 ± 20,6	49,3 ± 30,1	28,8	<0,01
Quá tải TTr ± % SD	64,50 ± 24,3	37,3 ± 25,9	27,2	<0,01

Sau điều trị, tỷ lệ quá tải HA giảm có ý nghĩa so với trước khi điều trị

3. Tác dụng phụ của Amlodipine

Bảng 11. Tác dụng phụ của Amlodipine

Triệu chứng	n	Tỷ lệ
Phù mắt	3	9,1
Phù chi	2	6,1
Đau đầu	0	0
Tụt HA	0	0
Buồn nôn	0	0
Ngừng thuốc do tác dụng phụ	0	0
Tổng	5	15,2

BÀN LUẬN

1. Đánh giá hiệu quả điều trị của amlodipine bằng đo HA lâm sàng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được trình bày ở bảng 3.2; 3.3; 3.4. Sau 4 tuần dùng amlodipine 10mg/ngày HA ở BN nhồi máu não giảm từ 167 ± 22/99 ± 15 mmHg xuống còn 146 ± 22/86 ± 13mmHg nghĩa là giảm được so với trước khi dùng thuốc là 21±26/13±18 mmHg(p<0,001). Tỷ lệ đáp ứng điều trị là 60,6% và tỷ lệ bình thường hóa(HA<140/90 mmHg) là 33,3% ở BN THA biến chứng nhồi máu não. Amlodipine có tác dụng hạ HA ở cả những BN THA giai đoạn III.

Đánh giá hiệu quả của Amlodipine trên BN THA đã có một số tác giả nghiên cứu.

Nghiên cứu TOMHS (The Treatment of Mild Hypertension Study)[4] so sánh tác dụng hạ HA của 5 loại thuốc trên 902 BN THA nhẹ cho thấy, amlodipine làm giảm được 12,2 mmHg

Một nghiên cứu có kiểm soát giả dược(PRAISE: Prospective Randomized Amlodipine Survival

Evaluation)1996 trên 1153 Bn suy tim III, IV theo phân loại NYHA; EF < 30%, dùng digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển (điều trị chuẩn + amlodipine) đã cho thấy amlodipine không gây tăng nguy cơ tử vong hay phối hợp tử suất và bệnh suất ở những BN suy tim. Kết quả: không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (42% < VS 39%, p=0,31).

Nghiên cứu của Kim SA, Park S và cộng sự tại Hàn Quốc năm 2008 trên 147 BN THA tuổi từ 18-75 tăng HA nhẹ và vừa với HATTr đo ở tư thế ngồi từ 90-109, với tiêu chuẩn đáp ứng là HATTr < 90 mmHg hoặc giảm # 10 mmHg so với HA ban đầu. Sau 8 tuần điều trị amlodipine besylat 5 mg thấy HA giảm được 18,6 ±12,3 mmHg và tỷ lệ đáp ứng là 88%. [11]

Nghiên cứu của Kes S và cộng sự tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2003 trên 155 BN THA nhẹ và vừa, so sánh hiệu quả liều một lần mỗi ngày của nifedipine GITS (gastrointestinal therapeutic system) 30 mg và amlodipine 5 mg. Sau 12 tuần điều trị HATT giảm được 28,5 ± 11,9 mmHg đối với nifedipine và 28,2 ±11,2 mmHg đối với amlodipine; HATTr giảm được 16,4 ± 7,0 mmHg đối với nifedipine và 17,5 ± 6,9 mmHg đối với amlodipine. Tỷ lệ đáp ứng là 88,1% đối với nifedipine và 92,1% đối với amlodipine. Sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Ambrose O. Isah ở Nigeria trên 45 người da đen châu phi tuổi từ 29- 65 với liều amlodipine 10 mg và nifedipine 20 mg, sau 12 tuần điều trị tỷ lệ bình thường hoá là 75% đối với amlodipine và 72,2% đối với nifedipine [8].

2. Đánh giá hiệu quả hạ HA của Amlodipine bằng đo HA lưu động 24 giờ (ABPM)

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được trình bày ở bảng 3.5, 3.6, 3.7.

Sau 4 tuần điều trị bằng Amlodipine, TBHA 24 giờ giảm từ 154 ±19/91 ±13 mmHg xuống còn 133 ±15/79 ±8 mmHg. Nghĩa là giảm được 21±19/12 ± 10 mmHg.

Tỷ lệ đáp ứng điều trị 66,7%, tỷ lệ bình thường hoá 78,8%.

Tỷ lệ Bn có hiệu ứng áo choàng trắng là: 63,6%

Chỉ số êm dịu (SI) đối với HATT là 1,10 và 0,7 đối với HATTr

Tỷ lệ đầy/đỉnh là 0,81 đối với HATT và 0,8 đối với HATTr

Nghiên cứu của Hernandez và cộng sự ở Venezuela năm 2001 theo phương pháp mù đôi, so sánh hiệu quả của amlodipine và nifedipine GITS bằng phương pháp đo phòng khám và theo dõi lưu động 24 giờ trên 58 BN chia 2 nhóm, 30 người dùng amlodipine 5 mg/ngày và 28 người dùng nifedipine GITS 30 mg/ngày, sau 4 tuần điều trị cho thấy giảm HA ở 2 nhóm tương đương nhau. ABPM cho thấy nhóm nifedipine GITS giảm HA có ý nghĩa ngay ngày đầu tiên trong khi đó nhóm amlodipin giảm không đáng kể. Giảm tối đa (đỉnh) HATT/HATTr là 26/15 mmHg sau 5-6 giờ amlodipine và giảm ít nhất (đáy) là 22/13 mmHg. Tỷ lệ đáy đỉnh của amlodipine là 84,61% đối với HATT và 86,67% đối với HATTr [6].

Tỷ lệ đáy đỉnh đã được FDA đưa ra như là một phương pháp đánh giá quá trình và thời gian xuất hiện tác dụng của liều duy nhất đối với thuốc chống THA. Tỷ lệ đáy đỉnh của thuốc > 0,5 coi như chấp nhận được và tỷ lệ <0,5 không được khuyến cáo, tỷ lệ này chỉ tính toán được khi dùng phương pháp đo lưu động 24 giờ (ABPM) [3]

Nghiên cứu của Palatini và cộng sự năm 2002 ở Itali trên 310 bệnh nhân THA tiên phát nhẹ và vừa không có biến chứng, chia 2 nhóm, một nhóm điều trị bằng valsartan 80 phối hợp với 12,5mg hydrochlorothiazid và 1 nhóm điều trị bằng amlodipine 5-10 mg cho thấy sau 12 tuần tỷ lệ đáy đỉnh của nhóm valsartan/hydrochlorothiazid là 0,76/0,74 cho HATT/HATTr và 0,66/0,62 cho HATT/HATTr đối với amlodipine.

Palatini, Mugellini và cộng sự năm 2004 ở Itali nghiên cứu trên 164 người già có THA tâm thu đơn độc, so sánh hiệu quả trên ABPM giữa valsartan 80-160 mg và amlodipine 5- 10 mg, sau 8 tuần điều trị cho thấy: trung bình HATT ban ngày giảm 20 ± 12,1 mmHg đối với valsartan và 16,6 ± 9,7 mmHg đối với amlodipine; trung bình HA 24 giờ giảm 18,3 ± 10,4 đối với valsartan và 15,0 ± 9,3 mmHg. Tỷ lệ đáy đỉnh của valsartan là 0,56, amlodipine là 0,77; chỉ số êm dịu của valsartan là 1,7, amlodipine là 1,58. Sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Yu Li- Ping và cộng sự tại Trung quốc cho thấy tỷ lệ đáy đỉnh của amlodipine liều 5 mg là 72% đối với HATT và 71% đối với HATTr và chỉ số êm dịu là 1,12 ± 0,59

Nghiên cứu của Joel M. Neutel và cộng sự năm 2003 [13] cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị khi theo dõi HA lưu động 24 giờ (ABPM) của amlodipine 5mg là 17,5 đối với HATT và 40,8% đối với HATTr.

3. Hiệu quả của Amlodipine đối với một số chỉ số nhịp sinh học HA

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được trình bày ở bảng 8; 9; 10

Sau 4 tuần dùng Amlodipine tỷ lệ có hạ HA ban đêm ở BN NMN tăng lên và tỷ lệ không giảm HA ban đêm giảm có ý nghĩa so với trước điều trị. Tỷ lệ vọt HA sáng sớm, tỷ lệ quá tải HA cả 2 loại TT và TT đều giảm có ý nghĩa so với trước khi dùng thuốc.

Hiện tượng không giảm HA ban đêm là một trong những YTNC tim mạch quan trọng. Hiện tượng vọt HA sáng sớm là một trong những nguyên nhân gây TBMMN nói chung và NMN nói riêng.

Hiện tượng vọt HA sáng sớm có thể là nguyên nhân gây đột quy nhồi máu não hay chảy máu não, điều này giải thích đột quy thường xảy ra vào sáng sớm cho nên BN nhập viện từ 6giờ-12giờ chiếm 47% [5]

Nghiên cứu của K.Madin và cộng sự tại Anh trên 1187 đối tượng, tuổi trung bình 59,3 cho thấy, tỷ lệ vọt HA sáng sớm là 47,09% (559 BN).

Kario và cộng sự ở Nhật Bản [9] đã chỉ ra rằng những người cao tuổi có vọt HA sáng sớm có tỷ lệ cao nhồi máu não đa ổ (57% so với chúng 33%. p=0,001) và có tỷ lệ đột quy cao (19% so với 7,3%, p = 0,004).

Nghiên cứu của Redon và cộng sự[16] đã chỉ ra rằng, ở BN được điều trị, THA buổi sáng chiếm tỷ lệ từ 52-72%. Vọt HA sáng sớm và THA buổi sáng là yếu tố làm tăng tình trạng tử vong và tỷ lệ tử vong tim mạch trong những giờ đầu của buổi sáng.

Kết quả trên cho thấy thuốc Amlodipine có tác dụng kéo dài, kiểm soát HA suốt 24 giờ, giảm tỷ lệ vọt HA sáng sớm, giảm quá tải HA đồng nghĩa với giảm tỷ lệ đột quỵ não trong đó có nhồi máu não và giảm tỷ lệ biến chứng phì đại thất trái.

4. Tác dụng phụ của amlodipine:

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được trình bày ở bảng 3.11. Tổng số bệnh nhân có tác dụng phụ là 5 BN chiếm tỷ lệ 15,2%; trong đó: phù mắt 3 BN (9,1%), phù chi 2 BN (6,1%). Còn các biểu hiện khác như nhức đầu, buồn nôn chúng tôi chưa ghi nhận và đặc biệt chưa có bệnh nhân tụt HA và ngừng thuốc do tác dụng phụ.

Nghiên cứu TOMHS (The Treatment of Mild Hypertension Study) của Viện Tim và Phổi Quốc gia Hoa Kỳ, so sánh 5 nhóm thuốc điều trị trong một thời gian dài với 902 BN THA nhẹ cho thấy tỷ lệ tác dụng phụ của amlodipine so với giả dược như sau [4]:

Số bệnh nhân	Amlodipine	Giả dược	P
Ngừng thuốc do tác dụng phụ	1,1	0,7	NS
Phù	9,8	2,3	0,001
Nhức đầu	8,1	8,2	NS
Chóng mặt	3,0	3,4	NS
Phù mắt	2,4	0,5	0,001
Buồn nôn	2,8	1,9	NS
Mệt mỏi	4,6	2,9	0,05

KẾT LUẬN

Thuốc ức chế kênh canxi thế hệ mới Amlodipine làm giảm có ý nghĩa TB HA 24 giờ, ban ngày, ban đêm ở bệnh nhân THA có biến chứng nhồi máu não. Đánh

giá hiệu quả hạ HA của thuốc bằng theo dõi HA lưu động 24 giờ đáng tin cậy và nhiều lợi ích hơn đo HA lâm sàng. Amlodipine có tác dụng kéo dài hơn 24 giờ làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ không giảm HA ban đêm, vọt HA sáng sớm và tỷ lệ quá tải HA. Khả năng dung nạp tương đối tốt không có bệnh nhân nào phải ngừng thuốc do tác dụng phụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (2008), *Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hoá*, trang 243, NXB Y học, TP Hồ Chí Minh
- Eoin O' Brien (2007), is the case for ABPM as a routine investigation in clinical practice not overwhelming, *Hypertension AHA*
- Compo et al (2005), *Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patient*, Madrid, Spain
- John Flack (1994), *TOMHS, Treatment of Mild Hypertension Study*, US.NIH, 1994
- A. Gupta; H. Shetty (2005), *Circadian Variation in Stroke a Prospective Hospital-Based Study*, Posted: 11/11/2005; *IntJ Clin Pract.* 2005;59(11):1272-1275.
- Hernandez RH and al (2001), Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses, *Blood Press Monit* 2001, Venezuela
- P, Iqbal and Louise Stevenson (2011), *Cardiovascular Outcomes in Patient with Normal and Abnormal 24- Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, International Journal of Hypertension 2011.
- Ambrose O. Isah (1996), *Amlodipine versus nifedipine in the treatment of mild-to moderate hypertension in black Africans*, Current Therapeutic Research
- Kario K (2006), *Blood pressure variation and cardiovascular risk in hypertension*, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School