**JAPA- Journal of The Association of Physicians of India**

**(Editor-in-chief: Prof.Milind Y.Nadkar, Octorber 2020 vol. 68)**

**HIỆU QUẢ HẠ ÁP VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA VIÊN PHỐI HỢP CỐ ĐỊNH 3 THÀNH PHẦN Perindopril/Indapamide/Amlodipine Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP: thử nghiệm Phase III ở Ấn Độ**

**Người dịch: BSCK2 NGUYỄN QUANG TRUNG\***

\*Phó Trưởng Khoa Tim Mạch BVND Gia Định – TPHCM. Tel:0983213747.

Hemant Thacker1, Krishna Mala Konda Reddy2, L Sreenivasa Murthy3, JPS Sawhney4, Gaurav

Chaudhary5, Siddharth Shah6, Sofi Joseph7\*, Manjusha Rajarshi8, Preeti Nikam9

1Consultant, Bhatia Hospital, Mumbai, Maharashtra; 2HOD & Professor, Osmania Medical College and General Hospital, Hyderabad, Telangana; 3Consultant, Lifecare Hospital and Research Centre, Bangalore, Karnataka; 4Chairman & Senior Consultant, Dept. of Cardiology, Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi; 5Professor, Dept. of Cardiology, King George’s Medical University, Administrative Block, 1st Floor, Research Cell, Lucknow, Uttar Pradesh; 6National Coordinator, Bombay Mutual Terrace, Mumbai, Maharashtra; 7Head Regulatory Affairs, 8Clinical and Medical Expert, 9Medical Advisor, Serdia Pharmaceuticals (India) Pvt. Ltd., Mumbai, Maharashtra; \*Corresponding Author Received: 29.11.2019; Accepted: 20.04.2020

**Abstract**

**Đặt vấn đề**: Tăng huyết áp vẫn là yếu tố nguy cơ lớn nhất của bệnh tật và tử vong toàn cầu. Việc làm tăng sự tuân thủ điều trị và đạt được kiểm soát mức huyết áp là một thách thức lớn trong thực hành lâm sàng. Lợi ích của viên thuốc phối hợp cố định hay kết hợp nhiều viên thuốc riêng lẻ trong điều trị huyết áp đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu lâm sàng và được ủng hộ mạnh mẽ bởi hướng dẫn điều trị (Guidelines) của ESC/ESH 2018. Việc phối hợp thuốc ức chế hệ RAAS với chẹn canxi và lợi tiểu giống thiazide được xem là một kết hợp lý tưởng ở những bệnh nhân mà huyết áp còn chưa được kiểm soát khi đã sử dụng 02 loại thuốc hạ áp.

**Mục tiêu**: Đánh giá tỉ lệ kiểm soát huyết áp, tính an toàn, khả năng dung nạp và chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân tăng huyết áp độ II/III với viên thuốc phối hợp cố định ba thành phần.

**Phương pháp nghiên cứu**: Những bệnh nhân tăng huyết áp chưa kiểm soát (huyết áp ≥ 140/90 mmHg) khi đã sử dụng 02 thuốc hạ áp được đưa vào nghiên cứu nhãn mở, thử nghiệm lâm sàng pha III ở phòng khám ngoại trú tại Ấn Độ với thời gian theo dõi 6 tháng. Bệnh nhân được sử dụng các thuốc điều trị hạ huyết áp theo thiết kế nghiên cứu.

**Kết quả**: Nghiên cứu được thực hiện ở 218 bệnh nhân, thời gian theo dõi 6 tháng, mức giảm huyết áp trung bình đạt được của huyết áp tâm thu là 28.5 mmHg và tâm trương là 13.8 mmHg. Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống được cải thiện ở tất cả các bệnh nhân.

**Kết luận**: Nghiên cứu chứng tỏ tính hiệu quả lâm sàng, độ an toàn và tính khả dụng của viên phối hợp cố định perindopril/indapamide/amlodipine ở những bệnh nhân tăng huyết áp độ 2/3 mà huyết áp chưa được kiểm soát khi đã sử dụng 02 thuốc hạ áp. Tính hiệu quả lâm sàng đạt được ở hơn 96% bệnh nhân. Lợi ích của viên phối hợp cố định một lần nữa được tái khẳng định trong nghiên cứu này.

**Đặt vấn đề**

Tăng huyết áp là một thách thức lớn đối với sức khỏe cộng đồng trên toàn cầu [1] và số người trưởng thành có tăng huyết áp được dự báo tăng lên đến 60%, ước tính khoảng 1.56 tỉ người (95%CI, 1.54-1.58 tỉ) vào năm 2025.

Các nghiên cứu từ những khu vực khác nhau của Ấn Độ đã báo cáo tăng huyết áp có tần suất mắc bệnh tăng cao và là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của các bệnh mạn tính. Các nghiên cứu này cũng đã báo cáo rằng tình trạng tăng huyết áp ngày càng gia tăng và có mức độ nhận thức bệnh, mức kiểm soát vẫn còn thấp. Cuộc khảo sát sức khỏe gia đình quốc gia lần thứ tư (The Fourth National Family Health Survey) khảo sát ở 799,228 người, ghi nhận được tăng huyết áp ở 13.8% nam và 8.8% nữ (mức trung bình là 11.3%) có độ tuổi 15-49 và 15-54. Theo dữ liệu của “The Fourth District Level Household Survey” với n=1,320,555 người, tuổi > 18, ghi nhận tăng huyết áp với tần suất mắc là 25.3%, tần suất mắc bệnh ở nam (27.4%) cao hơn nữ (20.0%), hay tương ứng với 207 triệu người có tăng huyết áp (112 triệu người nam, 95 triệu người nữ) ở Ấn Độ [2].

Mục đích của điều trị tăng huyết áp là làm giảm tử vong tim mạch (CV) và các biến cố tim mạch (đột quỵ, nhồi máu cơ tim, và suy tim) do huyết áp cao mà không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống [3]. Việc kết hợp thuốc ức chế men chuyển, lợi tiểu và ức chế calcium là liệu pháp ba thuốc được khuyến cáo bởi Hội tim mạch Châu Âu (ESC) 2018, đặc biệt là viên phối hợp cố định ba thành phần sẽ đảm bảo sự tuân thủ điều trị tốt hơn. Dựa trên các chứng cứ lâm sàng có sẵn cho đến ngày nay, cùng với lược đồ điều trị tăng huyết áp dựa trên mối liên hệ của tuổi tác và chủng tộc. Các hướng dẫn đều khuyến cáo nên kiểm soát huyết áp chặt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch cao như đái tháo đường [4]. Nghiên cứu này đã chứng minh tính hiệu quả, hay mức kiểm soát huyết áp và tính dung nạp của viên phối hợp cố định Perindopril + Indapamide + Amlodipine ở những bệnh nhân tăng huyết áp mức độ trung bình đến nặng ở Ấn Độ.

**Phương pháp và thiết kế nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu**

Đây là một thử nghiệm lâm sàng pha III, nhãn mở được tiến hành ở những bệnh nhân ngoại trú ở 5 trung tâm y khoa của Ấn Độ. Protocol của thử nghiệm lâm sàng được chấp thuận bởi Cục phân phối dược phẩm Ấn Độ và Hội đồng đạo đức của các trung tâm tham gia nghiên cứu và được đăng ký mã số thử nghiệm lâm sàng (CTRI/2017/09/009786). Thuốc nghiên cứu là viên thuốc kết hợp ba có chứa Perindopril erbumine 4 mg + indapamide 1.25 mg + amlodipine 5 mg, được sử dụng cho suốt quá trình nghiên cứu. Những bệnh nhân không đạt được huyết áp mục tiêu, nghiên cứu viên có thể tăng liều perindopril bằng cách phối hợp thêm viên perindopril 4 mg. Nghiên cứu kéo dài 6 tháng (180 ngày) với 8 lần thăm khám cho mỗi bệnh nhân sau khi được chọn vào nghiên cứu.

**Đối tượng bệnh nhân**

Tất cả bệnh nhân nam và nữ trưởng thành trong độ tuổi 18-65, có tiền sử được chẩn đoán tăng huyết áp độ II/III (trung bình đến nặng), đến khám tại các trung tâm y khoa với mức huyết áp chưa được kiểm soát được tuyển vào nghiên cứu. Những bệnh nhân có mức huyết áp ≥ 140/90 mmHg, bất kể đang uống 02 loại thuốc hạ huyết áp bất kỳ như ƯCMC, ƯCTT, Chẹn canxi và lợi tiểu ở dạng các viên rời hay viên phối hợp cố định thì được nhận vào nghiên cứu. Những bệnh nhân có đái tháo đường không kiểm soát (HbA1c > 7%), tiền sử nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não trong vòng 3 tháng, rối loạn nhịp không kiểm soát, tiền sử suy tim độ II/IV, block nhĩ thất cao độ, tiền căn suy thận nặng (creatinine huyết thanh > 5.3 mg/dl) hay rối loạn chức năng gan nặng thì được loại khỏi nghiên cứu. Các bệnh nhân đang sử dụng chẹn beta cũng được loại khỏi nghiên cứu. Các bệnh nhân chỉ được nhận vào nghiên cứu khi đáp ứng các tiêu chí nghiên cứu.

Timeline

Description automatically generated with medium confidence

Nghiên cứu này được hiện theo hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt (GCP) của Ấn Độ và các hướng dẫn nghiên cứu đạo đức y sinh và các đòi hỏi khắt khe về kế hoạch điều trị của các điều lệ của Ấn Độ.

**Tiêu chí đánh giá**

Tiêu chí hiệu quả đầu tiên được đánh giá là tỉ lệ kiểm soát huyết áp ở các bệnh nhân tăng huyết áp trung bình- nặng (độ II/III) bởi viên thuốc nghiên cứu (thuốc phối hợp cố định ba thành phần) được cho uống một lần trong ngày vào buổi sáng. Tiêu chí thứ hai được đánh giá là tính an toàn, khả năng dung nạp và chất lượng cuộc sống. Chất lượng cuộc sống được bệnh nhân tự đánh giá bởi bộ câu hỏi WHOQOL BREF [5,6].

Ngoại trừ thuốc nghiên cứu, không thuốc điều trị tăng huyết áp nào được phép sử dụng trong suốt quá trình thực hiên nghiên cứu.

Trong 8 lần thăm khám như thiết kế nghiên cứu (hình 1), bao gồm lần khám 1 lúc mới vào (ngày 0) cho đến lần khám 8 lúc ngày 180, thuốc nghiên cứu được phát ra và việc tuân thủ điều trị sử dụng thuốc của bệnh nhân được đánh giá bởi việc sử dụng nhật ký theo dõi uống thuốc hằng ngày của bệnh nhân. Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống được sử dụng lúc ban đầu và lúc kết thúc nghiên cứu. Tần số tim và huyết áp được thu thập ở mỗi lần thăm khám theo hướng dẫn JNC VII và các biến cố bất lợi (Adverse Events- AEs) cũng được thu thập. Thuốc nghiên cứu được dán nhãn và mã hóa được phát cho mỗi bệnh nhân trong các lần thăm khám nghiên cứu (liều hằng ngày là một viên mỗi ngày vào buổi ăn sáng).

**Phân tích nghiên cứu**

Nghiên cứu sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 19. Các thông số chủng tộc và cơ bản sử dụng phân tích mô tả.

Kết cục chính được đánh giá là sự thay đổi huyết áp từ lúc vào đến lúc kết thúc nghiên cứu, và số bệnh nhân đạt được mức kiểm soát huyết áp (huyết áp tâm thu – SBP ≤140 và huyết áp tâm trương – DBP ≤ 90 mmHg) như mục tiêu nghiên cứu khi các bệnh nhân hoàn tất nghiên cứu.

Bảng câu hỏi chất lượng cuộc sống WHOQOL BREF được đánh giá lúc vào và lúc kết thúc nghiên cứu được thu thập phân tích và tính toán theo các thang điểm.

Thay đổi có ý nghĩa được định nghĩa khi giá trị p nhỏ hơn 0.05 (95% CI).

Bảng câu hỏi chuẩn được sử dụng để ghi lại sự hài lòng của người bệnh và các đánh giá của nghiên cứu viên về nghiên cứu điều trị.

**Kết quả**

**Tiêu chí hiệu quả**

Có 246 bệnh nhân được tầm soát, nhưng chỉ có 241 (ITT) bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu và có 218 (PP) bệnh nhân hoàn thành protocol nghiên cứu.

Bệnh nhân được tuyển vào bao gồm cả hai giới nam và nữ, độ tuồi 24-64, có tiền căn tăng huyết áp ít nhất 3 năm, huyết áp chưa kiểm soát với điều trị 2 loại thuốc (Bảng 1)

**Bảng 1: Đặc điểm dân số**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Các thông số | Số người (N) | Số quan sát/Trung bình |
| Nam:Nữ | 241 | 152:89 |
| Tuổi trung bình, SD | 241 | 47.81(8.47) |
| Chiều cao trung bình (cm),SD | 241 | 164.75(8.38) |
| Cân nặng trung bình (kg), SD | 241 | 69.09(8.50) |
| BMI trung bình (kg/m2), SD | 241 | 25.47(3.11) |
| Thời gian THA (tháng), SD | 239 | 39.91(29.14) |
| Bệnh kèm, n(%) | 241 | 111 (46%) |
| Đái tháo đường, n(5) | 241 | 50(20.7%) |
| Rối loạn lipid máu, n(%) | 241 | 34 (14%) |
| Suy giáp, n(%) | 241 | 11 (4.5%) |
| Khác\* | 241 | 16 (6.63%) |

\*Tăng mẫn cảm, dị ứng da, động kinh, thiếu máu, đau khớp, bệnh dạ dày ruột

Việc điều trị kết hợp 2 thuốc bao gồm các thuốc ức chế kênh canci (CCB), ức chế thụ thể AT-1 - Angiotension-1 Receptor blockers (AT1RB), thuốc ức chế men chuyển - Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors và/hoặc thuốc lợi tiểu (DU) vào trong một viên hay hai viên rời. Từ lần thăm khám tuyển bệnh vào nghiên cứu, các bệnh nhân chỉ nhận viên thuốc phối hợp cố định ba thành phần (SPC) cho việc điều trị tăng huyết áp.

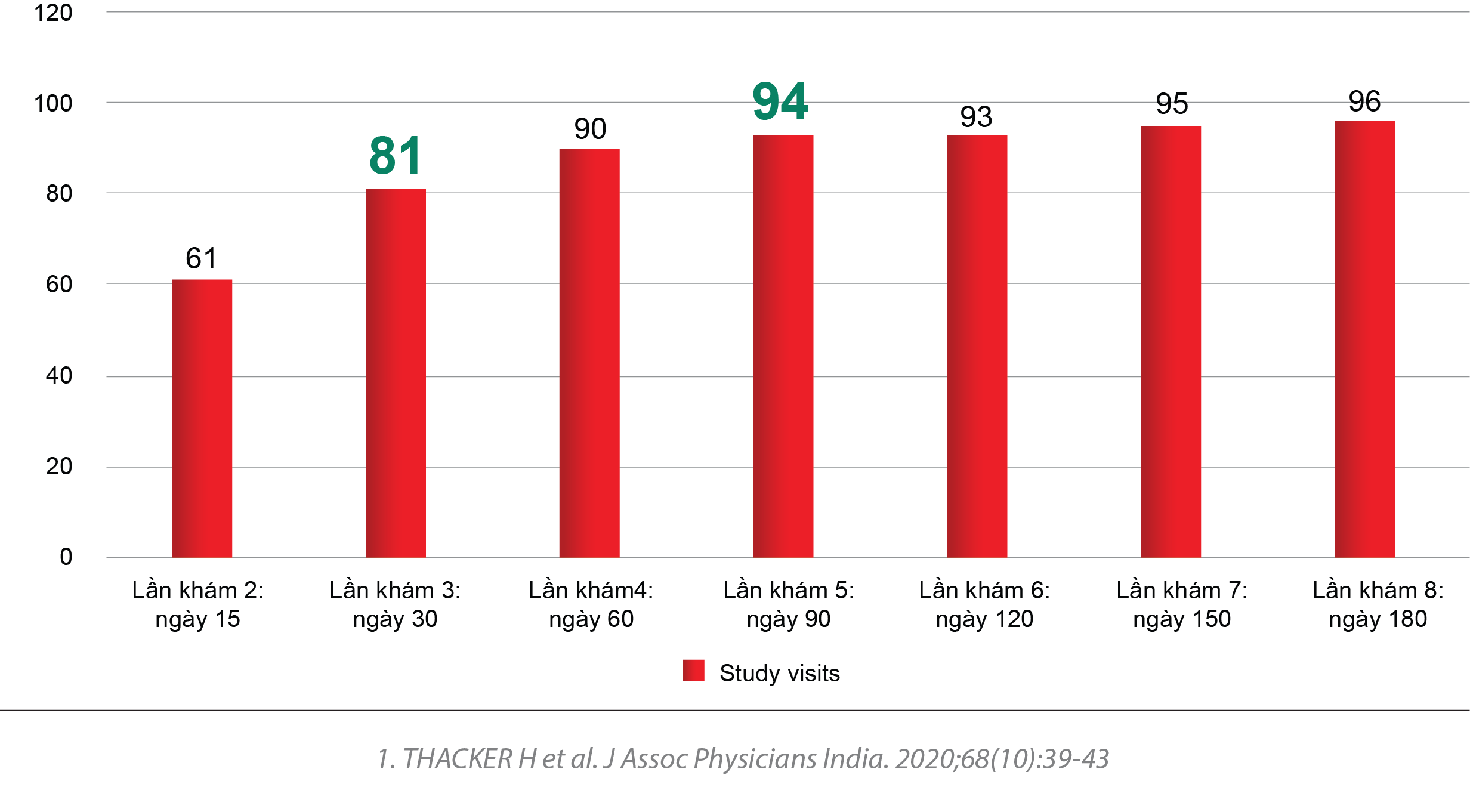
Mức giảm huyết áp có ý nghĩa được thấy ở tất cả bệnh nhân từ lúc đầu đến lúc kết thúc nghiên cứu (p <0.0001; 95%CI: 26.19- 15.22) ở cả nhóm được tuyển chọn vào nghiên cứu (ITT) (SBP/DBP -28.12/ -13.21 mmHg) và nhóm hoàn thành nghiên cứu (PPS) (SBP/DBP -28.47 / -13.8 mmHg) (bảng 2). Sau 15 ngày điều trị với thuốc nghiên cứu (thăm khám lần 2) có đến 60% đạt được huyết áp mục tiêu 140/90 mmHg hoặc thấp hơn và gần 90% bệnh nhân có huyết áp được kiểm soát sau 2 tháng điều trị (ngày 60).

**Bảng 2: Mức giảm huyết áp trung bình (mean ± SD)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| a | Huyết áp tâm thu  (mmHg) | Huyết áp tâm trương  (mmHg) | Nhịp tim  (bpm) |
| Lần khám 1: Ngày 0 (n=218) | 157.72(11.09) | 95.16(5.25) | 81.70(7.22) |
| Lần khám 8: Ngày 180 (n=218) | 129.25(4.83) | 81.36(5.22) | 80.62(5.02) |
| P < 0.0001 (t-test, 96% CI) | 0.000 | 0.000 | 0.083 |

Hiệu quả hạ huyết áp của thuốc được duy trì từ tháng 3 (ngày 90) kéo dài đến kết thúc nghiên cứu ở cả 2 nhóm nhận vào nghiên cứu và hoàn thành nghiên cứu.

Sau 03 tháng điều trị, có 204/218 bệnh nhân ở nhóm hoàn thành nghiên cứu (94%) đạt được huyết áp mục tiêu, điều này chứng minh hiệu quả đồng nhất của thuốc nghiên cứu (Hình 2).



Hình 2: % bệnh nhân đạt được huyết áp mục tiêu qua các lần thăm khám trong suốt quá trình nghiên cứu. (nhóm PP: n= 218)

Các bệnh nhân đái tháo đường cũng đạt được huyết áp mục tiêu lúc kết thúc nghiên cứu (Huyết áp giảm dưới 130/85 mmHg).

Có 19 bệnh nhân được điều chỉnh tăng liều thuốc huyết áp ở các lần thăm khám nghiên cứu khác nhau, tất cả các bệnh nhân này đều đạt huyết áp mục tiêu.

**Tính an toàn và khả năng dung nạp thuốc**

Tổng số có 41 bệnh nhân ghi nhận có ít nhất một biến cố bất lợi (AE), trong đó có 4 bệnh nhân ghi nhận đau đầu và 5 bệnh nhân ghi nhận sốt. Các biến cố bất lợi được ghi nhận đa phần mức độ nhẹ hay trung bình, và phần lớn là không liên quan đến nghiên cứu hay thuốc nghiên cứu. Chỉ có 3 trường hợp ho khan và một trường hợp phù mu bàn chân được báo cáo có thể liên quan đến thuốc nghiên cứu. Các thông số điện giải đồ vẫn duy trì trong mức bình thường và không quan sát thấy ảnh hưởng nào đến từ thuốc nghiên cứu.

**Bảng câu hỏi chất lượng cuộc sống và sự hài lòng về điều trị**

Nghiên cứu ghi nhận có 99% bệnh nhân hài lòng về điều trị, sự tuân thủ điều trị được ghi nhận ở 92% người tham gia nghiên cứu. Chất lượng cuộc sống được ghi nhận bởi bảng câu hỏi cho thấy được cải thiện tốt hơn sau khi huyết áp được kiểm soát tốt hơn. Người bệnh bài tỏ sự hài lòng và chất lượng cuộc sống được cho ở mức Tốt so với mức ban đầu khi mới tham gia vào nghiên cứu.

**Bàn luận**

Tăng huyết áp ngày càng phổ biến và để kiểm soát tốt huyết áp cần nhiều loại thuốc. Hơn 20% bệnh nhân tăng huyết áp cần ít nhất 03 loại thuốc khác nhau để kiểm soát huyết áp. Các hướng dẫn điều trị quốc tế và quốc gia khuyến cáo việc sử dụng các thuốc trong bốn nhóm chính: nhóm ức chế hệ rerin angiotensin aldosterol (RAAS), nhóm chẹn canci (CCB), nhóm thuốc lợi tiểu thiazide và/hoặc thiazide-like hoặc nhóm ức chế beta. Theo các hướng dẫn điều trị tăng huyết áp của Hoa Kỳ 2017 và Châu Âu 2018, perindopril, indapamide và amlodipine là các thuốc đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn điều trị tăng huyết áp [7].

Tất cả các hướng dẫn quốc tế đều xem tuân thủ điều trị là nguyên nhân chính trong việc đánh giá hiệu quả kiểm huyết áp thành công [4,7]. Lợi ích của viên phối hợp cố định trong kiểm soát và điều trị tăng huyết áp đã được kiểm chứng trong nhiều nghiên cứu khác nhau. Các hướng dẫn trong phòng ngừa đột quỵ nguyên phát đều đồng thuận việc tuân thủ điều trị tăng huyết áp có thể làm giảm một phần ba (1/3) các nguy cơ đột quỵ [8]. Việc sử dụng các viên thuốc phối hợp cố định trong điều trị không chỉ cải thiện việc kiểm soát huyết áp mà còn cải thiện được các biến cố tim mạch trong năm đầu tiên [9].

Nhiều bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát với việc sử dụng hai thuốc kết hợp đã đạt được mức huyết áp mục tiêu khi phối hợp thêm thuốc hạ áp [10]. Các bằng chứng hiện tại đã nhấn mạnh nhu cầu của việc thay đổi chiến lược điều trị từ hai thuốc sang ba thuốc, và việc thay đổi này được xem như là một xu hướng tất yếu của việc điều trị tăng huyết áp.

Nghiên cứu pha III của chúng tôi với việc sử dụng viên phối hợp cố định Perindopril erbumine 4 mg / indapamide 1.25 mg / amlodipine 5 mg nhằm mục đích này. Nghiên cứu đã chứng minh được mức giảm huyết áp đáng kể từ lúc nhận vào nghiên cứu đến lúc kết thúc nghiên cứu (p < 0.0001, 95% CI: 26.19-15.22) với các dữ liệu an toàn cao khi sử dụng viên phối hợp cố định ba thành phần.

Sau 01 tháng điều trị, hơn 80% bệnh nhân đạt được huyết áp mục tiêu, gần 90% có huyết áp được kiểm soát sau 02 tháng điều trị và hơn 96% bệnh nhân có huyết áp được kiểm soát ở ngày điều trị thứ 180, trong đó có 49 bệnh nhân đái tháo đường. Mức huyết áp mục tiêu đạt được ở ngày điều trị thứ 90 vẫn được duy trì cho đến lúc kết thúc nghiên cứu.

Kiểm soát tốt huyết áp giúp nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân, đây là một khía cạnh quan trong hướng đến nâng cao sức khỏe; sự hài lòng của người bệnh dẫn đến cải thiện việc tuân thủ điều trị và kết cục lâm sàng. Theo dữ liệu của ngày tăng huyết áp thế giới năm 2017, 50% bệnh nhân có “tăng huyết áp kháng trị” là do không tuân thủ điều trị một phần hay hoàn toàn [11]. Viên thuốc phối hợp cố định giúp cải thiện việc tuân thủ, làm đơn giản hóa việc điều trị, nâng cao hiệu quả điều trị và làm tăng tính dung nạp thuốc. Hiệu quả hạ áp được tăng cường khi kết hợp các thuốc có hoạt tính hiệp đồng và hoạt động bổ sung cho nhau [12,13].

Theo báo cáo một số nghiên cứu/khảo sát khác, việc sử dụng viên phối hợp cố định làm tăng thêm từ 26% đến 29% mức độ tuân thủ điều trị so với việc kết hợp mà sử dụng các viên thuốc riêng lẻ [12,14,15].

Trong nghiên cứu cắt ngang ACHIEVE được thực hiện ở 8,006 bệnh nhân, có 742 bác sĩ tổng quát tham gia nghiên cứu ở 02 quốc gia đã xác nhận nhu cầu sử dụng viên phối hợp cố định hằng ngày và trả lời sẵn sàng chuyển đổi từ việc sử dụng kết hợp các viên thuốc riêng lẻ sang sử dụng viên phối hợp cố định nhằm mục đích cải thiện việc tuân thủ điều trị (76%) và tăng hiệu quả kiểm soát huyết áp (64%) [16].

Nhiều nghiên cứu đã khẳng định hiệu quả của việc điều trị sử dụng viên phối hợp cố định ở những bệnh nhân tăng huyết áp chưa kiểm soát sau 3 hay 4 tháng điều trị. Mazza và cộng sự đã chứng minh mức huyết áp mục tiêu (huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình < 130/80 mmHg đo bằng huyết áp tự động 24h) thường xuyên đạt được ở những bệnh nhân sử dụng viên phối hợp cố định hơn so với những người sử dụng các viên thuốc hạ áp riêng lẻ (64.8% vs. 46.9%, p < 0.05) [17]. Hiệu quả hạ áp tương tự ở 4,731 bệnh nhân trong nghiên cứu PIANIST (-28.3±13.5/-13.8±9.4 mmHg, p<0.0001) [18] kéo dài 04 tháng và trong nghiên cứu PETRA kéo dài 3 tháng, hiệu quả của viên thuốc phối hợp cố định trong việc kiểm soát huyết áp 24h được khẳng định trong mức giảm huyết áp đo ở phòng khám/bệnh viện ( 24.8/11.4 mm Hg) ở những bệnh nhân tăng huyết áp ở các mức độ khác nhau (p<0.0001) và huyết áp được theo dõi bởi máy đo huyết áp tự động 24h (21.0/7.5 mm Hg), giúp làm tăng sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự [19].

Cuối cùng, một nghiên cứu sử dụng viên phối hợp cố định tương tự ở Belarus trên 796 bệnh nhân tăng huyết áp đã chứng minh hiệu quả hạ huyết áp tâm thu và tâm trương của thuốc từ 166.5±15.4/97.4±8.5 mm Hg lúc vào nghiên cứu xuống còn 130.3±9.2/80.3±4.5 mm Hg (p<0.001) lúc kết thúc nghiên cứu.

Các kết quả nghiên cứu của việc sử dụng viên phối hợp cố định ba thành phần đạt được hiệu quả hạ áp tương tự và tỉ lệ kiểm soát huyết áp đạt được cũng giống nhau ở các nhóm dân số khác nhau ở các quốc gia khác nhau [17-20].

Tuy nhiên, thực chứng lâm sàng hiệu quả điều trị của viên phối hợp cố định từ 3 loại thuốc hạ huyết áp có được là từ các thử nghiệm lâm sàng lớn, độc lập ngẫu nhiên của từng loại thuốc hạ huyết áp riêng lẻ một. Các hướng dẫn điều trị và bằng chứng lâm sàng sẵn có khẳng định lợi ích của việc điều trị làm giảm huyết áp lên tỉ lệ bệnh tật và tử vong, cũng như lợi ích của việc bảo vệ các cơ quan đích do ảnh hưởng của tăng huyết áp như tim, thận, não và mạch máu. Lợi ích của liệu pháp 3 thuốc trong việc điều trị hạ áp và lợi ích trong việc làm giảm đột quỵ và thiếu máu cơ tim đã được báo cáo [21] và chứng minh trong nghiên cứu SPRINT [22,23]. Tỉ lệ các biến cố tim mạch 5 năm thấp hơn ở nhóm sử dụng viên thuốc phối hợp cố định so với nhóm sử dụng kết hợp các viên thuốc riêng lẻ (HR 0.74, 95% CI 0.70–0.77, p < 0.0001) [24,25]. Điều này chứng tỏ nhu cầu sử dụng viên thuốc phối hợp cố định ba thành phần trong việc điều trị tăng huyết áp nhằm đạt được lợi ích chăm sóc khỏe lâu dài.

**Kết luận**

Trong nghiên cứu này, viên thuốc phối hợp cố định ba thuốc bao gồm Perindopril, Indapamide and amlodipine, là viên thuốc điều trị tăng huyết áp được kết hợp từ ba nhóm thuốc hạ áp khác nhau (ACEI, DIU and CCB) đã chứng minh được hiệu quả điều trị lâm sàng ở hơn 96% bệnh nhân tăng huyết áp độ 2-3 mà có huyết áp chưa được kiểm soát với liệu pháp điều trị 02 thuốc. Các cơ chế hoạt động hiệp đồng và bổ trợ của các thuốc đã giúp kiểm soát huyết áp hiệu quả, cải thiện chất lượng cuộc sống và tăng sự tuân thủ điều trị. Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi chỉ kéo dài 6 tháng và là nghiên cứu nhãn mở, nhưng thực tế về tính an toàn và hiệu quả điều trị hạ áp của thuốc thì không thể bỏ qua. Việc sử dụng viên thuốc phối hợp cố định trong điều trị tăng huyết áp cũng như từ các hướng dẫn điều trị của Châu Âu là một lựa chọn thích hợp và tối ưu cho các thầy thuốc lâm sàng nhằm đạt được mục tiêu kiểm soát huyết áp.

Tài liệu tham khảo:

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of

hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365:217-23.

1. Gupta R, Gaur K, Ram CVS Emerging trends in hypertension epidemiology in India. Journal of

Human Hypertension 2018; DOI: 10.1038/s41371-018-0117-3

1. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris G. Combination Therapy in Hypertension. Journal of

Clinical Hypertension 13(3):146-54 DOI: 10.1111/j.1751-7176.2010.00397.x

1. Williams, Mancia, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.

J Hypertens 2018; 36:1953-2041 and Eur Heart J 2018; 39:3021-3104

1. Oza BB, Patel BM, Malhotra SD, Patel VJ.Health related quality of life in hypertensive patients

in a tertiary care teaching hospital. J Assoc Physicians India 2014; 62:22-9.

1. World Health Organization Quality of Life Assessment: Brief Version in Bahasa Malaysia

Hasanah, C I, Naing L, Rahman AR. A Med J Malaysia 2003; 58:79-88.

1. Whelton PK, Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, et al.

ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the

Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults:

Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018; 71:1269-1324. doi:

10.1161/HYP.0000000000000066. Epub 2017 Nov 13.

1. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a

guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke

Association. Stroke 2011; 42:517-84.

1. Egan BM et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first

year. Hypertension 2012; 59:1124-1131.

1. Burnier et al. Antihypertensive Combination Treatment: State of the Art Curr Hypertens Rep.

2015; 17:51. McCallum L. Hypertension – state of the art 2017 Clinical Medicine. 2017; 17:338-340.

1. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120:713-9.
2. Bramlage P, Böhm M, Volpe M, Khan BV, Paar WD, Tebbe U, Thoenes M.A global perspective

on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. J Clin

Hypertens (Greenwich) 2010; 12:666-77. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00322.x.

1. Yamout H, Lazich I, Bakris GL Blood pressure, hypertension, RAAS blockade, and drug therapy

in diabetic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21:281-6. doi:

10.1053/j.ackd.2014.03.005.

1. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed dose

combinations of antihypertensive agents. A meta-analysis. Hypertension 2010; 55:399-407.

1. Leeman M, Dramaix M, Van Nieuwenhuyse B, Thomas JR. Crosssectional survey evaluating

blood pressure control ACHIEVEment in hypertensive patients treated with multiple antihypertensive agents in Belgium and Luxembourg. PLoS ONE 2018; 13:e0206510.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206510

1. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Sacco AP, Dell’Avvocata F, Rigatelli G, Ramazzina E. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. Adv Ther 2017; 34:975-985. doi: 10.1007/s12325-017-0511-1.
2. Mourad JJ, Amodeo C, de Champvallins M, Brzozowska-Villatte R, Asmar R. Blood pressurelowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. J Hypertens 2017; 35:1481-1495. doi: 10.1097/HJH.0000000000001359.
3. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Adv Ther 2017; 34:1753-1763. doi: 10.1007/s12325-017-0572-1.
4. Netchessova T, et al. Effect of perindopril/indapamide/amlodipine fixed-dose combination on peripheral and central hemodynamics and vascular wall stiffness parameters in patients with uncontrolled hypertension. Eur Heart J 2018; 39:Suppl1:P1868.
5. Law MR Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials randomised trials. BMJ 2003; 326:1427.
6. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373:2103-2116.
7. Corrao G, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. Hypertension 2011; 58:566-72.
8. Mancia G et al Support SPC from the beginning: Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. J Hypertens 2017; 35:225-233.
9. Chalmers J et al. Global survey of current practice in management of hypertension as reported by societies affiliated with the international society of hypertension. J Hypertens 2013; 31:1043–1048