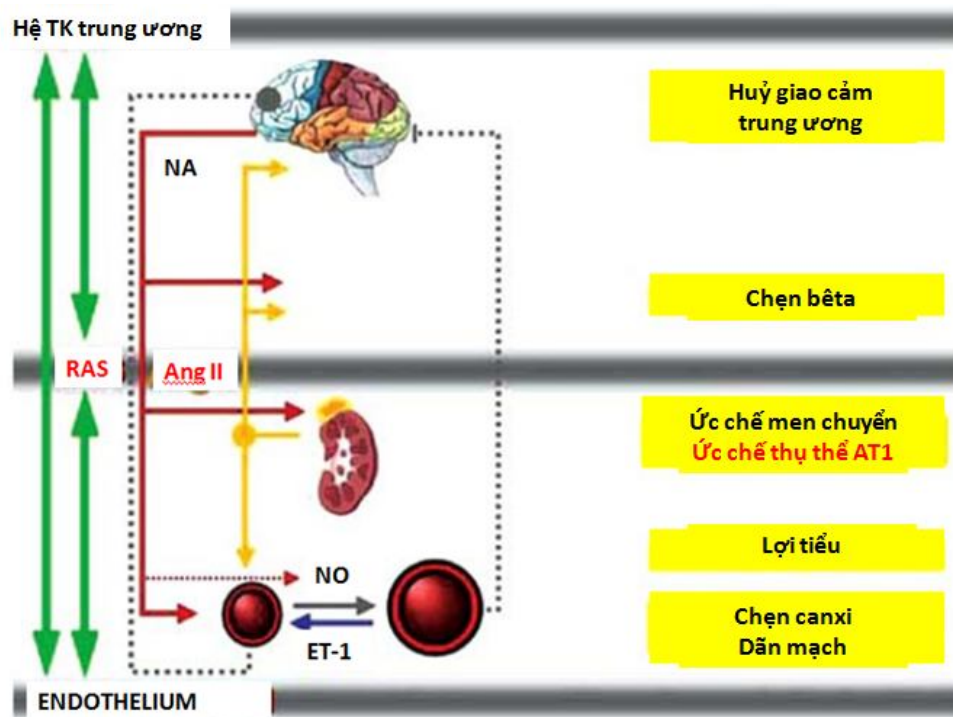


1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong bệnh lý tim mạch, tăng huyết áp là bệnh lý thường gặp, đã ảnh hưởng lên khoảng 1 tỷ người trên thế giới. Cùng với sự phát triển đời sống xã hội, khi tuổi thọ con người càng tăng cùng với tình trạng béo phì tăng lên, thì tần suất tăng huyết áp cũng tăng theo. Thống kê tại Mỹ năm 2007 cho thấy có khoảng 72 triệu người bị tăng huyết áp [39]. Tại Việt Nam, thống kê cho thấy tần suất tăng huyết áp cũng gia tăng. Phạm Gia Khải và cộng sự nghiên cứu tỉ lệ mắc bệnh tăng huyết áp ở cộng đồng năm 1998 là 16.09% [2], năm 2001-2002 là 16.32% [3], Tô Văn Hải và cộng sự năm 2002 tỉ lệ mắc bệnh tăng huyết áp ở cộng đồng là 18.69% [1]. Tại Huế, thống kê cho thấy tỉ lệ tăng huyết áp tại bệnh viện Trung Ương Huế năm 1980 là 1%, năm 1990 là 10%, 2007 là 21% [4]. Theo kết quả nghiên cứu của Hồ Thanh Tùng [5], tỉ lệ tăng huyết áp của Thành phố Hồ Chí Minh năm 2004 là 20,5%..

Việc điều trị bệnh tăng huyết áp thành công nhìn chung có 2 biện pháp chính: chế độ không dùng thuốc và chế độ sử dụng thuốc hạ huyết áp. Chế độ không dùng thuốc là phương pháp nền, cơ bản trong suốt quá trình trị liệu bệnh như ăn giảm mặn, giảm mỡ, rèn luyện thể lực, giảm căng thẳng... Việc chọn lựa sử dụng thuốc hạ huyết áp rất quan trọng, phụ thuộc rất nhiều yếu tố như tuổi, giới tính, sắc tộc, các yếu tố nguy cơ tim mạch. Đã nhiều thập niên qua, các nhóm thuốc trị liệu hạ huyết áp dựa trên cơ chế bệnh sinh tăng huyết áp, đã được nghiên cứu ứng dụng vào trong lâm sàng như lợi tiểu, ức chế thần kinh trung ương, ức chế beta, ức chế canxi, ức chế men chuyển... Mỗi nhóm thuốc đều có hiệu quả nhất định cùng với tác dụng phụ của thuốc, đã ảnh hưởng phần nào trong điều trị hạ huyết áp.(hình 1) [37]



Hình 1 . Các nhóm thuốc hạ huyết áp và vị trí tác dụng [37]

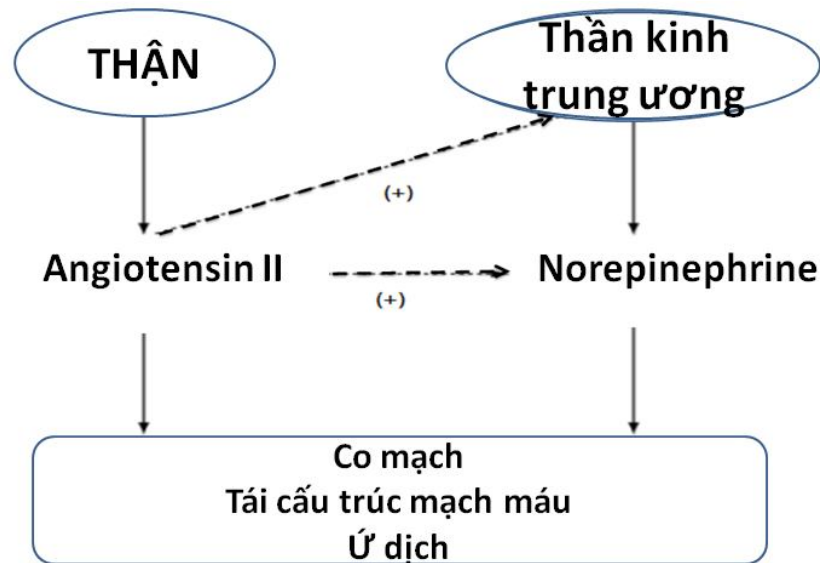
Vào những năm thập niên 90, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ra đời đã góp phần đáng kể trong điều trị bệnh tim mạch. Khắc phục được nhược điểm của thuốc ức chế men chuyển với tác dụng phụ gây ho và phù mạch, ngoài tác dụng hạ huyết áp, thuốc còn có nhiều tác dụng trên phì đại thất trái, ngăn ngừa đái tháo đường, cải thiện chuyển hoá lipid máu, ngừa rung nhĩ mới xuất hiện và tái phát...

Để tìm hiểu vai trò của chẹn thụ thể angiotensin II và các ứng dụng lợi ích của nhóm thuốc này trong điều trị bệnh lý tim mạch, nhất là trong điều trị bệnh tăng huyết áp, chúng tôi thực hiện viết chuyên đề: **Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II và tăng huyết áp.**

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1 CƠ CHẾ SINH LÝ BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

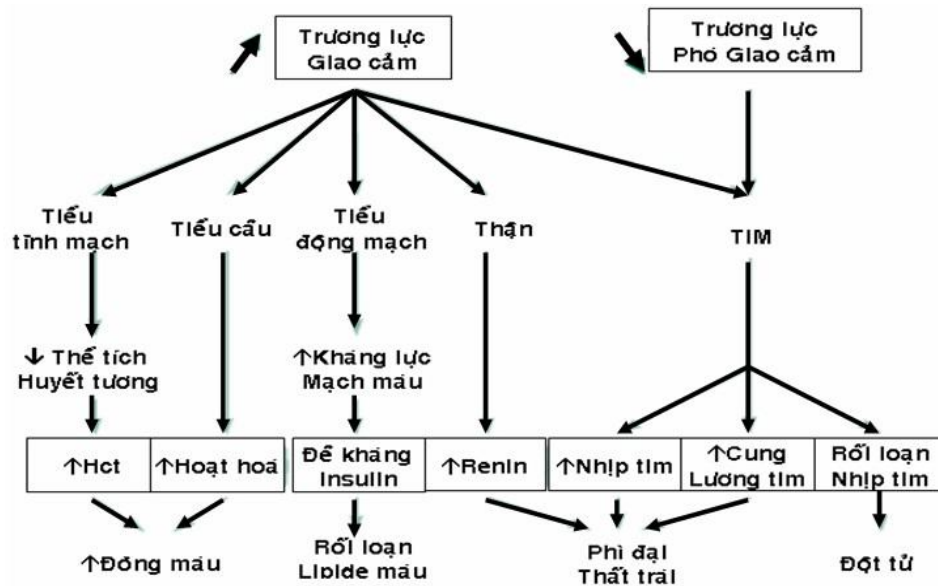
Có hai thành phần quan trọng góp phần điều hoà huyết áp, đó là hệ thần kinh giao cảm và hệ renin-angiotensin system. Gia tăng hoạt tính giao cảm làm tăng trương lực mạch, từ đó gây phát triển và duy trì tác dụng huyết áp tăng. Hệ renin-angiotensin có vai trò quan trọng điều hoà sinh lý chức năng hệ tim mạch, thận và nội tiết.



Hình 2. Tương quan giữa hệ rein-angiotensin và hệ thần kinh giao cảm [41]

2.1.1 Hệ thần kinh giao cảm

Tăng hoạt tính thần kinh giao cảm làm tăng huyết áp và góp phần cho sự phát triển và duy trì huyết áp qua việc tác động lên tim, mạch máu ngoại biên, thận, từ đó làm tăng cung lượng tim, co mạch ngoại biên và ứ nước [29] Ngoài ra, mất cân bằng hệ thần kinh tự chủ, nghĩa là tăng trương lực giao cảm và giảm đồng thời trương lực phó giao cảm, đã kết hợp với nhiều bất thường về chuyển hoá, huyết động, dinh dưỡng.. từ đó làm gia tăng tử suất và tử vong tim mạch (hình 3) [10]



Hình 3 Tăng hoạt tính giao cảm trong THA [10]

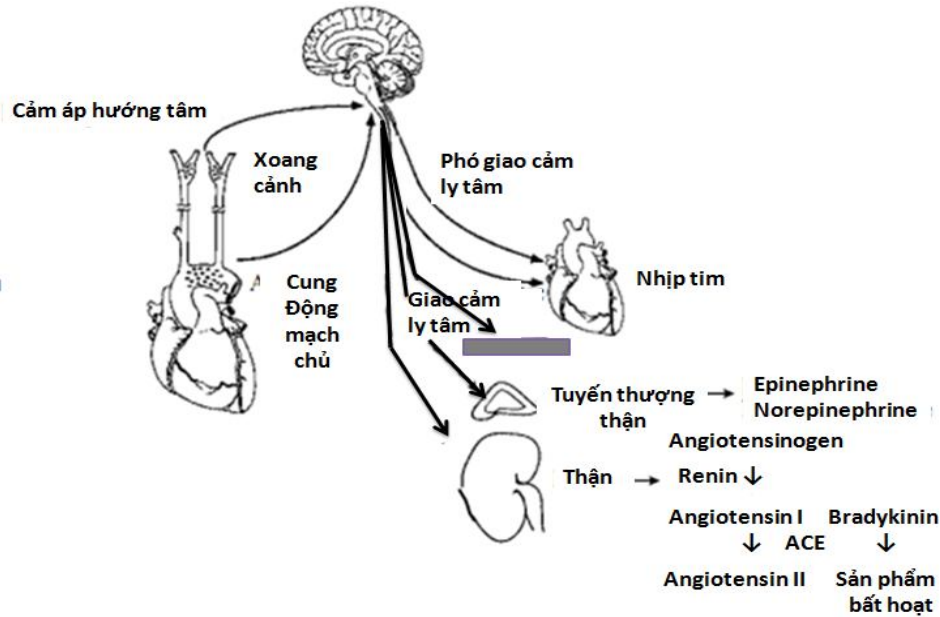
Cơ chế tăng hoạt tính giao cảm trong tăng huyết áp thì phức tạp và làm thay đổi chức năng phản xạ các thụ thể cảm áp về áp lực và hoá học ở hai mức trung ương và ngoại biên.

Nhiều nghiên cứu dựa trên dân số như nghiên cứu CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) [24] đã cho thấy có mối tương quan thuận giữa nhịp tim và sự phát triển huyết áp cao. (huyết áp tâm trương gia tăng). Các bằng chứng gần đây đã gợi ý rằng nhịp tim tăng liên tục chủ yếu do giảm trương lực phó giao cảm, Huyết áp tâm trương tăng liên hệ rất gần với kháng lực mạch máu hơn là chức năng tim. Các kết quả này gợi ý trương lực giao cảm tăng làm tăng huyết áp tâm trương do tăng sinh tế bào cơ trơn và hiện tượng tái cấu trúc thành mạch

2.1.2 Hệ renin-angiotensin-aldosterone

Hệ renin-angiotensin-aldosterone đóng vai trò trong điều hoà sinh lý các chức năng tim mạch. Hệ này có tác dụng cân bằng muối, thể tích lòng mạch và góp phần cho sự phát triển và duy trì các dạng khác nhau của tăng huyết áp. Ngoài hệ

renin-angiotensin-aldosterone có trong tuần hoàn, còn có hệ renin-angiotensin-aldosterone tại các mô như tim, não, cơ trơn thành mạch và nhiều tuyến nội tiết. Ít nhất trong vài trường hợp như trong suy tim nặng, Angiotensin II được tạo ra tại bởi enzyme mô tại chỗ như chymases. Các tác động qua lại giữa hệ renin-angiotensin-aldosterone và hệ thần kinh tự chủ được tóm tắt như sau (hình 4)



Hình 4. Sự giao thoa giữa điều hoà huyết áp qua trung gian cảm áp lực và hệ renin-angiotensin-aldosterone

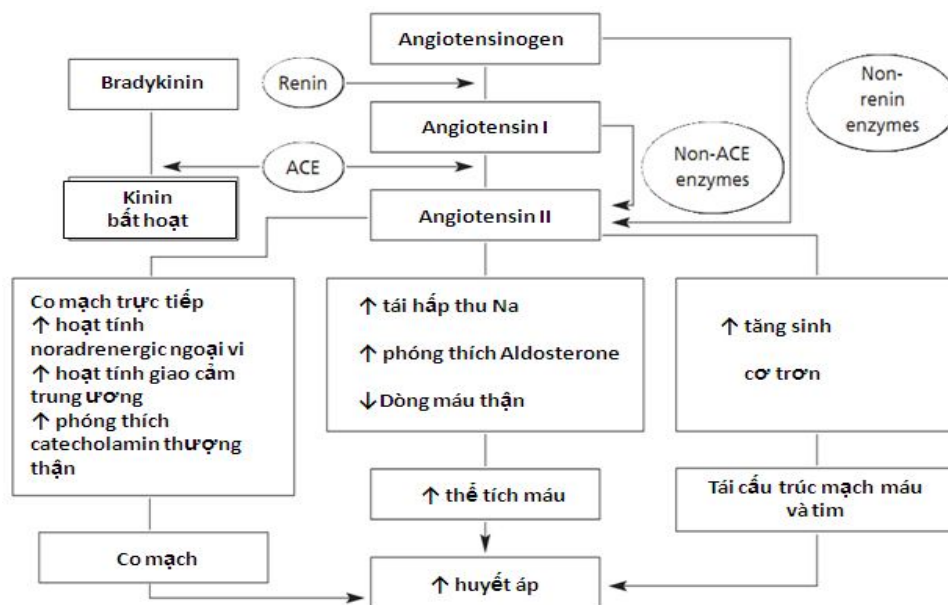
Renin được sản xuất và tích trữ ở các tế bào cận quản cầu nằm tại thành tiểu động mạch đến, được phóng thích vào tuần hoàn và tác dụng chuyển Angiotensinoge thành Angiotensin I. Angiotensinoge được tổng hợp ở gan dưới sự kiểm soát của estrogens, glucocorticoids, hormone tuyến giáp và Angiotensin II. Angiotensin I nhanh chóng chuyển thành Angiotensin II dưới tác dụng của men chuyển angiotensin. Angiotensin II là peptide có nhiều hoạt tính [36]

1. Co mạch hệ thống và mạch vành với tác dụng trực tiếp trên cơ trơn tiểu động mạch.
2. Ức chế phóng thích renin.

3. Kích thích sinh tổng hợp và bài tiết aldosterone.
4. Tác động dinh dưỡng trên tế bào cơ trơn, tế bào cơ tim và các tế bào khác của cơ thể.
5. Gia tăng phóng thích hormon bài niệu và kích thích trung tâm khát qua tác động lên hệ thần kinh trung ương.
6. Giao thoa với hệ thần kinh giao cảm và thụ thể cảm áp trong điều hoà huyết áp cơ thể.

2.2 THUỐC HẠ HUYẾT ÁP ỨC CHẾ THỤ THỂ ANGIOTENSIN II

Năm 1898, Tigerstedt và Bergmann công bố có một chất ở vỏ thận của thỏ dễ bị huỷ bởi nhiệt độ gây ra tăng huyết áp động mạch liên tục và đặt tên là 'renin'. Khái niệm này đã bị lãng quên đến mãi năm 1934, Goldblatt và cộng sự làm thí nghiệm gây thiếu máu cục bộ thận bằng cách kẹp động mạch thận sinh ra THA. Thời gian ngắn sau khi thận bị thiếu máu cục bộ, đã phóng thích ra một chất có đời sống ngắn nhưng bền vững với nhiệt độ, và đặt tên là 'angiotonin', sau đó đặt tên là 'angiotensin'[35]. Vào đầu năm 1950 phát hiện ra angiotensin có hai dạng là Angiotensin I và Angiotensin II [15], và có một men trong huyết tương (gọi là men chuyển angitensin) tác động lên Angiotensin I thành Angiotensin II có hoạt tính. Không lâu sau, Sealey JE và cộng sự phát hiện ra Angiotensin II cũng kích thích phóng thích ra Aldosterone [46]. Những điểm mốc khám phá trên đã tạo nên từ hệ Renin- Angiotensin- Aldosterone, đây là hệ thống điều hoà huyết áp và cân bằng thể dịch và điện giải. (hình 5)



Hình 5. Sơ đồ hệ Renin- Angiotensin- Aldosterone

Angiotensin II có tác dụng gây co mạch, kích thích tăng trưởng tế bào mạch máu và mô cơ tim, hoạt tính trên hệ thần kinh giao cảm và gây ứ muối nước. Hầu hết các tác dụng trên tim mạch của angiotensin II đều qua trung gian thụ thể AT1. Salarasin là thụ thể đối vận angiotensin II đầu tiên được sử dụng trong lâm sàng trong hơn 20 năm qua [48]. Salarasin là peptide tương tự angiotensin II, thời gian tác dụng rất ngắn chỉ dùng đường tĩnh mạch và có khuyết điểm là gây tăng huyết áp lúc khởi đầu do tác dụng đồng vận một phần giống angiotensin II.

Furukawa và cộng sự [17] đầu tiên tổng hợp dẫn xuất imidazole là chất đối vận angiotensin II có chọn lọc, và sau khi thay đổi cấu trúc hoá học thành chất có hoạt tính đường uống.

Hiện nay có 4 loại thụ thể angiotensin là AT1, AT2, AT3 và AT4. Thụ thể AT3 còn được gọi là NonAT1-Non AT2, được tìm thấy khi nuôi cấy nguyên bào sợi tế bào thần kinh [60] tuy nhiên sự hiện diện của thụ thể này vẫn còn đang bàn cãi. Thụ thể AT4 được tìm thấy ở tế bào não và thận [18], không có ở mô tim.

Thụ thể	Hoạt tính	Vị trí
AT1	Co mạch, tăng ứ natri, ức chế tiết renin, tăng tiết endothelin, tăng phóng thích vasopressin, hoạt hoá thần kinh giao cảm, kích thích phì đại tế bào, kích thích gây xơ hoá tim và mạch máu, gia tăng co thắt cơ tim, sinh loạn nhịp, kích thích ức chế hoạt tính plasminogen 1, kích thích tạo superoxide	Mạch máu, não, tim, thận, tuyến thượng thận và thần kinh
AT2	Ức chế tăng sinh/ tăng trưởng tế bào, sửa chữa mô tế bào, apoptosis, dẫn mạch (phóng thích NO), kiểm soát áp lực/ bài niệu Natri, kích thích prostaglandin thậm, kích thích bradykinin thậm và NO	não, tim, tuyến thượng thận, thai và mô tổn thương
AT3	Không rõ	Tế bào nguyên bào thần kinh ở động vật lưỡng cư
AT4	Dẫn mạch thậm, kích thích ức chế hoạt tính plasminogen 1	Mạch máu, não, tim, phổi, tuyến tiền liệt, thận, tuyến thượng thận

Bảng 1. Thụ thể angiotensin và các tác dụng [31]

Có nhiều thuốc có hoạt tính đường uống đã được tổng hợp. Ngày nay, có 6 loại thuốc đã được công nhận và sử dụng rộng rãi trên thế giới và Việt nam, đơn thuần hay phối hợp với lợi tiểu liều thấp để tăng tác dụng. Nhìn chung, các thuốc

đều có ái tính rất cao với thụ thể AT1 và hầu như không có ái tính với thụ thể AT2.
 Có độ gắn kết protein rất cao.

Thuốc	Chuyển hoá hoạt tính	Khả dụng sinh học (%)	Thời gian bán hủy (giờ)	Gắn kết Protein (%)	Đường thải trừ chính
Losartan	EXP-3174	33	2g losartan, 6-9gEXP-3174	98.7	Mật (70-80%)
Valsartan		25	6	95	Mật (70-80%)
Irbesartan		60-80	11-15	90	Mật (70-80%)
Eprosartan		13	5-9	98	Thận
Telmisartan		40-60	24	>98	Mật (<90%)
Candesartan cilexetil	Candesartan	15	9	>90	Thận (40%), Mật (40%)

Bảng 2. Đặc điểm thuốc ức chế thụ thể AT1 [38]

2.3 TÍNH DUNG NẠP CỦA ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1

Trên lâm sàng, tất cả các thuốc ức chế thụ thể AT1 đều có tính dung nạp tốt không khác gì so với giả dược. Thuốc không gây hạ huyết áp liều đầu do mức angiotensin II trong huyết tương tăng rõ trong lúc ức chế thụ thể AT1. Không giống như ức chế men chuyển, ức chế thụ thể AT1 không gây ho, vài trường hợp gây phù mạch được ghi nhận với losartan. Tất cả các thuốc ức chế thụ thể AT1 đều chống chỉ định ở phụ nữ mang thai.

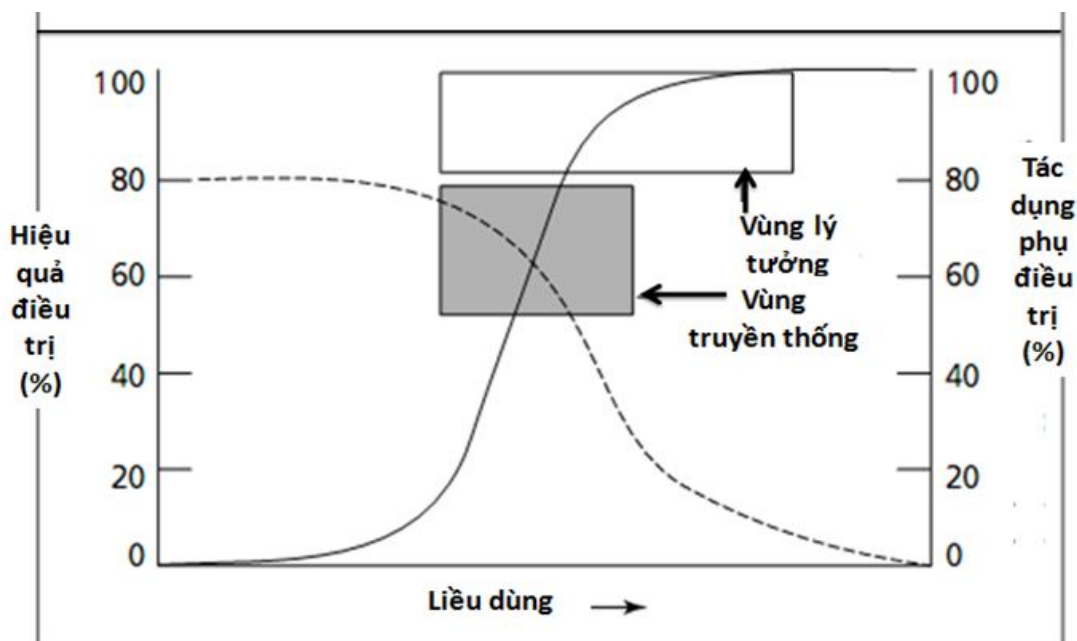
Ức chế thụ thể AT1 không gây các thay đổi lớn các thông số cận lâm sàng. Losartan có tác dụng tăng bài niệu acid uric [32], tác dụng này là do hiệu quả đặc biệt của losartan potassium trên vận chuyển urat ở ống thận gần và tác dụng độc lập

với hiệu quả của ức chế thụ thể AT1. Sau 4 giờ dùng đơn thuần losartan 100mg, mức acid uric huyết tương giảm 20% và sự bài tiết qua nước tiểu tăng lên. Thỉnh thoảng có sự gia tăng nhẹ thoáng qua men gan (đặc biệt là alanine aminotransferase) [30]. Khi dùng telmisartan, cần theo dõi nồng độ digoxin trong máu và giảm liều warfarin.

2.4 VAI TRÒ THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1

2.4.1 ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1 VÀ TĂNG HUYẾT ÁP

Tác dụng phụ thuốc, tính dung nạp thuốc, cơ địa... đã ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị chung. Các thuốc điều trị hạ huyết áp thường quy, bao gồm lợi tiểu, ức chế beta, ức chế canxi, ức chế men chuyển, mỗi nhóm đều có tác dụng phụ đặc trưng của từng nhóm từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị chung như mong muốn. Khi tăng liều thuốc điều trị hạ huyết áp, thường sẽ làm gia tăng hiệu quả điều trị, tuy nhiên nếu tăng hơn nữa sẽ đi đến giai đoạn đỉnh đi ngang phẳng (plateau), nghĩa là sẽ không làm tăng hiệu quả điều trị mà làm tăng tác dụng phụ của thuốc [8]



Hình 6. Vùng điều trị thuốc hạ huyết áp [8]

Thuốc ức chế men chuyển đã được sử dụng trong hơn 20 năm qua. Đã có nhiều nghiên cứu lâm sàng đánh giá và công nhận tính hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh tăng huyết áp, suy tim, nhồi máu cơ tim, bệnh thận do đái tháo đường. Tuy nhiên, ước lượng khoảng 5-10% bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển bị tác dụng phụ ho khan do tích tụ bradykinin ở phổi. Ho thường gặp ở nữ, người không hút thuốc và ở liều dùng cao nhưng không liên quan với tuổi, thời gian điều trị hay bệnh hô hấp mãn [20][61].

Do hệ Renin- Angiotensin- Aldosterone đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của tăng huyết áp, nên trong JNC 7 đã khuyến cáo sử dụng ức chế thụ thể Angiotensin II trong điều trị tăng huyết áp, suy tim, nguy cơ bệnh mạch vành cao, đái tháo đường và bệnh thận mãn.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng, điều trị bằng ức chế thụ thể AT1 là lựa chọn tốt ban đầu hay lựa chọn thứ hai. Ngoài tính hiệu quả, tính dung nạp thuốc, nhóm thuốc này còn có tác dụng bảo vệ cơ quan đích và các thay đổi mạch máu

Một đặc điểm nổi bật của thuốc ức chế AT1 là ngoài tác dụng hạ huyết áp, thuốc còn có hữu ích trong việc ngăn chặn hay làm chậm tiến triển từ tiền tăng huyết áp sang tăng huyết áp thật sự đã được chứng minh qua công trình nghiên cứu TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) trên 809 bệnh nhân tiền tăng huyết áp 130–139/85–89mmHg sử dụng candesartan qua 4 năm theo dõi. Tỷ lệ chuyển sang tăng huyết áp nhóm chứng là 63%, nhóm dùng candesartan giảm 66% nguy cơ tương đối sau 2 năm, và giảm 15.8% nguy cơ tương đối tăng huyết áp sau 4 năm. Mặt khác, không có sự gia tăng tác dụng phụ nào ở nhóm candesartan so với nhóm chứng.[22].

2.4.2 ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1 VÀ PHÌ ĐẠI THẤT TRÁI

Phì đại thất trái là yếu tố nguy cơ tim mạch và tai biến mạch máu não ở bệnh nhân tăng huyết áp [25]. Điều trị hạ huyết áp giúp thoái triển phì đại thất, kết quả sẽ

giúp bảo toàn chức năng thất trái và dự trữ mạch vành nuôi tim. Phân tích gộp cho thấy tất cả các nhóm thuốc hạ huyết áp đều có thể làm thoái triển phì đại thất trái ở các mức độ khác nhau tùy thuộc thuốc.

Nghiên cứu LIFE (Losartan Intervention For Endpoints in Hypertension) [12] sử dụng thuốc chẹn thụ thể AT1 cho thấy có sự giảm khối lượng thất trái và tử vong tim mạch ở bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái. Khi so sánh với atenolol, losartan làm giảm khối lượng thất trái (tích số thời gian – diện thể Cornell giảm -290 so với 124 mmXms) có ý nghĩa thống kê. Tương tự các sự kiện bệnh tim mạch cũng giảm nhiều hơn ở nhóm dùng losartan so với atenolol (23.8% so với 27.9%, $p = 0.02$) mặc dù việc kiểm soát huyết áp thì tương tự nhau (144/88 mmHg ở nhóm losartan, 145/80 mmHg ở nhóm atenolol).

Nghiên cứu CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) là nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên và tiền cứu so sánh hiệu quả candesartan cilexetil 8-16mg ngày dùng 1 lần với enalapril 10-20mg ngày dùng 1 lần trên phì đại thất trái. Tổng số 182 bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái với chỉ số khối thất trái $> 120\text{g}/\text{m}^2$ ở nam và $> 100\text{g}/\text{m}^2$ ở nữ, siêu âm tim được thực hiện trong vòng 24 – 48 giờ nhập viện. Kết quả cho thấy cả 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa huyết áp và chỉ số khối thất trái, không có khác biệt giữa 2 nhóm. Nghiên cứu đã cho thấy chẹn thụ thể AT1 candesartan có hiệu quả làm giảm huyết áp và thoái triển phì đại thất trái tương tự ức chế men chuyển enalapril [11].

2.4.3 ỨNG DỤNG THỤ THỂ AT1 VÀ RUNG NHĨ

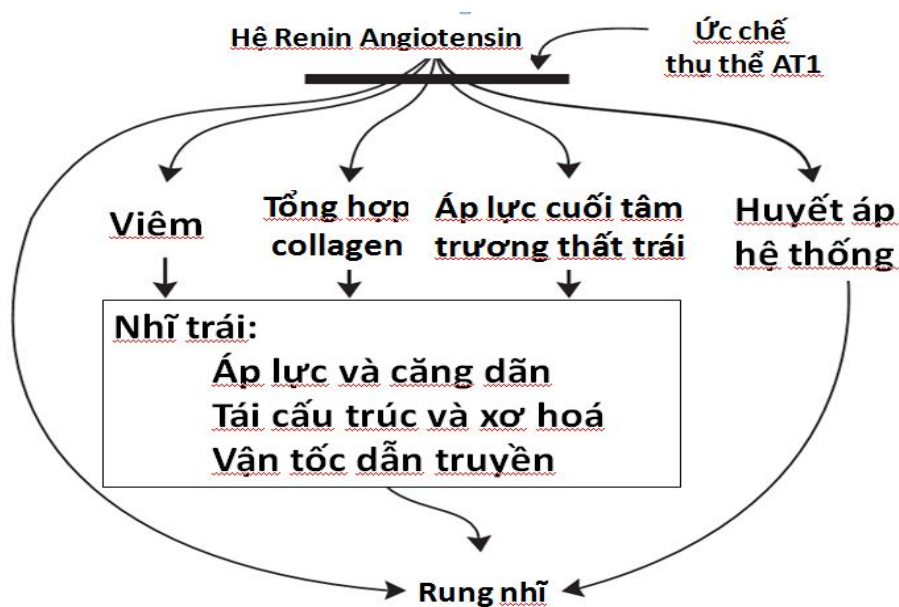
Rung nhĩ là dạng rối loạn nhịp thường gặp nhất và kết hợp với gia tăng tỉ lệ biến cố tim mạch, đặc biệt là tai biến mạch máu não. Rung nhĩ chiếm trên 1% dân số và đa số ở người lớn tuổi với lượng giá khoảng 10% người trên 75 tuổi. Hiện nay có khoảng 2.3 triệu người ở Mỹ có chẩn đoán rung nhĩ và con số này có thể lên đến 5.6 triệu người vào năm 2050 [23].

Trong các nguyên nhân gây rung nhĩ, tăng huyết áp là nguyên nhân thường gặp nhất, độc lập và là yếu tố nguy cơ có thể biến đổi được đối với rung nhĩ do lượng giá tăng huyết áp trong dân số chiếm tỉ lệ cao.

Rung nhĩ xuất hiện đưa đến các thay đổi về cấu trúc và điện học của tâm nhĩ, cả hai yếu tố này góp phần cho việc duy trì và tái phát rung nhĩ [7][50]. Kích thước nhĩ trái lớn là yếu tố nguy cơ chính cho việc tái phát rung nhĩ [54].

Chiến lược điều trị rung nhĩ hiện nay bao gồm ngăn ngừa huyết khối thuyên tắc, chuyển về nhịp xoang hoặc kiểm soát tần số thất, liệu pháp thuốc chống loạn nhịp hay cắt nhĩ trái. Việc kiểm soát tần số thất được ưa dùng hơn do các thuốc dùng duy trì nhịp xoang thường sinh loạn nhịp, tuy vậy cả hai phương pháp này đều có giới hạn do đặc tính sinh loạn nhịp và hiệu quả làm chậm nhịp tim [16][19].

- Cơ chế của ức chế thụ thể AT1 trên rung nhĩ



Hình 7. Các cơ chế của chặn thụ thể AT1 trong rung nhĩ [6]

Có nhiều công trình nghiên cứu từ lâu đã chứng minh thuốc ức chế men chuyển làm giảm tần suất rung nhĩ sau nhồi máu cơ tim và rối loạn chức năng thất

trái [55]. Những năm gần đây, dựa vào cơ chế bệnh sinh rung nhĩ, hai công trình nghiên cứu tăng huyết áp (nghiên cứu LIFE và VALUE) và hai công trình nghiên cứu suy tim (nghiên cứu CHARM và Val-HeFT) đã cho thấy tiềm năng của thuốc ức chế thụ thể AT1 trong điều trị rung nhĩ [27][44][57][59].

2.4.4 ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1 VÀ TÁC DỤNG BẢO VỆ THẬN

Angiotensin II gây co thắt tiểu động mạch đến và đi và trực tiếp tác động lên sự bài tiết natri và bicarbonate. Ngoài ra angiotensin II còn kiểm soát chức năng tế bào trung mô, phóng thích norepinephrine từ dây thần kinh giao cảm và phóng thích renin từ tế bào cận quản cầu [51]. Yếu tố chủ yếu kiểm soát huyết động học ở thận là huyết áp hệ thống và trở kháng tiểu động mạch đến và đi của thận. Prostaglandins gây giãn tiểu động mạch đến và đi, angiotensin II gây co tiểu động mạch đi và co nhẹ hơn tiểu động mạch đến [13].

Chẹn hệ thống renin-angitensin có nhiều thuận lợi cho việc bảo vệ thận. Tại thận, kháng lực tiểu động mạch đi giảm làm hạ thấp áp lực trong cầu thận, kết quả làm giảm tốc độ bài tiết albumin, từ đó giúp làm chậm tiến trình suy thận mãn.

Trong nghiên cứu RENALL so với giả dược, nhóm dùng losartan cho thấy chậm tiến triển bệnh thận, đạm niệu giảm độc lập với tác dụng hạ áp ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 [9]. Nghiên cứu IDNT (Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial) trên 1715 bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường, bệnh thận và rối loạn chức năng thận được điều trị với irbesartan, amlodipine hoặc giả dược. Kết quả cho thấy irbesartan làm chậm tiến triển bệnh thận so với nhóm giả dược và nhóm amlodipine, mặc dù hiệu quả hạ áp tương đương nhóm amlodipine [26]

2.4.5 ỨC HỀ THỤ THỂ AT1 VÀ CHỨC NĂNG ĐỘNG MẠCH

Tăng huyết áp gây nên các thay đổi về cấu trúc và chức năng động mạch lớn. Rối loạn chức năng nội mạc sớm đã góp phần gây nên xơ vữa động mạch và gia tăng độ dày lớp áo trong - giữa thành động mạch. Tình trạng tái cấu trúc thành mạch

máu liên quan áp lực mạch đưa đến gia tăng đường kính lòng mạch, lắng đọng collagen, dày lớp áo giữa, giảm độ chun dẫn động mạch, kết quả gây nên tăng áp lực mạch.[45].

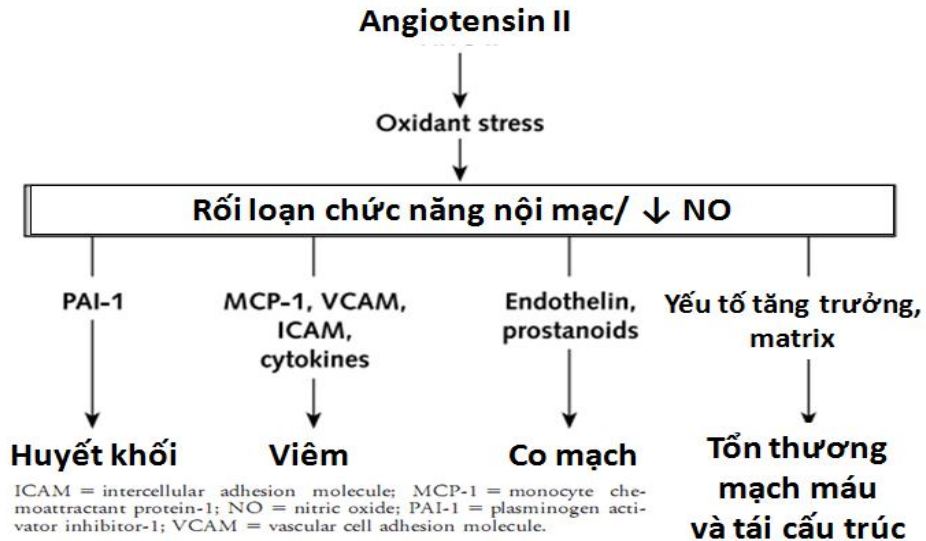
Tác dụng của thuốc ức chế thụ thể AT1 trên tái cấu trúc động mạch lớn qua nghiên cứu CACHET (Candesartan Atenolol Carotid Haemodynamics Endpoint Trial). Với 80 bệnh nhân tăng huyết áp, được sử dụng Candesartan cilexetil 8-16mg hoặc atenolol 50-100mg trong 52 tuần điều trị. Nếu huyết áp chưa hạ xuống dưới 140/90mmHg, thì thêm vào hydrochlorothiazide, felodipine hay doxazocin. Độ dày lớp áo trong và giữa động mạch chung được đo bằng siêu âm mode B. Kết quả cả 2 nhóm đều làm giảm huyết áp và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Ngược lại, dòng chảy ở động mạch cảnh vẫn không thay đổi ở nhóm bệnh nhân dùng candesartan, nhóm dùng atenolol thì giảm 40%. Kết quả nghiên cứu cho thấy candesartan có tác dụng duy trì dòng chảy lên não ngoài tác dụng hạ huyết áp.

2.4.6 ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1 VÀ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Hệ renin – angiotensin đóng vai trò trong tiến trình tạo xơ vữa động mạch. Các tác động khác nhau của angiotensin II lên tiến trình tạo xơ vữa động mạch đều qua trung gian thụ thể AT1, điều này gợi ý vai trò quan trọng của thuốc ức chế thụ thể angiotensin trong xơ vữa động mạch.

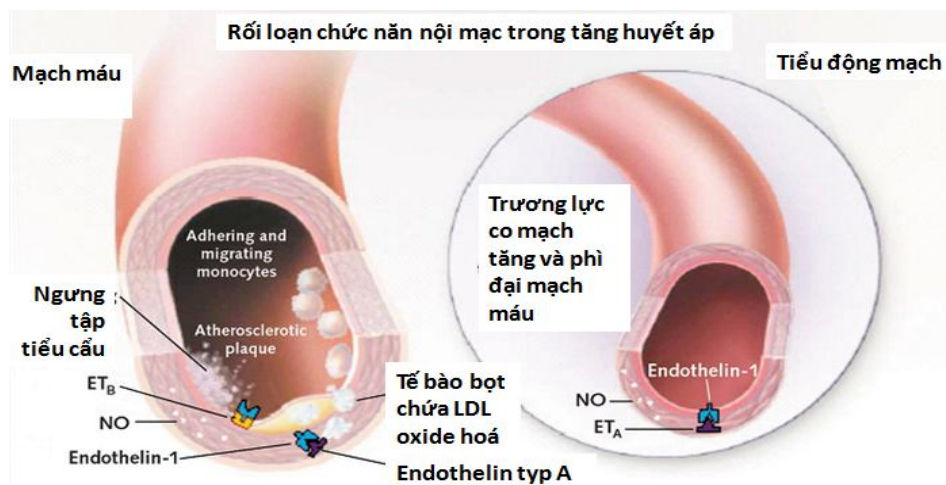
Trong giai đoạn sớm, cả hai thụ thể AT1 và AT2 gây nên sự thâm nhiễm đại thực bào vào thành mạch máu, đây là bước bắt buộc phải có trong khởi phát tiến trình gây xơ vữa [40]. Angiotensin II cũng gây nên việc sản sinh các chất oxygen hoạt tính (reactive oxygen species - ROS), ROS làm giảm hoạt tính Nitric Oxid đưa đến rối loạn chức năng nội mạc, đây là bước khởi đầu sớm của tiến trình xơ vữa[33] ROS cũng kích thích gây oxit hoá LDL qua trung gian đại thực bào, từ đó gây tích tụ cholesterol trong tế bào và hình thành tế bào bọt [14]. Kích thích AT1 đưa đến tăng sinh và di tập tế bào cơ trơn mạch máu hình thành lớp nội mạc tân sinh, đây là một dạng quan trọng khác của tiến trình sinh xơ vữa. PAI-1 được hình thành là tiền

đề cho tiến trình tạo huyết khối mạch vành [52]. Cuối cùng, các chất MCP-1, VCAM, ICAM tạo điều kiện cho bạch cầu đơn nhân kết dính vào nội mạc đóng vai trò chủ yếu trong bệnh sinh xơ vữa.



Hình 8. Quá trình hình thành các sản phẩm oxy hoá do Angiotensin II[49]

Nitric oxide là chất gây giãn mạch, ức chế sự kết dính và ngưng tập tiểu cầu và ức chế tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu. Nitric oxide được phóng thích từ tế bào nội mạc dưới tác dụng của nhiều kích thích khác nhau, đóng vai trò quan trọng trong điều hoà huyết áp, huyết khối và xơ vữa động mạch.



Hình 9 Chức năng nội mạc trong tăng huyết áp [49]

Các nghiên cứu cho thấy angiotensin II làm gia tăng hình thành oxidant superoxide cùng với rối loạn chức năng nội mạc là tiền đề cho tăng huyết áp xuất hiện. Vì vậy các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin đều có khả năng hồi phục rối loạn này

2.4.7 ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1 TRÊN LIPID MÁU

Nhiều nghiên cứu lâm sàng, thực nghiệm đã cho thấy hoạt hoá thụ thể AT1 gây ra phóng thích gốc tự do superoxide mạch máu in vitro và in vivo, dẫn đến oxidative stress và rối loạn chức năng nội mạc [33].

Rối loạn lipid máu là yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch và việc điều trị là cần thiết, nhất là trên bệnh nhân tăng huyết áp. Ngoài tác dụng hạ huyết áp, thuốc ức chế thụ thể angiotensin còn có tác dụng cải thiện lipid máu như nghiên cứu của tác giả Stella Maria G [47] trên 2438 bệnh nhân tăng huyết áp vô căn với huyết áp trung bình là 167/100 mmHg. Tất cả bệnh nhân đều được xét nghiệm đầy đủ và sử dụng đơn trị liệu thuốc hạ huyết áp ức chế thụ thể angiotensin trong 6 tháng. Kết quả ngoài việc huyết áp hạ có ý nghĩa thống kê, sự thay đổi các thành phần lipid máu cũng đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0.0001$).

	Trước điều trị	Sau 6 tháng
Cholesterol toàn phần(CTP)	220 ± 39	216 ± 36 mg/dL
LDL cholesterol	146 ± 35	141 ± 33 mg/dL
Tỉ lệ CTP/ HDL	4.80 ± 1.35	4.64 ± 1.25 mg/dL
HDL cholesterol	48.2 ± 12.2	48.8 ± 11.9 mg/dL
Apolipoprotein B	129 ± 32	124 ± 28 mg/dL
Triglyceride	130 ± 63	128 ± 61 mg/dL

2.4.8 ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1 VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG MỚI KHỞI PHÁT

Đái tháo đường mới khởi phát là yếu tố nguy cơ thêm vào ở bệnh nhân tăng huyết áp, và đa số bệnh nhân đều có các biến cố về tim mạch sau nhiều năm bị đái tháo đường. Có sự khác nhau về nguy cơ xuất hiện đái tháo đường mới khởi phát với các nhóm thuốc hạ huyết áp. Điều trị bằng lợi tiểu nguy cơ phát triển đái tháo đường cao hơn thuốc ức chế men chuyển. Nghiên cứu ALLHAT ở bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy có ý nghĩa cao xuất hiện đái tháo đường mới khởi phát của lợi tiểu chlorthalidone (11.6%) so với ức chế men chuyển lisinopril (8.1%) và ức chế calci amlodipine (9.8%) [28].

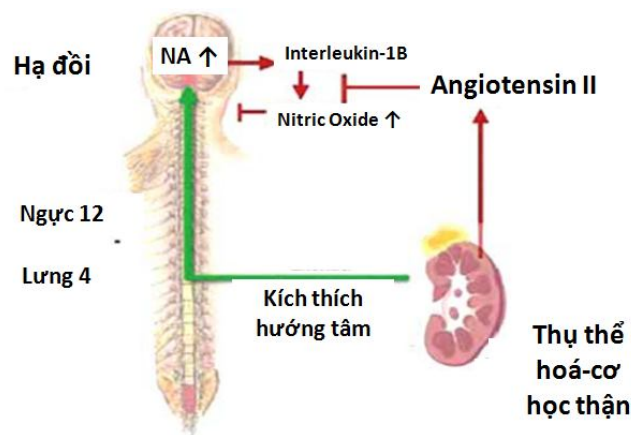
Điều thú vị là nhiều nghiên cứu thuốc ức chế AT1 trên bệnh nhân tăng huyết áp và suy tim cũng có kết quả tương tự, nghĩa là cũng làm giảm tỉ lệ mới khởi phát đái tháo đường khi dùng ức chế AT1. Trong nghiên cứu LIFE, tỉ lệ đái tháo đường mới khởi phát có ý nghĩa thấp hơn ở nhóm dùng losartan so với atenolol [12]. Nghiên cứu CHARM tỉ lệ đái tháo đường mới khởi phát có ý nghĩa thấp hơn ở nhóm dùng candesartan so với giả dược [34]. Nghiên cứu VALUE, đái tháo đường mới khởi phát giảm có ý nghĩa ở nhóm dùng valsartan (13.1%) so với amlodipine (16.4%) [21].

2.4.9 ỨC CHẾ THỤ THỂ AT1 VÀ TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

Như đã đề cập ở trên, ngoài tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế thụ thể AT1, thuốc cũng làm giảm có ý nghĩa tần suất tai biến mạch máu não ở bệnh nhân tăng huyết áp. Trong nghiên cứu LIFE, hơn 9000 bệnh nhân tăng huyết áp tuổi 50 - 80, được điều trị bằng atenolol (50-100mg) hoặc losartan (50-100 mg) và theo dõi 60 tháng, mặc dù có hiệu quả hạ huyết áp tương tự, nhưng nhóm dùng losartan có tỉ lệ tai biến mạch máu não thấp hơn (-25%) có ý nghĩa.

Nghiên cứu ACCESS [43] sử dụng candesartan 4mg/ ngày hoặc placebo ở bệnh nhân tai biến mạch máu não cấp trong 7 ngày đầu, sau giai đoạn này tất cả bệnh nhân đều được dùng candesartan và điều trị như thường quy. Nghiên cứu đã ngưng trước thời hạn sau khi có 342 bệnh nhân có ý nghĩa giảm tử vong tim mạch (-50%) ở nhóm dùng candesartan (hình 10). Kết quả nghiên cứu khó giải thích; tại sao điều trị với ức chế thụ thể AT1 liều thấp sau tai biến mạch máu cấp do thiếu máu cục bộ đã đưa đến giảm tử vong tim mạch? Với 7 ngày điều trị ức chế thụ thể AT1 sẽ vẫn có hiệu quả ở những tháng sau đó ?

Nghiên cứu MOSES [42] bệnh nhân tăng huyết áp có tai biến mạch máu não trong vòng 24 tháng được chia ngẫu nhiên dùng nitrendipine hoặc eprosartan. Huyết áp giảm tương tự cả hai nhóm, tuy nhiên nhóm dùng eprosartan thì tỉ lệ tử vong toàn bộ, các biến cố tim mạch và mạch máu não giảm thấp hơn có ý nghĩa.



Hình 10. Tác dụng giao thoa thần kinh hướng tâm và ly tâm giữa Não – Thận

3. KẾT LUẬN

Qua nhiều nghiên cứu cơ chế tác dụng của thuốc và ứng dụng trong lâm sàng ngày càng nhiều, vai trò thuốc ức chế thụ thể angiotensin II có những đặc điểm như sau

1. Là thuốc điều trị hạ huyết áp có hiệu quả và dung nạp tốt.
2. Hoạt tính ở mức thành mạch, hệ thần kinh trung ương và thận.
3. Cải thiện chức năng nội mạc.
4. Làm giảm phì đại thất trái.
5. Lựa chọn trong điều trị bệnh thận do đái tháo đường và không do đái tháo đường (cùng với ức chế men chuyển).
6. Giảm tần suất tai biến mạch máu não.
7. Giảm tần suất đái tháo đường mới khởi phát và rung nhĩ mới khởi phát ở bệnh nhân tăng huyết áp.
8. Hiệu quả tương tự thuốc ức chế men chuyển trong tử vong suy tim tâm thu.
9. Được khuyến cáo của nhiều hiệp hội tăng huyết áp sử dụng như là thuốc lựa chọn đầu tiên trong điều trị tăng huyết áp (cùng với lợi tiểu, ức chế beta, ức chế canxi, ức chế men chuyển).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Tô Văn Hải và cộng sự (2002). Điều tra tăng huyết áp ở cộng đồng Hà Nội. Kỷ yếu nghiên cứu khoa học. Đại hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam lần thứ IX: 105-111.
2. Phạm Gia Khải và cộng sự (2000). Đặc điểm dịch tễ học bệnh tăng huyết áp tại Hà Nội. Kỷ yếu nghiên cứu khoa học. Đại hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam lần thứ VIII: 258-282.
3. Phạm Gia Khải và cộng sự (2003). Tần suất tăng huyết áp và các yếu tố nguy cơ ở các tỉnh phía bắc Việt Nam. Kỷ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học. Đại hội Tim mạch miền trung mở rộng lần II: 30-31.
4. Huỳnh văn Minh (2008). Giáo trình sau đại học. Tim mạch học. Nhà xuất bản đại học Huế 2008, trang 11-34.
5. Hồ Thanh Tùng. Khảo sát tỉ lệ mắc một số bệnh tim mạch ở người lớn từ 16 tuổi trở lên tại thành phố Hồ chí Minh từ tháng 6-2004 đến 11-2004. Hội nghị Tim mạch khu vực phía Nam lần thứ 7 2005: tr 218

TIẾNG ANH

6. Aksnes T, Flaa A, Strand A, et al. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens*. 2007;25:15–23.
7. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(12):1378–1393.
8. Arie J, Man In't Veld. Cardioprotection and Renin-angiotensin System Blockade. Satellite symposium at the 50th Annual Meeting of the Canadian Cardiovascular Society Winnipeg, Manitoba, October 5–9, 1997.
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9. [PMID:11565518].
10. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000;13:112S-122S. [PMID: 10921530].
11. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20:2293–300.
12. Dahlöf BR, Devereux B, et al., “Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol”, *Lancet* (2002);359(9311): pp. 995–1003.
13. Dunn MJ. Prostaglandins, angiotensin II, and proteinuria. *Nephron*. 1990; 55(suppl 1):30-7.

14. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-1960.
15. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease - therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7:3-14.
16. Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(2):247–252.
17. Furukawa Y, Kishimoto S, Hishikawa K. Tadeka Chemical Industries Ltd. Hypotension imidazole-5 acetic acid derivatives. US Patent 4 355 040, 20 July 1982.
18. Handa RK. Characterization and signaling of the AT(4) receptor in human proximal tubule epithelial (HK-2) cells. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:440-449.
19. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9244):1789–1794.
20. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin- converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992; 117:234-42.
21. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-2031
22. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al., “Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker”, *NEJM* (2006);354: pp. 1685–1697.
23. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008;92(1):17–40, ix.

24. Kim JR, Kiefe CI, Liu K, Williams OD, Jacobs DR Jr, Oberman A. Heart and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study. *Hypertension*. 1999;33:640-6. [PMID: 10024320].
25. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–6.
26. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60. [PMID: 11565517].
27. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005;149(3):548–557.
28. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997.
29. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long term regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl*. 1996;14:S159-65. [PMID:9120673].
30. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Safety*. 1999;21:23–33.
31. Michel Burnier. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. 2001;103:904-912 *Circulation*.
32. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al. Pilot study of the uricosuric effect of DuP 753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:333–335.

33. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002;105:393-396.
34. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362(9386): 759-766.
35. Piepho RW, Beal J. An overview of antihypertensive therapy in the 20th century. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:967-77.
36. Reid IA (1992) Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 262: E763-E778.
37. René R. Wenzel. Role of Angiotensin-1-Receptor Blockers In Cardiorenal Disease. *Current Drug Therapy*, 2006, 1, 47-54.
38. R Hernández-Hernández, B Sosa-Canache, M Velasco, MJ Armas-Hernández, MC Armas-Padilla and R Cammarata. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension* (2002) 16 (Suppl 1), S93–S99.
39. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007;115:e69-e171.
40. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
41. Rupp H, Jäger B. The renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system in hypertension and congestive heart failure: implications for therapeutic interventions. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2001; 4 (Issue 1), 47-51.
42. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention:

- principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES).
Stroke 2005; 36(6): 1218-1226.
43. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003; 34(7): 1699-1703.
 44. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J Hypertens. 2008;26(3):403–411.
 45. Schiffrin EL. Effects of antihypertensive drugs on vascular remodeling: do they predict outcome in response to antihypertensive therapy? Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:617–24.
 46. Sealey JE, Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and pressure homeostasis. In: Windhager EE, ed. *Handbook of Physiology—Section 8: Renal Physiology*. Vol II. New York: Oxford University Press; 1992:1409-541
 47. Stella-Maria G, Kyvelou, Gregory P. Effects of Antihypertensive Treatment with Angiotensin II Receptor Blockers on Lipid Profile: An Open Multi-Drug Comparison Trial. Hellenic J Cardiol 47: 21-28, 2006.
 48. Streeten DH, Anderson GH Jr, Dalakos TH. Angiotensin II blockade: its clinical significance. Am J Med 1976; 60: 817–824.
 49. Suzanne Oparil, M. Amin Zaman, David A. Calhoun. Pathogenesis of Hypertension. Ann Intern Med. 2003;139:761-776.
 50. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. Cardiovasc Pathol. 2000;9(1):17–28.
 51. Timmermans PB, Duncia JV, Carini DJ et al. Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist. J Hum Hypertens. 1995; 9(suppl 5):S3-18.
 52. Vaughan DE. Angiotensin and vascular fibrinolytic balance. Am J Hypertens 2002;15:3S-8S.

53. Van Epps, Heather L. (2005), "Harry Goldblatt and the discovery of renin", *The Journal of Experimental Medicine* 201(9): 1351.
54. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41(2):218–223.
55. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*. 2003;107(23):2926–2931.
56. Von Lewinski D, Kockskamper J, Rubertus SU, et al. Direct pro-arrhythmogenic effects of angiotensin II can be suppressed by AT1 receptor blockade in human atrial myocardium. *Eur J Heart Fail* 2008;10(12):1172–1176.
57. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5): 712–719.
58. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):705–711.
59. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2049–2051.
60. Wright JW, Harding JW. Brain angiotensin receptor subtypes in the control of physiological and behavioral responses. *Neurosci Biobehav Rev* 1994;18:21-53.
61. Yeo WW, Foster G, Ramsay LE. Prevalence of persistent cough during long-term enalapril treatment: controlled study versus nifedipine. *Q J Med*. 1991; 80:763-70.