



NHỮNG THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP NÀO CHỈ NÊN DÙNG 1 LẦN/NGÀY

Thuốc hạ huyết áp 1 lần/ngày đạt được sự tuân thủ điều trị tốt hơn so với dùng 2 lần/ngày hoặc nhiều lần. Sử dụng thuốc 1 lần/ngày có đủ để kiểm soát huyết áp trong 24 giờ? Những thuốc điều trị tăng huyết áp nào chỉ nên dùng 1 lần/ngày?

Một trong những thách thức lớn trong điều trị tăng huyết áp là bệnh nhân tuân thủ chế độ điều trị lâu dài. Vì tăng huyết áp là một tình trạng ít có triệu chứng nên việc tuân thủ điều trị đòi hỏi người bệnh phải có động lực mạnh mẽ, việc điều trị phải đơn giản và thuận tiện.

Các nghiên cứu đã chứng minh rằng **thuốc hạ huyết áp 1 lần/ngày đạt được sự tuân thủ điều trị tốt hơn** so với dùng 2 lần/ngày hoặc nhiều lần [1],[2]. Một phân tích liên quan đến 840 bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị bằng liệu pháp hạ huyết áp đã chứng minh rằng việc tuân thủ 80% quy trình điều trị hoặc cao hơn có liên quan đến khả năng đạt được kiểm soát HA cao hơn 45% so với

tuân thủ ít hơn [1]. Bệnh nhân tuân thủ kém có thể nhanh chóng mất hiệu quả điều trị lâu dài của thuốc. Tăng cường tuân thủ các thuốc điều trị tăng huyết áp cũng có thể làm giảm nguy cơ biến chứng tim mạch liên quan đến huyết áp. Trong một đánh giá cơ sở dữ liệu hồi cứu trên 82.320 bệnh nhân bị tăng huyết áp mới được điều trị và không có bằng chứng về bệnh tim mạch, tỷ lệ tuân thủ sử dụng thuốc từ 80% trở lên có liên quan đến việc giảm 11% nguy cơ phát triển bệnh suy tim mãn tính sau 1 năm theo dõi so với độ tuân thủ dưới 80% ($p < 0,05$) [20].

Có những lo ngại rằng liệu pháp điều trị tăng huyết áp đơn giản, sử dụng thuốc 1 lần/ngày giúp tăng sự tuân

thủ nhưng có thể không kiểm soát huyết áp đầy đủ trong suốt 24 giờ trong ngày. Một số thuốc điều trị tăng huyết áp được trình bày ở Bảng 1 thông tin về việc sử dụng thuốc với chế độ liều 1 lần/ngày có khả năng giảm huyết áp tốt và kiểm soát được huyết áp trong 24 giờ^[3].
FDA đánh giá khả năng kiểm soát trong 24 giờ của thuốc điều trị cao

huyết áp bằng cách sử dụng **tỷ lệ nồng độ đáy trên đỉnh** (TPR) để xác định xem một thuốc có nên được dùng 1 lần/ngày. Nếu TPR của thuốc ít nhất là 50%, sẽ được dùng liều một lần mỗi ngày (nghĩa là, tác dụng sau 24 giờ sau khi sử dụng một liều ít nhất phải bằng 50% tác dụng cao nhất của thuốc)^[4].

Bảng 1. Thông tin về TPR của các thuốc huyết áp [1] và một số nghiên cứu liên quan.

Thuốc	TPR	Thông tin thêm
Ức chế men chuyển (ACEi)		
Imidapril ^[4]	50-60%	T _{1/2} imidapril và imidaprilat: 1,7 và 14,8 giờ. Giảm tối đa huyết áp và ACE trong huyết tương đạt được với imidapril, 10 mg x 1 lần/ngày, và khi dùng liều cao hơn thì tác dụng không tăng thêm ^[5] . Cách dùng: ngày 1 lần, 15 phút trước bữa ăn ^[21]
Lisinopril ^[4]	48%	Lisinopril không phải là tiền chất. Thời gian bắt đầu tác dụng là 1 giờ, kéo dài 24 giờ. Vì vậy, thuốc được khuyến cáo sử dụng 1 lần/ngày để cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân, giảm chi phí mà vẫn đảm bảo hiệu quả duy trì kéo dài, giảm nguy cơ tăng huyết áp vào sáng sớm ^[6] . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả hạ huyết áp của 2 chế độ liều, dùng

Thuốc	TPR	Thông tin thêm
		<p>lisinopril 2 lần/ngày có nguy cơ tăng tỷ lệ phù mạch so với chế độ 1 lần/ngày (OR=2,27, 95% CI 1,13–4,58) [7].</p> <p>Lisinopril là thuốc ức chế enzym chuyển có tác dụng kéo dài, vì vậy thuốc được dùng đường uống và ngày dùng 1 lần [21].</p>
Perindopril	75-100% ^[17]	<p>Szauder và cộng sự vào năm 2015 đã so sánh tác dụng hạ huyết áp của việc dùng Perindopril 1 lần/ngày và 2 lần/ngày. Huyết áp cơ bản trung bình là 151/88 mmHg. Trong nhóm perindopril 8 mg, 1 lần/ngày, huyết áp trung bình trong 24 giờ được hạ xuống 138/82 mm Hg. Khi dùng perindopril 4 mg, 2 lần/ngày, huyết áp trong 24 giờ giảm xuống 136/82 mm Hg, không có sự khác biệt đáng kể về tác dụng hạ huyết áp [8].</p> <p>Perindopril thường được cho uống một lần vào buổi sáng, lúc đói (trước bữa ăn) [21].</p>
Ức chế thụ thể (ARB)		
Irbesartan	84-97%	<p>Irbesartan cung cấp tác dụng giảm huyết áp liên quan đến liều lượng có ý nghĩa lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Liều 1 lần/ngày giúp kiểm soát huyết áp đầy đủ trong 24 giờ với mức giảm huyết áp tương đương với liều 2 lần/ngày và hiệu quả đơn trị lâu dài hơn ở một bệnh nhân [9].</p> <p>Liều điều trị ngày 1 lần [21].</p>

Thuốc	TPR	Thông tin thêm
Valsartan	66%	<p>Chế độ liều 1 lần/ngày cho thấy tác động hạ huyết áp tốt hơn 2 lần/ngày (không có ý nghĩa thống kê); không có sự khác biệt nào về các biến cố bất lợi giữa 2 chế độ liều ^[10]. Khuyến cáo sử dụng chế độ liều 1 lần/ngày dựa trên hiệu quả kiểm soát huyết áp 24 giờ của Valsartan ^[11].</p> <p>Liều điều trị tăng huyết áp của Valsartan là 1 lần/ngày ^[21].</p>
Thuốc chặn kênh Calci		
Amlodipin	50-100%	<p>Chia liều amlodipin (2 lần/ngày) không liên quan với việc cải thiện việc kiểm soát huyết áp trong 24 giờ và nồng độ amlodipin huyết tương đáy ^[12].</p> <p>T_{1/2} của amlodipin từ 30-40 giờ, nên có thể sử dụng 1 lần/ngày ^[21]</p>
Thuốc chặn beta		
Bisoprolol	58%	<p>Hiệu quả tối đa xảy ra trong vòng 1-4 giờ sau khi dùng thuốc. Tác dụng vẫn tồn tại trong 24 giờ với liều bằng hoặc lớn hơn 5 mg ^[13].</p> <p>Liều dùng khuyến cáo là một lần mỗi ngày ^[21]</p>
Metoprolol succinat	66%	<p>Metoprolol dùng một liều duy nhất vào buổi sáng có tác dụng hạ huyết áp hữu ích trong 24 giờ ^[14]. Không có sự khác biệt về hiệu quả và an toàn khi so sánh với chế độ 2 lần/ngày ^[15]</p> <p>Metoprolol succinat viên giải phóng chậm phải nuốt (không nhai) uống 1 lần trong</p>

Thuốc	TPR	Thông tin thêm
		ngày ^[21] .
Các thuốc phối hợp		
Perindopril + indapamid		Tác dụng hạ huyết áp của Perindopril + Indapamid kéo dài đến 72 giờ ^[16] .
Valsartan + hydrochlorothiazid	61%/57%	Valsartan cộng với hydrochlorothiazid báo cáo tỷ lệ đáy trên đỉnh (61%/57%) tương tự báo cáo với valsartan đơn độc trong một nghiên cứu được mô tả trước đây (66%) ^[18]
Losartan + hydrochlorothiazid	88%/86%	Sự kết hợp cố định của losartan 100 mg / hydrochlorothiazid 25 mg uống 1 lần mỗi ngày rất hiệu quả và được dung nạp tốt, không có bệnh nhân nào phải ngừng nghiên cứu do tác dụng phụ liên quan đến điều trị ^[19]

Thuốc hạ huyết áp nên kiểm soát 24 giờ trong việc duy trì hoặc khôi phục nhịp sinh học bình thường của huyết áp. Người bệnh cần hiểu tầm quan trọng của việc uống thuốc theo đúng phác đồ đã được chỉ định.

Dùng thuốc hạ áp 1 lần/ngày để kiểm soát huyết áp trong 24 giờ thuận lợi so với nhiều liều hàng ngày. Thuốc có tác dụng dài hơn có thể làm giảm huyết áp từ từ và tỷ lệ các tác dụng ngoại ý liên quan đến thuốc

thấp hơn so với thuốc có tác dụng ngắn hơn. Các thuốc có tác dụng lâu hơn cũng có thể giúp kiểm soát huyết áp đồng đều hơn trong 24 giờ, giúp giảm mức tăng huyết áp vào sáng sớm, có thể làm giảm nguy cơ tim mạch ^[17].

Dùng thuốc hạ huyết áp 1 lần/ngày đã được chứng minh là có tỷ lệ tuân thủ điều trị cao nhất so với dùng 2 hay nhiều lần mỗi ngày. Tỷ lệ tuân thủ điều trị lên 80% trở lên làm tăng

khả năng đạt được kiểm soát huyết áp và giảm nguy cơ biến cố tim mạch và mạch máu não liên quan đến tiến triển của bệnh^[17]. Do đó, đối với những thuốc có tác dụng kéo dài, đảm bảo hiệu quả kiểm soát huyết áp trong vòng 24 giờ, kèm theo không có sự khác biệt gì về hiệu quả và an toàn khi so sánh với chế độ 2 lần/ngày, được khuyến cáo nên sử dụng 1 lần/ngày.

Tổng hợp: Tổ Thông tin thuốc – Dược lâm sàng

Tài liệu tham khảo:

- [1]. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis.
- [2]. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296–1310
- [3]. Through/Peak Ratios of Once Daily Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Antagonists*, truy xuất từ: <https://academic.oup.com/ajh/article/9/7/633/184637>
- [4]. Chi VX, Chau NPC. Antihypertensive Effect of Drugs: Statistical Distribution of the Trough- to-Peak Ratio.
- [5]. Protection of the cardiovascular system by imidapril, a versatile angiotensin-converting enzyme inhibitor, truy xuất từ: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177688/>
- [6] Uptodate, Lisinopril:Drugs information, truy xuất từ: https://www.uptodate.com/contents/lisinopril-drug-information?source=history_widget
- [7] Catherine G. Derington et al. (2020), Twice-daily versus once-daily lisinopril and losartan for hypertension: Real-world effectiveness and safety, truy xuất từ: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7714357/#pone.0243371.ref027>
- [8] Szauder I, Csajági E, Major Z, Pavlik G, Ujhelyi G: Treatment of hypertension: favourable effect of the twice-daily compared to the once-daily (evening) administration of perindopril and losartan, số doi: 10.1159/000368513.
- [9]. AJH, Clinical Overview of Irbesartan: A New Angiotensin II Receptor Antagonist, truy xuất từ: <https://academic.oup.com/ajh/article/10/S9/318S/131622>
- [10]. Comparison of once-daily versus twice-daily dosing of valsartan in patients with chronic stable heart failure, truy xuất từ: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922305/#b16-vhrm-6-449>
- [11]. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, truy xuất từ: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9322828/>
- [12] the effects of dividing amlodipine doses on blood pressure control over a 24-hour period and trough drug concentration, truy xuất từ: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2012/09001/496_The_Effects_of_Dividing_Amlodipine_Doses_on.468.aspx
- [13] <https://www.drugs.com/pro/bisoprolol.html>

- [14] Once-daily metoprolol for hypertension, truy xuất từ: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2426106/>
- [15] A comparison between once-daily and twice-daily administration of metoprolol in the management of hypertension, truy xuất từ: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7438772/>
- [16] The impact of one or two missed doses on the duration of action of combined perindopril and indapamide, truy xuất từ: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17066085/>
- [17] Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension, truy xuất từ: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253771/#b36-vhrm-7-777>
- [18] Trough:peak ratio and smoothness index in the evaluation of 24-h blood pressure control in hypertension: a comparative study between valsartan/hydrochlorothiazide combination and amlodipine, truy xuất từ: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-001-0393-6>
- [19] Trough-to-Peak Ratio, Smoothness Index, and Circadian Blood Pressure Profile After Treatment With Once-Daily Fixed Combination of Losartan 100 and Hydrochlorothiazide 25 in Essential Hypertension, truy xuất từ: https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/2002/06000/Characterisation_of_Constrictor_Endothelin.7.aspx
- [20] Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Berard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. J Intern Med. 2009;266(2):207–218
- [21] Dược thư Quốc gia Việt Nam (2018)