

ROSIGLITAZON VÀ NGUY CƠ BIẾN CỐ CÓ HẠI TRÊN TIM MẠCH

Nguyễn Đăng Hòa, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Mai Hoa

Rosiglitazon là một trong hai hoạt chất nhóm thiazolidinedion, được kê đơn rộng rãi điều trị đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2. Trên thị trường Việt Nam, rosiglitazon hiện được lưu hành dưới dạng thuốc đơn thành phần (Avandia, Rosiglen, Reglit...) hoặc đa thành phần (kết hợp với metformin trong Advandamet, Metiglit...). Từ khi bắt đầu được cấp phép tại thị trường Châu Âu vào tháng 7/2000 cho đến nay, nguy cơ tử vong và các biến cố có thể xảy ra trên tim mạch khi sử dụng rosiglitazon luôn là một vấn đề đáng lo ngại. Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để xem xét về nguy cơ này.

Dữ liệu nghiên cứu về biến cố bất lợi trên tim mạch của rosiglitazon

Ba phân tích gộp (meta-analysis) được tiến hành độc lập bởi nhà sản xuất, Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration – FDA) và nhóm tác giả Nissen SE và Wolski K lần đầu tiên được công bố vào năm 2007 đã cho thấy rosiglitazon có liên quan đến sự tăng nguy cơ thiếu máu cơ tim cục bộ [8]. Từ đó đến nay, đã có thêm một số thử nghiệm lâm sàng mới được đưa vào phân tích gộp của FDA, kết quả là bệnh nhân sử dụng rosiglitazon có nguy cơ mắc nhồi máu cơ tim cấp tính cao hơn những người dùng placebo 30–80%. So với kết quả phân tích năm 2007, kết quả phân tích năm 2010 của FDA có tỷ suất chênh (odds ratio) gấp những biến cố có hại chính trên tim mạch, nhồi máu cơ tim hay thiếu máu cục bộ khi sử dụng rosiglitazon cao hơn [8]. Cũng trong tháng 7/2010, Tạp chí của Tổng hội Y khoa Hoa Kỳ (*Archive of Internal Medicine*) đăng tải thông tin cập nhật về phân tích gộp của nhóm tác giả Nissen SE và Wolski K. Phân tích này đã tổng hợp tất cả thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trong tối thiểu 24 tuần sau khi dùng rosiglitazon có báo cáo phản ứng có hại trên tim mạch, được ghi nhận trong MEDLINE, trang web của FDA và tài liệu của công ty GlaxoSmithKline (GSK) - nhà sản xuất Avandia. Kết luận được đưa ra là tuy chưa tìm thấy mối liên quan giữa việc sử dụng rosiglitazon với nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch hoặc do tất cả các nguyên nhân khác nhưng rosiglitazon làm tăng nguy cơ mắc nhồi máu cơ tim [2].

Các nghiên cứu quan sát, đặc biệt là từ cơ sở dữ liệu của hệ thống chăm sóc sức khỏe của chính phủ Hoa Kỳ (Medicare database), gồm 7 nghiên cứu bệnh chứng, 14 nghiên cứu thuần tập đã cho thấy nguy cơ tai biến trên tim mạch khi sử dụng rosiglitazon cao hơn so với pioglitazon [8].

Một nghiên cứu hồi cứu được tiến hành trên 227.571 bệnh nhân trên 65 tuổi, bắt đầu dùng rosiglitazon hoặc pioglitazon trong thời gian từ tháng 7/2006 đến tháng 6/2009 và tiếp tục sử dụng trong vòng 3 năm sau đó. Nghiên cứu đã chỉ ra so với pioglitazon, sử dụng rosiglitazon làm tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch (nhồi máu cơ tim, đột quy, suy tim...), tử vong do nguyên nhân tim mạch và tử vong do bất cứ nguyên nhân nào ở bệnh nhân trên 65 tuổi [1].

Quan điểm của các cơ quan quản lý dược phẩm trên thế giới

Ngay từ lần đầu được cấp phép lưu hành cách đây 11 năm, các nhà nghiên cứu đã lưu ý đến nguy cơ tăng giữ nước và suy tim liên quan đến việc sử dụng rosiglitazon [3]. Do đó, rosiglitazon được khuyến cáo chỉ nên sử dụng ở những bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc điều trị ĐTĐ khác. Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (European Medicines Agency - EMEA), sau khi theo dõi chặt chẽ tính an toàn của các chế phẩm chứa rosiglitazon đồng thời rà soát các nghiên cứu cũng như dữ liệu trong y văn, đã đưa ra cảnh báo hạn chế sử dụng rosiglitazon ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim cục bộ [3]. Tháng 7/2010, sau hai nghiên cứu mới được công bố về tính an toàn của rosiglitazon, EMEA đã tiến hành tập hợp và phân tích nhiều nguồn tài liệu

(nghiên cứu quan sát, y văn, thử nghiệm lâm sàng ngắn ngày) và đưa ra kết luận nguy cơ có thể xảy ra khi sử dụng rosiglitazon đã vượt quá lợi ích mà thuốc có thể đem lại [3]. Ngày 23/09/2010, Cơ quan này đã ra văn bản yêu cầu đình chỉ cấp phép lưu hành tất cả các chế phẩm có chứa rosiglitazon (Avandia, Avandamet và Avaglim) trên toàn Châu Âu. Vì vậy, chỉ trong vài tháng tới, các chế phẩm chứa rosiglitazon sẽ không còn có mặt ở thị trường Châu Âu [4].

Cùng ngày, FDA đã tuyên bố giới hạn sử dụng đặc biệt đối với Avandia (rosiglitazon). Rosiglitazon được khuyến cáo chỉ nên sử dụng ở những bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc điều trị ĐTDĐ khác. FDA cũng yêu cầu GSK tổ chức một nhóm nghiên cứu độc lập phân tích lại thử nghiệm lâm sàng RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes – Đánh giá hậu quả trên tim mạch và khả năng kiểm soát đường huyết của rosiglitazon), trên cơ sở đó, FDA có thể đưa ra nhiều biện pháp thắt chặt quản lý hơn nữa đối với các chế phẩm chứa rosiglitazon [5]. Trước những động thái về việc kê đơn, sử dụng rosiglitazon của EMEA và FDA, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (The Therapeutic Goods Administration - TGA) và Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) ngay lập tức cũng đã quyết định tăng cường xem xét tính an toàn của rosiglitazon. Đồng thời, yêu cầu thông tin của các chế phẩm chứa rosiglitazon cần được cập nhật thêm các thận trọng và chống chỉ định chặt chẽ hơn [6], [7].

Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi các phản ứng có hại của thuốc khuyến cáo các bác sỹ, dược sỹ trong lúc chờ quyết định của Cục Quản lý Dược nên thận trọng khi kê đơn, cấp phát và tư vấn sử dụng các chế phẩm có chứa rosiglitazon, nhất là với đối tượng bệnh nhân đang mắc hoặc có tiền sử mắc các bệnh lý tim mạch, chỉ nên sử dụng các chế phẩm chứa rosiglitazon ở những bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc điều trị ĐTDĐ khác.

Tài liệu tham khảo

1. Graham DJ, et al. "Risk of acute myocardial infraction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone". *JAMA* 2010;304(4):411-418.
2. Nissen SE, Wolski K. "An updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infraction and Cardiovascular Mortality". *Archive of Internal Medicine* 2010;170(14):1191-1201.
3. European Medicines Agency. Questions and answer on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim). 23 September 2010.
4. European Medicines Agency. Press release, European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. 23 September 2010.
5. Food and Drug Administration. FDA News release, FDA significantly restricts access to the diabetes drug Avandia. 23 September 2010.
6. Australian Government. Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration, Rosiglitazon (Avandia/Avandamet) advisory statement. 24 September 2010.
7. Health Canada. [Advisories, Warnings & Recalls](#), New restrictions on the use of rosiglitazone products due to cardiac safety concerns (Avandia, Avandamet, Avandaryl). 23 September 2010.
8. Rosen CJ. "Revisiting the Rosiglitazone story – Lessons learned". *The New England Journal of Medicine* 2010;363(9):803-805.