

# **Vị trí của Sulfonylurea trong các khuyến cáo và thực hành lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2**

---

**ThS.BS. Trần Thế Trung**

Bộ môn Nội Tiết - Đại học Y Dược Tp.HCM

# Mở đầu

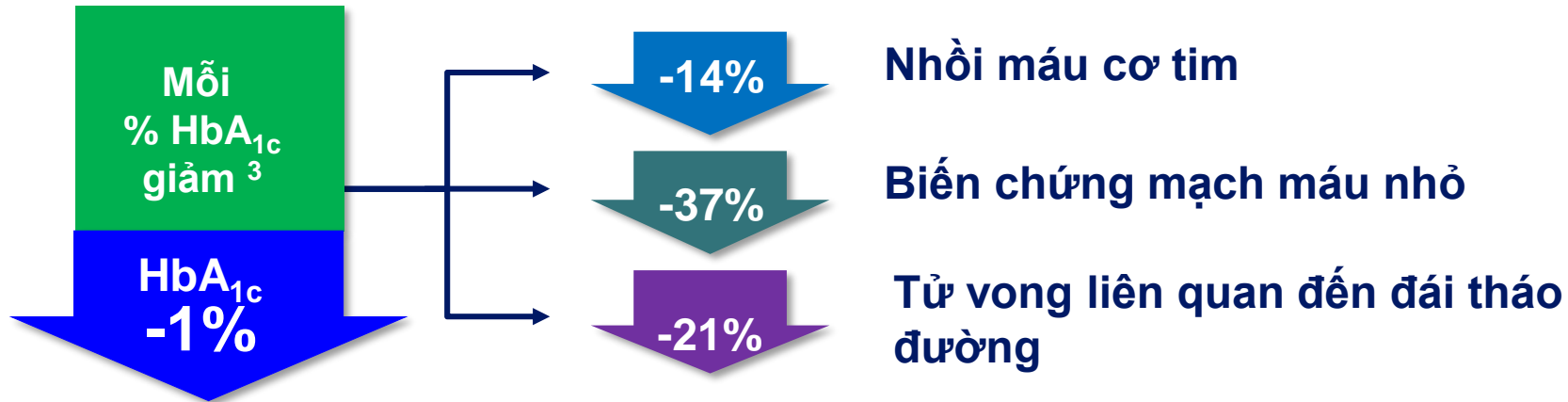
---

- Kiểm soát ĐH là mục tiêu quan trọng trong điều trị ĐTĐ típ 2
- Hiện nay, nhiều nhóm thuốc hạ ĐH mới đã được khám phá và đang cạnh tranh nhau về vị trí trong các phác đồ điều trị
- Nhiều nhóm thuốc hạ ĐH giúp đa dạng lựa chọn phác đồ phù hợp với đặc điểm bệnh nhân và tình trạng bệnh
- Nhóm thuốc Sulfonylurea (SU) là nhóm thuốc uống lâu đời nhất, có vai trò quan trọng trong hơn 60 năm qua trong điều trị cho BN ĐTĐ típ 2
  - Cho tới nay, SU có chiều dài thời gian thử thách, thẩm định và sử dụng trên lâm sàng, với nhiều thông tin giúp sáng tỏ giá trị trong điều trị ĐTĐ típ 2

# Lợi ích của kiểm soát đường huyết

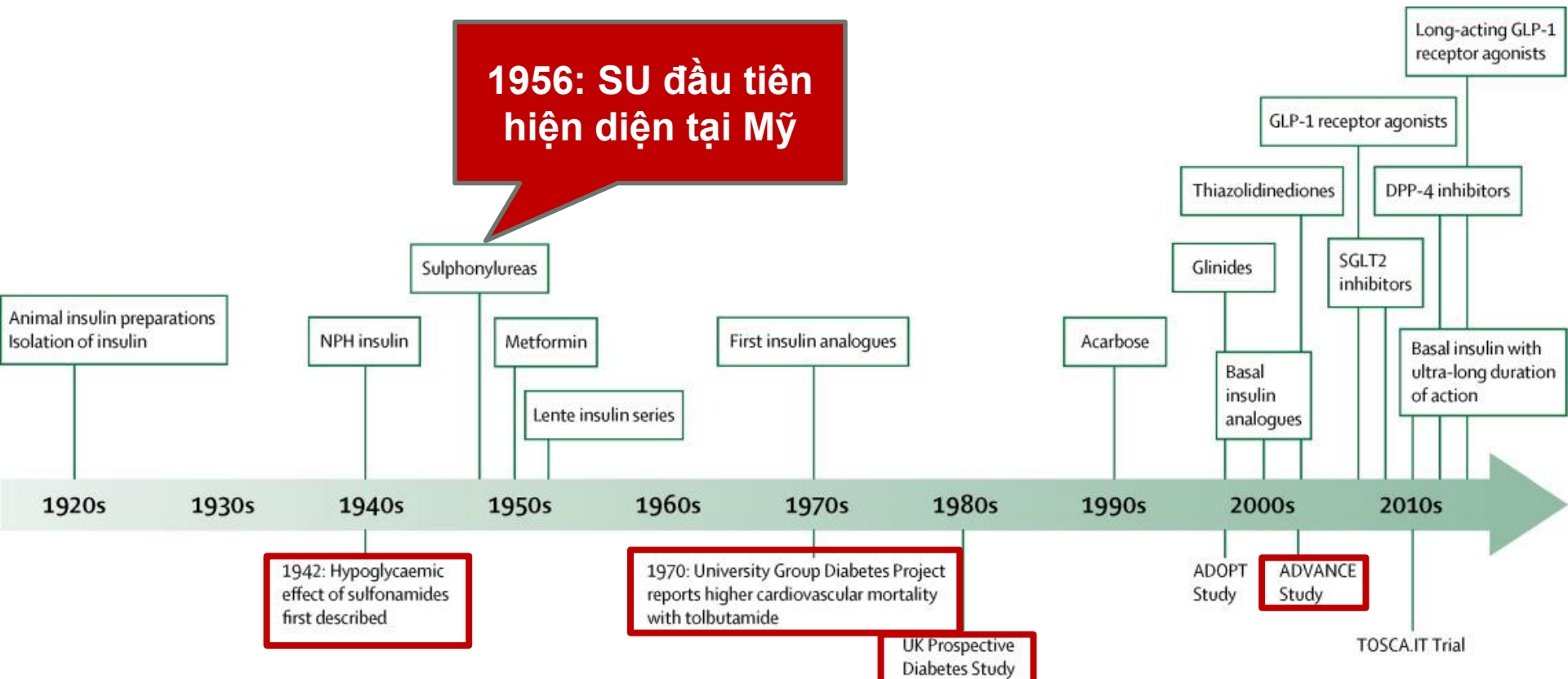
- Kiểm soát tốt đường huyết giúp giảm nguy cơ tim mạch bệnh đái tháo đường<sup>1</sup>

50% bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đã có biến chứng tại thời điểm chẩn đoán<sup>2</sup>



1. Holman, et al. *NEJM* 2008;359:1577–89  
2. UKPDS 6. *Diabetes Res* 1990;13(1):1-11  
3. Stratton, et al. *BMJ* 2000;321(7258):405-12

# Lịch sử phát hiện các thuốc hạ ĐH



# Nhóm thuốc Sulfonylureas

---

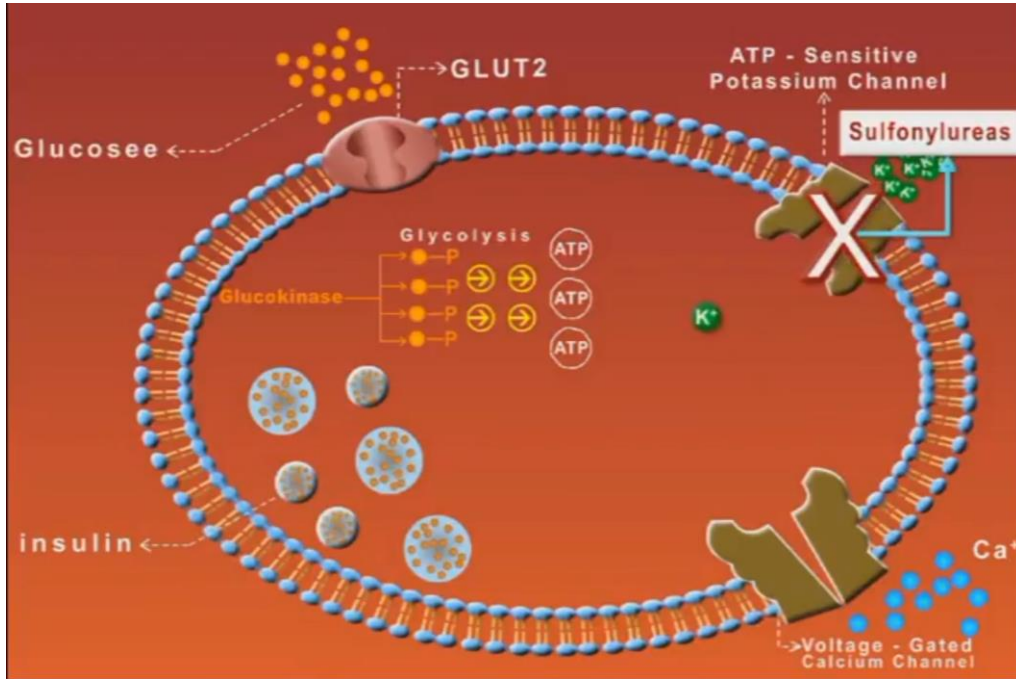
- Sulfonylureas được phát hiện khi sử dụng nhóm kháng sinh sulfonamides ghi nhận xảy ra hiện tượng hạ đường huyết.
- Sulfonylureas được phân loại
  - Thế hệ thứ nhất: như tolbutamide, chlorpropamide...
  - Thế hệ thứ hai: glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide và glimepiride
- Thế hệ thứ hai có dược lực mạnh hơn nên thường dùng với liều lượng thấp hơn.

# Các thuốc SU hạ đường huyết

---

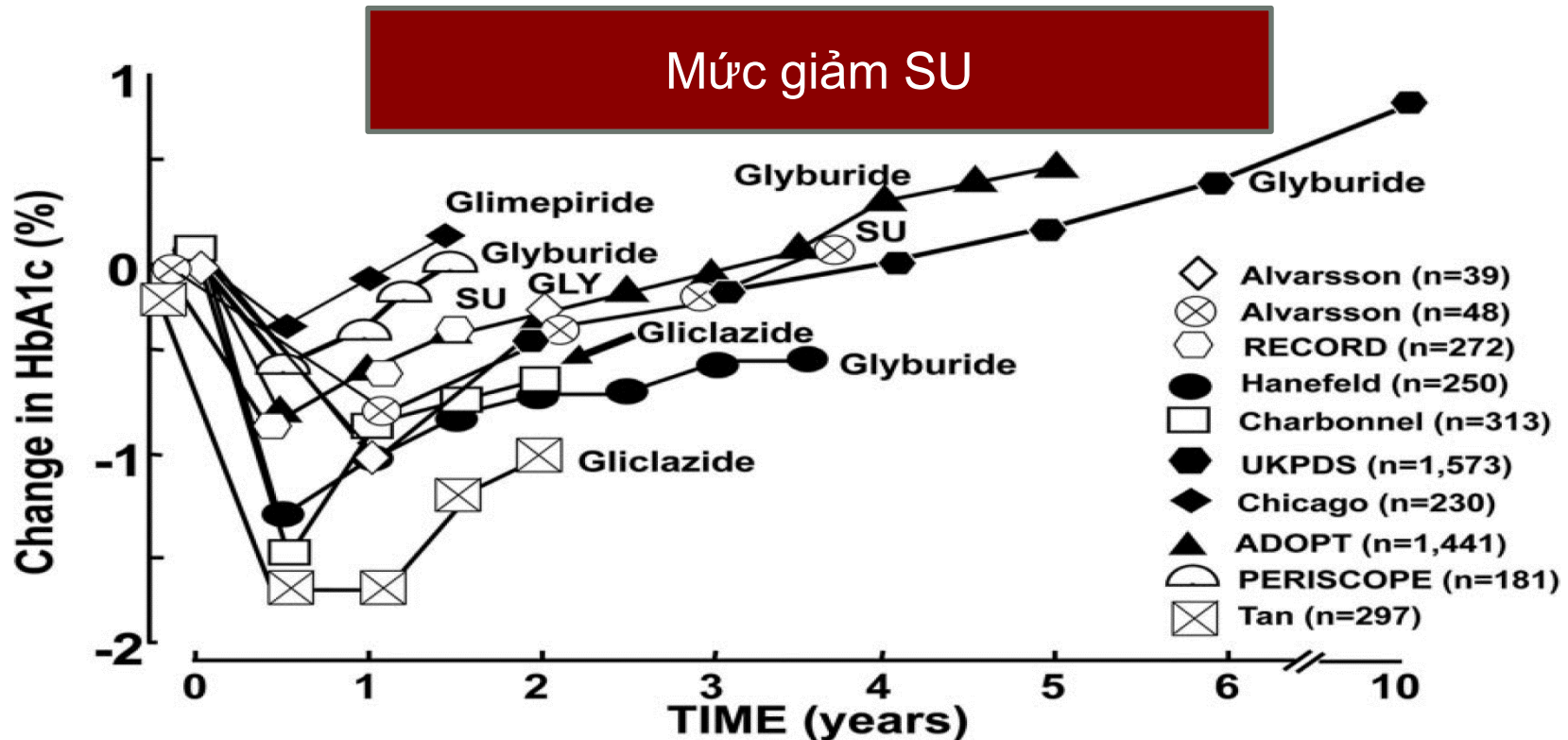
- Tolbutamide
- Acetohexamide
- Chlopropamide
- Glipizide
- Glyburide (Glibenclamide)
- Gliclazide
- Glimepiride

# Cơ chế tác dụng của SU



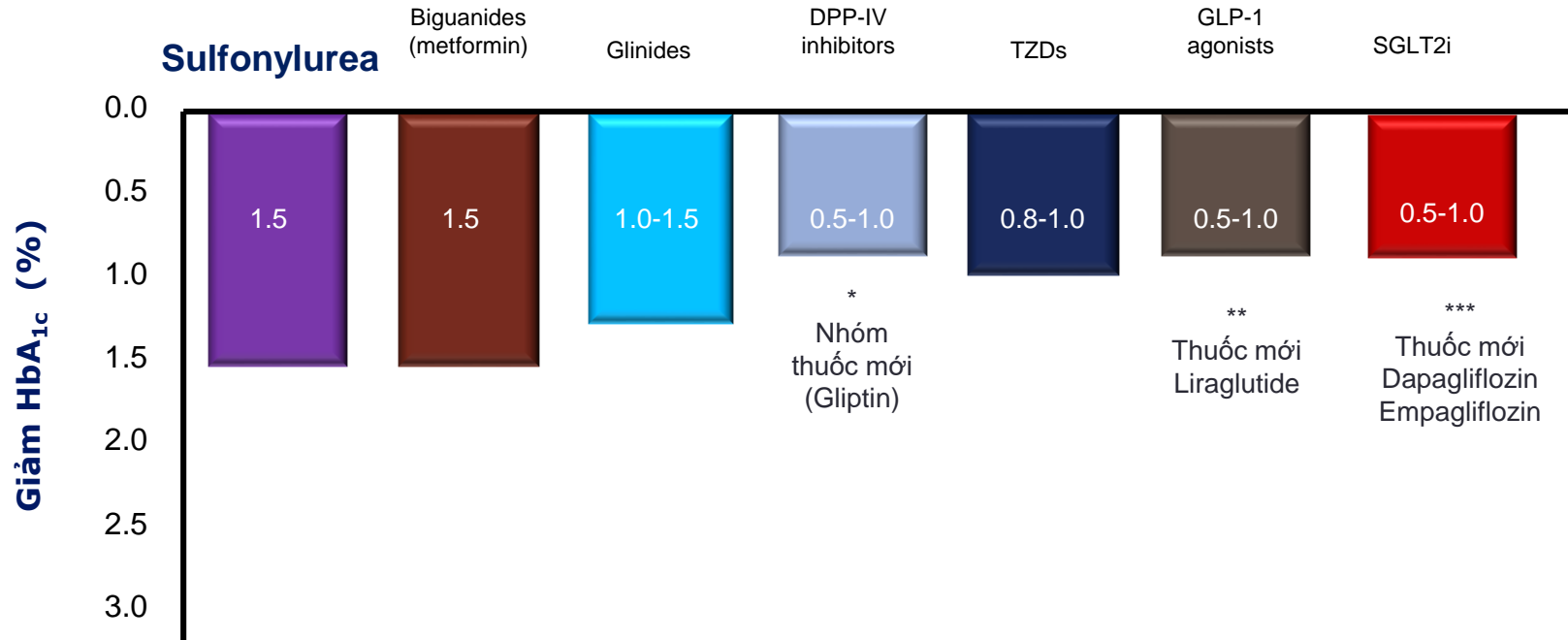
- SU tác dụng trực tiếp trên tế bào  $\beta$  tụy:
  - Gắn vào thụ thể SUR1 (cytosolic face of ATP-binding cassette sub-family C member 8), là một phần của phức hợp kênh kali nhạy cảm với ATP Kir6.2
  - Ngăn cản dòng kali và gây khử cực màng tế bào => phóng thích insulin.

# SU: Hiệu quả giảm HbA1c





# Hiệu lực giảm HbA1c của các nhóm thuốc



Hiệu quả đơn trị liệu

Các nhóm thuốc hạ đường huyết (ngoài insulin)

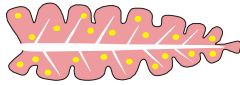
# Những lo ngại khi dùng SU

---

1. Thụ thể SUR còn hiện diện ở cơ tim, SU có thể ảnh hưởng đến bệnh tim mạch:
  - Rối loạn cơ chế tiền thích nghi
  - Tăng nguy cơ biến cố tim mạch
2. Kích thích tiết insulin
  - Nguy cơ hạ đường huyết
  - Tăng cân

# Thụ thể SUR và Kênh $K_{ATP}$ vai trò & phân bố

Tế bào  $\beta$  tuyến tụy/  
SUR1



Tăng đường huyết

Đóng kênh/  
 $IK_{ATP}$

Tiết insulin

Cơ tim/ SUR2A

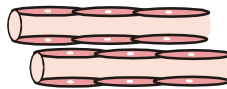


Giảm oxy huyết

Mở kênh trong  
thiếu máu cơ tim

Tác động ngăn  
điện thế  
hoạt động tim

Cơ trơn mạch máu  
/ SUR2B



Giảm oxy huyết  
Dẫn truyền thần kinh

Mở kênh trong  
thiếu máu cơ tim

Dãn cơ  
Dãn mạch

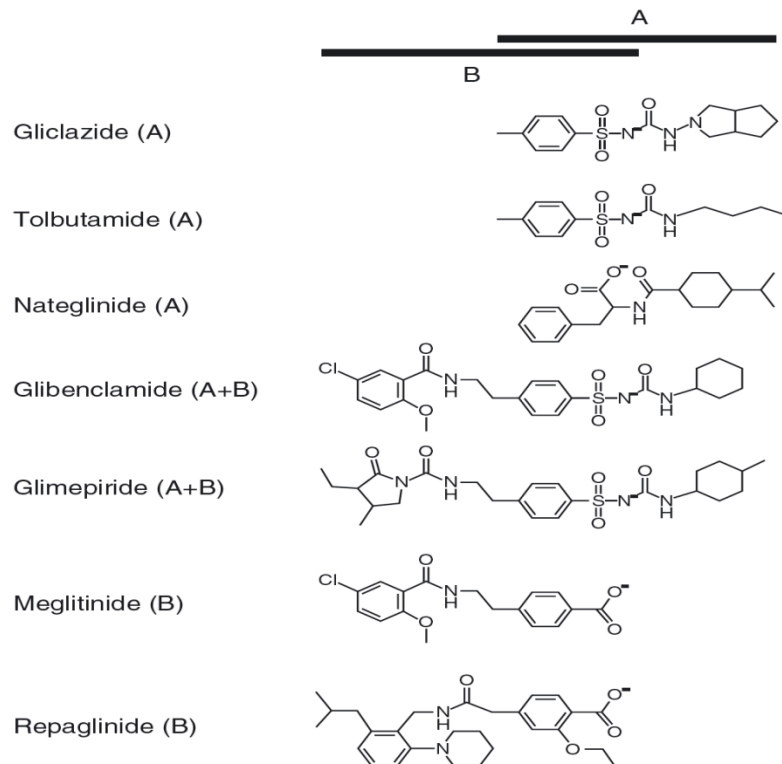
# Sự khác biệt giữa các SU

Các thuốc có tính gắn kết trên hai vị trí A và B có hiệu lực giảm đường huyết mạnh hơn các SU chỉ gắn lên 1 vị trí

A-site

**Figure 1.** Structure of the binding regions of SUR1 for sulphonylureas and glinides. A- and B-sites are shown in dotted lines (see the text for the details). TMD, transmembrane domain; CL, cytosolic loop; NBF, nucleotide binding fold. The figure is modified from figure 1 in ref. [21].

- Cấu trúc của kênh  $K_{ATP}$  và thụ thể Sulfonylurea SUR1 trên màng tế bào.
- Các SU khác nhau có sự gắn kết khác nhau trên các vị trí A và B của SUR1



# SU: Tính an toàn tim mạch

---

- Cho đến nay, tính an toàn tim mạch của SU vẫn còn tranh cãi.
- UGDP (1960s): (University Group Diabetes Program)
  - Gây lo ngại về tăng nguy cơ tử vong tim mạch của Tolbutamide
- UKPDS, ADVANCE và ACCORD:
  - Không tăng biến cố và tử vong tim mạch ở nhóm dùng SU
- CAROLINA (2019): so sánh Linagliptin (DPP4i) với Glimepiride
  - Không tăng nguy cơ tim mạch ở nhóm dùng Glimepiride so với Linagliptin

# University Group Diabetes Program (UGDP)

---

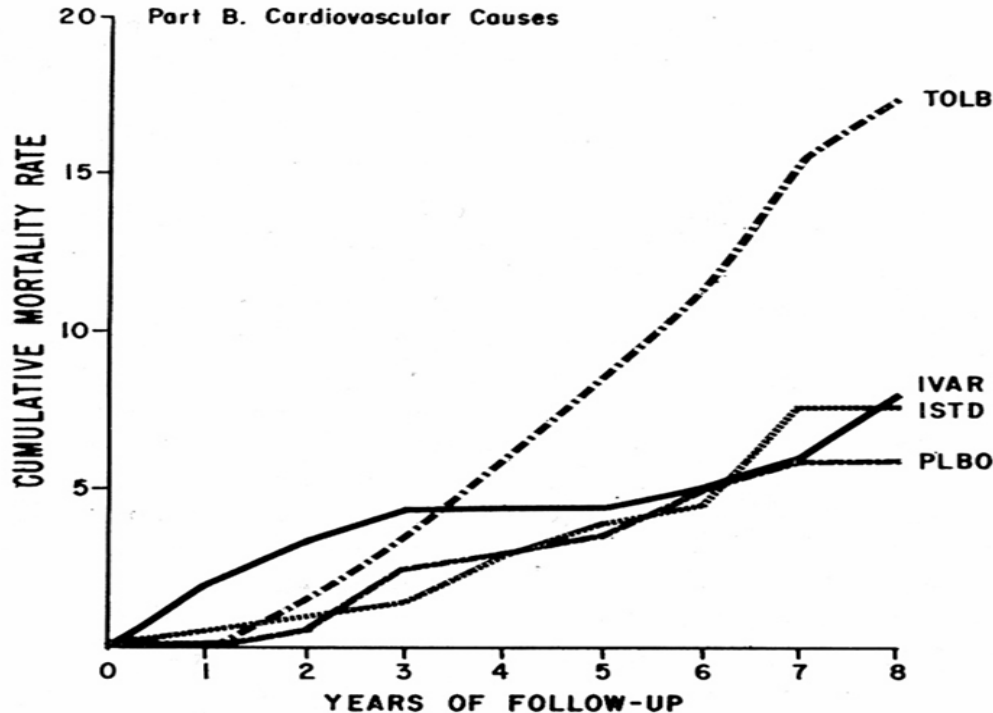
Nghiên cứu đa trung tâm tại Bắc Mỹ

Thời gian: 8 năm (1961-1969)

1027 BN phân ngẫu nhiên vào 5 nhóm:

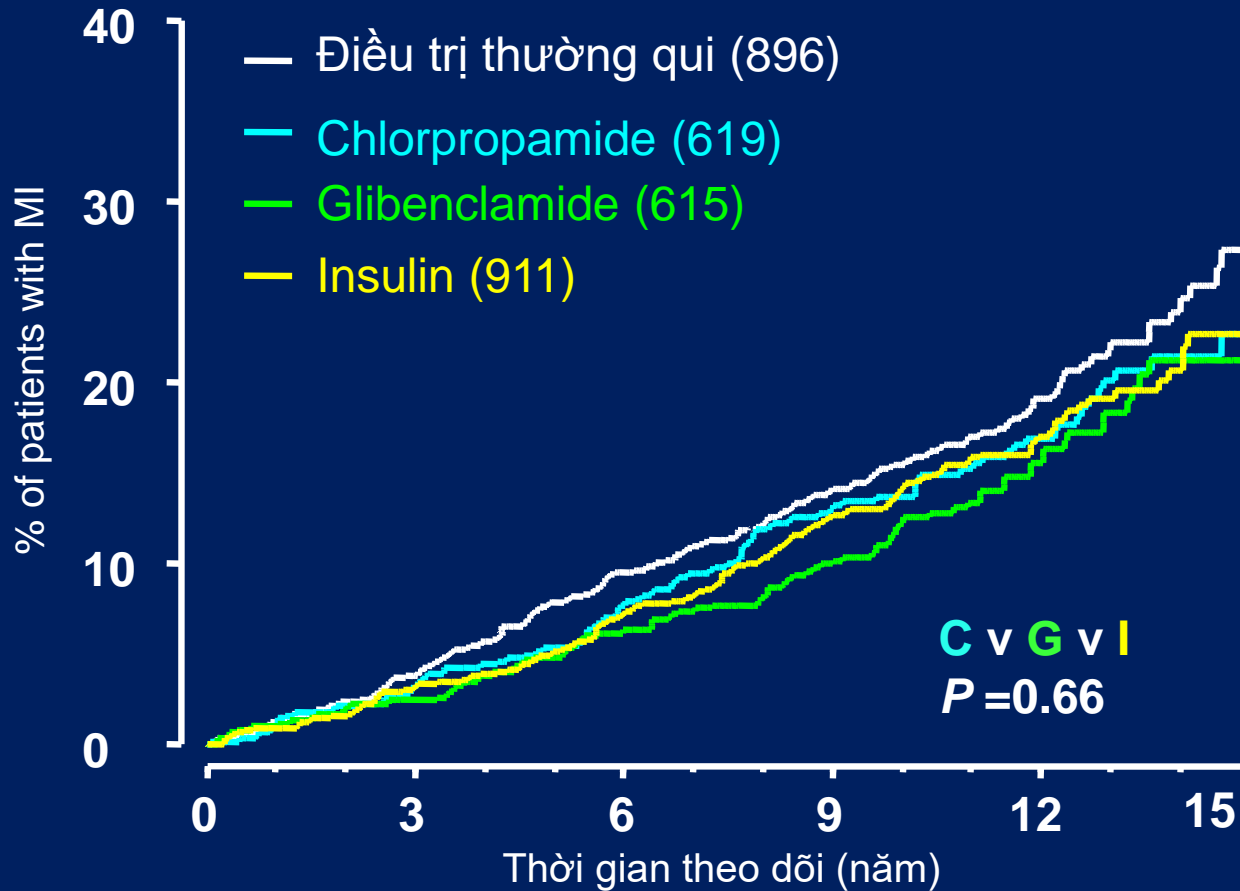
- Placebo
  - Chế độ ăn
  - Liều cố định 1.5 g/ngày
- Tolbutamide
  - Liều cố định 100 mg/ngày
- Phenformin
  - Liều cố định
- Insulin
  - Liều điều chỉnh

# UGDP: Kết cục tử vong tim mạch



- Nhóm BN dùng Tolbutamide có tần xuất tử vong tim mạch tăng cao

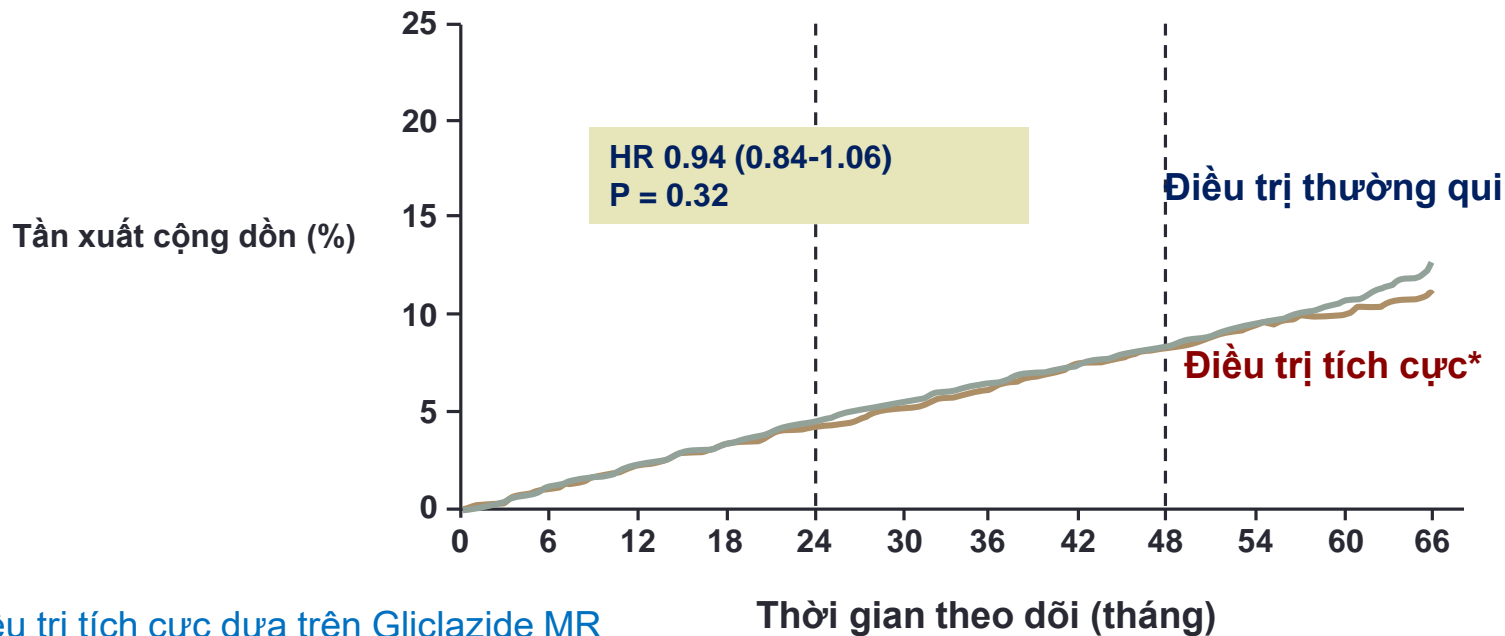
# UKPDS và Nhồi máu cơ tim





# ADVANCE: Biến cố mạch máu lớn

## Tử vong tim mạch, NMCT, đột quị

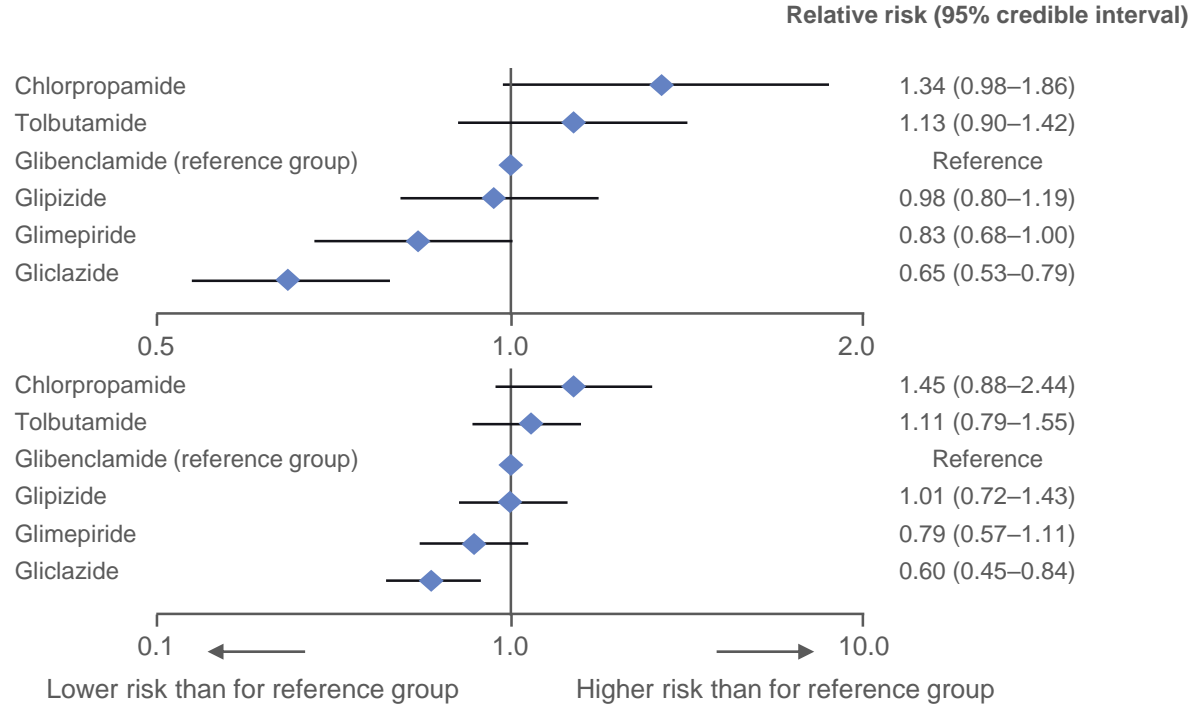


\*Điều trị tích cực dựa trên Gliclazide MR

# Phân tích gộp: Sự khác biệt về tần xuất tử vong giữa các SU

**Tử vong do mọi nguyên nhân**

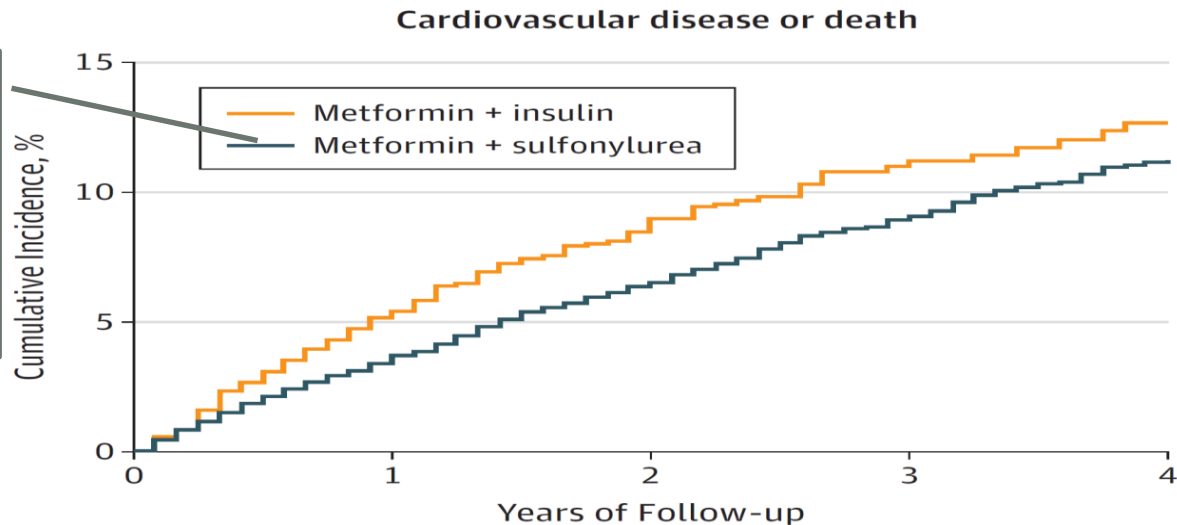
**Tử vong do tim mạch**



# So sánh SU với Insulin (phối hợp với metformin)

Figure 2. Cumulative Incidence of Cardiovascular Events and Mortality

So với Insulin+Met, phối hợp SU + Met có kết cục gộp biến cố tim mạch và tử vong chung ít hơn



No. at risk	0	1	2	3	4
Metformin + insulin	2436	1362	805	430	213
Metformin + sulfonylurea	12180	6742	3693	2003	974
No. of events	0	1	2	3	4
Metformin + insulin		105	40	14	5
Metformin + sulfonylurea		353	150	76	35

# CAROLINA (2019): SU so với DPP4i

## CAROLINA: Linagliptin demonstrates CV safety vs. sulfonylurea in type 2 diabetes

February 14, 2019

 ADD TOPIC TO EMAIL ALERTS

Top-line results from the CAROLINA study released Thursday demonstrated that the DPP-IV inhibitor linagliptin was noninferior vs. glimepiride for time to first major adverse cardiovascular event in adults with type 2 diabetes at high CV risk, according to a press release from Boehringer Ingelheim and Eli Lilly.

The study, the first and only active-comparator CV outcomes trial for a DPP-IV

- **Ridgefield, Conn. and Indianapolis, February 14, 2019** – Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) announced CAROLINA<sup>®</sup> (CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes) met its primary endpoint, defined as non-inferiority for Tradjenta<sup>®</sup> (linagliptin) versus glimepiride in time to first occurrence of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke (3P-MACE).

# Kết luận về Tính an toàn tim mạch của SU

---

- Các SU có đặc tính chuyển hóa và dược lực khác nhau:
  - Các SU thế hệ hai (Glimepiride và Gliclazide MR) có hoạt lực mạnh, tác dụng chọn lọc SUR1, liều dùng thấp, tỏ ra an toàn trên tim mạch
- Không có chứng cứ tăng nguy cơ tim mạch của các nhóm SU thế hệ hai
- CAROLINA: SU thế hệ hai có tính an toàn tim mạch tương đương như DPP4i

# Các loại SU thế hệ hai hiện nay

---

Last man standing ...

- **Gliclazide MR**
- **Glimepiride**
- **Glipizide XL**

**Glyburide**

**Chlopropanide**

**Tolbutamide**



# SU: Tác dụng ngoại ý

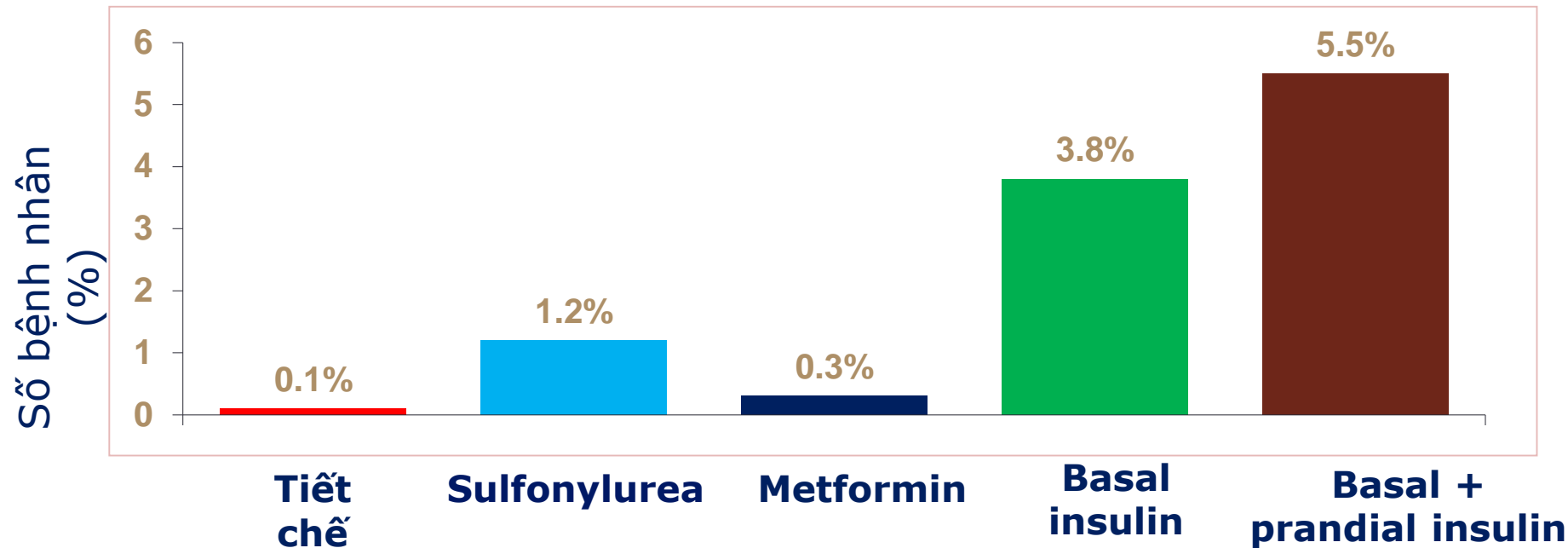
---

## Hạ ĐH và tăng cân là tác dụng ngoại ý chính của SU.

- Tăng cân:
  - 1–4 kg trong khoảng 6 tháng đầu, sau đó ổn định
  - Do tăng insulin và giảm glucose niệu
- Hạ ĐH xảy ra ~ 20-40% bệnh nhân dùng SU.
  - Tần xuất hạ ĐH ~ 40% ~ BN dùng insulin < 2 năm đầu
  - Hạ ĐH nặng ~ 1-7%
  - Tùy thuộc đặc điểm BN, loại SU
  - SU có tác dụng dài và chất chuyển hóa có hoạt tính tăng nguy cơ hạ ĐH
  - Lớn tuổi, suy gan, suy thận, nghề tài xế tăng nguy cơ hạ ĐH
- Giáo dục và Tự theo dõi ĐH là cần thiết cho BN dùng SU

# Hạ ĐH ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2

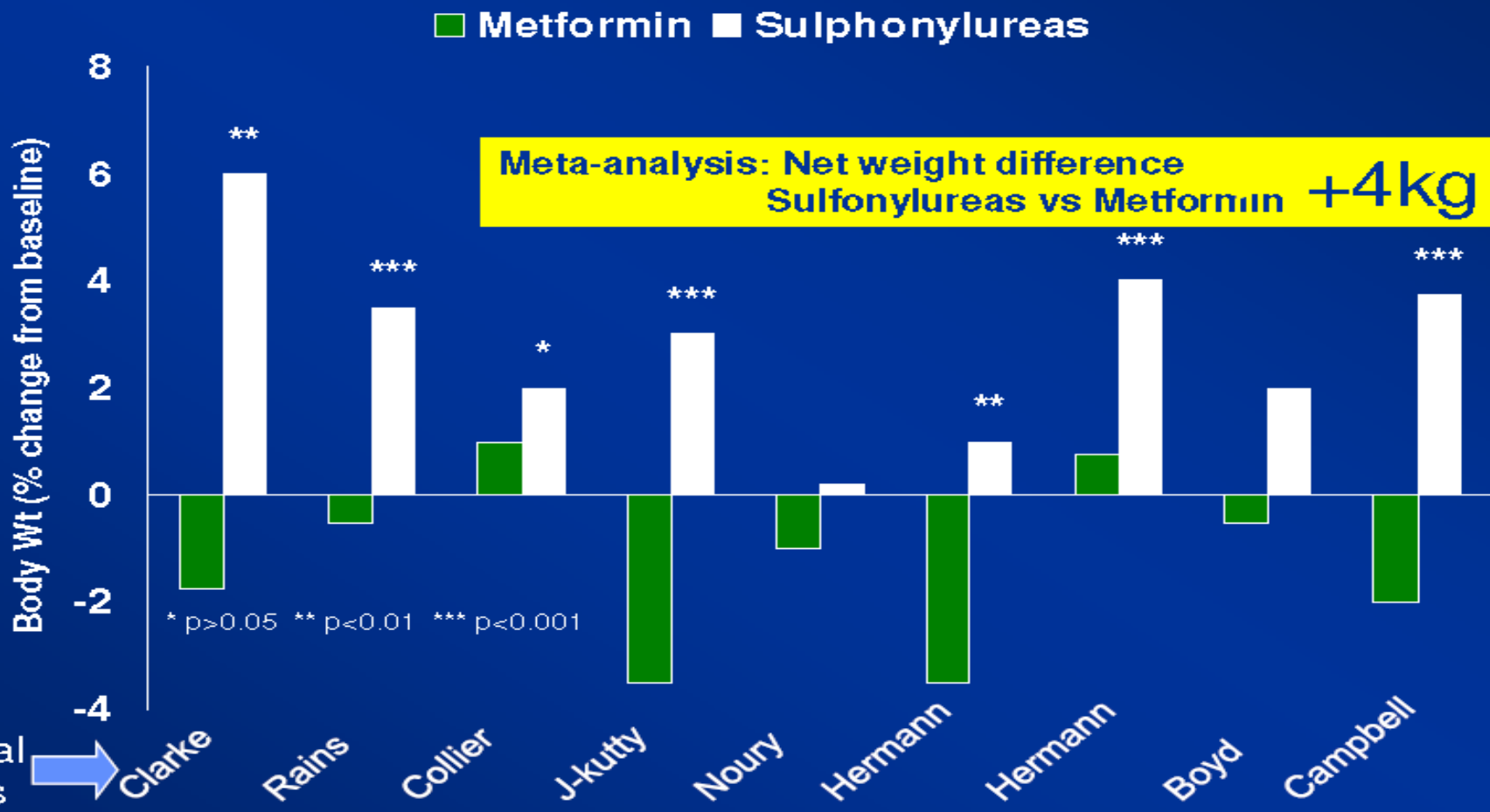
Hạ ĐH xảy ra nhiều ở những bệnh nhân dùng insulin hoặc sulfonyleurea



Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonyleurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diab Compl.* 2006;20(6)



# Sulfonylureas and Body Weight Regulation



# Lựa chọn thuốc để kiểm soát ĐH

---

- Khi bệnh tiến triển ...
- Khi thời gian mắc bệnh kéo dài ...
  - => Đường huyết và HbA1c tăng dần
  - => Cần sử dụng phối hợp nhiều thuốc để kiểm soát tốt ĐH:
    - Insulin thường là hiệu quả nhất, cần thiết những tình huống đặc biệt
    - SU là thuốc lựa chọn trong đa số trường hợp, trước khi cân nhắc đến insulin

# Sử dụng SU trong các nghiên cứu

---

Trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của các nhóm thuốc DPP4i (như TECOS), SGLT2i (như EMPAREG-Outcomes), GLP1RA (như LEADER), một phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu phải dùng SU để kiểm soát đường huyết nhằm duy trì HbA1c trong mục tiêu.

# SU trên BN trong nghiên cứu TECOS

Characteristic	Sitagliptin n=7332	Placebo n=7339
Duration of diabetes (years)	11.6 ± 8.1	11.6 ± 8.1
HbA1c (%)	7.2 ± 0.5	7.2 ± 0.5
Medication taken alone or in combination		
Metformin	5936 (81.0%)	6030 (82.2%)
Sulfonylurea	3346 (45.6%)	3299 (45.0%)
Thiazolidinedione	196 (2.7%)	200 (2.7%)
Insulin	1724 (23.5%)	1684 (22.9%)
Median daily dose (units)	50 (33, 80)	50 (32, 80)
Monotherapy	3496 (47.7%)	3498 (47.7%)
Dual combination therapy	3766 (51.4%)	3768 (51.3%)

Values are mean ±SD or median (IQR) for continuous variables or n,% for categorical variables.

# SU trên BN trong nghiên cứu EMPA-REG Outcome

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
HbA1c, %	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)
Time since diagnosis of type 2 diabetes, years			
≤5	423 (18.1)	406 (17.3)	434 (18.6)
>5 to 10	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)
>10	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)
Glucose-lowering medication*			
Metformin	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Sulphonylurea	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
Thiazolidinedione	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
Insulin	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Mean daily dose, U**	65 (50.6)	65 (47.9)	66 (48.9)

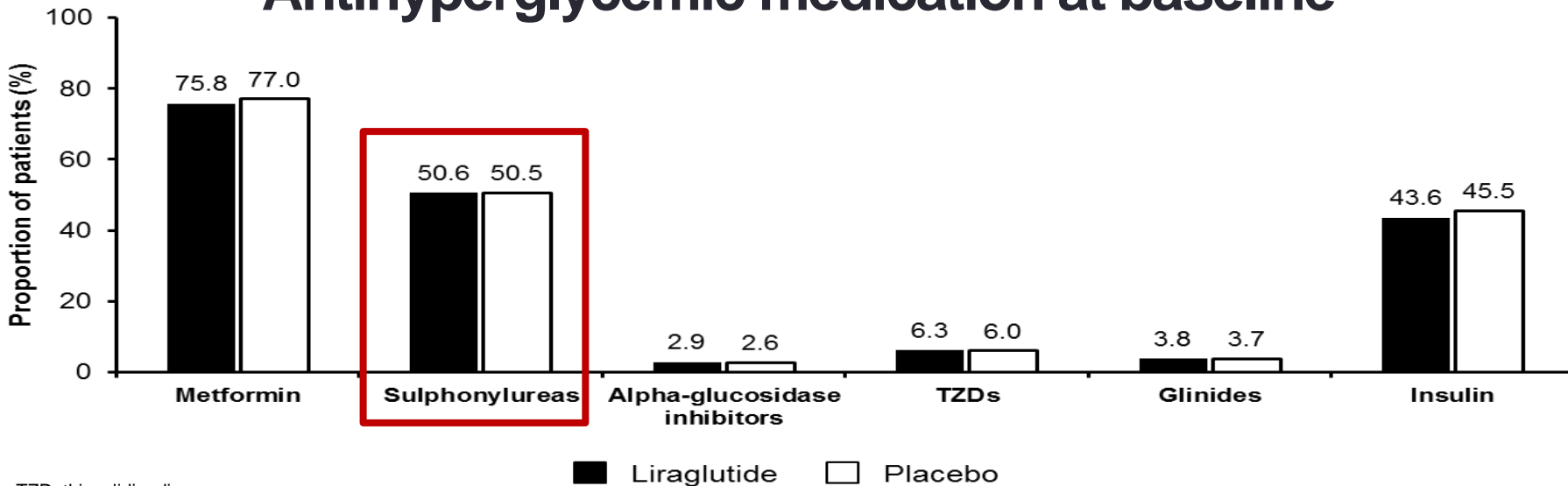
Data are n (%) or mean (SD) in patients treated with ≥1 dose of study drug

\*Medication taken alone or in combination

\*\*Placebo, n=1135; empagliflozin 10 mg, n=1132; empagliflozin 25 mg, n=1120

# SU trên BN trong nghiên cứu LEADER

## Antihyperglycemic medication at baseline



TZD: thiazolidinediones.

# Kinh nghiệm lâm sàng với nhóm SU

---

- Hiệu quả giảm HbA1c mạnh
- Chi phí thấp
- Chú ý vấn đề:
  - ❖ Hạ đường huyết: BN lớn tuổi, nhiều bệnh đi kèm, suy thận,...
  - ❖ Tăng cân

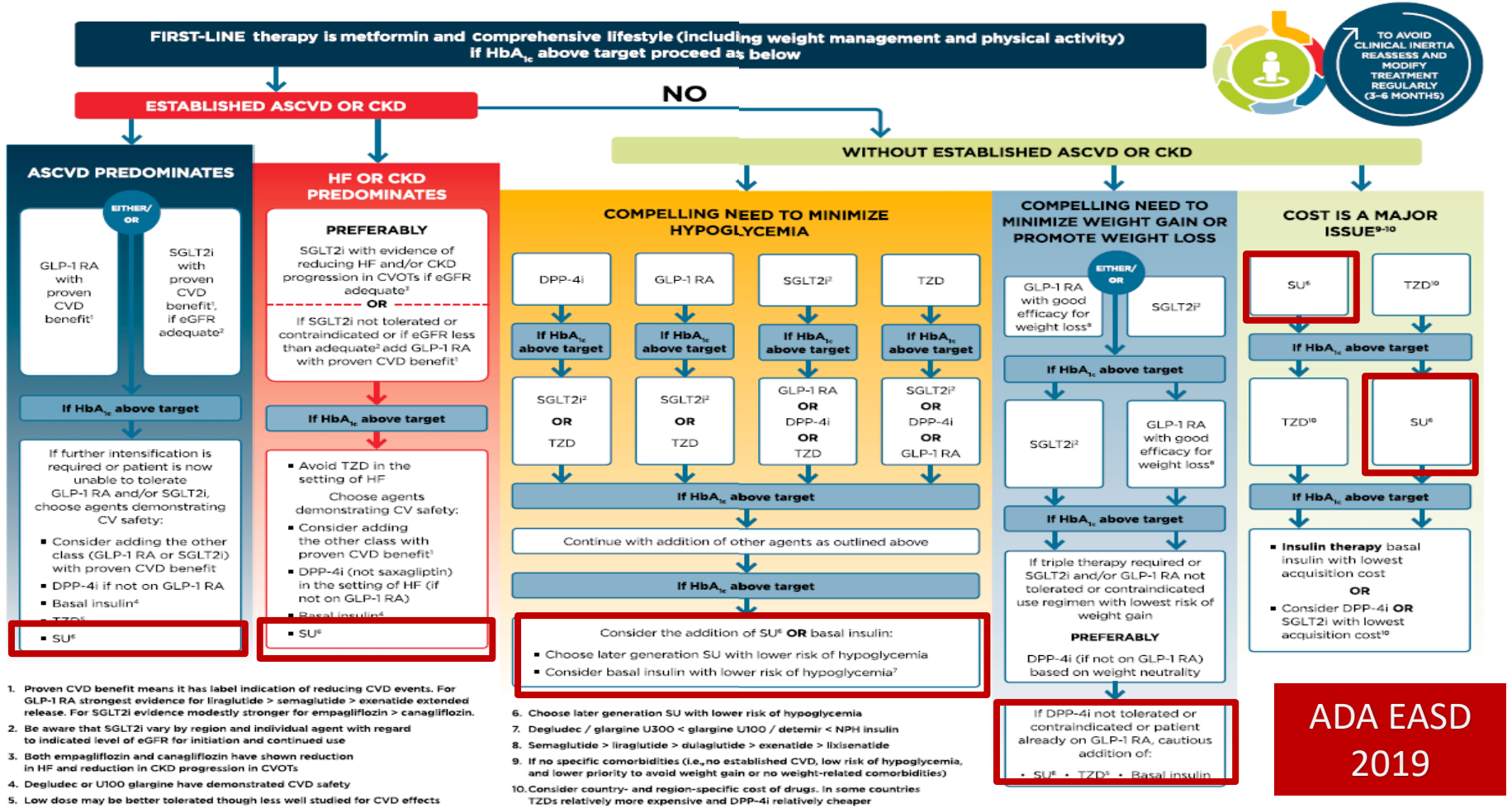
***Không phải các SU đều giống nhau***

# Vị trí SU trong các guidelines hiện nay

---

- ❑ ADA (Mỹ) và EASD (Châu Âu) ưu tiên (DPP-4i) hơn SU như là thuốc lựa chọn thứ hai hoặc thứ ba trong điều trị ĐTĐ típ 2.
- ❑ WHO đề nghị sử dụng SU phối hợp (là thuốc thứ hai) khi ĐH không kiểm soát tốt với metformin.
- ❑ Các nước khác (Nam Á, Ấn độ và Nam Phi) đề nghị cả hai lựa chọn.





1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.  
 2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
 3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs  
 4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety  
 5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia  
 7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin  
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide  
 9. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)  
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

if DPP-4i not tolerated or contraindicated or patient already on GLP-1 RA, cautious addition of:  
 • SU<sup>6</sup> • TZD<sup>9</sup> • Basal insulin

**ADA EASD 2019**

**Figure 9.1—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach.** For appropriate context, see Fig. 4.1. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular disease; CVOTs, cardiovascular outcomes trials; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies et al. (39).

## INDIVIDUALIZE GOALS

**A1C ≤6.5%**

For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

**A1C >6.5%**

For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

## LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C <7.5%

Entry A1C ≥7.5%

Entry A1C >9.0%

### MONOTHERAPY <sup>1</sup>

- ✓ Metformin
- ✓ GLP1-RA <sup>2,3</sup>
- ✓ SGLT2i <sup>2,3</sup>
- ✓ DPP4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

### DUAL THERAPY <sup>1</sup>

- MET or other 1st-line agent +
- ✓ GLP1-RA <sup>2,3</sup>
  - ✓ SGLT2i <sup>2,3</sup>
  - ✓ DPP4i
  - ⚠ TZD
  - ⚠ Basal Insulin
  - ✓ Colesevelam
  - ✓ Bromocriptine QR
  - ✓ AGi
  - ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

### TRIPLE THERAPY <sup>1</sup>

- MET or other 1st-line agent + 2nd-line agent +
- ✓ GLP1-RA <sup>2,3</sup>
  - ✓ SGLT2i <sup>2,3</sup>
  - ⚠ TZD
  - ⚠ Basal Insulin
  - ✓ DPP4i
  - ✓ Colesevelam
  - ✓ Bromocriptine QR
  - ✓ AGi
  - ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

### SYMPTOMS

NO

YES

DUAL Therapy

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN ± Other Agents

**ADD OR INTENSIFY INSULIN**

Refer to Insulin Algorithm

### LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

- 1 Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation
- 2 Certain GLP1-RAs and SGLT2is have shown CVD and CKD benefits—preferred in patients with those complications
- 3 Include one of these medications if CHD present



**World Health  
Organization**

© World Health Organization 2018

## **Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus**

### **Hypoglycaemic agents for second and third-line treatment in type 2 diabetes**

1. Give a sulfonylurea\* to patients with type 2 diabetes who do not achieve glycaemic control with metformin alone or who have contraindications to metformin (strong recommendation, moderate quality evidence).

#### *Remarks*

*\* Glibenclamide should be avoided in patients aged 60 years and older. Sulfonylureas with a better safety record for hypoglycaemia (e.g. gliclazide) are preferred in patients for whom hypoglycaemia is a concern (people who are at risk of falls, people who have impaired awareness of hypoglycaemia, people who live alone, people who drive or operate machinery as part of their job).*

# SU trong khuyến cáo:

South Asian Federation of Endocrine Societies (SAFES)

---

## Review Article

# Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement

**Sanjay Kalra, A. H. Aamir<sup>1</sup>, Abbas Raza<sup>2</sup>, A. K. Das<sup>3</sup>, A. K. Azad Khan<sup>4</sup>, Dina Shrestha<sup>5</sup>, Md Faisal Qureshi<sup>6</sup>, Md Fariduddin<sup>7</sup>, Md Faruque Pathan<sup>8</sup>, Fatema Jawad<sup>9</sup>, Jyoti Bhattarai<sup>10</sup>, Nikhil Tandon<sup>11</sup>, Noel Somasundaram<sup>12</sup>, Prasad Katulanda<sup>13</sup>, Rakesh Sahay<sup>14</sup>, Sanjib Dhungel<sup>15</sup>, Sarita Bajaj<sup>16</sup>, Subhankar Chowdhury<sup>17</sup>, Sujoy Ghosh<sup>18</sup>, S. V. Madhu<sup>19</sup>, Tofail Ahmed<sup>20</sup>, Uditha Bulughapitiya<sup>21</sup>**

Kalra S, Aamir AH, Raza A, Das AK, Azad Khan AK, *et al.* Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. Indian J Endocr Metab 2015;19:577-96.

# SU trong khuyến cáo: SAFES

## South Asian Federation of Endocrine Societies

---

### Chỉ định Sulfonylurea

- ❑ SU là lựa chọn điều trị hiệu quả, an toàn, dung nạp tốt, chi phí thấp và thuận tiện trong điều trị ĐTĐ típ 2 (Grade A; EL1).
- ❑ SU là thuốc thứ hai hiệu quả sau metformin trong điều trị ĐTĐ típ 2. Đơn trị SU có thể được cân nhắc sử dụng khi metformin bị chống chỉ định/không dung nạp và ở bệnh nhân MODY (Grade A; EL2).
- ❑ Các SU hiện đại (Glimepiride và Gliclazide MR) nên được khởi trị sớm trong điều trị ĐTĐ típ 2 nhằm đạt hiệu quả lợi ích kiểm soát ĐH tối đa và lợi ích trí nhớ chuyển hóa (Grade A; EL1).

# SU trong khuyến cáo: SAFES

## South Asian Federation of Endocrine Societies

---

### Lựa chọn loại Sulfonylurea

- ❑ Các SU hiện đại (Glimepiride and Gliclazide MR) nên được chọn hơn so với các SU cổ điển:
  - Xét về mặt lợi ích giảm tử vong (do mọi nguyên nhân và do tim mạch), kết cục tim mạch (gộp NMCT, đột quỵ và tử vong tim mạch) và bảo vệ thận (Grade A; EL 1).
  - Cho BN ĐTĐ típ 2 có tăng nguy cơ hạ ĐH (Grade A; EL1).
  - Cho những BN ĐTĐ típ 2 có thừa cân/béo phì (Grade A; EL1).
  - Cho những BN ĐTĐ típ 2 có tăng nguy cơ tim mạch hoặc có bệnh tim mạch (Grade A; EL 2).

# Kết luận

---

- Kiểm soát ĐH ở BN ĐTĐ típ 2 là thách thức:
  - Tỷ lệ HbA1c đạt mục tiêu thấp
  - Khó kiểm soát ĐH theo thời gian mắc bệnh, khi bệnh tiến triển
  - Thường cần phối hợp thuốc để kiểm soát tốt ĐH
- SU là nhóm thuốc có tác dụng giảm ĐH mạnh, giúp đạt mục tiêu điều trị:
  - Lưu ý hạn chế tác dụng phụ hạ ĐH khi sử dụng, đặc biệt trên nhóm BN nguy cơ.
- SU là lựa chọn phù hợp cho phần lớn BN ĐTĐ típ 2:
  - Không kiểm soát tốt ĐH với đơn trị metformin, đặc biệt trên nhóm BN có nguy cơ hạ ĐH thấp và nguy cơ tim mạch không cao.
  - Với những tình huống khác, SU là lựa chọn cân nhắc khi kiểm soát ĐH chưa đạt mục tiêu.
- Các SU hiện đại (Glimepiride và Gliclazide MR) vẫn là những lựa chọn quan trọng trong các khuyến cáo điều trị hiện nay.



**Trân trọng cảm ơn Quý vị!**

---