

VÌ SAO SULFONYLUREA VẪN CÒN VỊ TRÍ TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2?

Trần Quang Khánh*

Sự xuất hiện của metformin vào năm 1957 và sau đó là các sulfonylurea (SU) hạ đường huyết thế hệ thứ nhất vào năm 1966 đã mở ra một kỷ nguyên mới trong việc điều trị bệnh đái tháo đường (ĐTĐ). Người ta nhận ra rằng có thể kiểm soát đường huyết một cách hiệu quả bằng thuốc viên mà chưa cần phải dùng đến insulin ở bệnh nhân đái tháo đường người lớn. Theo thời gian và qua thực tế lâm sàng, những ưu điểm và nhược điểm của nhóm SU được nhận biết ngày càng đầy đủ. Cùng với sự tiến bộ của y học, những nhóm thuốc điều trị ĐTĐ mới được phát triển để đáp ứng nhu cầu điều trị ngày càng cao liên quan đến hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Ngoài vị thế “không thể thay thế được” của metformin, SU bị cáo buộc về tính an toàn, đặc biệt trên tim mạch. Các cáo buộc này được quy là có “hiệu ứng nhóm” và vì vậy cũng đã xuất hiện những ý kiến cho rằng đã đến lúc về hưu của các thuốc SU. Bài viết dưới đây cố gắng trả lời câu hỏi vì sao SU vẫn còn hiện diện trong tất cả các lưu đồ điều trị ĐTĐ typ 2 trên khắp thế giới.

Lịch sử phát hiện và sự ra đời của các thế hệ SU

Việc phát minh ra nhóm thuốc SU trong điều trị đái tháo đường typ 2 (ĐTĐ typ 2) bắt đầu từ một sự tình cờ. Vào năm 1942 tại thành phố Montpellier thuộc miền nam nước Pháp, do tình trạng khan hiếm thực phẩm trong Đệ nhị Thế chiến, người dân buộc phải sử dụng nhiều loại thực phẩm bị nhiễm khuẩn. Nhiều trường hợp mắc bệnh thương hàn đã được điều trị tại bệnh viện Trường Đại học Y khoa Montpellier với một loại kháng sinh sulfamide mới (ký hiệu VK 57 hay 2254 RP). Tác dụng ngoại ý trên những bệnh nhân sử dụng loại kháng sinh mới này là co giật, hôn mê kèm theo tình trạng hạ đường huyết được bác sĩ Marcel Janbon ghi nhận. Một bác sĩ khác, Auguste Loubatières, cũng quan tâm đến vấn đề này và tìm cách giải thích cơ chế của tác dụng ngoại ý này trên động vật thực nghiệm. Ngày 13 tháng 06 năm 1942, Loubatières gây ra tình trạng

hạ đường huyết trầm trọng kéo dài trên chó khi cho uống VK 57. Trước kết quả trên, Loubatières tiến hành nhiều thực nghiệm tiếp theo và xác nhận khả năng gây hạ đường huyết của loại thuốc sulfamide này. Tuy nhiên, cơ chế gây hạ đường huyết của VK 57 vẫn chưa được biết một cách tường tận, ngoại trừ gợi ý cho rằng thuốc có thể kích thích tiêu đảo tụy tiết insulin. Loubatières tiếp tục các nghiên cứu nhằm tìm ra câu trả lời cho giả thuyết này từ năm 1942 đến 1946. Ông nhận thấy rằng VK 57 có thể gây hạ đường huyết trên chó đã được phẫu thuật cắt bỏ ½ tuyến tụy nhưng hoàn toàn không có tác dụng gây hạ đường huyết trên chó đã được cắt bỏ tụy hoàn toàn. Mức độ hạ đường huyết tỉ lệ thuận với nồng độ VK 57 trong huyết tương của chó thực nghiệm. Vào thời điểm đó, VK 57 được xem là nhóm thuốc đầu tiên có thể dùng để điều trị “một số dạng đặc biệt của bệnh ĐTĐ” như gợi ý của Loubatières trong luận án tiến sĩ khoa học của ông vào cuối năm 1946. Điểm đặc biệt của VK 57 là ở chỗ, khác với insulin, thuốc có thể sử dụng hiệu quả bằng đường uống. Điều này giúp cho các bác sĩ lâm sàng có thêm một vũ khí mới bên cạnh insulin trong điều trị bệnh ĐTĐ. Cùng với sự phát triển thêm các hoạt chất mới dựa trên nền tảng VK 57, thế hệ thứ nhất của SU đã ra đời vào năm 1966 với chlorpropamide, tolbutamide, tolazamide và acetohexamide.¹ Thế hệ SU thứ nhất nhanh chóng bộc lộ một số tác dụng ngoại ý và bắt đầu bị nhiều chỉ trích chỉ vài năm sau khi được lưu hành trên thị trường. Thời gian bán hủy kéo dài, tính chọn lọc kém trên tế bào beta tụy, và làm tăng khả năng nhiễm acid lactic nếu kết hợp với phenformin, một dẫn xuất biguanide được sử dụng rộng rãi tại Hoa Kỳ lúc bấy giờ, là những hạn chế chính của nhóm SU thế hệ thứ nhất. Tình trạng hạ đường huyết nặng và kéo dài, gây tăng cân cũng là các quan ngại làm cho các bác sĩ lâm sàng hạn chế dần việc sử dụng nhóm SU thế hệ thứ nhất. Chính các bất lợi này đã tạo điều kiện cho nhóm SU thế hệ thứ hai ra đời vào năm 1972 với glibenclamide (glyburide), glipizide, gliclazide và glimépiride. Sự ra đời của nhóm SU

*TS. BS. Bộ môn Nội Tiết Đại Học Y Dược TP.HCM

thể hệ thứ hai được xem như phiên bản hoàn hảo hơn và khắc phục gần như triệt để các bất lợi của thể hệ đầu tiên; đặc biệt là hai thuốc glimepiride và gliclazide.²

Cơ chế tác dụng của nhóm sulfonylurea

1. Thụ thể của SU trên màng tế bào beta tụy:

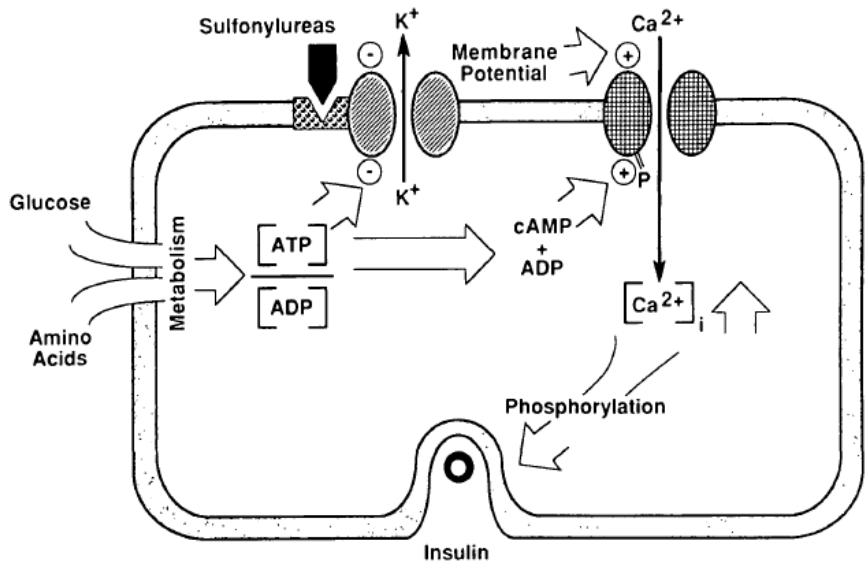
- Trên phương diện sinh học phân tử, các thụ thể của SU (SUR) là các protein trên màng của tế bào beta tụy. Đây là vị trí gắn kết của các phân tử SU để kích hoạt chuỗi sự kiện diễn ra sau đó với kết quả cuối cùng là phóng thích insulin từ các hạt chứa insulin bên trong tế bào beta tụy. Các thụ thể của SU còn được xem như các bán đơn vị của kênh kali phụ thuộc ATP bao gồm Kir6.1 và Kir6.2; trong đó Kir6.2 hiện diện duy nhất trên màng tế bào beta tụy. Các đồng phân còn lại của SUR gồm SUR2A và SUR2B còn được phân bố ở nhiều tế bào thuộc các cơ quan khác nhau.³ (bảng 1).

Bảng 1: Sự phân bố của các SUR ở các cơ quan khác nhau

Mô/cơ quan	Thụ thể SU
Mô mỡ	SUR2B/ Kir6.1
Tế bào beta tụy	SUR1/ Kir6.2
Tế bào cơ tim	SUR2A
Tế bào cơ vân	SUR2A
Tế bào cơ trơn	SUR2B
Tế bào não	SUR1, SUR2A và SUR2B

2. Cơ chế tác dụng của SU

- Một khi SU gắn kết với các SUR đặc hiệu trên màng tế bào beta tụy, kênh vận chuyển K^+ sẽ bị đóng lại. Kênh này cũng sẽ bị đóng lại dưới tác dụng của một số chất mà sự chuyển hóa cần đến vai trò của insulin như glucose và acid amin qua cơ chế làm tăng nồng độ ATP hay tăng tỉ lệ ATP/ADP nội bào. Sự đóng kênh K^+ sẽ gây ra hiện tượng khử cực do giảm tính thấm K^+ của tế bào beta tụy. Để cân bằng điện tích hai bên màng tế bào beta, kênh Ca^{++} sẽ được mở ra. Khi kênh Ca^{++} được mở ra, một dòng thác Ca^{++} sẽ đi vào tế bào làm tăng nồng độ Ca^{++} nội bào. Một protein nội bào là calmodulin sẽ kết hợp với Ca^{++} qua



Hình 1. Cơ chế tác dụng của SU.

(Nguồn: Aubrey E. Boyd. Diabetes, Vol 37, 7/1988).

phản ứng phosphoryl-hóa. Phức hợp Ca^{++} -calmodulin sẽ đưa các hạt chế tiết insulin đến sát màng tế bào beta tụy và kết quả là insulin sẽ được phóng thích.⁴ (hình 1).

- Hiệu quả hạ đường huyết và tác dụng ngoại ý của các SU phụ thuộc vào ái lực và tốc độ gắn kết của từng loại SU với thụ thể trên bề mặt tế bào beta tụy. Ái lực thấp và tốc độ gắn kết nhanh sẽ làm tăng hiệu quả kiểm soát đường huyết và hạn chế tác dụng ngoại ý (gây hạ đường huyết quá mức) của SU. Tính đặc hiệu của SUR đối với từng loại SU vẫn chưa được chứng minh rõ; vì vậy việc phối hợp hai loại SU là không hợp lý.⁵

Sulfonylurea và các cáo buộc gây tranh cãi

Cùng với sự ra đời của các nhóm thuốc mới tác động vào nhiều khâu khác nhau trong cơ chế bệnh sinh phức tạp của bệnh ĐTDĐ týp 2, SU chịu nhiều sự chỉ trích liên quan đến tăng nguy cơ hạ đường huyết, tăng cân, tăng tử suất và bệnh tim mạch và nhanh chóng làm cạn kiệt tế bào beta tụy.

1. SU và nguy cơ hạ đường huyết

- Các nghiên cứu về nguy cơ hạ đường huyết trên bệnh nhân ĐTDĐ týp 2 ngay từ thập niên 70-80 của thế kỷ trước đều chỉ ra rằng tỉ lệ hạ đường huyết cao trong nhóm bệnh nhân sử dụng SU, chỉ sau insulin.⁶ Tuy nhiên, SU được sử dụng trong rộng rãi trong các nghiên cứu trên là các SU thế hệ thứ nhất (tolbutamide, chlorpropamide) hoặc

glibenclamide (glyburide).⁷ Trong nghiên cứu ADVANCE, tỉ lệ hạ đường huyết chung và hạ đường huyết nặng rất thấp, mặc dù có đến 70% số bệnh nhân dùng gliclazide liều tối đa (120 mg/ngày) để đạt mục tiêu HbA1c \leq 6,5%.⁸ Ngay cả trong tháng ăn chay Ramadan của người Hồi giáo, tỉ lệ hạ đường huyết trong nhóm bệnh nhân ĐTĐ týp 2 dùng gliclazide là tương đương với sitagliptine (6,6% so với 6,7%) trong nghiên cứu của Al Sifri.⁹ Tỉ lệ hạ đường huyết thậm chí còn thấp hơn trong nhóm bệnh nhân dùng gliclazide so với sitagliptine (1,8% so với 2,1%) trong nghiên cứu của Aravind. Đối với các SU khác, tỉ lệ hạ đường huyết đều cao hơn có ý nghĩa so với sitagliptine, một thuốc đại diện cho nhóm ức chế men DPP-4, với ưu điểm là nguy cơ hạ đường huyết rất thấp trong cả hai nghiên cứu trên. Như vậy, không phải tất cả các SU đều có nguy cơ gây hạ đường huyết như nhau.¹⁰

2. SU và tăng cân

- Nghiên cứu ADOPT cho thấy rằng nhóm bệnh nhân sử dụng SU (glibenclamide) tăng cân so với nhóm bệnh nhân dùng metformin. Khả năng gây tăng cân của SU được cho là tương đương với insulin và chỉ đứng sau nhóm thuốc TZD với các tác dụng ngoại ý chủ yếu được ghi nhận là tăng cân và gây phù.¹¹ Kết thúc 5 năm theo dõi trong nghiên cứu ADVANCE, các nhà nghiên cứu đã chứng minh không có tình trạng tăng cân so với cân nặng khởi điểm trong cả hai nhóm bệnh nhân thừa cân ($25 \leq \text{BMI} \leq 30$) và béo phì ($\text{BMI} > 30$) sử dụng gliclazide trong nhánh điều trị tích cực.⁸

3. SU làm tăng tử suất và nguy cơ bệnh tim mạch

- Vào cuối những năm 1990, vai trò của SU (thế hệ 2) bắt đầu được xem xét lại do nỗi e ngại làm gia tăng các biến cố tim mạch liên quan đến cơ chế bất hoạt tình trạng tiền thích nghi của tế bào cơ tim khi có tình trạng thiếu máu cơ tim xảy ra. Vấn đề này được nêu lên từ các nghiên cứu về tính chọn lọc của SU khi gắn lên các thụ thể SUR1 trên tế bào beta tụy và SUR2A trên tế bào cơ tim.⁷ Các nghiên cứu bắt đầu từ những năm 2000 đã nhanh chóng tìm ra lời giải đáp cho vấn đề này khi chứng minh rằng tính chọn lọc của gliclazide đối với SUR1/SUR2A là 16.000/1 so với 6/1 của glibenclamide.¹² Kết quả này dẫn đến việc vào

năm 2006, cả ADA và EASD đều khuyến cáo có thể sử dụng SU (thay vì metformin) trên bệnh nhân có HbA1c $>$ 7% như một điều trị hiệu quả và kinh tế trong đồng thuận đầu tiên về tiếp cận và xử trí bệnh nhân ĐTĐ týp 2.¹³

- Trong vòng 3 năm từ 2009 đến 2012, người ta nhận thấy có nhiều tranh luận về mối liên quan giữa các thuốc điều trị ĐTĐ và tử suất cũng như bệnh suất. Rosiglitazone sau đó đã bị rút ra khỏi thị trường do liên quan đến việc tăng tỉ lệ nhồi máu cơ tim; trong khi pioglitazone được cho là làm tăng tỉ lệ gãy xương và ung thư bàng quang. Insulin glargine bị quy kết làm tăng khả năng ung thư; trong khi nhóm thuốc mới dựa vào cơ chế incretin thì chưa có nhiều bằng chứng về tính an toàn tim mạch. Ở chiều ngược lại, cũng trong giai đoạn này thì metformin lại được chứng minh là có khả năng làm giảm nguy cơ ung thư trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Cả metformin và gliclazide cũng được chứng minh làm giảm tử suất chung trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2.¹⁴ Nghiên cứu ADVANCE cũng đã chứng minh gliclazide làm giảm 13% tử suất tim mạch trong nhóm điều trị tích cực mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Như vậy, gliclazide không làm tăng tử suất chung và cũng không làm tăng nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ.⁸

4. SU làm cạn kiệt nhanh chóng tế bào beta tụy

- Cạn kiệt dự trữ tế bào beta tụy là diễn tiến tự nhiên của bệnh ĐTĐ týp 2 và bệnh nhân sẽ cần đến insulin là một điều tất yếu. Việc ổn định đường huyết sớm và kéo dài sẽ giúp hồi phục chức năng tế bào beta tụy do giảm thiểu tình trạng chết rụng (apoptosis) trong môi trường nhiễm độc glucose mạn tính. Nghiên cứu của tác giả Satoh cho thấy những bệnh nhân sử dụng gliclazide sẽ trì hoãn việc tiêm insulin thêm 6,5 năm so với nhóm bệnh nhân dùng glibenclamide. Nghiên cứu này cũng cho thấy có những bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ sau 15 năm điều trị với gliclazide vẫn duy trì được nồng độ HbA1c khá ổn định ở mức 6,8%.¹⁵ Như vậy, không phải SU nào cũng nhanh chóng gây cạn kiệt tế bào beta tụy.

Kết luận

Gần năm mươi năm sau khi có mặt trên thị trường, SU vẫn được xem là trị liệu cốt lõi dành cho bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Năm mươi năm là khoảng thời gian đủ dài để đánh giá rõ ràng về

hiệu quả cũng như tính an toàn của một nhóm thuốc trên mọi phương diện. Sự ra đời của các nhóm thuốc mới để thỏa mãn nhu cầu điều trị đa cơ chế của bệnh ĐTĐ týp 2 là cần thiết và là động lực để y học tiến bộ không ngừng. Bên cạnh đó, việc nghiên cứu và đánh giá lại các nhóm thuốc cũ như SU và metformin một cách công bằng là điều không thể thiếu. Đối với gliclazide, nghiên cứu ADVANCE đã làm một điều tương tự như UKPDS đã làm đối với metformin. Vai trò quan trọng của SU thế hệ thứ hai nói chung và gliclazide nói riêng ngày càng được công nhận trong các khuyến cáo điều trị ĐTĐ của nhiều quốc gia. Danh sách thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới cập nhật năm 2013 vẫn đề nghị metformin và gliclazide như hai loại thuốc chủ lực trong điều trị ĐTĐ týp 2.¹⁶ Điều này một lần nữa chứng tỏ thời điểm cáo chung của SU vẫn còn rất xa.

Tài liệu tham khảo:

1. Loubatieres-Mariani, M. (2007). "The discovery of hypoglycemic sulfonamides." *J. Soc. Biol.* 20, pp 121-125.
2. Defronzo RA., Goodman A. (1995). "Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group." *N Eng J Med* 333, pp 341-349.
3. Renstrom E., Barg S. (2001). "Sulfonylurea-Mediated Stimulation of Insulin Exocytosis via an ATP-Sensitive K⁺ Channel-Independent Action." *Diabetes.* 61, pp S33-S36.
4. Boyd EA. (1988). "Sulfonylurea Receptors, Ion Channels, and Fruit Flies." *Diabetes.* 37, pp 847-850.
5. Gunter M., Detlev H. (1994). "Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor." *Biochimica et Biophysica Acta* 1191, pp 267-277.
6. University Group Diabetes Program. (1970). *Diabetes.* 19, pp 747-830.
7. UKPDS Group. (1998). *The Lancet.* 352, pp 837-853.
8. ADVANCE Collaborative Group (2008). "Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes." *N Eng J Med* 358, pp 2560-2572.
9. Al Sifri S, Basiounny A. (2011). "The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial" *Int J Clin Pract* 65, pp 1132-1140.
10. Aravind SR. (2012). "Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study." *Curr Med Res Opin.* 28, pp 1289-1296.
11. Van Dieren S., Czernichow S. (2012). "Weight changes and their predictors amongst 11 140 patients with type 2 diabetes in the ADVANCE trial." *Diabetes Obes Metab.* 14, pp 464-469.
12. Song DK, Aschcroft F. (2001). "Glimepiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K(ATP) channels." *Br J Pharmacol* 133, pp 193-199.
13. American Diabetes Association, (2006). "Standards of medical care in diabetes-2006." *Diabetes Care* 29, pp 1192.
14. Schramm TK., Gislason G. (2011). "Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study." *Eur Heart J* 32, pp 1900-1908.
15. Satoh, J., Takahashi K. (2005). "Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide" *Diabetes Res Clin Pract* 70, pp 291-297.
16. WHO (2013). "Modern list of essential drugs".