

ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG VI MẠCH VÀNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

GS.TS. Nguyễn Hải Thủy
Đại Học Y Dược Huế

DOI: 10.47122/VJDE.2023.63.1

SUMMARY

Therapeutic Options of Coronary Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus

Diabetic patients are frequently affected by coronary microvascular dysfunction (CMD). To date, no treatments specifically target this vascular damage. Therapeutic Management of CMD in Diabetes including correction of CV Risk Factors and classical pharmacological Options Diabetic patients with coronary microvascular dysfunction should minimize risk factors. It is recommended that all patients receive secondary prevention therapy, including aspirin and statins. Betablockers are recommended as a first-line therapy, and calcium channel blockers are recommended if beta-blockers do not achieve sufficient symptom control or are not tolerated. But recent experimental studies and some clinical investigations have produced data in favor of potential beneficial effects on coronary microvessels caused by two classes of glucose-lowering drugs: glucagon-like peptide 1 (GLP-1)-based therapy and inhibitors of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2).

Keywords: *diabetes mellitus; microvascular complication; endothelial dysfunction; glucose lowering drugs, Coronary Microvascular Dysfunction.*

TÓM TẮT

Bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) thường bị ảnh hưởng bởi Rối loạn chức năng vi mạch vành (RLCNMV). Cho đến nay, không có phương pháp điều trị nào nhắm mục tiêu cụ thể đến tổn thương mạch máu này. Bệnh nhân đái tháo đường bị rối loạn chức năng vi

mạch vành nên giảm thiểu các yếu tố nguy cơ. Khuyến cáo rằng tất cả các bệnh nhân đều được điều trị dự phòng thứ cấp, bao gồm aspirin và statin. Thuốc chẹn beta được khuyến cáo là liệu pháp đầu tay và thuốc chẹn kênh canxi được khuyến nghị nếu thuốc chẹn beta không đạt được hiệu quả kiểm soát triệu chứng đầy đủ hoặc không được dung nạp. Nhưng các nghiên cứu thực nghiệm gần đây và một số nghiên cứu lâm sàng đã đưa ra dữ liệu ủng hộ tác dụng có lợi tiềm ẩn đối với vi mạch vành do hai loại thuốc hạ đường huyết gây ra: glucagon-like peptide 1 (GLP- 1) liệu pháp dựa trên và chất ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucose-2 (SGLT2i).

Từ khóa: đái tháo đường; biến chứng vi mạch; rối loạn chức năng nội mô; thuốc hạ glucose, Rối loạn chức năng vi mạch vành

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hải Thủy

Email: nhthuy52@gmail.com

Ngày nhận bài: 1/6/2023

Ngày phản biện khoa học: 7/6/2023

Ngày duyệt bài: 15/6/2023

1. Đại cương về Quản lý Rối loạn chức năng vi mạch vành ở bệnh đái tháo đường

Ngày càng có nhiều bằng chứng xác nhận vai trò chính của RLVMV trong một nhóm bệnh lý tim mạch thường ảnh hưởng đến bệnh nhân đái tháo đường như là bệnh tim thiếu máu cục bộ. Trong bối cảnh hẹp động mạch thượng tâm mạc đáng kể, sức cản bổ sung từ RLVMV cùng tồn tại càng hạn chế lưu lượng máu mạch vành tối đa. Đáng chú ý, RLVMV, có hoặc không có đau thắt ngực do co thắt mạch, là một trong những thể thiếu máu cục bộ cơ tim chính mà không có BMV

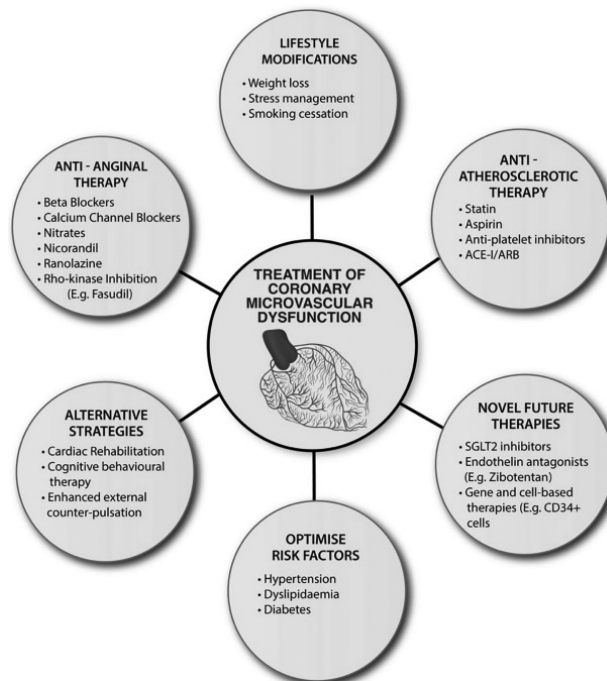
tắc nghẽn, khi xuất hiện sẽ dẫn đến tiên lượng xấu đi đáng kể với nguy cơ mắc các biến cố tim mạch nghiêm trọng sau 5 năm .

Trong một nghiên cứu cắt ngang hồi cứu gần đây liên quan đến một nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2 không được chọn lọc bị đau ngực và BMV không tắc nghẽn, 72,1% trong số 129 bệnh nhân đái tháo đường được nghiên cứu có RLVMV phụ thuộc hoặc không phụ thuộc vào nội mạc mạch, có liên quan đến sự gia tăng tuyến tính của HbA1c ở phụ nữ ưu thế hơn là nam giới .

Thất bại của sự tưới máu hiệu quả trên hệ thống vi tuần hoàn sau khi tái thông mạch máu thượng tâm mạc thành công (“hiện tượng không có dòng chảy ngược”), thể hiện một yếu tố tiên lượng xấu liên quan đến tái cấu trúc tâm thất bất lợi, suy tim và tử vong. Không có dòng chảy ngược đường như có mối tương quan đáng kể với nồng độ glucose máu khi nhập viện và mức đường huyết cao nhất tại bệnh viện và một nghiên cứu gần đây đã báo cáo tương quan chặt chẽ giữa hiện tượng này và thời gian mắc bệnh ĐTĐ và mức đường

huyết cao hơn trước can thiệp .

Kiểu hình của suy tim phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF) thường ảnh hưởng đến những người bệnh ĐTĐ và béo phì, hai bệnh có chung tình trạng viêm hệ thống mức độ thấp có thể gây ra rối loạn chức năng và tái cấu trúc cả vi mạch và cơ tim và có khả năng biểu hiện khiếm khuyết chính trong sinh lý bệnh phức tạp và chưa được hiểu biết một cách đầy đủ đối với loại suy tim này Tromp và cộng sự phát hiện bệnh mạch máu nhỏ phổ biến hơn ở những người mắc bệnh ĐTĐ mắc HFpEF so với những người mắc suy tim phân suất tống máu giảm (HFrEF), cho thấy rằng HFpEF có thể là một biểu hiện lâm sàng có thể xảy ra của RLVMV ở bệnh ĐTĐ . Những quan sát này nêu bật vai trò quan trọng của RLVMV trong tiên lượng về TM ở bệnh nhân ĐTĐ. Tuy nhiên, vẫn còn thiếu các chiến lược hiệu quả để ngăn chặn sự tiến triển của biến chứng này và cho đến nay, không có phương pháp điều trị cụ thể nào được xác nhận bằng các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên quy mô lớn (RCT).



Hình 1. Sơ đồ điều trị rối loạn chức năng vi mạch vành hiện nay

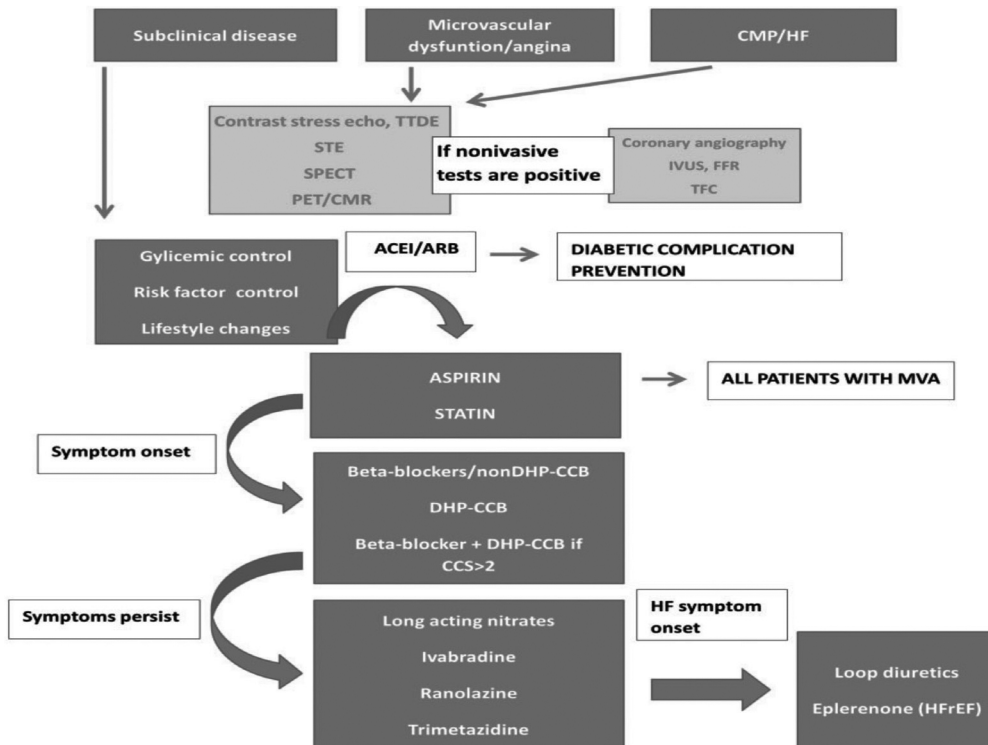
2. Kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ

Hiện tại, việc quản lý điều trị bệnh nhân ĐTĐ có RLVMV chủ yếu nhằm mục đích kiểm soát tích cực các yếu tố nguy cơ TM, về cơ bản được thúc đẩy bởi tỷ lệ cao mắc bệnh động mạch vành ở bệnh nhân RLVMV. Trong số các biện pháp thay đổi lối sống thường được thực hiện, kiểm soát cân nặng là ưu tiên hàng đầu do mối liên hệ chặt chẽ giữa bệnh ĐTĐ với bệnh béo phì. Đã có sự công nhận đáng kể về tác động của chứng viêm toàn thân mức độ thấp liên quan đến béo phì đối với chức năng vi mạch của tim và tác dụng có lợi của việc giảm trọng lượng cơ thể đối với chức năng nội mạc mạch, có thể biểu hiện sớm nhất là 1 tuần sau khi bắt đầu can thiệp chế độ ăn uống.

Một nghiên cứu gần đây đã xác nhận những dữ liệu này, chứng minh rằng việc

giảm chỉ số BMI trong thời gian ngắn từ 31,8 xuống 27,5 ở những đối tượng béo phì ở độ tuổi trung niên đã cải thiện chức năng nội mô mạch máu .

Ngoài ra lợi ích đối với dự trữ lưu lượng mạch vành và chức năng mạch máu ngoại vi đạt được khi luyện tập aerobic ngắt quãng có thể so sánh được với lợi ích giảm cân ở bệnh nhân BMV béo phì được tái thông mạch máu. Trong một nghiên cứu liên quan đến 827 bệnh nhân có tưới máu bình thường khi đánh giá BMV với gắng sức do tim qua thăm dò PET được theo dõi trong thời gian trung bình 5,6 năm đối với các biến cố TM, RLVMV có liên quan độc lập với chỉ số BMI cao và kết quả bất lợi, dẫn đến phân biệt nguy cơ tốt hơn so với BMI và các yếu tố rủi ro truyền thống khác. Cũng có các tài liệu ghi nhận RLVMV được cải thiện sau phẫu thuật giảm béo.



Hình 2. Quy trình chẩn đoán-điều trị RLCNCMV được đề xuất.

Tại thời điểm này, các chiến lược trị liệu có thể được dựa trên biện pháp dự phòng, điều trị ĐTĐ (mặc dù kiểm soát đường huyết tăng

cường chưa được chứng minh là cải thiện RLCNCMV, điều quan trọng để ngăn ngừa các biến chứng do ĐTĐ) và điều trị đau thắt

ngực do vi mạch và/hoặc bệnh cơ tim/suy tim. Việc phát hiện/chẩn đoán sớm và theo dõi tiến triển của bệnh được khuyến khích và có thể góp phần vào việc bắt đầu các can thiệp điều trị kịp thời.

TTDE: siêu âm tim Doppler xuyên thành ngực; STE: Chụp cắt lớp phát xạ photon đơn SPECT; Chụp cắt lớp phát xạ positron; CMR: cộng hưởng từ tim; IVUS: siêu âm nội mạch; FFR:dự trữ dòng chảy phân đoạn; TFC: số lượng khung hình TIMI; MVA: đau thắt ngực vi mạch; BB: thuốc chẹn beta; CCB: chẹn kênh canxi; ACEI: thuốc ức chế men chuyển; ARB: thuốc chẹn thụ thể angiotensin; CCS:Hiệp hội Tim mạch Canada; CMP: bệnh cơ tim; HF: suy tim; HFREF: suy tim giảm phân suất tống máu.

3. Các thuốc điều trị rối loạn chức năng vi mạch vành kinh điển

Rất ít nghiên cứu đánh giá các lựa chọn điều trị ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng vi mạch. Tất cả bệnh nhân cần đạt được kiểm soát tối ưu các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành. Các lựa chọn điều trị là theo kinh nghiệm và phát sinh từ kinh nghiệm thu được từ điều trị Bệnh mạch vành ‘cổ điển’.

Nhóm ức chế hệ RAA. Angiotensin là một chất co mạch mạnh. Ức chế hoạt động của nó bằng cách ức chế enzyme chuyển (ACE) hoặc ức chế thụ thể angiotensin 1 (AT1) gây đối kháng sự ảnh hưởng của chúng và thúc đẩy sự giãn mạch. Pauly và CS trong nghiên cứu về sử dụng Quinapril ở những phụ nữ bị đau ngực mà không có bệnh mạch vành gây tắc nghẽn và giảm dự trữ lưu lượng mạch vành <2,5, đã xác định những thay đổi đáng kể trong lưu lượng vành dự trữ khi đo bằng Doppler. Các tác giả khác cũng đã tìm thấy kết quả tương tự trong các nghiên cứu của họ, chứng tỏ cải thiện các thông số test gắng sức (stress test) và dự trữ lưu lượng mạch vành.

Sự phối hợp của Eplerenone và nhóm ức chế angiotensin II đã không cải thiện rối loạn chức năng nội mạc trong một nghiên cứu của Bavry trên phụ nữ với các dấu hiệu và triệu

chứng của thiếu máu cục bộ trong bệnh lý bệnh mạch vành không gây nghẽn .Tuy nhiên, thăm dò về rối loạn chức năng vi mạch ở bệnh nhân ĐTD cho thấy rằng các thụ thể corticoid khoáng thực sự có thể là một mục tiêu thu hút để điều trị rối loạn chức năng vi mạch vành ở bệnh nhân ĐTD.

Người ta đã chứng minh rằng ức chế Hệ thống RAA (reninangiotensin-aldosterone) với việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển đã cải thiện dự trữ lưu lượng động mạch vành (đo bằng PET định lượng) ở bệnh nhân ĐTD mà không có bệnh tim thiếu máu cục bộ. Hiệu ứng này được tăng cường hơn nữa bởi Spironolactone.

Ức chế kênh canxi .Ức chế kênh calci làm giảm co thắt và trương lực vi mạch, có khả năng cải thiện dự trữ lưu lượng động mạch vành ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng vi mạch vành. Verapamil, Nifedipine và lidoflazine cũng đã được chứng minh cải thiện các thông số test gắng sức . Sutsch và cộng sự đã không khẳng định Diltiazem cải thiện dự trữ lưu lượng vành.

Statins. Nhóm Statin tác dụng chống viêm và chống xơ vữa . Zhang và cộng sự đã chứng minh sự cải thiện dự trữ lưu lượng động mạch vành và các triệu chứng sau khi điều trị bằng Fluvastatin. Eshtehardi và cộng sự cho thấy lưu lượng mạch vành dự trữ được cải thiện ở những bệnh nhân được điều trị bằng Atorvastatin. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng khả năng không đạt được mục tiêu giá trị về cholesterol khi điều trị bằng statin có liên quan đến suy giảm dự trữ lưu lượng động mạch vành và tiên lượng xấu hơn.

Chất Nitric oxide (NO) . NO đóng vai trò quan trọng trong dẫn mạch phụ thuộc nội mô của trương lực vi mạch vành.Trong một nghiên cứu, các tác giả đã đánh giá vai trò của Sildenafil ở bệnh nhân có triệu chứng với dự trữ lưu lượng mạch vành <2,5 so với bệnh nhân có dự trữ lưu lượng mạch vành > 2,5. Bệnh nhân có dự trữ lưu lượng mạch vành giảm cho thấy dự trữ lưu lượng mạch vành tăng đáng kể.

Xem xét thực tế rằng L-arginine là tiền chất của NO, Bottcher và cộng sự đã phân tích việc truyền một lần L-arginine ở 25 bệnh nhân bị đau ngực mà không có CAD tắc nghẽn hoặc rối loạn chức năng vi mạch vành khảo sát bằng PET. Họ ghi nhận không cải thiện các triệu chứng sau khi tiêm truyền. Ngược lại, Egashira và Gellman nhận thấy dự trữ lưu lượng động mạch vành được cải thiện sau một lần truyền **L-arginine**.

Tuy nhiên, Lerman xác định các triệu chứng được cải thiện nhưng không thay đổi dự trữ lưu lượng động mạch vành sau 6 tháng bổ sung.

Thuốc chẹn alpha .Nhóm chẹn alpha làm giảm hoạt tính giao cảm và do đó có thể làm giảm trương lực vi mạch. Botker, trong nghiên cứu chéo mù đôi, có đối chứng với giả dược, đã không quan sát thấy sự thay đổi về thời gian tập thể dục, thời gian khởi phát cơn đau thắt ngực hoặc thời gian tập thể dục đến > 0,1 mV đoạn ST chênh xuống giữa bệnh nhân dùng Doxazosin và những người dùng giả dược, đã bị đưa ra giả thuyết rằng tình trạng thiếu năng estrogen sinh dục có thể đóng một vai trò trong rối loạn chức năng vi mạch.

Bairey Merz và cộng sự đã chứng minh sự cải thiện các triệu chứng đau thắt ngực nhưng không cải thiện tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD) ở động mạch cánh tay. Ngược lại, Knuuti et al. cho thấy dự trữ tưới máu cơ tim trung bình được cải thiện sau khi sử dụng estrogen. Kích thích tùy sống điều chỉnh các tín hiệu thần kinh liên quan đến cơn đau và làm tăng lưu lượng máu đến cơ tim. Jessurun et al. đã chứng minh sự cải thiện các triệu chứng sau khi sử dụng liệu pháp kích thích tùy sống xuyên da. Một số nghiên cứu khác cho thấy kết quả tương tự với việc giảm triệu chứng đau thắt ngực cũng như cải thiện dự trữ lưu lượng động mạch vành.

Thuốc chẹn beta .Nhóm chẹn beta hiện là tiêu chuẩn vàng để điều trị chứng đau thắt ngực ổn định và bệnh động mạch vành tắc nghẽn . Thuốc làm giảm nhu cầu oxy của cơ

tim và tăng tưới máu trong thì tâm trương. Tuy nhiên, dường như không có bất kỳ nghiên cứu nào điều trị bằng thuốc chẹn beta ở bệnh nhân ĐTD bị rối loạn chức năng vi mạch vành. Nhiều nghiên cứu ghi nhận chẹn beta thế hệ thứ nhất và thứ hai (propranolol, atenolol, metoprolol và bisoprolol) làm giảm lưu lượng mạch vành khi nghỉ, nhưng tác dụng của chúng trên lưu lượng mạch vành xung huyết còn nhiều tranh cãi và có thể thay đổi. Trong khi đó nhóm chẹn beta thế hệ thứ ba (carvedilol và nebivolol) có tác dụng giãn mạch thông qua tổng hợp NO và ức chế thụ thể alpha-adrenergic, cải thiện tình trạng xung huyết của lưu lượng máu mạch vành (CBF).

Fasudil. Fukumoto và các đồng nghiệp đã nghiên cứu tác dụng của chất ức chế Rho-kinase, Fasudil. Sử dụng Fasudil (300 mg) trong mạch vành làm giảm sản xuất lactate xoang vành và cải thiện các thông số thiếu máu cục bộ cơ tim (thay đổi đoạn ST và các triệu chứng đau thắt ngực) .

Một số loại thuốc chống đau thắt ngực (Ivabradine, Ranolazine, Mibefradil, nicorandil và trimetazidine) đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng vi mạch. Những loại thuốc này hoạt động thông qua một số cơ chế khác nhau để làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim và thiếu máu cục bộ.

Ranolazine đã được nghiên cứu rộng rãi và được xác nhận là cải thiện dự trữ tưới máu cơ tim, cũng như các chỉ số kiểm tra về triệu chứng và test gắng sức khác. Một số nghiên cứu đã đánh giá vai trò của Nitrat trong đau ngực mà không có CAD tắc nghẽn và không tìm thấy lợi ích nào. Russo và cộng sự quan sát không thấy có thay đổi đáng kể trong các thông số kiểm tra stress test sau khi sử dụng isosorbide dinitrate, và một số ghi nhận cơn đau thắt ngực trở nên tồi tệ hơn và giảm lưu lượng vành với nhịp nhĩ nhanh.

Theophylline, một chất chẹn thụ thể Adenosine, đã được đánh giá trong một số nghiên cứu nhỏ. Phần lớn các báo cáo này đã chứng minh khả năng gắng sức được cải

thiện. Việc huấn luyện tập thể dục trong sáu tuần so với chế độ ăn ít cholesterol và các kỹ thuật thư giãn cũng được phân tích. Đã quan sát thấy sự cải thiện về dự trữ lưu lượng động mạch vành ở nhóm tập thể dục.

Một số liệu pháp tâm thần, chẳng hạn như thuốc chống trầm cảm ba vòng Imipramine, cũng có thể cải thiện các triệu chứng.

Ức chế có chọn lọc endothelin nội mạch (với thuốc chẹn chọn lọc BQ123) đã đảo ngược tình trạng rối loạn chức năng vi mạch vành có trong quá trình đặt stent mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Do đó, nhắm mục tiêu điều trị của hệ thống Endothelin có thể hữu ích trong việc bảo vệ cơ tim chống lại các biến cố thiếu máu cục bộ trong quá trình can thiệp mạch vành qua da chủ động ở bệnh nhân ĐTĐ.

Metformin. Jadhav và CS so sánh điều trị metformin với dùng giả dược ở những phụ nữ có kết quả bình thường từ chụp mạch vành, với hai thăm dò xét gắng sức dương tính liên tiếp (dương tính được định nghĩa là đoạn ST chênh xuống 1 mm). Điều trị bằng metformin có liên quan đến việc giảm đáng kể trọng lượng và trong đánh giá mô hình nội mô về kháng insulin. Điều trị bằng metformin cũng cải thiện phản ứng phụ thuộc nội mô vi mạch đối với acetylcholine bằng cách sử dụng thiết bị Doppler laser, trong khi phản ứng tích cực không có ở nhóm giả dược. Bộc lộ ST thiếu máu cục bộ tối đa, thang điểm Duke và giảm đau ngực cũng xuất hiện ở nhóm được điều trị bằng Metformin so với nhóm được dùng giả dược.

Metformin đã được chứng minh là có tác dụng trực tiếp lên mạch máu. Điều trị cải thiện chức năng mạch máu và giảm đáng kể tiên lượng tim mạch và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 trong các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn, nhưng với các cơ chế chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Gần đây, người ta xác định rằng điều trị bằng metformin dẫn đến tăng sản xuất NO, được gây ra bởi sự hoạt hóa protein AMP vòng. Tuy nhiên, vẫn chưa thể kết luận được liệu kiểm soát đường huyết có thể góp phần ngăn ngừa hoặc đảo ngược

rối loạn chức năng vi mạch vành do ĐTĐ.

Valenzuela-Garcia và cộng sự. đã phân tích 100 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và 214 bệnh nhân không đái tháo đường và quan sát thấy sự thiếu mối tương quan giữa kiểm soát đường huyết tối ưu và rối loạn chức năng vi mạch vành. Hơn nữa, việc kiểm soát đường huyết tích cực hơn ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 không làm giảm sự xuất hiện suy tim. Một thuật toán chẩn đoán-điều trị được đề xuất, dựa trên thông tin được cung cấp trước đó, được hiển thị trong Hình 4. Các bước đầu tiên là các biện pháp phòng ngừa bệnh ĐTĐ típ 2 được biết đến rộng rãi. Bệnh nhân bị rối loạn chức năng vi mạch vành do đái tháo đường nên giảm thiểu tối đa các yếu tố nguy cơ. Khuyến cáo rằng tất cả bệnh nhân được điều trị dự phòng thứ cấp, bao gồm aspirin và statin. Thuốc chẹn beta được khuyến cáo như một liệu pháp đầu tay và thuốc chẹn kênh canxi được khuyến cáo nếu thuốc chẹn beta không đạt được sự kiểm soát triệu chứng đầy đủ hoặc không dung nạp được.

Các lựa chọn liệu pháp khác có mức độ khuyến cáo thấp hơn. Ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực do vi mạch vành, đáp ứng điều trị rất thay đổi và có nhiều thách thức, ngay cả khi không mắc đồng thời bệnh đái tháo đường. Điều trị thường cần kết hợp nhiều loại thuốc để kiểm soát các triệu chứng. Vẫn còn thiếu các nghiên cứu đánh giá các liệu pháp để làm giảm các triệu chứng đau thắt ngực và giảm nguy cơ ở những người bị rối loạn chức năng vi mạch và đặc biệt là các liệu pháp hiệu quả nhắm vào rối loạn chức năng vi mạch vành ở bệnh ĐTĐ. Các nghiên cứu trong tương lai cần được tập trung vào cải thiện triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và sử dụng các loại thuốc tác động trực tiếp đến quá trình sinh lý bệnh.

4. Các nhóm thuốc mới điều trị rối loạn chức năng vi mạch vành đề xuất

4.1. Glucagon như Peptide-1 (GLP-1) và Chất chủ vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RAs)

Ở những bệnh nhân ĐTĐ típ 2, sự bài tiết GLP-1 dường như bị giảm đi, nhưng các hoạt

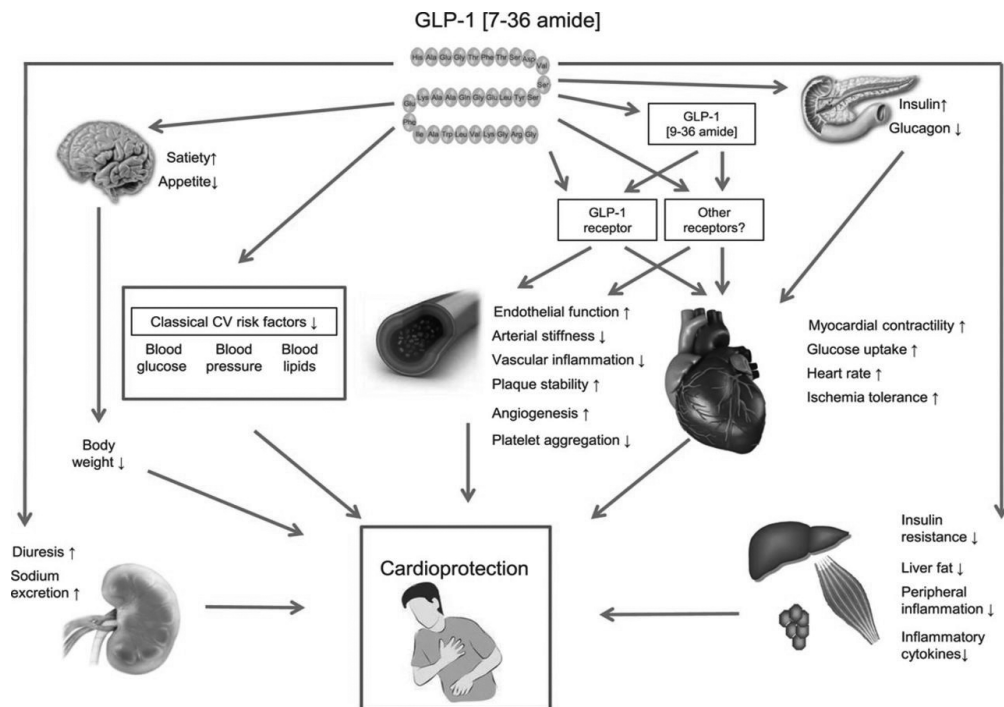
động sinh học của nó phần lớn được bảo tồn . Do đó, các liệu pháp dựa trên GLP-1 bao gồm các chất tương tự về cấu trúc của GLP-1 nội sinh ở người (albiglutide, dulaglutide, liraglutide và semaglutide) và các thuốc dựa trên exendin (efpeglenatide, exenatide và lixisenatide), đã nổi lên như những lựa chọn điều trị chống tăng đường huyết chính. Trong một phân tích tổng hợp của 14 thử nghiệm lâm sàng, Huthmacher et al. đã tính toán rằng mức giảm HbA1c bằng GLP-1 RA là 0,5% với các thuốc tác dụng ngắn và 1,0% với các thuốc tác dụng dài, cho phép nhiều bệnh nhân đạt được mục tiêu đường huyết hơn . Tác dụng hạ đường huyết mạnh này đạt được mà không làm tăng nguy cơ hạ đường huyết

Lợi ích tim mạch theo GLP-1 Ras

Ngoài tác dụng hạ đường huyết, các thử nghiệm kết quả tiến cứu lớn với GLP-1 RAs cho thấy giảm đáng kể nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2, đặc biệt đối với liraglutide, semaglutide, albiglutide và dulaglutide . Một phân tích tổng hợp gần đây bao gồm bảy thử nghiệm quy mô lớn (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6,

EXSCEL, Harmony results, REWIND và PIONEER-6) với tổng cộng 56.004 người tham gia, đã xác nhận lợi ích này, cho thấy mức giảm đáng kể của tiêu chí tổng hợp của tử vong do tim mạch, đột quỵ không tử vong và NMCT không tử vong là 12% và suy tim nhập viện là 9%

Những kết quả này không thể được giải thích chỉ bằng nồng độ glucose thấp hơn và không phụ thuộc vào việc sử dụng Metformin, như được đề xuất bởi các phân tích phân nhóm . Đáng chú ý, các loại thuốc có thời gian bán thải/thời gian tác dụng dài hơn, chẳng hạn như liraglutide (11–15 giờ) và semaglutide (7 ngày), đã chứng minh tính ưu việt trong các thử nghiệm về kết quả bệnh TM . Dựa trên những kết quả ấn tượng thu được từ các thử nghiệm tim mạch sử dụng các loại thuốc này, các hướng dẫn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ đã trải qua một bước ngoặt mang tính thời đại, bởi vì, không tính đến mức độ hoặc mục tiêu HbA1c được cá nhân hóa, họ khuyến nghị GLP-1 RAs cho bệnh nhân ĐTĐ týp 2 đã được thiết lập. BTM xơ vữa động mạch hoặc có nguy cơ cao



Hình 3. Tác dụng nhóm đồng vận GLP-1 trên hệ thống tim mạch

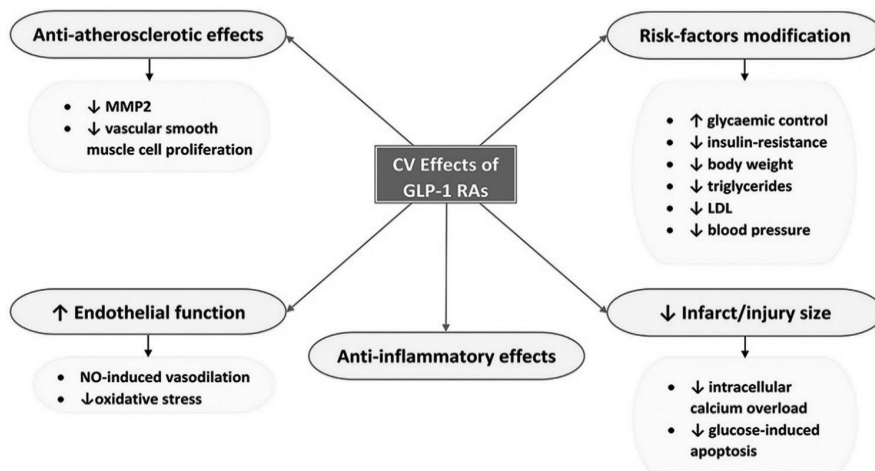
Điều chỉnh các yếu tố nguy cơ truyền thống đối với bệnh tim mạch của GLP-1 RA

Các cơ chế đằng sau khả năng bảo vệ TM mạnh mẽ do GLP1-RA cung cấp vẫn chưa hoàn toàn rõ ràng. Ngoài HbA1c, những loại thuốc này đã được chứng minh là làm giảm vừa phải huyết áp tâm thu, giảm các hạt LDLsd và điều chỉnh các yếu tố nguy cơ TM liên quan đến bệnh đái tháo đường týp 2 như béo phì. Một số nghiên cứu quan sát và can thiệp về giảm đường huyết bằng GLP-1 RA ở bệnh nhân T2DM đã báo cáo giảm cân và một số nghiên cứu đã xác nhận tác dụng này ở những đối tượng béo phì không mắc bệnh ĐTĐ. Tác động lớn hơn đến trọng lượng cơ thể có liên quan đến việc sử dụng Semaglutide liều cao hơn, giúp giảm cân đáng kể 14,9% so với ban đầu, so với 2,4% khi dùng giả dược, không có mức giảm cân nặng được ghi nhận với các loại thuốc chống béo phì khác từ 30 đến 30 tuổi. 40 tuần. Được cho là có vai trò quan trọng trong việc kiểm soát bệnh béo phì, GLP-1RA đã được FDA chấp thuận để kiểm soát bệnh béo phì mãn tính ở những người không mắc bệnh ĐTĐ.

Việc giảm cân do Semaglutide gây ra không phải do tăng tiêu hao năng lượng, mà là do giảm năng lượng hấp thụ được xác định bằng cách ít thềm ăn và thềm ăn hơn, kiểm soát việc ăn uống tốt hơn và giảm sở thích tương đối đối với thực phẩm béo, giàu năng lượng. Những dữ liệu này phù hợp với các nghiên cứu lâm sàng sử dụng các RA GLP-1 khác.

Các nghiên cứu trước đây ở người cho thấy rằng bằng cách tiếp cận các khu vực cụ thể của não bộ liên quan đến việc điều chỉnh sự thèm ăn, Exenatide đã làm giảm các phản ứng của não liên quan đến thực phẩm ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và các đối tượng béo phì, và những phát hiện tương tự đã được quan sát thấy ở các mô hình chuột bị béo phì được điều trị bằng Liraglutide. Trong các cuộc điều tra khác trên động vật, sự gắn kết của GLP-1RA ở các vị trí vùng dưới đồi khác nhau làm giảm trọng lượng cơ thể bằng cách điều chỉnh lượng thức ăn ăn vào và tăng tiêu hao năng lượng thông qua kích thích sinh nhiệt của mô mỡ màu nâu và màu nâu của mô mỡ trắng.

Tác dụng chống xơ vữa động mạch trực tiếp



Hình 4. Tác dụng trực tiếp và gián tiếp GLP-1 RAs trên hệ thống tim mạch

Các cơ chế tạo ra tác dụng bảo vệ tim mạch của GLP-1 RAs không được giải thích bằng cách sửa đổi đơn thuần các yếu tố nguy cơ truyền thống. Theo sự biểu hiện rộng rãi của GLP-1R trong các mô khác với các mô trong đường tiêu hóa, bao gồm nội mô mạch máu và tế bào cơ trơn, tác dụng chống xơ vữa động

mạch trực tiếp đã được mô tả cho các loại thuốc này. Các nghiên cứu thực nghiệm đã đề xuất một loạt các cơ chế cơ bản, chẳng hạn như điều chế Metalloproteinase thông qua ức chế quá trình phosphoryl hóa AKT-Thr308 được quan sát thấy trong các tế bào cơ trơn động mạch vành, ngăn chặn sự tăng sinh và di

cư của các tế bào cơ trơn mạch máu do Ang II gây ra, ức chế đại thực bào sự hình thành tế bào bọt, đặc tính chống viêm trong TB nội mạc gây ra bằng cách điều chỉnh giảm kích hoạt NF-κB và các phân tử kết dính ICAM và VCAM, và tác dụng có lợi đối với chức năng nội mô thông qua sự giãn mạch do oxit nitric gây ra và giảm stress oxy hóa

Các nghiên cứu in vitro trên TB nội mạc người đã báo cáo rằng quá trình lão hóa do các loại oxy phản ứng làm suy yếu GLP-1 gây ra theo cách phụ thuộc vào thụ thể và liraglutide làm giảm stress oxy hóa do G máu cao và phản ứng viêm do TNF-α gây ra. Một nghiên cứu gần đây đã mô tả nhiều khía cạnh của khả năng bảo vệ nội mô do Liraglutide cung cấp chống lại tác hại do LDL bị oxy hóa gây ra.

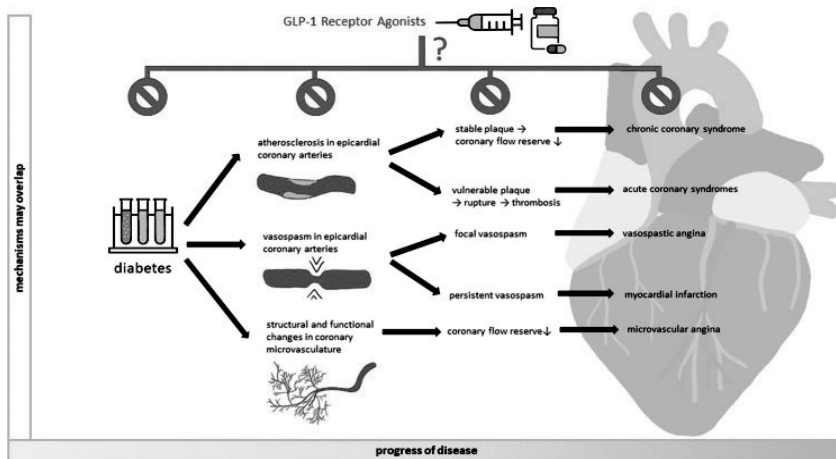
Ngoài việc giảm thiểu việc giảm biểu hiện eNOS và giải phóng NO, thuốc còn gây ra sự cải thiện tính thấm tăng lên, ức chế biểu hiện của các phân tử kết dính mạch máu và ngăn chặn sự kết dính của bạch cầu đơn nhân với TB nội mạc nuôi cấy. Trong các thí nghiệm trên mô hình ApoE-/-chuột, liraglutide làm tăng eNOS với sự cải thiện đáng kể về chức

năng nội mô và exendin-4 đảo ngược rối loạn chức năng nội mô do chế độ ăn nhiều cholesterol gây ra thông qua con đường GTP cyclohydrolase-1/tetrahydrobiopterin.

Trong các nghiên cứu ex vivo trên bệnh nhân ĐTĐ, Exenatide tăng kích hoạt eNOS và sản xuất NO trong TB nội mạc và giảm rối loạn chức năng nội mô do G máu cao hoặc lipid gây ra ở các tiểu động mạch, cả thông qua kích hoạt GLP-1R và AMPK.

Liraglutide cải thiện tình trạng stress đối với mạng lưới nội chất và khôi phục hoạt hóa e-NOS qua trung gian insulin ở các TB nội mạc từ bệnh nhân ĐTĐT2. Nyström và CS lần đầu tiên cho thấy rằng rối loạn chức năng nội mô được cải thiện bằng GLP-1 ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 với bệnh BMV đã thành lập. Ở những người mắc bệnh ĐTĐT2, Exenatide tiêm tĩnh mạch làm tăng chức năng nội mô lúc đói và exenatide tiêm dưới da làm tăng chức năng nội mô sau ăn độc lập với việc giảm glucose và triglyceride huyết tương. Các nghiên cứu khác trên người ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 đã mô tả việc giảm stress oxy hóa bằng cách sử dụng liraglutide.

Tác dụng của GLP-1 RA đối với vi mạch vành



Hình 5. GLP-1 RAs và động mạch vành: từ cơ chế đến biến cố tim mạch.

Chất chủ vận thụ thể GLP-1 có thể ngăn ngừa sự phát triển và tiến triển của xơ vữa động mạch vành, co thắt động mạch vành thượng tâm mạc và những thay đổi về cấu trúc/chức năng của vi mạch vành. Bằng cách xảy ra một mình hoặc đồng thời, các

cơ chế này làm giảm lưu lượng máu mạch vành và có thể dẫn đến các biến cố mạch vành, bao gồm hội chứng mạch vành cấp tính, hội chứng mạch vành mãn tính, đau thắt ngực do co thắt mạch vành và đau thắt ngực vi mạch.

Nội mạc mạch máu biểu hiện GLP-1 R, tương tự như thụ thể insulin, gây ra sự giãn mạch của các động mạch dẫn và kháng và của vi mạch. Không giống như insulin hoạt động thông qua con đường PI3-kinase, việc kích hoạt GLP-1 R kích thích sản xuất NO qua trung gian nội mô thông qua tín hiệu cAMP-PKA. Một số nghiên cứu báo cáo biểu hiện của GLP-1R trong VSMC nhưng không có trong TB nội mạc mạch vành. Các nhà điều tra khác chỉ ra tác dụng có lợi của GLP-1 đối với tế bào cơ tim và tế bào nội mô qua trung gian các con đường độc lập với GLP-1R. Tuy nhiên, liệu pháp dựa trên GLP-1 có thể được coi là một phác đồ tiềm năng để điều chỉnh tổn thương vi mạch tim ở bệnh ĐTĐ, theo đề xuất của một loạt các phát hiện lâm sàng và tiền lâm sàng.

Nghiên cứu lâm sàng

Một nghiên cứu được thực hiện hơn mười năm trước đã đưa ra giả thuyết rằng khả năng bảo vệ tim mạch của GLP-1 có thể phụ thuộc vào việc tăng khả năng cung cấp và sử dụng glucose của cơ tim. Exenatide, một chất chủ vận thụ thể GLP-1 tổng hợp, được sử dụng cấp tính cho tám đối tượng nam mắc bệnh ĐTĐ típ 2 không được điều trị bằng insulin được kiểm soát dưới mức tối ưu và không có bệnh mạch vành để đánh giá sự hấp thu glucose của cơ tim và MBF bằng PET trong quá trình kẹp tăng đường huyết tuyến yên-tụy với 18F-fluorodeoxyglucose và 13N-amoniac làm chất đánh dấu.

Người ta đã chứng minh rằng điều trị cấp tính bằng chất tương tự GLP-1 không làm thay đổi sự hấp thu glucose của cơ tim nhưng dẫn đến cải thiện MBF 24%. Vì exenatide dường như không có bất kỳ tác động huyết động cấp tính nào đối với nhịp tim hoặc huyết áp ở người và sự gia tăng MBF không đi kèm với sự gia tăng catecholamine, nên tác động trực tiếp thông qua một thụ thể trong cơ tim đã được suy đoán.

Tác động tích cực này đối với MBF đã được nhân rộng ở 26 tình nguyện viên trẻ

khỏe mạnh được truyền GLP-1 để tăng nồng độ trong huyết tương lên mức sau bữa ăn của họ. Sau 150 phút, siêu âm tim cản quang có tiêm các vi bong bóng lipid chứa đầy khí octafluoropropane để theo dõi hệ thống vi mạch của tim cho thấy sự huy động đáng kể của các vi mạch với sự tăng cường tưới máu cho tim được biểu thị bằng sự gia tăng thể tích máu của vi mạch lên 57% và MBF lên 47% với đồng thời giảm vận tốc dòng chảy vi mạch.

Một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên, mù đôi nhỏ được thực hiện ở 12 người tham gia béo phì với dung nạp glucose bình thường, không tìm thấy tác dụng nào của GLP-1 nguyên vẹn được dùng cùng với chất ức chế DPP-4 đối với chức năng vi mạch vành được đánh giá bởi Doppler CFVR hoặc chức năng nội mô ngoại vi được đánh giá bởi sự giãn nở qua trung gian dòng chảy. Trong một nghiên cứu tương tự, mười lăm người trưởng thành béo phì được truyền tĩnh mạch nước muối hoặc GLP-1 có hoặc không có kẹp insulin đường chổng lên nhau. Ngoài việc xác nhận tình trạng kháng insulin đáng kể trong động mạch ống dẫn và trong hệ vi mạch của cơ xương và cơ tim liên quan đến bệnh béo phì, nghiên cứu đã chứng minh một cách thuyết phục rằng tác dụng giãn mạch của GLP-1 đã bị giảm sút trong động mạch ống dẫn nhưng vẫn được bảo tồn trong cơ xương và cơ tim. vi mạch, được đánh giá bằng siêu âm tim cản quang.

Việc tác dụng vi mạch do GLP-1 gây ra không phụ thuộc vào insulin, vì truyền GLP-1 chỉ làm tăng nhẹ nồng độ insulin trong huyết tương và chỉ riêng việc truyền insulin đã không thể làm giãn các vi mạch của cơ vân và cơ tim, cho thấy sự hiện diện của tình trạng kháng insulin ở cấp độ này. Đáng chú ý, trong nghiên cứu này, chất ức chế DPP-4 không liên quan đến việc sử dụng GLP-1.

Các nhà điều tra khác đã đánh giá tác dụng của GLP-1 ở những bệnh nhân đang chờ PCI cho chứng đau thắt ngực ổn định. Clark và

cộng sự, đã chứng minh tác dụng giãn mạch vi tuần hoàn sau khi sử dụng GLP-1 ngoại biên bằng cách đo lưu lượng máu mạch vành sau PCI bằng dây dẫn áp lực ở 21 bệnh nhân, ngay cả khi không tìm thấy biểu hiện GLP-1R trong nội mô mạch vành hoặc tế bào cơ trơn bằng hóa mô miễn dịch.

Các tác giả đã ghi nhận sự bắt màu dương tính của GLP-1R trên các tế bào cơ tâm thất và một gradient xuyên cơ tim của GLP-1 nhưng không phải là chất chuyển hóa chính của nó cho thấy sự chiết xuất GLP-1 của tế bào cơ tim. Dựa trên những dữ liệu này, họ đề xuất tác động trực tiếp của GLP-1 lên các tế bào cơ tim thúc đẩy khả năng co bóp được tăng cường, phù hợp với sự gia tăng chức năng LV được quan sát và ảnh hưởng gián tiếp đến dòng chảy của vi mạch vành thông qua các tương tác giữa tâm thất và mạch vành.

Phát hiện này đã hỗ trợ tác động trực tiếp của GLP-1 lên các tế bào cơ tim thúc đẩy khả năng co bóp được tăng cường, phù hợp với sự gia tăng chức năng LV được quan sát và có ảnh hưởng gián tiếp đến dòng chảy của vi mạch vành thông qua các tương tác giữa tâm thất và mạch vành. Về vấn đề này, người ta biết rằng tưới máu mạch vành và co bóp cơ tim được liên kết bởi một số yếu tố để phù hợp với cung và cầu, và các lực vật lý từ tăng co bóp cơ và cải thiện lusitropy sẽ mở ra các vi mạch lân cận. Đối lại, thể tích vi mạch tăng lên có thể thúc đẩy sự co cơ bằng cách mở các kênh canxi được kích hoạt kéo dài, dẫn đến tăng Ca²⁺ thoáng qua trong tế bào cơ tim và độ nhạy Ca²⁺ và khả năng co cơ cao hơn (hiệu ứng Gregg).

Một nghiên cứu tiếp theo được thực hiện bởi cùng một nhóm nghiên cứu ở 41 bệnh nhân đã được can thiệp mạch vành để điều trị chứng đau thắt ngực ổn định đã điều tra xem liệu sự giãn mạch vi mạch vành do truyền GLP-1 gây ra có phải do adenosine trung gian hay không. Vì tác dụng giãn mạch do GLP-1 gây ra không bị theophylline loại bỏ và GLP-1 không làm tăng nồng độ adenosine, nên một

ơ chế phụ thuộc adenosine đằng sau tác dụng giãn mạch vành của GLP-1 đã được đề xuất.

Một số thử nghiệm nhỏ đã đánh giá tác động của liệu pháp dựa trên GLP1 mãn tính và chúng hầu hết thu được kết quả âm tính.

. Chen và cộng sự, quan sát thấy rằng một liệu trình liraglutide ngắn hạn trong 7 ngày ở bệnh nhân STEMI được điều trị bằng can thiệp mạch vành qua da (PCI) ban đầu có liên quan đến xu hướng giảm tỷ lệ không tái phát dòng chảy và cải thiện nhẹ LVEF sau 3 tháng.

Một nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên, mù đơn với 1,2 mg liraglutide đã đánh giá những thay đổi của CFVR sau 10 tuần điều trị so với không điều trị ở 20 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 không có tiền sử bệnh mạch vành, thiếu máu cơ tim hoặc suy tim. Mặc dù liraglutide có liên quan đến giảm cân, hạ huyết áp tâm thu và cải thiện HbA1c, nhưng chỉ có tác dụng không đáng kể ở mức giới hạn đối với chức năng vi mạch vành được ghi nhận bằng siêu âm tim Doppler dòng chảy trong khi bị stress do dipyridamole gây ra. Các tác giả kết luận rằng các nghiên cứu dài hạn hơn nữa, tốt nhất là ở những bệnh nhân có chức năng vi mạch bị ảnh hưởng nhiều hơn và sử dụng liều lượng cao hơn các chất tương tự GLP-1, là cần thiết để xác nhận những phát hiện này.

Trong một nghiên cứu song song được dán nhãn mở, 31 đối tượng mắc bệnh đái tháo đường típ 2 mới được chẩn đoán đã được can thiệp lối sống có hoặc không có exenatide. Sau 12 tuần điều trị, CFVR được đánh giá bằng TTDE đã được cải thiện đáng kể nhờ chất chủ vận GLP-1, liên quan đến việc giảm đáng kể nồng độ ICAM-1 và VCAM-1 hòa tan trong huyết thanh. Trong cùng một nghiên cứu, các thí nghiệm in vitro ở các HUVEC sơ cấp được nuôi cấy, exendin-4, một dạng exenatide, gây ra sự gia tăng phụ thuộc vào liều lượng trong quá trình sản xuất NO, quá trình phosphoryl hóa eNOS và mức độ GTP cyclohydrolase 1, enzyme giới hạn tốc độ trong de sinh tổng hợp mới của BH4, một đồng sáng lập thiết yếu cho eNOS.

Những ảnh hưởng này đã bị loại bỏ bằng cách bổ sung chất đối kháng GLP-1R exendin, GLP-1R siRNA, chất ức chế adenylyl cyclase SQ-22536, hợp chất C ức chế AMPK và chất ức chế PI3K LY-294002 vào môi trường nuôi cấy. Các tác giả kết luận rằng exenatide cải thiện đáng kể chức năng nội mô mạch vành ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường típ 2 mới được chẩn đoán và tác dụng này có thể chủ yếu qua trung gian thông qua kích hoạt AMPK và con đường PI3K/Akt theo cách phụ thuộc vào GLP-1R/cAMP.

Trong một thử nghiệm mù đôi, 36 bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường mắc HFrEF ổn định về mặt lâm sàng được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng liraglutide hoặc giả dược. Sau 24 tuần, không có sự cải thiện nào về sự hấp thu glucose của cơ tim, MBF hoặc MFR đã được đăng ký.

Một hạn chế của những nghiên cứu trên người này là cỡ mẫu nhỏ, điều này có thể tự biện minh cho sự khác biệt trong kết quả. Các căn cứ khác có thể là tuổi và chỉ số BMI của bệnh nhân và mức độ rối loạn chức năng vi mạch cơ bản của họ. Điều quan trọng là trong quá trình truyền GLP-1 nguyên vẹn, nồng độ cao của chất chuyển hóa GLP-1 sẽ có mặt trong tuần hoàn do sự biến đổi nhanh chóng bởi enzyme DPP-4 phổ biến. Cần phải tính đến ảnh hưởng đến các hoạt động của mạch máu từ những thay đổi của chất chuyển hóa do enzym này gây ra.

4.2. Thuốc ức chế SGLT2 (SGLT2-Is)

SGLT2 là chất mang chủ yếu biểu hiện ở thận chịu trách nhiệm cho khoảng 90% lượng glucose được hấp thu ở ống thận. Bằng cách ức chế chọn lọc tái hấp thu glucose ở thận, SGLT2-Is (còn gọi là gliflozin) đã xuất hiện trong thập kỷ qua dưới dạng thuốc hạ glucose, tạo ra những cải thiện đáng kể đối với việc kiểm soát đường huyết thông qua một cơ chế hoạt động hoàn toàn độc lập với insulin và liên quan đến lượng glucose đó là được lọc hàng ngày bởi cầu thận, đến ống lượn gần. SGLT2-Is làm giảm HbA_{1c} từ 7–10 mmol/mol (0,6–0,9%) ở

các đối tượng mắc ĐTĐ mà không xác định được tình trạng hạ đường huyết.

Lợi ích SGLT2-Is trên Tim Mạch

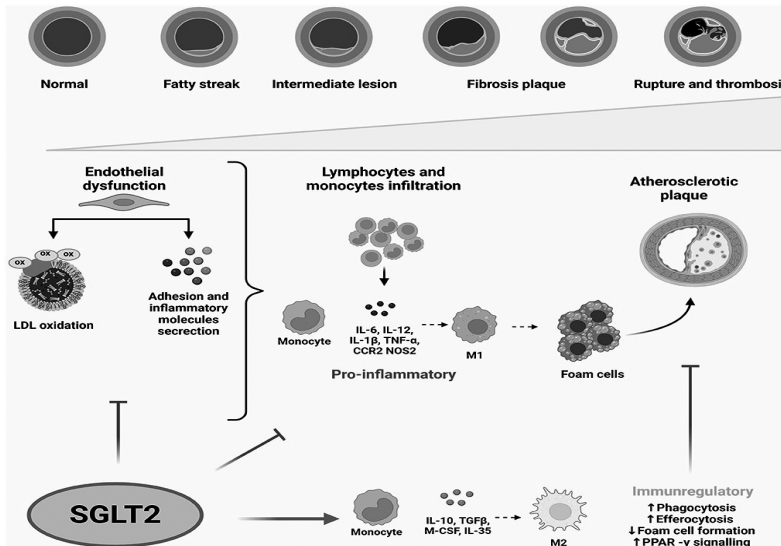
Các chất ức chế SGLT2 có tác dụng trên vượt xa các tác dụng hạ đường huyết đơn thuần, và điều này được hỗ trợ bởi các nghiên cứu RCT lớn liên quan đến các gliflozin khác nhau ở cả ĐTĐ và ST, độc lập với từng bệnh khác. Ngoài các tác dụng có lợi cho tim mạch đáng chú ý của SGLT2-Is, việc giảm tiến triển của bệnh thận mãn tính đã được báo cáo ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 cùng với cải thiện kết quả điều trị của bệnh nhân ST, bất kể bệnh ĐTĐ, do đó, việc sử dụng gliflozin cho các nhóm bệnh nhân này là cần thiết. bệnh nhân trong các hướng dẫn gần đây nhất

Ngoài ra gliflozin đã được báo cáo cải thiện các yếu tố nguy cơ tim mạch có thể thay đổi được khác thông qua các cơ chế chưa được hiểu đầy đủ. Khi dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, chúng đã cho thấy mức giảm khá khiêm tốn cả huyết áp tâm thu và tâm trương. Tác dụng đối với thành phần lipid của bệnh nhân được điều trị bằng gliflozin là không rõ ràng. Trong các thử nghiệm chính, có vẻ như nhóm thuốc này làm tăng nhẹ cả LDL.C và HDL.C (khoảng 4 mg/dL so với giả dược). Tuy nhiên, trong một số thí nghiệm gần đây, những kết quả này chưa được xác nhận và việc giảm nhẹ cả TG và LDL.C đã được nhấn mạnh.

Đặc biệt ngay từ tuần điều trị đầu tiên, SGLT2-Is đã có thể giúp giảm trọng lượng cơ thể khoảng 1% đến 3% so với ban đầu. Hiệu quả chỉ một phần là do mất glucose qua nước tiểu (300 kcal/ngày), bên cạnh đó, dường như bị suy giảm do ăn quá nhiều bù trừ phần xạ. Thật vậy, có vẻ như tác dụng thuốc liên quan đến quá trình mất nước và mỡ trong cơ thể sớm và nhanh chóng trong khoảng 2 tháng, sau đó là tốc độ giảm chậm hơn ở cả mỡ nội tạng và mỡ dưới da, cuối cùng đạt mức ổn định sau 6 tháng và duy trì ổn định thời gian. Việc giảm mỡ dường như được tạo ra bởi sự điều biến SGLT2-I của quá trình chuyển hóa

axit béo và kích thích quá trình phân giải mỡ có liên quan đến quá trình tạo ketone và quá trình oxy hóa axit béo. Mặt khác, việc giảm

thể tích dịch ngoại bào và huyết tương do gliflozin gây ra giảm hậu gánh và tiền gánh, do đó làm giảm tình trạng suy tim.



Hình 6. Cơ chế tác dụng ức chế SGLT2 trên hệ thống động mạch vành

Một số nghiên cứu tiền lâm sàng đã báo cáo rằng gliflozin có thể tác động lên tình trạng viêm toàn thân và stress oxy hóa, hai yếu tố liên quan đến quá trình thoái hóa nội mô và quá trình xơ vữa. Các cơ chế sinh lý bệnh vẫn đang được tranh luận và bao gồm nhiều tác động có lợi trên mạch máu, chẳng hạn như giãn mạch trực tiếp không phụ thuộc vào nội mô, giảm các chất gây co mạch, cải thiện rối loạn chức năng nội mô, cải thiện các tổn thương xơ vữa động mạch và giảm độ cứng động mạch.

Tác dụng của SGLT2-Is đối với vi mạch vành

SGLT2 chưa được phát hiện trong tim động vật có vú hoặc tế bào nội mạc mạch chỉ một số nghiên cứu đã báo cáo sự hiện diện của một lượng nhỏ protein SGLT2 trong TB nội mạc. Tuy nhiên, dựa trên dữ liệu y văn, cách mà SGLT2-Is có thể mang lại lợi ích cho tim có thể là cải thiện chức năng vi mạch vành.

Tác dụng của Empagliflozin đối với CFR hoặc các thông số tương tự đã được khám phá trong một loạt các RCT nhỏ, tất cả đều bao gồm một số người tham gia và trước đó

không xác định được sự hiện diện của BMV. Những thay đổi huyết động vừa phải được đánh giá bằng cách sử dụng 15O-H2O PET/CT đã được tìm thấy ở 13 bệnh nhân ĐTĐT2 được nghiên cứu trước và sau 4 tuần điều trị bằng Empagliflozin hoặc giả dược. Cụ thể, Empagliflozin làm giảm 13% MBF khi nghỉ ($p < 0,01$), nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến MBF hoặc MFR do adenosine tạo ra.

Trong một thử nghiệm khác kiểm tra 90 bệnh nhân ĐTĐT2 và đã biết bệnh tim mạch hoặc nguy cơ tim mạch cao, không có thay đổi nào đối với MFR, được đo bằng 82Rb-PET/CT tim, rõ ràng vào tuần thứ 13 của điều trị Empagliflozin ở nhóm dùng thuốc hoặc nhóm giả dược. qua đó đưa ra giả thuyết rằng việc thiếu hiệu quả có thể là do MFR trung bình chỉ giảm vừa phải ở mức cơ bản là 2,21, với nhiều người tham gia nằm trong phạm vi bình thường, so với các giá trị trung bình được báo cáo trước đây thấp tới 1,6 ở bệnh nhân ĐTĐ. Phù hợp với phát hiện tiêu cực này, một thử nghiệm gần đây cho thấy sau khi điều trị bằng Empagliflozin trong 12 tuần, ở 19 trong số 33 bệnh nhân ĐTĐT2 đã hoàn thành nghiên cứu

cứ, không có sự cải thiện về CFVR được đo bằng TTDE và stress adenosine. Tuy nhiên, do nghiên cứu đo lường chức năng mạch vành không phụ thuộc vào nội mô, nên không thể loại trừ tác dụng có thể có của empagliflozin đối với chức năng nội mô của các vi mạch vành. Hơn nữa, tất cả các bệnh nhân đều có LVEF bình thường và CFVR ban đầu là 2,60, một giá trị cao hơn mức giới hạn đối với CMD được sử dụng trong các nghiên cứu tiên lượng. Một lần nữa, quy mô dân số nhỏ của bệnh nhân mắc bệnh HF bình thường và ít thay đổi CFVR ban đầu có thể là nguyên nhân dẫn đến kết quả âm tính, khi xem xét rằng cả hai nghiên cứu EMPAREG và DAPA-HF đều ghi nhận lợi ích nhiều nhất từ việc điều trị bằng SGLT2-I ở bệnh nhân mắc bệnh HF. Sự cải thiện nhiều hơn đối với các dấu hiệu mạch máu và chức năng tim hiệu quả đã được thể hiện ở 160 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 sau 12 tháng điều trị bổ sung metformin với GLP1RA, SGLT2 Is và sự kết hợp của chúng với insulin. Ngoài ra, tại thời điểm ban đầu và sau 4 và 12 tháng điều trị, các phép đo vùng ranh giới được tưới máu (PBR) của các vi mạch động mạch dưới lưỡi, một dấu hiệu của độ dày glycocalyx nội mô, đã được thực hiện. Sau mười hai tháng, những bệnh nhân sử dụng cả GLP-1RA và SGLT2-Is đã có sự gia tăng đáng kể về độ dày glycocalyx nội mô, như được đánh giá bằng PBR.

Glycocalyx là một lớp proteoglycan, glycoprotein và protein huyết tương giống như gel, lót trên bề mặt lòng mạch của lớp nội mô, có chức năng như một chất lỏng trung gian giải phóng NO do các tế bào nội mô cắt và là hàng rào bảo vệ thành mạch khỏi các tế bào viêm trong tuần hoàn. Về mặt lý thuyết các kết quả thu được từ các nghiên cứu vi mạch dưới lưỡi (sublingual microvessel) có thể được dịch sang vi tuần hoàn mạch vành và do đó góp phần cải thiện chức năng tim.

5. Kết luận

Hệ thống vi tuần hoàn mạch vành là một hệ thống được điều hòa chặt chẽ nhằm đáp

ứng nhu cầu tưới máu cơ tim với nhu cầu trao đổi chất. Rối loạn chức năng của vi tuần hoàn mạch vành là một dấu hiệu đặc trưng của tổn thương vi mạch do bệnh ĐTĐ. Do tăng đường huyết và kháng insulin, bệnh ĐTĐ ảnh hưởng đến cả quá trình tổn thương và sửa chữa của các khoang vi mạch với các cơ chế đặc biệt đối với các bệnh mạch máu khác. Đặc biệt, sự gia tăng các chất chuyển hóa liên quan đến tăng đường huyết trong các tế bào vi mạch có thể gây ra những thay đổi cấu trúc và chức năng cụ thể qua trung gian kích hoạt PKC hoặc ROS và trầm trọng hơn do tích tụ các chất độc hại không đặc hiệu cho bệnh tiểu đường, chẳng hạn như chất oxy hóa, AGE và Methylglyoxal.

Sự suy yếu của hoạt động vi mạch vành bình thường và sự tu sửa liên quan xảy ra theo thời gian như một phương pháp bù đắp để khôi phục sức căng thành mạch vi mạch bình thường, đại diện cho chỉ điểm cận lâm sàng sớm của bệnh tim và tử vong do tim ở bệnh nhân ĐTĐ. Do đó, RLCNVMV có thể là một mục tiêu điều trị quan trọng trong việc ngăn ngừa, trì hoãn hoặc đảo ngược các biến chứng này.

Cho đến nay phương tiện điều trị RLCNVMV rất hạn chế. Xuất phát từ các nghiên cứu tiền lâm sàng về tác dụng có lợi của liệu pháp ức chế dựa trên GLP-1 và SGLT2 cần mở rộng các cuộc điều tra thử nghiệm để củng cố lời hứa của những loại thuốc này trong việc phòng ngừa và điều trị RLCNVMV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Motz W and Strauer BE. Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril. *Hypertension* 1996; 27: 1031–1308.
2. Bender SB, Jia G and Sowers JR. Mineralocorticoid receptors: an appealing target to treat coronary microvascular dysfunction in diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 3–5.

3. Garg R, Rao AD, Baimas-George M, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 236-242.
4. McIvor ME, Undemir C, et al. Clinical effects and utility of intracoronary diltiazem. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35: 287-291.
5. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, et al. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985; 56: 242-246.
6. Zhang X, Li Q, Zhao J, et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis* 2014; 25: 40-44.
7. Eshtehardi P, McDaniel MC, et al. Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling, and microvascular function. *J Invasive Cardiol* 2012; 24: 522-529.
8. Lundberg JO, Weitzberg E and Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 156-167.
9. Denardo SJ, Wen X, Handberg EM, et al. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibition on microvascular coronary dysfunction in women: a women's ischemia syndrome evaluation (WISE) ancillary study. *Clin Cardiol* 2011; 34: 483-487.
10. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123-2128.
11. Bøtker HE, Sonne HS, Schmitz O, et al. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1352-1356.
12. Knuuti J, Kalliokoski R, Janatuinen T, et al. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1648-1652.
13. Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013; 112: 8-13.
14. Olsen, R.H.; Pedersen, L.R.; Jürs, A.; Snoer, M.; Haugaard, S.B.; Prescott, E. A randomised trial comparing the effect of exercise training and weight loss on microvascular function in coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2015, 185, 229-235.
15. Jürgens, M.; Schou, M.; Hasbak, P.; Kjær, A.; Wolsk, E.; et al. Effects of Empagliflozin on Myocardial Flow Reserve in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The SIMPLE Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2021, 10, e020418.
16. Zhu, H.; Xu, X.; Fang, X.; Zheng, J.; Zhao, Q.; Chen, T.; Huang, J. Effects of the Antianginal Drugs Ranolazine, Nicorandil, and Ivabradine on Coronary Microvascular Function in Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Ther.* 2019, 41, 2137-2152.e12.
17. Batchuluun, B.; Inoguchi, T.; Sonoda, N.; Sasaki, S.; et al Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2014, 232, 156-164.
18. Suhrs, H.E.; Nilsson, M.; Bové, K.B.; Zander, M.; Prescott, E. Effect of empagliflozin on coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes mellitus—A randomized, placebo-controlled cross-over study. *PLoS ONE* 2022, 17, e0263481