



Báo cáo nghiên cứu lâm sàng phiên bản 1.0 ngày 18/6/2018
Thuốc nghiên cứu: Hoạt Huyết Nhất Nhất
Mã nghiên cứu: Y 4.0 ngày 28/03/2017

BỘ Y TẾ

BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Tên đề tài: “Nghiên cứu quan sát, nhãn mở, nhóm đối chứng song song, đánh giá an toàn và hiệu quả giảm nhẹ các triệu chứng đau đầu, chóng mặt, hoa mắt, rối loạn giấc ngủ, tê bì chân tay và hay quên của thuốc Hoạt Huyết Nhất Nhất so sánh với Gingko Biloba EGb761”

Chủ nhiệm đề tài

PGS. TS. Phạm Ngọc Hùng
Bộ môn dịch tễ- Học Viện Quân Y

TS. BS CKII. Nguyễn Văn Thanh
Chủ nhiệm Phòng khám bệnh – Bệnh viện 103 – Học Viện Quân Y

ThS. BS. Đặng Phúc Đức
Bộ môn Nội thần kinh - Học Viện Quân Y.

Cơ quan chủ trì đề tài

Học Viện Quân Y.
Số 160 - Đường Phùng Hưng - Phường Phúc La -
Quận Hà Đông - Thành phố Hà Nội

Cấp quản lý:

Bộ Y tế

Thời gian thực hiện:

12/2016 đến tháng 12/2017

Tổng kinh phí thực hiện đề tài:

777,000,000 đồng

Trong đó: kinh phí SNKH:

0 đồng

Nguồn khác:

777,000,000 đồng

(Công ty TNHH Dược phẩm Nhất Nhất tài trợ):

Tháng 6, năm 2018

8.5.2 Phát hiện về khám thực thể và các quan sát khác có liên quan đến an toàn

Các phát hiện về khám thực thể là tương tự giữa nhóm điều trị trong nghiên cứu. Không có xu hướng rõ ràng liên quan đến điều trị được quan sát.

8.6 Kết luận về đánh giá an toàn

- Thời gian trung bình sử dụng thuốc nghiên cứu của bệnh nhân trong nghiên cứu là 45 ngày. Độ tuân thủ IP nhìn chung ở mức cao với tất cả các bệnh nhân đưa vào phân tích hiệu quả đều là các bệnh nhân tuân thủ trên 95% số ngày dùng thuốc theo đề cương.
- Các biến cố bất lợi quan sát được trên 752 bệnh nhân là tình trạng rối loạn chung (mệt mỏi), ít có liên quan đến thuốc nghiên cứu, ở mức độ nhẹ và không cần can thiệp điều trị.
- Không có SAE nào được ghi nhận trong nghiên cứu, trong cả Nhóm Gingko Biloba EGb761 và Hoạt Huyết Nhất Nhất.
- Không có xu hướng hoặc mô hình có ý nghĩa đối với những thay đổi giá trị huyết học, các thông số sinh hóa được xác định ngoại trừ việc tăng nhẹ giá trị xét nghiệm Hồng cầu và Hemoglobin quan sát được trên nhóm bệnh nhân sử dụng Hoạt Huyết Nhất Nhất.
- Hoạt Huyết Nhất Nhất và Gingko Biloba EGb761 không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê hoặc lâm sàng chỉ số huyết áp của bệnh nhân trong phân tích chung.
- Các phân tích dưới nhóm trên quần thể các bệnh nhân tăng huyết áp và bệnh nhân huyết áp thấp cho thấy tác dụng điều hòa huyết áp (giảm huyết áp với bệnh nhân tăng huyết áp và tăng huyết áp với bệnh nhân huyết áp thấp) của Hoạt Huyết Nhất Nhất.
- Không có thay đổi đáng quan tâm được ghi nhận về các dấu hiệu sinh tồn hoặc khám thực thể đối khác với các nhóm điều trị trong nghiên cứu.

9. THẢO LUẬN VÀ KẾT LUẬN CHUNG

9.1 Thảo luận

Nghiên cứu này là một nghiên cứu quan sát việc sử dụng hai loại thuốc OTC đã được lưu hành từ nhiều năm nay. Mục đích của nghiên cứu là thu thập thêm các dữ liệu an toàn và hiệu quả của thuốc nghiên cứu Hoạt Huyết Nhất Nhất và đối chiếu với Gingko Biloba EGb761.

Các bệnh nhân thu nhận vào nghiên cứu này là mang nhiều đặc điểm chung của bệnh nhân có các triệu chứng của Hội chứng thiếu năng tuần hoàn não mà Đông y gọi là “huyết hư, ú trệ”. Các quan sát an toàn trên bệnh nhân cho thấy không có lo ngại đáng kể gì đối với việc sử dụng Gingko Biloba EGb761 hoặc Hoạt Huyết Nhất Nhất.

Xét trên tiêu chí đánh giá hiệu lực chung, Hoạt Huyết Nhất Nhất tương đương với Gingko Biloba EGb761 trong kiểm định phân tích chính. Các phân tích dưới nhóm cho thấy tác dụng vượt trội hơn của Hoạt Huyết Nhất Nhất so với Gingko Biloba EGb761 trên các triệu chứng tê bì chân tay, rối loạn giấc ngủ và chóng mặt. Các quan sát này rõ hơn trên các bệnh nhân có tình trạng bệnh ban đầu nặng hơn hoặc thời gian mắc bệnh trên 5 năm.

Các đánh giá hiệu lực của Gingko Biloba EGb761 và Hoạt Huyết Nhất Nhất phần lớn dựa trên các bộ câu hỏi Quốc Tế đã được thẩm định, và dựa trên kết quả báo cáo của bệnh nhân. Mặc dù đã có các biện pháp phòng ngừa, giảm thiểu yếu tố gây nhiễu, việc đánh giá vẫn có thể mang tính chất chủ quan của người đánh giá. Do vậy, kết quả nghiên cứu của cần phải được phiên giải một cách thận trọng.

Tuân thủ điều trị của bệnh nhân là một vấn đề cần lưu ý trong nghiên cứu, do bệnh nhân chỉ đến khám 02 lần (trước nghiên cứu Visit 1 và EOT- Sau nghiên cứu D45) nên việc kiểm soát tuân thủ điều trị có nhiều hạn chế. Xu hướng bệnh nhân trả lời muốn làm hài lòng người phỏng vấn làm cho vấn đề tuân thủ điều trị trong nghiên cứu có thể được ước tính cao hơn so với thực tế. Dù sao thì tỷ lệ bỏ cuộc tại lần khám EOT ở mức 6% (chia đều cho cả hai nhóm nghiên cứu) cũng đã cho thấy việc tổ chức và tư vấn cho bệnh nhân trong nghiên cứu là phù hợp.

Ghi nhận báo cáo AE/SAE cũng là một hạn chế khác của nghiên cứu khi nghiên cứu này thực hiện trên các bệnh nhân ngoại trú với một lần tái khám tại D45. Các bệnh nhân có thể không nhớ hết các biến cố mình gặp phải trong thời gian nghiên cứu, do vậy nghiên cứu có thể ước tính thấp tỷ lệ gặp phải các AE/SAE trong nghiên cứu.

9.2 Kết luận chung

- Nghiên cứu đã cung cấp được các bằng chứng về hiệu quả của Hoạt Huyết Nhất Nhất và Gingko Biloba EGb761 trong việc cải thiện các triệu chứng thường gặp trên bệnh nhân có hội chứng thiếu năng tuần hoàn não như đau đầu, chóng mặt, hoa mắt, tê bì chân tay, rối loạn giấc ngủ, hay quên, đãng trí.
- Xét trên tỷ lệ bệnh nhân đạt mức đáp ứng điều trị chung tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, nghiên cứu ghi nhận một tỷ lệ cao trong cả hai nhóm Hoạt Huyết Nhất Nhất và Gingko Biloba EGb761 với khoảng 80 % trong mỗi nhóm đánh giá đáp ứng điều trị ở hài lòng và rất hài lòng và chỉ có một tỷ lệ nhỏ (dưới 1%) trong cả hai nhóm điều trị nhận định đáp ứng rất kém hoặc kém đối với điều trị.
- Trong nhóm Hoạt Huyết Nhất Nhất, mức giảm tổng điểm Khadjev trung bình trước và sau điều trị là 18.3 điểm ($p < 0.0001$) và trong Nhóm Gingko Biloba EGb761, mức giảm tổng

số điểm Khadjev trung bình trước và sau điều trị là 16.8 điểm ($p < 0.0001$). Kiểm định so sánh mức giảm tổng số điểm Khadjev trung bình trước và sau điều trị giữa nhóm Hoạt huyết nhất nhất với Nhóm Gingko Biloba EGb761 cho thấy mức giảm điểm Khadjev trong nhóm Hoạt huyết nhất nhất tốt hơn so với Nhóm Gingko Biloba EGb761 (1.4 điểm), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0.09$).

- Hoạt huyết nhất nhất và Gingko Biloba EGb761 có tác dụng cải thiện các triệu chứng bệnh như đau đầu, hoa mắt, hay quên, đăng trí sau 45 ngày điều trị. Sự khác biệt giữa Hoạt huyết nhất nhất và Gingko Biloba EGb761 xét trên mức độ giảm các triệu chứng này không có ý nghĩa thống kê và ý nghĩa lâm sàng.
- Hoạt huyết nhất nhất và Gingko Biloba EGb761 có tác dụng cải thiện triệu chứng chóng mặt sau 45 ngày điều trị. Mức giảm điểm tuyệt đối mức độ nặng triệu chứng chóng mặt trung bình theo thang điểm VAS 0-10 so sánh trước và sau điều trị trong nhóm Hoạt huyết nhất nhất và Gingko Biloba EGb761 tương ứng là 2.8 điểm và 2.3 điểm. Hoạt huyết nhất nhất cải thiện triệu chứng chóng mặt tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với Tanakan.
- Các quan sát ảnh hưởng của thuốc lên rối loạn giấc ngủ theo thang đánh giá VAS 0-10, ước lượng thời gian nằm chờ cho đến khi ngủ được, thời gian kéo dài giấc ngủ ban đêm, chất lượng giấc ngủ ban đêm cho thấy Hoạt huyết nhất nhất ưu việt hơn so với Gingko Biloba EGb761. Các phân tích dưới nhóm cho thấy xu hướng cải thiện các triệu chứng này của Hoạt huyết nhất nhất tốt hơn trên các bệnh nhân nặng hơn.
- Hoạt huyết nhất nhất và Gingko Biloba EGb761 có tác dụng cải thiện triệu chứng tê bì chân tay sau 45 ngày điều trị. Mức giảm điểm tuyệt đối mức độ nặng triệu chứng tê bì chân tay trung bình theo thang điểm VAS 0-10 so sánh trước và sau điều trị trong nhóm Hoạt huyết nhất nhất và Gingko Biloba EGb761 tương ứng là 2.9 điểm và 2.2 điểm. Sự khác biệt xét trên mức giảm điểm tuyệt đối mức độ nặng triệu chứng tê bì chân tay theo thang VAS 0-10 giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê (Hoạt huyết nhất nhất ưu việt hơn so với Tanakan) ($p < 0.05$).
- Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng điều trị theo từng triệu chứng (mức độ nặng của triệu chứng bệnh giảm trên 50% sau điều trị so với trước điều trị) xét trên các triệu chứng đau đầu, hoa mắt, hay quên, đăng trí của Hoạt huyết nhất nhất tương đương với Gingko Biloba EGb761.
- Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng điều trị theo từng triệu chứng (mức độ nặng của triệu chứng bệnh giảm trên 50% sau điều trị so với trước điều trị) xét trên các triệu chứng chóng mặt, tê bì chân tay, rối loạn giấc ngủ của Hoạt huyết nhất nhất thể hiện sự vượt trội hơn Gingko Biloba EGb761 trong từng triệu chứng riêng lẻ.
- Các phân tích dưới nhóm trên quần thể bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 5 năm trở lên xét trên thời gian giấc ngủ ban đêm, mức độ nặng triệu chứng chóng mặt, rối loạn giấc ngủ chung, tê bì chân tay cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa hai nhóm điều trị (ưu thế thuộc về Hoạt huyết nhất nhất).

- Điều trị bằng Gingko Biloba EGb761 và Hoạt huyết Nhất Nhất nhìn chung được dung nạp tốt với các biến cố bất lợi gặp phải chủ yếu ở mức độ nhẹ và không cần can thiệp điều trị. Các phát hiện về an toàn này phù hợp với các kết quả của nghiên cứu trước đây cũng như với báo cáo ADR của thuốc tại Việt Nam.
- Các biến cố bất lợi quan sát được trên 752 bệnh nhân là tình trạng rối loạn chung (mệt mỏi), ít có liên quan đến thuốc nghiên cứu, ở mức độ nhẹ và không cần can thiệp điều trị. Không có SAE nào được ghi nhận trong nghiên cứu, trong cả Nhóm Gingko Biloba EGb761 và Hoạt huyết Nhất Nhất.
- Không có xu hướng hoặc mô hình có ý nghĩa đối với những thay đổi giá trị huyết học, các thông số sinh hóa được xác định ngoại trừ việc tăng nhẹ giá trị xét nghiệm Hồng cầu và Hemoglobin quan sát được trên nhóm bệnh nhân sử dụng Hoạt huyết Nhất Nhất. Giá trị xét nghiệm tiểu cầu trong nhóm các bệnh nhân sử dụng Hoạt huyết Nhất Nhất không thay đổi một cách có ý nghĩa thống kê hoặc lâm sàng trước và sau điều trị, điều này cho thấy không có cơ sở cho những lo ngại về tác dụng gây chảy máu, giảm tiểu cầu của Hoạt huyết Nhất Nhất.
- Hoạt huyết Nhất Nhất và Tanakan không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê hoặc lâm sàng chỉ số huyết áp của bệnh nhân trong phân tích chung. Các phân tích dưới nhóm trên quần thể các bệnh nhân tăng huyết áp và bệnh nhân huyết áp thấp cho thấy tác dụng điều hòa huyết áp (giảm huyết áp với bệnh nhân tăng huyết áp và tăng huyết áp với bệnh nhân huyết áp thấp) của Hoạt huyết Nhất Nhất.
- Không có thay đổi đáng quan tâm được ghi nhận về các dấu hiệu sinh tồn hoặc khám thực thể đối khác với các nhóm điều trị trong nghiên cứu.
- Điểm cần lưu ý trong nghiên cứu là việc sử dụng các công cụ đánh giá và kết quả ghi nhận được là do bệnh nhân tự báo cáo, có tính chất chủ quan; tính chính xác của các kết quả do bệnh nhân tự báo cáo có thể không cao. Do vậy việc phiên giải các kết quả khi thực hiện so sánh giữa Hoạt huyết Nhất Nhất và Gingko Biloba EGb761 cần phải hết sức thận trọng.