

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG KHÁNG VIÊM CỦA IRBESARTAN TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT

Lê Thị Thu Trang^{}; Nguyễn Oanh Oanh^{**}; Huỳnh Văn Minh^{***}*

TÓM TẮT

Nghiên cứu 101 bệnh nhân (BN) tăng huyết áp (THA) nguyên phát (phát hiện lần đầu) hoặc không điều trị thuốc trên 03 tháng, nhập viện điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng trị từ 01 - 01 - 2008 đến 30 - 6 - 2010, chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: nhóm I gồm 54 BN được điều trị THA bằng irbesartan, nhóm KI gồm 47 BN được điều trị THA bằng amlodipin. Hai nhóm tương đồng nhau về các chỉ số nhân trắc, triệu chứng lâm sàng, mức huyết áp (HA), mức độ nguy cơ tim mạch tổng quát và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng. *Kết quả:* nồng độ trung bình của hs-CRP huyết thanh; creatinin huyết thanh, chỉ số khối cơ thất trái trên siêu âm tim và trung vị của IL-6 huyết thanh; microalbumin/niệu (mg/24 giờ) ở nhóm I giảm có ý nghĩa sau 6 tuần điều trị THA bằng irbesartan. Trong khi ở nhóm KI (điều trị với amlodipin) không thay đổi. Irbesartan ngoài tác dụng hạ HA còn có tác dụng kháng viêm. Irbesartan cũng có tác dụng cải thiện tổn thương một số cơ quan đích.

* Từ khóa: Tăng huyết áp nguyên phát; Irbesartan; Tác dụng kháng viêm.

STUDYING ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF IRBESARTAN ON TREATMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION

SUMMARY

101 patients with essential hypertension who had never been treated or discontinued antihypertensive treatment for more than 03 months were admitted to General Hospital of Quangtri for antihypertensive treatment from Jan 1, 2008 to Jun 30, 2010. Patients were randomly divided into 2 groups, with group I consisting of 54 patients being antihypertensively treated with irbesartan and group KI of 47 patients with amlodipine. The 2 groups were almost similar in anthropometry, clinical signs, blood pressure, the severity of global cardiovascular risk and laboratory measurements. Results: Mean serum concentrations of hs-CRP, creatinin; LVMI and median serum level of IL-6; microalbuminurea (mg/24h) in group I were significantly lower after 6 weeks of antihypertensive treatment with irbesartan. In group KI (treated with amlodipine), on the contrary, those were unchanged.

* *Key words: Essential hypertension; Irbesartan; Anti-inflammatory effects.*

* Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Trị

** Bệnh viện 103

*** Trường Đại học Y - Dược Huế

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phản ứng viêm (biểu hiện bằng tăng các chất chỉ điểm viêm như hs-CRP, IL-6...)

đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh và tổn thương cơ quan đích của THA. Việc tìm kiếm các tác nhân có tác động kép vừa hạ được HA, vừa có tác dụng chống viêm nhằm làm đảo ngược hoặc ít nhất làm chậm tiến triển tổn thương mạch máu và tổn thương cơ quan đích là một hướng nghiên cứu vô cùng ý nghĩa [3, 6].

Mục tiêu nghiên cứu:

1. *Chứng minh tác dụng kháng viêm của Irbesartan ở BN THA nguyên phát thông qua biến đổi của 2 chất chỉ điểm viêm hs-CRP và IL-6 sau 6 tuần điều trị.*

2. *Đánh giá ảnh hưởng có lợi của irbesartan trên tổn thương một số cơ quan đích ở những BN này.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

101 BN THA nguyên phát chưa được điều trị lần nào hoặc bỏ điều trị duy trì > 03 tháng, chia ngẫu nhiên thành 02 nhóm:

- Nhóm I: 54 BN, điều trị THA bằng irbesartan.

- Nhóm KI: 50 BN tương đồng với nhóm bệnh, điều trị THA bằng amlodipin.

Loại trừ các đối tượng: THA thứ phát, THA kèm suy tạng khác, THA kèm bệnh lý khác (đái tháo đường, đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim...), đang mắc các bệnh viêm cấp hoặc mạn.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

* *Phương pháp đo HA:* tiêu chuẩn chẩn đoán THA, phân độ THA và phân tầng nguy cơ tổng quát của THA theo khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam [1].

* *Phương pháp đánh giá phi đại thất trái trên siêu âm tim:* siêu âm tim thực hiện trên máy siêu âm hiệu Hitachi, Model EUB-5500, đầu dò tần số 2 - 7,5 MHz. Tiêu chuẩn đánh giá phi đại thất trái bằng tính chỉ số khối cơ thất trái theo tiêu chuẩn của Hội Siêu âm Hoa Kỳ (ASE) (2005) ($LVMI \geq 95 \text{ g/m}^2$ đối với nữ và $\geq 105 \text{ g/m}^2$ đối với nam).

* *Phương pháp định lượng hs-CRP:* định lượng hs-CRP theo nguyên lý đo độ đục phản ứng kháng nguyên kháng thể trên hạt latex, thực hiện trên máy OLYMPUS OSR.

* *Phương pháp định lượng IL-6:* định lượng IL-6 theo nguyên lý phản ứng miễn dịch tuần tự quang hóa gắn enzyme phase đặc, thực hiện trên máy IMMULITE của hãng SIEMENS.

* *Phương pháp điều trị THA:*

- Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam [1], tham khảo hướng dẫn của JNC VII: mục tiêu HA cần đạt: huyết áp tâm thu (HATT) < 140 mmHg và huyết áp tâm trương (HATTr) < 85 mmHg

- Chọn thuốc hạ HA: nhóm I: sử dụng đơn thuần thuốc ức chế thụ thể AT_1 của angiotensin II loại irbesartan viên 150 mg, liều 150 - 300 mg/ngày; nhóm KI: sử dụng đơn thuần thuốc ức chế kênh canxi loại amlodipin viên 5 mg, liều 5 - 10 mg/ngày. Nếu không đạt được HA mục tiêu, loại khỏi nghiên cứu và điều trị phối hợp thuốc khác cho BN.

* *Xử lý số liệu:* phần mềm Excel. So sánh và kiểm định trị trung bình bằng test t-student. So sánh và kiểm định tỷ lệ bằng test Chi-square với χ^2 hoặc kiểm định Z.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm 2 nhóm nghiên cứu trước điều trị.

Bảng 1: Đặc điểm 2 nhóm trước điều trị.

ĐẶC ĐIỂM	NHÓM I (n = 54)	NHÓM KI (n = 47)	p
Tỷ lệ nam/nữ (%)	50%	40,4%	0,3352
Tuổi (trung bình ± SD)	52,4 ± 10,4	53,3 ± 9,8	0,1472
Triệu chứng:			
- Thần kinh (nhức đầu, xâm xoàng...)	90,74%	90,7%	0,5943
- Tim mạch (hồi hộp, tức ngực...)	0	0	
- Thần kinh và tim mạch	9,26%	6,38%	0,5934
Tỷ lệ BN hút thuốc lá	16,7%	23,4%	0,3967
Tỷ lệ BN béo bụng	37%	21,3%	0,0838
- Tỷ lệ béo phì	18,6	17%	0,8445
- Tỷ lệ thừa cân	18,6%	19,1%	0,9355
- HATT (trung bình ± SD)	169 ± 21	175 ± 22	0,1420
- HATT _r (trung bình ± SD)	100 ± 9	102 ± 10	0,5583
- THA độ 1	29,6%	25,5%	0,6463
- THA độ 2	35,1%	29,8%	0,4481
- THA độ 3	33,3%	44,7%	0,2426
Mức độ nguy cơ tổng quát:			
- Nguy cơ thấp	9,2%	10,6%	0,8169
- Nguy cơ trung bình	24,1%	12,8%	0,1469
- Nguy cơ cao	38,9%	34%	0,6149
- Nguy cơ rất cao	27,8%	42,6%	0,1196
Axit uric máu (mmol/l) (TB ± SD)	292 ± 69	277 ± 71	0,2366
Creatinin máu (μmol/l)	91 ± 15	89 ± 13	0,5016
Chỉ số tim/lòng ngực (%) (TB ± SD)	0,51 ± 0,04	0,5 ± 0,04	0,2904
Lipid máu (mmol/l) (TB ± SD):			
- Cholesterol toàn phần	5,07 ± 1,03	5,01 ± 0,86	0,7288
- LDL-C	3,09 ± 1	3,05 ± 0,75	0,8414
- HDL-C	1,12 ± 0,35	1,17 ± 0,34	0,4260
- Triglyceride	1,95 ± 1,3	1,71 ± 0,74	0,2655
Chỉ số khối cơ thất trái trên siêu âm tim (g/m ²) (TB ± SD)	126 ± 30	127 ± 33	0,8822
Microalbumin/niệu (mg/24 giờ) (trung vị/khoảng tứ phân vị)	43 (24 - 83)	50 (27 - 60)	0,4217
hs-CRP (mg/l) (TB ± SD)	3,21 ± 2,95	3,26 ± 2,69	0,9245
IL-6 (pg/ml) (trung vị/khoảng tứ phân vị)	9,8/6,1 - 12,1	8/3,8 - 10,7	0,0106

Ở thời điểm trước can thiệp, 2 nhóm tương đồng nhau về tuổi; giới, triệu chứng lâm sàng; HATT, HATT_r, tỷ lệ BN có hút thuốc lá, tỷ lệ BN béo bụng, thừa cân; nồng độ trong máu của các chất: axit uric, creatinin máu, cholesterol, LDL-C,

HDL-C, triglyceride, hs-CRP và IL-6; nồng độ microalbumin niệu; chỉ số tim/lồng ngực trên phim X quang; chỉ số khối cơ thất trái trên siêu âm tim; độ nặng của THA và mức độ nguy cơ tổng quát của THA ($p > 0,05$).

2. Hiệu quả điều trị.

Bảng 2: So sánh hiệu quả điều trị giữa 2 nhóm.

ĐẶC ĐIỂM	NHÓM I		NHÓM KI		p		
	Trước điều trị (a)	Sau điều trị (b)	Trước điều trị (c)	Sau điều trị (d)	a và b	c và d	b và d
HATT (mmHg)	169 ± 21	127 ± 11	175 ± 22	120 ± 8	< 0,0001	< 0,0001	0,0002
HATT _r (mmHg)	100 ± 9	82 ± 6	102 ± 10	77 ± 5	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Creatinin máu (μmol/l)	91 ± 15	86 ± 11	89 ± 13	86 ± 15	0,0186	0,218	0,8720
Lipid máu (mmol/l):							
- Cholesterol	5,07 ± 1,03	4,85 ± 0,89	5,01 ± 0,86	4,96 ± 0,87	0,1182	0,6883	0,5442
- LDL-C	3,09 ± 1	2,92 ± 0,95	3,05 ± 0,75	3,04 ± 0,96	0,23	0,9151	0,5257
- HDL-C	1,12 ± 0,35	1,12 ± 0,28	1,17 ± 0,34	1,08 ± 0,33	0,9662	0,0504	0,5411
- Triglycerid	1,95 ± 1,3	1,89 ± 1,59	1,71 ± 0,74	1,77 ± 1,02	0,6918	0,7411	0,6512
Chỉ số khối cơ thất trái trên siêu âm tim (g/m ²)	126 ± 30	111 ± 28	127 ± 33	127 ± 37	< 0,0001	0,9793	0,015
hs-CRP (mg/l)	3,21 ± 2,95	1,01 ± 0,94	3,26 ± 2,69	3,56 ± 2,8	< 0,0001	0,1845	< 0,0001
IL-6 (pg/ml)	9,6 (6,08 - 12,08)	4,3 (2,1 - 5,6)	8 (3,8 - 10,7)	8,4 (4,1 - 11,9)	< 0,0001	0,5286	< 0,0001
Albumin niệu (mg/24 giờ)	43 (24 - 83)	23 (15 - 45)	50 (27 - 60)	44 (24 - 63)	< 0,001	0,065	< 0,0001

(Phương pháp so sánh: 1; 2; 3; 4; 5; 6: So sánh trung bình cộng, 7; 8: So sánh trung vị (khoảng tứ phân vị))

- HATT và HATTr ở cả 2 nhóm đều đạt mục tiêu hạ áp sau 6 tuần điều trị, nhưng giảm nhiều hơn ở nhóm điều trị với amlodipine.

- Nồng độ trung bình của hs-CRP huyết thanh (mg/l); creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$); chỉ số khối cơ thất trái trên siêu âm tim (g/m^2) và trung vị của IL-6 huyết thanh (pg/ml); trung vị của microalbumin/niệu (mg/24 giờ) ở nhóm I giảm có ý nghĩa sau 6 tuần điều trị THA bằng irbesartan, trong khi ở nhóm KI (điều trị với amlodipine) không thay đổi.

BÀN LUẬN

1. Về tác dụng hạ HA của irbesartan.

Sau 6 tuần điều trị, irbesartan đạt được mục tiêu hạ áp (HATT giảm từ 169 ± 21 xuống 127 ± 11 ; HATTr giảm từ 100 ± 9 xuống 82 ± 6 ; $p < 0,0001$) (bảng 2), điều này phù hợp với đặc tính dược lý chống THA của thuốc: hiệu quả hạ HA của irbesartan đạt rõ ràng ở tuần thứ 1 - 2 của trị liệu, hiệu quả điều trị tối đa đạt được khoảng 4 - 6 tuần sau điều trị [10].

2. Về tác dụng kháng viêm của irbesartan.

Irbesartan làm giảm có ý nghĩa các chất chỉ điểm viêm hs-CRP và IL-6 sau 6 tuần điều trị (bảng 2). Kết quả này phù hợp về mặt lý thuyết: angiotensin II có đặc tính tiền viêm và các thuốc chẹn thụ thể AT_1 có đặc tính kháng viêm [5, 8].

3. Về ảnh hưởng có lợi của irbesartan trên tổn thương một số cơ quan đích ở BN THA nguyên phát.

- Irbesartan làm giảm rõ rệt chỉ số khối cơ thất trái trên siêu âm tim (bảng 2). Theo Cuspidi và CS: Ang II ngoài chức năng điều hoà HA còn kích thích nhiều yếu tố khác gây phì đại tế bào cơ và xơ hoá tim. Ở người THA, có tương quan của nồng độ Ang II lưu hành và chỉ số phì đại thất trái hoặc tái cấu trúc đồng tâm thất trái trên siêu âm tim. Người ta cũng nhận thấy tác dụng nổi bật (mạnh và chọn lọc) của các ARB trong việc làm giảm khối cơ thất trái ở người có phì đại thất trái. Theo khuyến cáo điều trị THA của ESH/ESC, nên xem ARB là thuốc lựa chọn hàng đầu ở BN THA có phì đại thất trái và là một thuốc hỗ trợ thêm vào thuốc chống loạn nhịp ở BN chuyển nhịp rung nhĩ bằng thuốc hoặc bằng điện [3].

- Irbesartan làm cải thiện chức năng thận biểu hiện bằng giảm có ý nghĩa creatinin huyết tương và albumin niệu sau 6 tuần điều trị (bảng 2). Theo Gradman và CS, vai trò tác dụng của các thuốc đối vận angiotensin II (các ACEI và chẹn thụ thể AT_1) đối với thận là do tác dụng tại chỗ ở nhu mô thận, chúng làm giảm co tế bào trung mô mạch máu, vì vậy làm tăng diện tích mao mạch tiểu cầu thận. Chúng làm giãn tiểu động mạch đi nhiều hơn giãn các tiểu động mạch đến, điều này gây giảm áp lực thuỷ tĩnh mao mạch cầu thận. Đây là tác dụng bảo vệ thận có ý nghĩa quan trọng của ACEI và chẹn thụ thể AT_1 [6]. Isles tổng hợp kết quả từ 43 nghiên cứu với 7.545 BN cho thấy cả 2 nhóm thuốc ACEI và chẹn thụ thể AT_1 có tác dụng giảm protein/niệu tương đương nhau [7]. Nhiều nghiên cứu như: IMRA 2, RENALL, IDNT... cho thấy ARB có tác dụng bảo vệ thận độc lập với tác dụng hạ HA ở BN đái tháo đường. Nghiên cứu DITAIL gần đây cho thấy, điều trị hạ HA bằng telmisartan hoặc enalapril

ở BN THA có đái tháo đường týp 2, có tác dụng như nhau về phương diện bảo vệ thận (đánh giá bằng mức lọc cầu thận) [2].

KẾT LUẬN

Irbesartan ngoài tác dụng hạ HA còn có tác dụng kháng viêm (làm giảm hs-CRP và IL-6). Irbesartan cũng có tác dụng cải thiện tổn thương một số cơ quan đích (giảm chỉ số khối cơ thất trái, giảm creatinin máu và giảm albumin niệu) qua cơ chế chống viêm mạch máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Huỳnh Văn Minh, Phạm Gia Khải, Nguyễn Huy Dung*. Khuyến cáo 2008 của Hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị THA ở người lớn. Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hoá. 2008, tr.235.

2. *Brunner HR*. Angiotensin II receptor blockers. *Comprehensive Hypertension*. 2007, pp.1003-1018.

3. *Cuspidi C, Negri F, and Zanchetti A*. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: Focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2008, February, 4 (1), pp.67-73.

4. *Dohi Y, Ohashi M, Sugiyama M*. Candesartan reduces oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2003, Sep, 26 (9), pp.691-697.

5. *Fliser D, Buchholz K, Haller H*. Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*. 2004, 110, pp.1103-1107.

6. *Gradman AH, Traub D*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Comprehensive Hypertension*. 2007, pp.985-1002.

7. *Isles C*. Proteinuria. *Comprehensive Hypertension*. 2007, pp.793-800.

8. *Manabe S, Okura T, Watanabe S*. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*TM. 2005, 46 (6), pp.735-739.

9. *Ridker P.M, Danielson E, Rifai N*. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*. 2006, Jul, 48 (1), pp73-79.

10. *Sanofi-aventis*. Aprovel Film-Coated Tablets. uk-medicalinformation@sanofi-aventis.com.