

# Bàn Luận về Rosiglitazone (Avandia)

DS Trịnh Nguyễn Đàm Giang

## Mở Đầu

Vào tháng Năm 2007, báo Y khoa The New England Journal of Medicine có đăng một tường trình lên tiếng báo động sự nguy hiểm của thuốc thuộc nhóm thiazolidinediones (TZDs) trên tim mạch. Và từ đó là đề tài cho những ý kiến bàn luận liên quan đến hoặc chống đối, hoặc ủng hộ sự hiện diện của thuốc nhóm này trên thị trường thuốc ở Mỹ. Bài viết này tường trình những diễn tiến theo thời gian bắt đầu từ tháng Năm (May 21, 2007) cho đến hiện tại tháng 11, 2007 (November 2007).

## Nhóm Glitazones

Nhóm thiazolidinediones (glitazones/TZDs) gồm rosiglitazone và pioglitazone là một loại thuốc có tác dụng gắn vào thụ thể gamma peroxisome proliferators-activated (PPAR gamma) trong mô mỡ, và cả trong gan và mô cơ (1). Hai thuốc này dùng để điều trị bệnh cao đường trong máu. Nó làm tăng nhạy cảm với insulin ở gan và ngoại biên, làm giảm mức glucose trong máu, tăng loại bỏ insulin trong gan, giảm chất béo trong gan. Thuốc cũng có thể làm giảm HbA1c cỡ 1.5%, và glucose trong máu lúc bụng đói (FPG) cỡ 60-70 mg/dL. Thuốc có bất lợi là làm tăng điều tố chức năng gan, phù (phù này có thể gây suy tim), và lên cân.

## Bài viết trên NEJM nói về Rosiglitazone có liên quan đến tăng nguy cơ bị nhồi máu cơ tim và tử vong vì nguyên do tim mạch.

Để định giá kết quả hiệu nghiệm của rosiglitazone trên tim mạch, nghiên cứu gia đã làm một meta-analysis gồm nhiều kết quả hoặc đã tường trình rộng rãi trên báo Y khoa hay những nghiên cứu ngẫu nhiên không được phổ biến của hãng bào chế thuốc rosiglitazone căn cứ trên tài liệu của hãng bào chế Glaxo-Smith-Kline, hay qua trang nhà FDA mang lên internet.

Trong 42 thử nghiệm, tất cả các thử nghiệm này đều gồm nhóm so sánh ngẫu nhiên, thời gian trị liệu tương tự, và dùng thuốc lâu hơn 24 tuần. Dứt điểm chính là nhồi máu cơ tim (MI) và tử vong gây bởi nguyên do tim mạch.

- 15,656 người cho dùng rosiglitazone.
- 12,282 người thuộc nhóm kiểm soát, không cho dùng rosiglitazone,
- tuổi trung bình 57 tuổi,
- trung bình căn bản HbA1c cỡ 8.2%
- thời gian là 46 tuần.

## Kết quả

- Nói về MI:

86 MIs trong nhóm 15,565 người (0.55%) dùng rosiglitazone đối chiếu với 72 MIs trong nhóm 12,282 người không dùng rosiglitazone (odd ratio 1.43; P= 0.03)

- Nói về tử vong nguyên do tử tim mạch (CV causes)

39/15,656 (0.25%) trong nhóm dùng rosiglitazone 22/12,282 (0.18%) trong nhóm kiểm soát. Tỷ lệ khác thường/Odds ratio (OR) 1.64; P= 0.06.

-OR trong nhóm rosiglitazone cho tất cả nguyên cơ gây tử vong là 1.18; P= 0.24.

Tác giả bài viết kết luận rằng điều trị với rosiglitazone có liên quan đến gia tăng đáng kể cho nguy cơ bị nhồi máu cơ tim. Với bệnh nhân dễ nhạy thuốc, điều trị với rosiglitazone có thể tăng cơ hội gây nhồi máu cơ tim hay chết vì lý do tim mạch ngay cả chỉ sau một thời gian ngắn dùng thuốc. (5)

## **Nói thêm về hai nghiên cứu ADOPT và DREAM**

### **Nghiên cứu ADOPT và DREAM**

Theo khuyến cáo tổng hợp của Hiệp Hội Tiểu Đường Hoa-Kỳ (ADA) và Hiệp hội nghiên cứu bệnh Tiểu đường ở Âu Châu thì can thiệp đầu tiên là nên cho bệnh nhân dùng metformin hỗn hợp với thay đổi nếp sống cho lành mạnh hơn. Sau đó có thể thêm một glitazone. Giai đoạn chót là dùng insulin cùng với metformin và có thể thêm một glitazone. ADA-EASD Consensus on Hyperglycemia Discussed (October 13, 2006)

Metformin nên cho dùng đầu tiên nếu bệnh nhân không có điều kiện chống chỉ định cho dùng, vì thuốc có tác dụng tốt làm giảm glucose trong máu, không lên cân, tương đối rẻ tiền và dễ dung nạp. (2)

**Nghiên cứu thử nghiệm ADOPT.** A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Thử nghiệm ADOPT đăng trên NEJM vào tháng 12 năm 2006 đánh giá những nguy cơ tiềm ẩn, những lợi điểm, phản ứng bất lợi, và phí tổn của ba thuốc (rosiglitazone, metformin, và glyburide) để giúp bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường loại 2 hiểu thêm về được trị liệu. Bài hiệu đính sau đó có một chút thay đổi liên quan đến cách tường trình thông số thử nghiệm, đăng trên NEJM số ngày 19, March 2007.

Phương pháp: điều trị trước tiên trên 4360 người mới khám phá ra là bị bệnh tiểu đường loại 2, bằng rosiglitazone, metformin, và glyburide qua phương pháp mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm soát. Bệnh nhân được điều trị trong vòng 4 năm.

Đút điểm/kết quả đầu tiên là thời điểm mà trị liệu với 1 thuốc (rosiglitazone) không mang lại kết quả như ý (mức glucose trong máu lúc nhịn đói lớn hơn 180 mg/dL =10.0 mmol/L) khi so sánh với metformin hay glyburide.

Chuyên biệt tiên đoán cho đút điểm thứ hai là mức khác nhau của glucose trong máu khi nhịn đói, HbA1c, sự nhạy cảm với insulin, và chức năng của beta cell. (3)

**Nghiên cứu DREAM.** DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) là một nghiên cứu gồm rất nhiều trung tâm quốc tế, có mục đích để xác định xem dùng rosiglitazone hay rosiglitazone chung với ramipril có thể giảm được nguy cơ bị tiểu đường loại 2 ở những người có xáo trộn glucose khi nhịn đói hay xáo trộn dung nạp glucose. (impaired fasting glucose/IFG or IGT).

Tác giả bài viết trên kết luận trị liệu với rosiglitazone có liên hệ đến gia tăng đáng kể nguy cơ bị nhồi máu cơ tim (MI). Với những bệnh nhân nhạy cảm, điều trị với rosiglitazone có thể gia tăng nguy cơ bị nhồi máu cơ tim hay tử vong do nguyên cơ tim mạch sau một thời gian ngắn dùng thuốc. Dù rằng nghiên cứu bị giới hạn vì không thể lấy tài liệu từ nguồn nguyên bản cho phép nghiên cứu thời gian biến cố thực sự xảy ra, bệnh nhân và giới chức Y tế cũng nên cân nhắc cẩn thận khi nhìn đến tác dụng bất lợi và nguy cơ tim mạch có thể xảy ra khi cho bệnh nhân bị tiểu đường loại 2 dùng rosiglitazone. (4)

### **Biện luận của hãng bào chế GlaxoSmithKline và cộng tác viên.**

- Nghiên cứu ADOPT không vạch ra cho thấy nguy cơ có ý nghĩa thống kê khi so sánh nhóm dùng TZD so với nhóm không dùng TZD.
- Nghiên cứu DREAM nhìn vào dùng hỗn hợp của hai thuốc TZD (rosiglitazone) và ACE-I (ramipril) gồm 4 nhóm: thuốc vờ, thuốc rosi và giả vờ, ramipril và giả vờ, và rosi cộng ramipril. Chỉ có nhóm rosi+ ramipril là cho thấy có nguy cơ tim mạch.
  - ADOPT và DREAM trong meta-analysis của Nissen/Wolski là tổng số những nghiên cứu nhỏ đã cho báo động về nguy cơ tim mạch. Những nghiên cứu không tường trình MI hay tử vong tim mạch không được mang vào
  - Định nghĩa về MI không được giải thích rõ rệt.
  - 1/2 dữ kiện đều nằm trong hai nghiên cứu này
  - Đây là một meta-analysis.

Sau khi bài báo trong NEJM ra mắt thì FDA cho ra một tin báo động và sau đó đề nghị một hộp cảnh báo cho TZDs.

Tóm tắt báo động của FDA như sau:

FDA biết là có vấn đề liên quan đến an toàn của thuốc Avandia (rosiglitazone maleate). Dữ liệu về an toàn cho thấy có sự gia tăng đáng kể về nguy cơ lên cơn đau tim (tim kích) và tử vong với bệnh nhân dùng Avandia....FDA không biết những thuốc khác trong cùng nhóm có nhiều hay ít nguy cơ gây hại hơn. Vì lý do đó, FDA ra báo động này để giới chức Y tế và bệnh nhân có thể suy nghĩ, cân nhắc và tự quyết định trong cách điều trị.

**Vào đầu tháng Bảy 2007**, kết quả nửa chừng/ tạm thời của nghiên cứu RECORD được công bố trên báo Y khoa.

**Nghiên cứu RECORD** (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes).(6)

Nghiên cứu RECORD là một nghiên cứu đang tiếp diễn, dự trù đến cuối năm 2008 mới hoàn tất, nhưng vì sự rất quan tâm của giới chức Y tế, nên hãng bào chế GSK đã quyết định cho đưa lên bản tường trình tạm thời.

Đây là nghiên cứu gồm 4,447 bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường loại 2 theo đúng tiêu chuẩn đặt ra của WHO. Bệnh nhân trong cỡ tuổi từ 40-75 tuổi. Mục tiêu chính của nghiên cứu là làm giảm HbA1c xuống  $\leq 7\%$ , dứt điểm đầu tiên là: bệnh nhân nhập bệnh viện, với lý do AMI, TIA, lý do bệnh tim mạch không rõ nguyên do, chết vì bệnh tim mạch. Dứt điểm thứ nhì là chết do nguyên do tim mạch hay bất cứ lý do nào khác, MI, CHF, chết vì nguyên do tim mạch, MI, và đột quỵ.

Nghiên cứu so sánh bệnh nhân mắc bệnh tim mạch phải nhập viện và tử vong đã được trị liệu với TZD cộng thêm một thứ thuốc khác (TZD với metformin hay sulfonyleurea), và bệnh nhân điều trị với hỗn hợp hai thuốc (metformin cộng với sulfonyleurea). Sau khi đã theo dõi bệnh nhân trong vòng 3.75 năm, nghiên cứu tạm thời cho hay nói chung có một số thấp biến cố tim mạch trong cả hai nhóm.

Kết luận tạm thời tại thời điểm này theo nhóm nghiên cứu có thể tóm lược như sau: Không có khác biệt đáng kể giữa nhóm Avandia (rosiglitazone) và nhóm kiểm soát trong dứt điểm chính nhằm vào nhập viện hay chết do biến cố tim mạch.

Không có khác biệt giữa các nhóm về độ tử vong, hoặc chết do biến cố tim mạch hay chết vì tất cả lý do.

Dữ kiện tạm thời cho thấy Avandia không có khác biệt đáng kể hơn so với nhóm kiểm soát trong nhiều dứt điểm thứ hai, kể cả tim kích.

Sự khác biệt đáng kể duy nhất trong dứt điểm thứ nhì là suy tim xung huyết (CHF), một tác dụng bất lợi đã được biết đến từ trước là thuốc Avandia làm giữ nước và có thể làm tình trạng tệ hại hơn và gây nên suy tim. Điểm nhấn mạnh là dù có thể gia tăng nguy cơ suy tim, nhưng không có khác biệt giữa nhóm Avandia và nhóm kiểm soát về nhập viện do tim mạch và tử vong trong dứt điểm thứ nhất.

Tại thời điểm này, phát ngôn viên của GSK nói rằng vì qua chứng thực của nghiên cứu đang tiến triển này không tìm được khác biệt đáng kể về biến cố tim mạch và tử vong trong nhóm Avandia và nhóm đối chứng nên giả định của bài viết trước đó trong báo NEJM không thể xác nhận được.

### **Tháng Tám 2007**

Cuối tháng July 2007, Hiệp hội Khuyên bảo thuốc chuyển hóa và nội tiết tố cùng với Hiệp hội quản trị Nguy cơ và An toàn của thuốc thuộc FDA đã cùng nhau thảo luận và đi đến một biểu quyết kết luận rằng dùng rosiglitazone để điều trị tiểu đường loại 2 có liên quan đến gia tăng nguy cơ biến cố nghẹt tim mạch hơn là thuốc vờ, metformin, hay sulfonylureas.

Tối hậu, hội đồng khuyến cáo không yêu cầu loại thuốc khỏi thị trường mà nên có thêm cảnh báo trên nhãn hiệu và giải thích rộng rãi cho người dùng thuốc.

The Rosiglitazone Story: Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. Clifford J. Rosen, M.D. (7)

**Ngày 14 tháng Tám, 2007:** FDA chấp thuận Hộp cảnh báo đen cho nhãn thuốc Avandia, Actos và những thuốc hỗn hợp liên hệ như Avandaryl, Avandamet, Duetact. (FDA Black Box Warning - August 14 2007)

**Tháng Chín 2007,** trong JAMA số ngày 12 Sept, 2007 có hai bài viết về TZDs.

1-Nguy cơ lâu dài biến cố tim mạch khi dùng Rosiglitazone. (Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: A Meta-analysis. (8)

Bài viết kết luận bệnh nhân có dung nạp glucose yếu hay bị tiểu đường loại 2, khi dùng rosiglitazone ít nhất là 12 tháng thì cho thấy có gia tăng đáng kể nguy cơ bị nhồi máu cơ tim hay đột quỵ, không có tăng nguy cơ về tử vong do tim mạch.

2- Pioglitazone và nguy cơ tim mạch với bệnh nhân Tiểu đường loại 2. (Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Trials). (9)

Bài viết kết luận:

Pioglitazone liên quan đến giảm nguy cơ đáng kể về tử vong, nhồi máu cơ tim, hay đột quỵ trong nhiều nhóm bệnh nhân có bệnh tiểu đường loại 2 tham gia nghiên cứu, nhưng làm tăng nguy cơ suy tim nghiêm trọng mặc dù không có gia tăng liên hệ về tử vong.

**Ngày 29 Tháng Chín, 2007** có bài tường trình meta-analysis về những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, trong Lancet.

Suy tim xung huyết và tử vong tim mạch với bệnh nhân Tiểu đường cho dùng TZDs. (Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials).(10)

Cho tới thời điểm này, **tháng 11 2007**, đây là nghiên cứu cuối cùng được tường trình. Nghiên cứu này nhằm vào nguy cơ suy tim và chết vì bệnh tim với bệnh nhân cho dùng TZDs. Nghiên cứu là một tổng hợp dữ liệu căn cứ vào 3048 nghiên cứu tường trình, nhưng chỉ có 7 nghiên cứu là rơi đúng vào tiêu chuẩn đã chọn lựa. Đây là những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên kín hai bên, với bệnh nhân có bệnh suy tim liên quan đến thuốc và cho dùng hoặc rosiglitazone hay pioglitazone. Nghiên cứu tổng hợp những kết quả ngẫu nhiên tương lượng tỷ số nguy cơ gây nên suy tim ở những bệnh nhân cho dùng TZDs so với nhóm kiểm soát. Dứt điểm chính đo lường là phát sinh suy tim xung huyết và nguy cơ tử vong tim mạch.

Tổng số bệnh nhân gồm 20,191 người. Với 9,360 người trong nhóm dùng TZDs và 10,831 trong nhóm dùng thuốc khác tương tự. Thời gian nghiên cứu thử nghiệm là 30 tháng.

Kết quả cho thấy:

Suy Tim xung huyết (CHF):

214/9360 trong nhóm dùng TZDs.

146/10831 trong nhóm so sánh.

RR= 1.72, p= 0.002

Tỷ lệ nguy cơ suy tim 2.18% trong 5 thử nghiệm với rosiglitazone, 1.32% trong 2 thử nghiệm với pioglitazone.

Nguy cơ chết bệnh tim mạch:

67/9360 (0.72%) trong nhóm TZDs.

78/10831 trong nhóm so sánh.

RR= 0.93. p= 0.68

Nhóm nghiên cứu tường trình rằng nguy cơ gây suy tim cao hơn trong nhóm cho dùng TZDs so với nhóm kiểm soát. Nhưng nguy cơ chết vì tim mạch không cao hơn so với nhóm kiểm soát.

## **Kết Luận**

Cho tới hôm ngày bài viết này được ghi lại, chúng ta vẫn còn rất nhiều câu hỏi chưa có câu trả lời.

Làm sao để biết được tại sao rosiglitazone và pioglitazone hình như có hiệu nghiệm khác nhau tại dứt điểm tim mạch?

Nghiên cứu đang tiếp diễn sẽ cho biết những gì?

Bằng cách nào để quy định tiêu chuẩn dùng để duyệt xét lại những thuốc đã được chấp thuận điều trị tiểu đường?

## **Vai Trò Giới Chức Y Tế**

Cần nhắc giá trị của TZDs

Bệnh nhân không nên cho dùng TZDs:

- Nếu có bệnh sử suy tim xung huyết (Suy tim lớp III hay IV theo sắp loại NYHA)
- Gia tăng nguy cơ suy tim xung huyết.

- Có bệnh sử mắc bệnh tim mạch.
- Hay đã dùng insulin một thời gian lâu dài.

Với những bệnh nhân đang dùng rosiglitazone (Avandia, Avandamet, và Avandaryl)

- Nên giải thích để bệnh nhân biết dùng thuốc này một mình hay chung với thuốc trị tiểu đường khác có thể gây giữ nước trong cơ thể và do đó làm tăng nguy cơ hay dẫn đến suy tim.

- Khuyến bệnh nhân nên bàn lại với bác sĩ của họ.
- Nhấn mạnh bệnh nhân nên gặp ngay bác sĩ của họ nếu có những triệu chứng suy tim hay tim mạch xảy ra như phù nước, khó thở, lên cân rất nhanh, và mệt mỏi khác thường.

**DS Trịnh Nguyễn Đàm Giang**  
**November 14, 2007**

### **Tài liệu tham khảo**

- (1) link nói về PPARs:  
[http://www.medscape.com/infosite/actos/video?src=0\\_nl\\_sm\\_0](http://www.medscape.com/infosite/actos/video?src=0_nl_sm_0)
- (2) Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3
- (3) Thiazolidinediones for Initial Treatment of Type 2 Diabetes? NEJM 2006; 355:2427-43.
- (4) DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1096-105.
- (5) Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. NEJM June 2007. 356:2457-71.
- (6) Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes. NEJM 2007; 357:28-38
- (7) The Rosiglitazone Story: Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. Clifford J. Rosen, M.D. (NEJM 2007; 357:844-46)
- (8) Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: A Meta-analysis. JAMA. 2007;298(10):1189-1195.
- (9) Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Trials). JAMA 2007;298(10):1180-1188.
- (10) Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2007;370:1129-36.

### **Thuật ngữ**

**ADA/EASD:** *American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*; Hiệp hội tiểu đường Hoa-kỳ và Hiệp hội Âu châu Nghiên cứu về Tiểu đường.

**ADOPT:** A Diabetes Outcome Progression Trial (Diabetes Care 25:1737-1743, 2002): Thử nghiệm tiến triển kết quả về Tiểu đường.

**AMI:** Acute Myocardial Infarction: nhồi máu cơ tim cấp tính.

**CFH:** Congestive Heart Failure: Suy tim xung huyết.

**DREAM:** Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication: Định giá kết quả giảm tiểu đường với hai thuốc rosiglitazone và piolitazone

**FPG:** Fasting Plasma Glucose: Glucose trong huyết thanh khi nhịn đói.

**HbA1c:** glycosylated Hemoglobin in blood: phân tử trong hồng cầu gắn vào đường trong máu.

**LFTs:** Liver function test: thử nghiệm chức năng gan: đo lường thử nghiệm những thông số điều tố gan Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Alkaline Phosphatase, Gamma Glutamic Transpeptidase (GGT), Bilirubin, Albumin, và Prothrombin time (PT), Platelet count, Serum protein electrophoresis.

**MI:** Myocardial Infarction: nhồi máu cơ tim.

**RECORD:** The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes: Đánh giá kết quả của thuốc rosiglitazone về đường tim mạch và điều hoà đường trong máu ở bệnh Tiểu đường.

**TIA:** transient ischemic attack: cơn đột quỵ thoáng qua, cơn đột quỵ rất ngắn hạn.

**TZDs:** thiazolidinediones.