

HIỆU THÊM VỀ NHỮNG CHẾ PHẨM THUỘC NHÓM ỨNG CHẾ DPP-4 TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 HIỆN NAY

Lê Tuyết Hoa*

Ngoài can thiệp thay đổi lối sống (vận động và chế độ ăn và giáo dục) là phần cơ bản quan trọng, chưa lúc nào như hiện nay, thầy thuốc có nhiều thuốc điều trị bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) theo đúng cơ chế. Không chỉ kiểm soát đường huyết, mà còn nhắm đến tính an toàn cho tim mạch, ít ảnh hưởng bất lợi trên lipid máu, bảo tồn được hoặc ít làm suy giảm chức năng tế bào β tụy và cải thiện tình trạng đề kháng insulin tại mô gan, cơ, mỡ, cơ tim. Tại Việt Nam danh sách các thuốc hạ đường huyết khác insulin hiện nay đã có thêm nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Từ thập niên 60, các khoa học gia đã chú ý đến vai trò của hệ tiêu hóa trong việc bài tiết insulin. Ở người bình thường khi có kích thích của thức ăn, ruột tiết ra chất trung gian giúp bài tiết insulin (hiệu ứng incretin). Nhưng ở người ĐTĐ typ 2 hiệu ứng này giảm rõ rệt. Hai hormon thuộc nhóm này là GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) do tế bào K ở hồng tràng bài tiết và GLP-1 (glucagon-like peptide-1) do tế bào thần kinh-ruột L của hồi tràng tiết. GLP-1 gây hạ đường qua nhiều cơ chế: kích thích bài tiết insulin phụ thuộc glucose, giảm tiết glucagon ở tụy, làm chậm thức ăn từ dạ dày xuống ruột và tác động lên não ức chế sự thèm ăn, tăng trưởng và biệt hóa tế bào β (ở động vật). Hầu hết GLP-1 nội sinh bị enzym DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) phân cắt nhanh sau khi phóng thích vài phút. Men DPP-4 là men serin protease ở màng tế bào, có nhiều tại thận, ruột, tụy xương, gan, tụy, nhau thai, tuyến ức, lách, tế bào thượng bì, tế bào nội mô mạch máu, tế bào dòng lympho và dòng tủy. Thuốc ức chế DPP-4 vì vậy giúp kéo dài $T_{1/2}$ của các incretin điều hòa bài tiết insulin và glucagon.

Bốn thuốc ức chế DPP-4 hiện có trong điều trị ĐTĐ typ 2 là sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, và linagliptin. Sitagliptin là thuốc đầu tiên được FDA chấp thuận vào tháng 10/2006, và saxagliptin vào tháng 7/2009. Vildagliptin được

cho phép sử dụng trước tiên tại Liên đoàn Châu Âu, sau đó mới tới Hoa Kỳ. Linagliptin được FDA duyệt vào tháng 5/2011. Alogliptin (Nesina[®]) tuy được phép lưu hành tại Nhật, nhưng tháng 3 vừa qua, FDA vẫn yêu cầu công ty Takeda cung cấp thêm bằng chứng trước khi phê chuẩn.

1. Hiệu quả lâm sàng trên đường huyết

Những phân tích gộp công bố trên MEDLINE (1966–2010) và các tóm tắt nghiên cứu trình bày tại hội nghị thường niên của ADA, EASD (Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes) từ 2005–2011 cho phép hiểu rõ tính chất dược lý, được động học, hiệu quả và tính an toàn của các thuốc trên.

Sitagliptin

Mức HbA1c ban đầu càng cao hiệu quả hạ HbA1c càng mạnh.^(1,2) Đáng lưu ý là hiệu quả kiểm soát đường huyết (ĐH) khi phối hợp với metformin duy trì đến hơn 52 tuần.⁽³⁾ Với những trường hợp khó điều chỉnh đường huyết, thêm sitagliptin vào insulin đang dùng tỏ ra hiệu quả, giảm được liều insulin.⁽⁴⁾ Thuốc không ảnh hưởng nhiều đến cân nặng,^(1,2) chỉ giảm 0,1-0,6kg nếu dùng đơn độc hoặc kèm với metformin,⁽⁶⁾ nhưng tăng thêm 1,5kg khi dùng kèm với pioglitazone.⁽⁵⁾ Hơn thế nữa, thuốc cải thiện được chức năng tế bào β khi đánh giá bằng tỉ số proinsulin:insulin và HOMA-B. Khảo sát trên 88 BN, HOMA-B trung bình là $40,8\% \pm 33,1\%$ (ĐLC) so với $58,4\% \pm 54,5\%$ trước đó.⁽⁷⁾ Do thuốc chuyển hóa qua thận đến 80% và qua gan chỉ có 16% nên liều phải giảm còn 50 mg/ngày ở BN suy thận mức độ vừa và liều còn 25 mg/ngày nếu suy thận nặng/giai đoạn cuối.^(8,9)

Saxagliptin

Mạnh hơn sitagliptin và vildagliptin gấp 10 lần. Khi phối hợp với metformin liều 2,5, 5 và 10mg, HbA1c giảm được 0,73%, 0,83%, 0,72%.⁽¹⁰⁾ Trong một nghiên cứu dùng saxagliptin đơn thuần liều cao trong 6 tuần rồi liều thấp trong

*TS BS Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TP.HCM

12 tuần, kết quả cho thấy ở liều thấp thuốc giảm HbA1C 0,7–0,9% trong khi giả dược chỉ giảm 0,3% (HbA1c ban đầu là 7,9%); thân trọng giảm khoảng -1,3 kg đến -0,5 kg không liên quan đến liều, tăng HOMA-B đến 16,9–24,7% sau 12 tuần.⁽¹¹⁾ So với giả dược, saxagliptin làm tế bào β tăng đáp ứng với glucose cả lúc đói lẫn sau ăn. Tuy chuyển hóa tại gan, nhưng không cần giảm liều khi có bệnh lý gan.⁽¹²⁾

Vildagliptin

Dữ liệu tổng hợp từ nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III báo cáo vildagliptin 100 mg/ngày ở 354 người bệnh ĐTĐ tít 2 chưa điều trị làm HbA1C giảm 0,9% sau 24 tuần.⁽¹³⁾ Trên người bệnh chưa được điều trị, HbA1c giảm 1% ở nhóm vildagliptin 50mg hai lần/ngày, giảm 1,4% ở nhóm metformin 1g hai lần/ngày.⁽¹⁴⁾ Vildagliptin cùng với pioglitazone ổn định đường huyết tốt hơn một mình pioglitazone. Không ít hơn hai nghiên cứu khi tìm hiểu cơ chế thuốc hạ được đường huyết sau ăn đã ghi nhận chỉ số nhạy cảm insulin không thay đổi nhưng gia tăng đáp ứng của tế bào β và hạ thấp glucagon sau ăn có ý nghĩa thống kê.^(15,16) Giảm đường huyết sau ăn rõ nhất khi dùng với insulin ngoại sinh.⁽¹⁶⁾

Linagliptin

Là một thuốc ức chế DPP-4 chuyên biệt và mạnh, giảm được HbA1c ở người kiểm soát đường huyết kém tại thời điểm chẩn đoán hoặc sau khi điều trị nhiều năm. Nhìn chung linagliptin có thể giảm được 1,2% HbA1c (giả dược chỉ giảm 0,4%). Một nghiên cứu mù đôi 2 năm so sánh linagliptin với glimepiride khi dùng thêm cho 1519 bệnh nhân đang dùng 1000mg metformin, HbA1c giảm như nhau ở hai nhóm, hạ đường huyết ít hơn rõ rệt ở nhóm linagliptin so với ở nhóm glimepiride (7,5% so với 36,1%), cân nặng giảm 1,4 kg trong khi glimepiride làm tăng 1,3 kg, nguy cơ tương đối của các biến cố tim mạch giảm 50% ở nhóm linagliptin.⁽¹⁷⁾ Chưa thấy bất lợi nào đáng kể khi dùng linagliptin và cơ chế tác động của linagliptin tương đương với những gliptin khác.⁽¹⁸⁾ Ngoài ra do lọc qua thận rất ít, thuốc không cần phải chỉnh liều cho người suy thận.

Tuy chưa có những nghiên cứu trực tiếp so sánh chúng với nhau, nhưng dữ liệu tiền lâm sàng, lâm sàng và hậu mại hiện có, gợi ý hiệu quả, tính an toàn và khả năng tuân trị/dùng nạp gần như nhau.

2. Lợi ích lâm sàng khác

Từ năm 2006, Charbonnel đã ghi nhận sitagliptin làm giảm huyết áp tâm thu 0,6 mmHg dù có hay không kèm với metformin.⁽⁶⁾ Khảo sát được động học trên người không ĐTĐ, tác giả Mistry nhận thấy sitagliptin làm giảm huyết áp tâm thu 2-3 mmHg và giảm huyết áp tâm trương 1,6-1,8 mmHg vào 1 ngày và 5 ngày sau khi uống.⁽²⁰⁾ Mức độ hạ áp tuy nhỏ nhưng có ý nghĩa. Sau đó, vào năm 2010, tạp chí Hypertension công bố kết quả nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc ức chế DPP-4 và thuốc ức chế men chuyển trên người có hội chứng chuyển hóa. Với giả dược hay ức chế men chuyển liều thấp, dùng thêm sitagliptin giúp giảm huyết áp, nhưng nếu với liều cao ức chế men chuyển không ghi nhận hiệu quả này.⁽²¹⁾

Một phân tích gộp 8 nghiên cứu ngẫu nhiên và đối chứng giai đoạn 3 trên 5239 bệnh nhân báo cáo tỉ lệ biến cố tim mạch ở nhóm linagliptin chỉ 0,3% so với nhóm thuốc so sánh là 1,2%.⁽²²⁾ Nghiên cứu tiền cứu CAROLINA đang thực hiện sẽ trả lời câu hỏi linagliptin có làm giảm biến cố tim mạch hay không. Những lợi ích tim mạch rất quan trọng cho người ĐTĐ, nhất là ở các nước phát triển vì 50-70% người ĐTĐ có nguy cơ tim mạch và cuối cùng chết vì biến cố tim mạch. Lợi ích tim mạch được quan tâm nhiều nhất nhưng vẫn còn quá ít chứng cứ.

Nghiên cứu của Matikainen công bố năm 2006 ghi nhận vildagliptin liều 50mg hai lần mỗi ngày trong 4 tuần cho người ĐTĐ tít 2 chưa khởi trị bằng thuốc, ức chế đến 85% đáp ứng của triglyceride sau bữa ăn nhiều mỡ, kèm theo giảm 91% chylomicron apolipoprotein B-48 và chylomicron cholesterol.⁽²³⁾ Nhờ vậy, vildagliptin cải thiện lipid máu và chuyển hóa phân tử lipoprotein sau ăn. Chính lipid máu sau ăn là một chỉ điểm của bệnh lý tim mạch. Có hai lý giải cho ảnh hưởng này trên lipid máu: thuốc tăng vận chuyển và ôxy-hóa lipid sau ăn bằng cách kích hoạt hệ giao cảm hơn là tác động trực tiếp lên chuyển hóa⁽²⁴⁾ và thuốc làm ruột giảm tiết triacylglycerol, cholesterol và apolipoprotein B-48.⁽²⁵⁾

Một tác động có lợi trên xương của thuốc ức chế DPP-4 được phát hiện tình cờ: trong phân tích gộp mới đây, 11880 người dùng nhóm ức chế DPP-4 và 9175 dùng nhóm thuốc so sánh được

theo dõi ít nhất 24 tuần. Nhóm đầu tiên giảm nguy cơ gãy xương (OR 0,60 (0,37–0,99), $p = 0,045$) được lý giải do GLP-1 biệt hóa tạo cốt bào và ức chế hoạt tính của hủy cốt bào.⁽²⁶⁾ Tuy thời gian nghiên cứu ngắn và gãy xương không phải là mục đích chính của nghiên cứu, kết quả này cho phép nghĩ đến lợi ích này của nhóm, khác hẳn với nhóm thiazolidinedion gây giảm mật độ xương.

3. Tính an toàn

Những báo cáo hậu mại cho thấy dị ứng và phản ứng quá mẫn nặng khi dùng sitagliptin, như phản vệ, phù mạch, viêm da tróc vảy (kể cả hội chứng Stevens-Johnson), tăng men gan, nguy cơ hạ đường huyết rất thấp. Hạ đường huyết không tăng hơn nếu dùng kèm với metformin hoặc pioglitazone; tăng rõ rệt khi dùng sitagliptin với glimepiride. Quan ngại nhất là nhiễm trùng tiểu (3,2%) và viêm đường hô hấp trên (6,4%) so với nhóm so sánh, theo thứ tự, chỉ là 2,4% và 6,1% do nhóm ức chế DPP-4 tác dụng trên hệ miễn dịch do trình diện ở bạch cầu và phân cắt một số cytokin.⁽²⁷⁾ Bệnh gan nhẹ có thể dùng nhóm incretin, nhưng không dùng khi có bệnh viêm tụy. Sitagliptin, vidagliptin, saxagliptin được đào thải bởi thận nên khi có suy thận tiến triển cần giảm liều. Riêng linagliptin chuyển hóa và thải qua đường gan-ruột sẽ không cần giảm liều.

4. Vị trí trong điều trị hiện tại

Các thuốc ức chế DPP-4 được FDA duyệt cho sử dụng đơn độc hoặc phối hợp trong phác đồ hai thuốc uống (metformin, sulfonilurea, hay thiazolidinedione) hoặc phác đồ ba thuốc uống (metformin + sulfonilurea, hay metformin + thiazolidinedione), và phối hợp cùng insulin/ $\pm$ metformin. Nếu phối hợp với sulfonilurea hay insulin, cần phải giảm liều hai thuốc này để giảm nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tại ở nước ta, nhóm này chỉ được Bộ Y tế cho phép sử dụng sau khi đã khởi dùng những thuốc hạ đường huyết nhóm khác mà không đạt được mục tiêu đường huyết.

5. Tương lai

Vẫn còn cần những nghiên cứu có chất lượng nhằm so sánh hiệu quả không chỉ trên glucose máu mà còn trên những biến chứng ảnh hưởng đến chất lượng sống đặc biệt là tim mạch, chi phí và tính bền vững liên quan đến hiệu quả của

thuốc theo thời gian. Rất cần có các dữ liệu lâm sàng trên những quần thể khác nhau, kết quả chung cuộc và ưu điểm trên vài phân nhóm riêng biệt (người già, hay người trẻ béo phì...).

Vì căn nguyên của ĐTĐ týp 2 là sụt giảm chức năng tế bào β , bất thường chức năng tế bào α và đề kháng insulin, mà cả hai rối loạn này đều do thiếu hụt incretin. Vậy có nên bắt đầu dùng thuốc ức chế DPP-4 ngay từ khi chẩn đoán hay không. Theo các chuyên gia, có thể dùng viên phối hợp metformin/ức chế DPP-4 để khởi sự điều trị cho BN ĐTĐ týp 2 (hoàn toàn theo đúng cơ chế).

Hiện đã có các chế phẩm ức chế DPP-4 phối hợp với metformin, sẽ không còn lâu nữa, chúng ta sẽ có viên ức chế DPP-4/pioglitazone (như aglogliptin/ pioglitazone= Liovel[®]), hoặc viên 3 trong 1: aglogliptin/pioglitazone/metformin.

Kết luận

Thuốc ức chế DPP-4 nói riêng và nhóm incretin nói chung là nhóm thuốc mới nhưng là một công cụ cơ bản cho điều trị ĐTĐ týp 2. Thuốc hiệu quả không thua kém những nhóm thuốc viên hạ đường huyết khác đã có. Chúng dễ được chấp nhận rộng rãi trên lâm sàng vì nguy cơ hạ đường huyết thấp, không có tác dụng phụ nặng nề, tiện dùng một lần trong ngày dưới dạng đơn trị hoặc kết hợp với metformin (viên 2 trong 1 gọn nhẹ) và ít đòi hỏi điều chỉnh liều (khác với nhóm sulfonilurea). Do không gây tăng cân, chúng được chọn dùng cho người bệnh có rối loạn chuyển hóa, béo bụng. Một lợi điểm khác của nhóm ức chế DPP-4 là khá an toàn cho người có bệnh thận trung bình và nặng (giảm liều), trong khi nhóm đồng vận GLP-1, sulfonilurea, metformin bị chống chỉ định. Lựa chọn thuốc này cần dựa vào đặc điểm người bệnh và điều kiện kinh tế.

Cần thời gian để có thể khẳng định thêm những tác động lâu dài của nhóm thuốc này, nhất là trên tim mạch, xương khớp, và đặc tính bảo tồn tế bào β tụy.

Tài liệu tham khảo

1. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, (2006). For the Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49:2564–71.
2. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK (2006). For the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2632–7.

3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D (2007). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 9:194–205
4. EiJi Kutoh (2011). Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: A case series. *J Med Case Reports*; 5
5. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ (2006). For the Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Clin Ther*; 28:1556–68
6. Charbonnel B, Karasik A, Liu J (2006) For the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*; 29:2638–43
7. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncsford JK (2007). The Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 30:1979–87
8. Bergman AJ, Cote J, Yi B (2007). Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*; 30:1862–4.
9. Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ (2009). Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Can J Clin Pharmacol*; 16:e165–70.
10. Rosenstock J, Sankoh S, List JF (2008). Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 10:376–86.
11. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ (2009). The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*; 32:1649–55.
12. Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca Pharmaceuticals. Onglyza (saxagliptin) package insert. Princeton, NJ; 2009. Available from http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf. Accessed November 5, 2009
13. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D (2007). Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 76:132–138
14. Dejager S, Lebeaut A, Couturier A (2006). Sustained reduction in A1C during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM) (Abstract). *Diabetes* 55 (Suppl. 1):A29.
15. Åhrén B, Landin-OM, Jansson PA (2004). Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2078–2084
16. Man CD, Bock G, Giesler PD. (2009). Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition by Vildagliptin and the Effect on Insulin Secretion and Action in Response to Meal Ingestion in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 32(1):14-18
17. American Diabetes Association (ADA) 71st Scientific Sessions: Abstracts 0039-LB. Presented June 27, 2011
18. Boehringer Ingelheim Pharm. Inc. Tradjenta (linagliptin) package insert. Ridgefield CT; 2011.
19. Herman GA, Bergman A, Liu F (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J Clin Pharmacol*; 46:876–86
20. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC (2008). Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in non-diabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol*, 48:592-598
21. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L (2010). Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension* 56:728-733
22. American Diabetes Association (ADA) 71st Scientific Sessions: Abstracts 0030-LB. Presented June 27, 2011
23. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A (2006). Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49:2049–2057, 2006
24. Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K (2009). Dipeptidyl peptidase-4 inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94:846-852
25. Hsieh J, Longuet C, Baker CL (2010). The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia*, 53:552-561
26. Matteo M., Ilaria D., Alessandro A. (2011) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes Care* 34(11):2474-2476
27. Amori RE, Lau J, Pittas AG (2007). Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and metaanalysis. *JAMA* 298:194–206