

# SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC SULFAMID HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

Trần Thu Thủy, Hoàng Hà Phương dịch

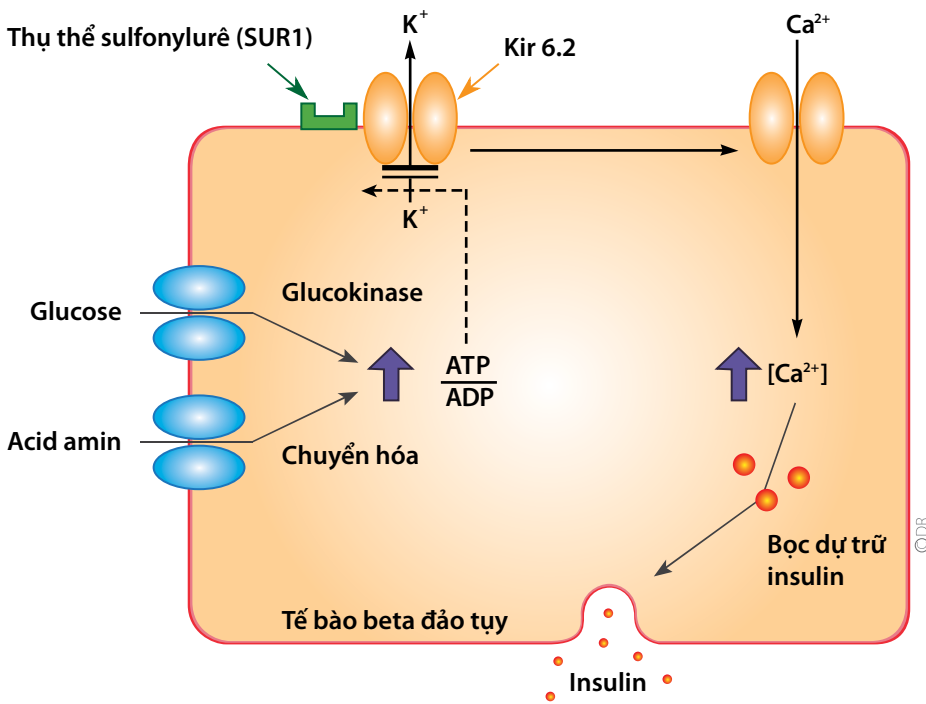
Nguồn: *Actualités pharmaceutiques*, số 524, tháng 3/2013

Tác dụng hạ đường huyết của các sulfamid được phát hiện lần đầu tiên tại Montpellier (Pháp) những năm 40 của thế kỉ 20, trong quá trình nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn của một dẫn chất trong nhóm thuốc này. Nhóm thuốc này hiện vẫn là lựa chọn quan trọng cho nhiều bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

### Cơ chế tác dụng - tác dụng dược lý

Các sulfamid hạ đường huyết (còn gọi là các sulfonylurê), có tác dụng kích thích tiết

insulin từ tế bào beta của đảo tụy thông qua làm tăng độ nhạy cảm của các tế bào này với glucose (hình 1). Thuốc liên kết với một thụ thể trên màng tế bào có tên gọi là SUR1 (sulfonylurea receptor), gây ức chế dòng kali đi ra khỏi tế bào beta bằng cách đóng kênh kali phụ thuộc ATP (Kir 6.2). Nồng độ kali nội bào tăng gây khử cực, làm mở các kênh calci phụ thuộc điện thế. Các kênh này sẽ tạo điều kiện cho dòng calci đi vào tế bào, dẫn đến bài xuất các bọc dự trữ insulin ra màng bào tương.



Hình 1: Cơ chế tác dụng của các sulfamid hạ đường huyết

Tác dụng tăng tiết insulin không phụ thuộc vào mức đường huyết do thuốc làm tăng giải phóng insulin đã được tổng hợp trước đó mà không làm tăng tổng hợp hormone này. Vì vậy, thuốc chỉ có hiệu quả trên những bệnh nhân vẫn còn bảo tồn được chức năng hoạt động của tụy. Cơ chế tác động của các thuốc trong cùng nhóm đều tương tự nhau. Vì vậy, trong trường hợp đã dùng liều tối đa một sulfonylurê, không nên chuyển sang sử dụng một thuốc khác cùng nhóm do tất cả các thuốc này đều có hiệu quả tương tự nhau.

Sulfonylurê có hiệu quả làm giảm khoảng 1%

HbA1c và giảm các biến chứng mạch máu nhỏ (bệnh võng mạc, bệnh thận) liên quan đến tăng đường huyết. Tuy nhiên, chưa chứng minh được tác dụng giảm các biến chứng mạch máu lớn (các biến chứng tim mạch gây tử vong do đái tháo đường) của các thuốc này.

### Lưu ý:

Nghiên cứu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), với khoảng thời gian theo dõi trung bình là 10 năm, trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không tăng cân hoặc

tăng cân mức độ trung bình (BMI <27 kg/m<sup>2</sup>), đã chứng minh các thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurê có khả năng làm giảm 25% nguy cơ biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường và giảm 67% nguy cơ tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh.

Nghiên cứu này đã không chỉ ra được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa việc sử dụng glibenclamid với điều chỉnh chế độ ăn hợp lý trong việc giảm tỷ lệ tử vong tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong liên quan đến đái tháo đường.

Các thuốc sulfonylurê cũng thể hiện một số tác dụng khác ngoài tụy bao gồm: làm tăng độ nhạy cảm với insulin của mô ngoại vi (gan, cơ và mô mỡ), làm giảm sản xuất glucose ở gan khi dùng kéo dài và do đó giảm nồng độ glucose máu lúc đói. Tác dụng ức chế của thuốc tại gan có thể được giải thích thông qua giảm quá trình đường phân và quá trình tân tạo glucose.

Các thuốc sulfamid hạ đường huyết có bản chất acid yếu, bị ion hóa hoàn toàn ở pH sinh lý. Dược động học của các sulfonylurê được trình bày trong *bảng 1*.

**Bảng 1: Dược động học các thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurê**

Sinh khả dụng đường uống	Cao (>90%)
Liên kết với protein huyết tương	Từ 50% đến 99% (chủ yếu với albumin)
Chuyển hóa ở gan	Mức độ cao
Thải trừ	Qua nước tiểu
Thời gian bán thải	Dao động lớn (từ 2 đến 45 giờ)
Thời gian tác dụng	Dao động lớn (từ 12 đến 70 giờ)

**Chỉ định:**

Các thuốc sulfonylurê được chỉ định trong bệnh đái tháo đường typ 2 ở người lớn, khi chế độ ăn, luyện tập và giảm cân đơn thuần không đủ để kiểm soát đường huyết (*bảng 2*).

Thuốc được sử dụng như là chỉ định thay thế ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có béo phì hoặc đề kháng insulin, khi sử dụng metformin không mang lại hiệu quả mong đợi, hoặc dung nạp kém hay có chống chỉ định với metformin. Thuốc cũng được chỉ định ở những bệnh nhân trong đó “đề kháng insulin” không vượt trội hơn so với “thiếu hụt insulin”, đặc biệt là những bệnh nhân có cân nặng bình thường.

Thuốc có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp với metformin hoặc glitazon để làm tăng tiết insulin và cải thiện mức độ nhạy cảm với insulin của tổ chức ngoại vi.

**Chống chỉ định:**

**- Chống chỉ định tuyệt đối:**

- + Bệnh nhân thiếu hụt insulin (đái tháo đường phụ thuộc insulin, trẻ vị thành niên, nhiễm toan ceton, tiền hôn mê và hôn mê do đái tháo đường);
  - + Suy thận hoặc suy gan nặng (nguy cơ quá liều và hạ đường huyết);
  - + Rối loạn chuyển hóa porphyrin ở gan (nguy cơ gặp đợt cấp tính);
  - + Quá mẫn với các thuốc nhóm sulfamid (các thuốc hạ đường huyết, các sulfamid kháng khuẩn hay sulfamid lợi tiểu).
- Ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan mức độ

nhẹ đến trung bình, khuyến khích sử dụng gliclazid hoặc glipizid ở liều thấp nhất có hiệu quả và tránh sử dụng dạng giải phóng kéo dài.

**- Thận trọng:**

Uống rượu, suy dinh dưỡng, thiếu ăn, ăn uống không đều đặn và hoạt động thể lực cường độ cao làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, phải đảm bảo ăn đủ sau khi dùng thuốc nhóm sulfamid. Sốt, nhiễm trùng, chấn thương hoặc phẫu thuật cũng có thể ảnh hưởng tới việc kiểm soát đường huyết.

Người bệnh cao tuổi, suy dinh dưỡng hoặc toàn trạng suy yếu, cũng như những bệnh nhân suy thượng thận, tuyến yên hoặc rối loạn chức năng tuyến giáp đặc biệt nhạy cảm với tác dụng hạ đường huyết của các thuốc điều trị đái tháo đường. Trong các trường hợp này, tránh sử dụng các thuốc sulfamid hạ đường huyết có thời gian bán thải dài (ví dụ carbutamid) hay dạng giải phóng kéo dài. Liều trình điều trị nên được khởi đầu với liều thấp hơn.

**Phụ nữ có thai và cho con bú**

**- Phụ nữ có thai:**

Các thuốc sulfonylurê gây dị tật thai ở động vật khi sử dụng liều cao. Vì vậy, nhóm thuốc này chống chỉ định trong thai kỳ.

Tuy nhiên, glibenclamid đôi khi có thể được sử dụng trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ, với chỉ định đặc biệt, không nằm trong các chỉ định được phê duyệt do lượng glibenclamid đi qua nhau thai không đáng kể và không gây quái

thai ở động vật. Một số dữ liệu được công bố trên phụ nữ mang thai sử dụng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ không ghi nhận được bất kỳ dị tật bất thường nào. Trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ, dựa trên các dữ liệu hiện có, chủ yếu liên quan đến điều trị đái tháo đường thai kỳ, không ghi nhận được di chứng đặc biệt nào trên trẻ sơ sinh.

**- Phụ nữ cho con bú:**

Sulfonylurê không được khuyến cáo sử dụng trong thời gian cho con bú do thiếu thông tin về khả năng bài xuất vào sữa mẹ của thuốc.

**Ghi nhớ:**

Đái tháo đường không được kiểm soát có liên quan đến gia tăng tần suất dị tật ở thai nhi.

- Phụ nữ mắc đái tháo đường cần được tư vấn trước khi quyết định có thai, để đảm bảo kiểm soát ổn định đường huyết trước khi có thai.

- Trong thai kỳ, đái tháo đường, dù là đái tháo đường thai kỳ hay không, đều cần điều trị bằng insulin do thuốc này không đi qua nhau thai. Nếu phát hiện có thai trong quá trình điều trị bằng sulfonylurê, cần tạm dừng thuốc và sử dụng insulin trong giai đoạn này.

**Bảng 2: Các hoạt chất nhóm sulfonylurê**

Dược chất	Biệt dược	Dạng bào chế	Liều dùng	Thời gian bán thải (giờ)
Carbutamid	Glucidoral và các thuốc generic	Viên nén 500 mg	Người lớn dưới 65 tuổi: 500-1000 mg/ngày, uống 1 lần vào bữa sáng, không nhai hoặc ngậm. Người trên 65 tuổi hoặc thể trạng yếu: liều khởi đầu 250 mg/ngày, sau đó hiệu chỉnh liều theo đường huyết, thời gian giữa 2 lần hiệu chỉnh ít nhất là 7 ngày.	45
Glibenclamid	Daonil dạng liều thấp, Hémí-Daonil 2,5 mg, Daonil và các thuốc generic	Viên nén 1,25; 2,5; 5 mg	Người lớn dưới 65 tuổi: 2,5-15 mg/ngày, uống trước 2 hoặc 3 bữa ăn chính, không nhai hoặc ngậm. Người trên 65 tuổi hoặc thể trạng yếu: liều khởi đầu 1,25 mg/ngày, sau đó hiệu chỉnh liều theo đường huyết, thời gian giữa 2 lần hiệu chỉnh ít nhất là 7 ngày.	5 đến 10
Glibornurid	Glutril và các thuốc generic	Viên nén 25 mg	Người lớn dưới 65 tuổi: 25-75 mg/ngày, uống 1 đến 2 lần/ngày (sáng hoặc sáng/tối), trước bữa ăn. Người trên 65 tuổi hoặc thể trạng yếu: liều khởi đầu 12,5 mg/ngày, sau đó hiệu chỉnh liều theo đường huyết, thời gian giữa 2 lần hiệu chỉnh ít nhất là 7 ngày.	8
Gliclazid	Diamicon và các thuốc generic	Viên nén giải phóng biến đổi 30 và 60 mg; viên nén 80 mg	30 đến 120 mg 1 lần/ngày, trong bữa ăn. Thường là ngay sau bữa ăn sáng, không nhai hoặc nghiền viên.	12 đến 20
Glimepirid	Amarel và các thuốc generic	Viên nén 1, 2, 3, 4 mg	Liều khởi đầu 1 mg/ngày, sau đó hiệu chỉnh liều tùy theo đường huyết, thời gian giữa 2 lần hiệu chỉnh ít nhất 7 ngày (liều tối đa 6 mg/ngày). Nướn nguyên viên, không nghiền nát hoặc nhai, cùng với một loại chất lỏng, trước hoặc trong bữa ăn chính đầu tiên.	5 đến 8
Glipizid	Glibénèse, Minidiab và các thuốc generic	Viên nén 5 mg	Người lớn dưới 65 tuổi: 2,5-20 mg/ngày, chia 2 đến 3 lần/ngày, khoảng 30 phút trước bữa ăn. Người trên 65 tuổi hoặc thể trạng yếu: liều khởi đầu 2,5 mg/ngày, sau đó hiệu chỉnh liều theo đường huyết, thời gian giữa 2 lần hiệu chỉnh ít nhất là 7 ngày.	2 đến 4
	Ozidia và các thuốc generic	Viên nén giải phóng chậm 5 và 10 mg	Người lớn dưới 65 tuổi: liều khởi đầu 5 mg/ngày, uống 1 lần vào bữa sáng, không nhai, nghiền viên. Sau đó hiệu chỉnh liều theo đường huyết, thời gian giữa 2 lần hiệu chỉnh ít nhất là 7 ngày.	

## Tác dụng không mong muốn

- **Tác dụng không mong muốn chủ yếu của sulfonylurê là nguy cơ hạ đường huyết (phụ thuộc liều).** Tác dụng không mong muốn này gặp ở tất cả các thuốc trong nhóm, nhưng mức độ nghiêm trọng hơn với các thuốc thế hệ đầu tiên có thời gian tác dụng dài, như carbutamid.

Nguy cơ hạ đường huyết do sulfamid tăng ở người cao tuổi, bệnh nhân suy dinh dưỡng và suy thận.

- **Tăng cân,** thường từ 2 đến 5 kg, được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng sulfonylurê.

- **Phản ứng hiếm gặp:** sulfonylurê có thể gây rối loạn tiêu hóa (ít gặp), dị ứng trên da (hiếm gặp), từ mề đay đến hội chứng Lyell, mẫn cảm với ánh sáng, bệnh gan (hiếm gặp, bao gồm vàng da, viêm gan, viêm gan hoại tử tế bào gan), bệnh huyết học (giảm tiểu cầu, bạch cầu, mất bạch cầu hạt) và hạ natri máu.

### Cảnh báo:

- Cần tránh sử dụng các loại đồ uống chứa cồn và các thuốc có chứa alcol do có thể khởi phát phản ứng cai rượu, đặc biệt khi đang điều trị bằng glibenclamid và glipizid.

- Tăng tác dụng hạ đường huyết (ức chế các cơ chế bù trừ) có thể dẫn đến hôn mê do tụt đường huyết.

## Tương tác thuốc

- **Chống chỉ định phối hợp** với miconazol (Daktarin) đường uống hay rà miệng: tăng thời gian bán thải của các thuốc sulfonylurê do ức chế enzym chuyển hóa các thuốc này tại gan, có thể dẫn đến hạ đường huyết, thậm chí hôn mê.

### - Khuyến cáo không nên phối hợp:

+ Với phenylbutazon (Butazolidine): tăng tác dụng hạ đường huyết của sulfonylurê do giảm chuyển hóa thuốc ở gan. Nên sử dụng một loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID) khác hoặc tăng cường tự theo dõi đường huyết, cần nhắc có thể hiệu chỉnh liều sulfonylurê trong và sau khi dùng thuốc chống viêm.

+ Với danazol (Danatrol), một thuốc cũng có tác dụng gây khởi phát đái tháo đường: nếu thực sự cần phối hợp với thuốc này, nên tăng cường tự theo dõi đường huyết. Trong trường hợp cần thiết, hiệu chỉnh liều lượng của sulfonylurê trong và sau khi ngừng danazol.

## Thận trọng khi sử dụng

+ **Với các thuốc ức chế men chuyển** (đặc biệt là enalapril và captopril): nguy cơ suy giảm chức năng

thận có thể gây quá liều các thuốc sulfonylurê.

+ **Với fluconazol (Triflucan):** nguy cơ hạ đường huyết, vì vậy cần tăng cường tự theo dõi đường huyết mao mạch. Trong trường hợp cần thiết, hiệu chỉnh liều sulfonylurê trong khi điều trị bằng fluconazol.

+ **Với clorpromazin (Aminazin)** liều cao (100 mg/ngày): gây tăng đường huyết do giảm bài tiết insulin. Cần tự theo dõi đường huyết mao mạch. Trong trường hợp cần thiết, hiệu chỉnh liều sulfonylurê trong và sau khi dùng thuốc an thần kinh này.

+ **Với các thuốc tương tự somatostatin:** nguy cơ hạ đường huyết hoặc tăng đường huyết do tăng hoặc giảm tiết glucagon nội sinh. Tăng cường tự giám sát đường huyết mao mạch và hiệu chỉnh liều sulfonylurê trong quá trình điều trị với octreotid (Sandostatin) hoặc lanreotid (Somatulín).

+ **Với thuốc chẹn beta:** có thể che giấu các dấu hiệu của hạ đường huyết (hồi hộp, run và nhịp tim nhanh). Nếu cần sử dụng thuốc chẹn beta, phải tăng cường giám sát bệnh nhân.

+ **Với các thuốc kích thích beta-2:** các thuốc này có nguy cơ tăng đường huyết, do đó cần tăng cường giám sát đường huyết và đường niệu, thậm chí có thể cần nhắc chuyển sang sử dụng insulin.

+ **Tự dùng thuốc:** nên tránh tự sử dụng thuốc vì nguy cơ gặp tương tác thuốc tương đối cao.

## Phối hợp thuốc

Hiện có nhiều biệt dược phối hợp cố định liều, ví dụ Glucovance là phối hợp giữa metformin (500 mg) và glibenclamid (2,5 hoặc 5 mg) được sử dụng là lựa chọn thay thế trong điều trị cho bệnh nhân khi metformin đơn độc không đủ để đạt được đường huyết mục tiêu.

## Nguyên tắc kê đơn

Đa số các sulfonylurê có thời gian tác dụng đủ dài nên chỉ cần dùng thuốc 2 lần/ngày, thậm chí 1 lần/ngày.

Nếu quên uống thuốc 1 lần, khuyến bệnh nhân dùng liều thường dùng vào các bữa ăn tiếp theo mà không bao giờ được tăng liều gấp đôi.

Uống sulfonylurê trong hoặc sau bữa ăn để tránh hạ đường huyết. Trong trường hợp uống 1 lần/ngày, tốt nhất nên uống vào buổi sáng. Các phác đồ dùng thuốc khác là vào buổi sáng và buổi tối, hoặc buổi sáng, buổi chiều và buổi tối.

## Theo dõi điều trị

Đường huyết và đường niệu 24 giờ nên được theo dõi thường xuyên, tần suất làm xét nghiệm phụ thuộc vào bệnh nhân và chiến lược điều trị lựa chọn. Định lượng HbA1c với tần suất 3 tháng 1 lần cho phép đánh giá hiệu quả của quá trình điều trị kéo dài.

## Lời khuyên có liên quan

Tác dụng không mong muốn chính của các thuốc sulfonylurê là hạ đường huyết. Do đó, bệnh nhân cần được tư vấn để nhận biết các dấu hiệu hạ đường huyết, bao gồm đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, run, đổ mồ hôi lạnh, ... thường xảy ra vào cuối buổi chiều, nhưng cũng có thể xuất hiện nhanh chóng khi bệnh nhân bị đói.

### - Để ngăn chặn nguy cơ hạ đường huyết, bệnh nhân nên:

- + Được bắt đầu điều trị với liều thấp;
- + Mang theo đường và uống ngay lập tức nếu có các dấu hiệu của hạ đường huyết;

+ Không dùng sulfonylurê nếu hoạt động thể lực mạnh hoặc bỏ bữa ăn;

+ Thực hành tự theo dõi đường huyết mao mạch trong các buổi sinh hoạt câu lạc bộ đái tháo đường để hiểu được hiệu quả của phác đồ điều trị và chế độ ăn hợp lý.

### - Không nên uống rượu.

- **Không nên tự dùng thuốc:** không khuyến cáo tự sử dụng NSAID và tự sử dụng lại các thuốc kháng nấm đã được bác sĩ kê đơn trước đó.

- **Đái tháo đường** là một yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng. Cần hạn chế những yếu tố nguy cơ khác như hút thuốc, lối sống ít vận động, thừa cân và tăng huyết áp. Bệnh nhân cần luyện tập thường xuyên, có một chế độ dinh dưỡng cân bằng, giảm lượng đường và chất béo: lượng carbohydrat chiếm 50% (chủ yếu là các loại đường hấp thụ chậm), lipid 30% (với các acid béo bão hòa, không bão hòa đơn và không bão hòa đa), lượng chất đạm chiếm 20% còn lại.

## Những điều cần nhớ trong thực hành:

- Tác dụng hạ đường huyết của thuốc sulfonylurê là do cơ chế tăng tiết insulin.
- Nguy cơ tụt đường huyết cần được đánh giá lại thường xuyên dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, liều và các thuốc sử dụng đồng thời.
- Bệnh nhân cần nắm rõ các dấu hiệu của tụt đường huyết và cách điều trị thông qua việc cung cấp đường cho cơ thể.
- Không uống rượu khi đang sử dụng thuốc sulfonylurê.
- Các thuốc sulfonylurê được coi là một trong những phương pháp điều trị tham chiếu trong đái tháo đường typ 2. Việc các thuốc trong nhóm glitazon (rosiglitazon và pioglitazon) bị rút khỏi thị trường hoặc bị hạn chế sử dụng làm tăng vai trò của các sulfonylurê trong các chiến lược điều trị đái tháo đường.
- Một triển vọng mới cần cân nhắc với khả năng sử dụng glibenclamid ở phụ nữ có thai.