



Cải Thiện Dự Hậu Tim Mạch Cho Bệnh Nhân Tim Mạch Chuyển Hóa: BƯỚC ĐỘT PHÁ TỪ NHỮNG NGHIÊN CỨU MỚI

GS TS BS VÕ THÀNH NHÂN

**Đại Học Y Dược – BV Vinmec Central Park – Hội Tim Mạch Can Thiệp
TP. Hồ Chí Minh**

Bức tranh Đái tháo đường & Nguy cơ Tim mạch

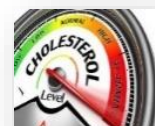
Hiện thế giới có **377** triệu người Đái tháo đường type 2...¹

40–70% không đạt HbA_{1c} mục tiêu < 7.0%^{2,3}

Các yếu tố nguy cơ kèm theo:



85%
thừa cân⁴



65%
tăng LDL-C⁵



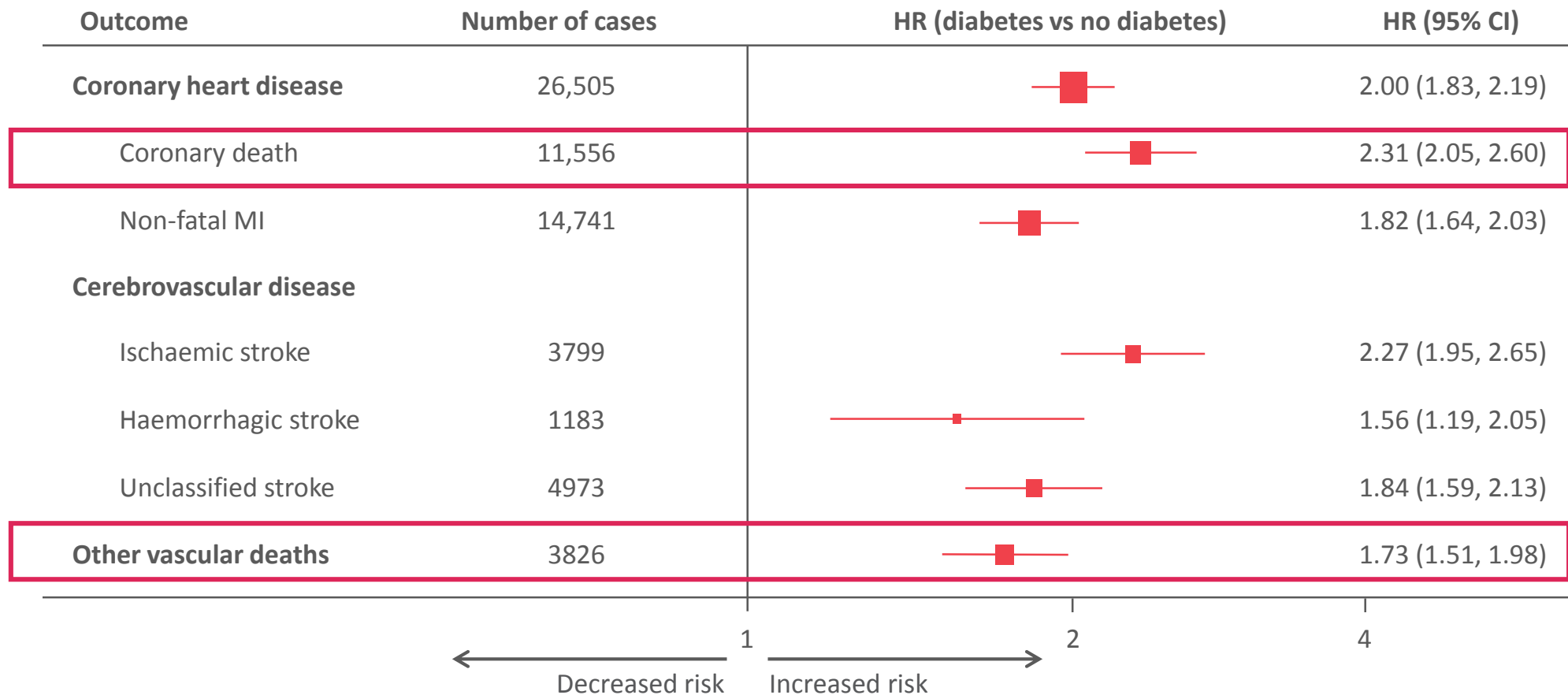
71%
tăng huyết áp⁵



X 2 nguy cơ biến cố tim mạch so với người bình thường.⁶

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 7th edition 2015. Available at: <https://www.idf.org/diabetesatlas>. Last accessed August 2016; 2. Gakidou E, et al. *Bull World Health Organ* 2011;**89**:172–83; 3. de Pablos-Velasco P, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;**80**:47–56; 4. CDC. http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/fig7_overweight.htm. Last accessed September 2015; 5. CDC. National Diabetes Statistics Report, 2014. <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014StatisticsReport.html>. Last accessed September 2015; 6. Gregg EW, et al. *N Engl J Med* 2014;**370**:1514–23.

Đái tháo đường làm tăng gấp đôi nguy cơ biến cố TM



102 Prospective studies, 700,000 patients, 8.5 million pt-yr follow-up

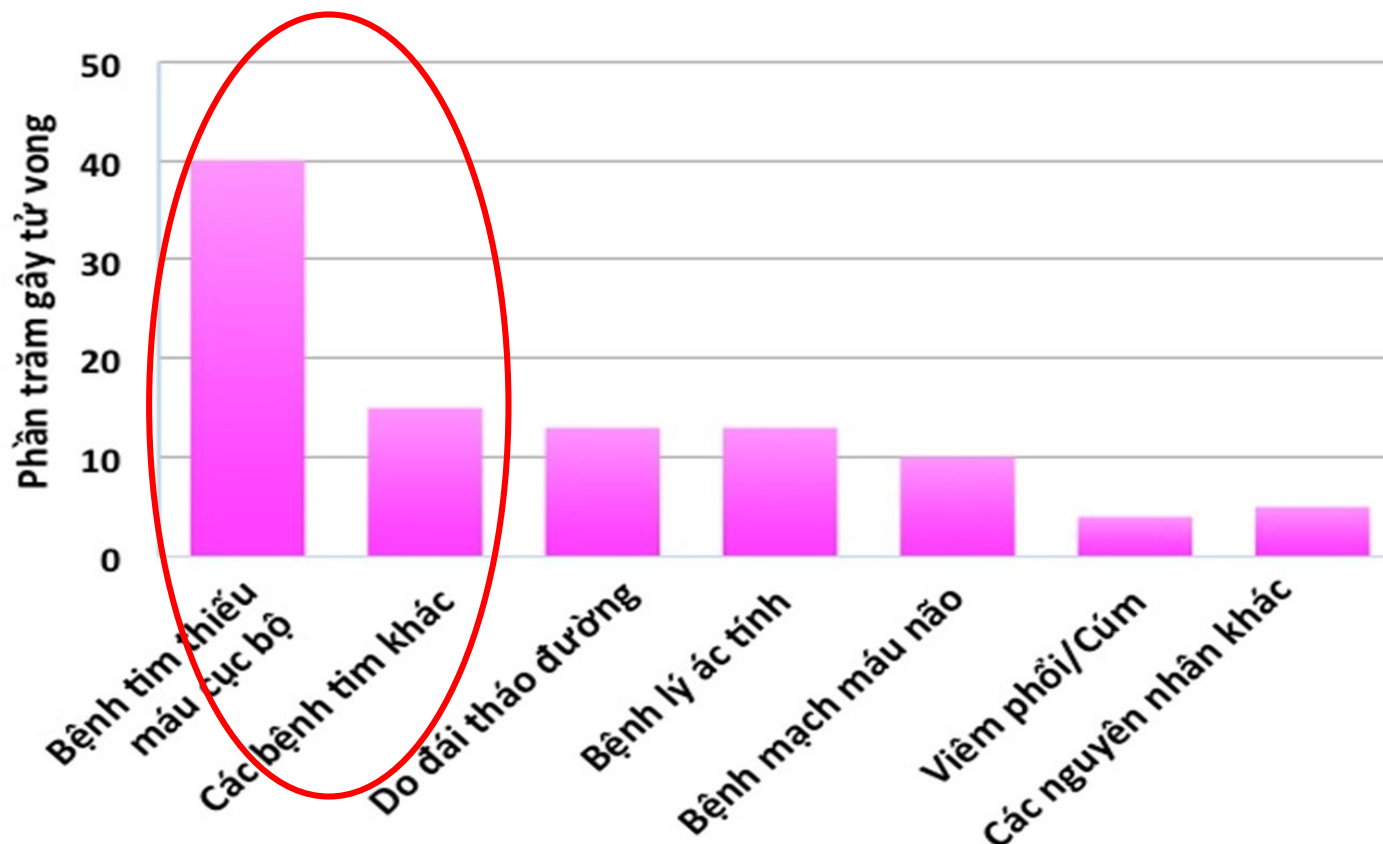
MI, myocardial infarction

*Independent of age, smoking status, body mass index and systolic blood pressure

Sarwar N *et al. Lancet* 2010;375:2215

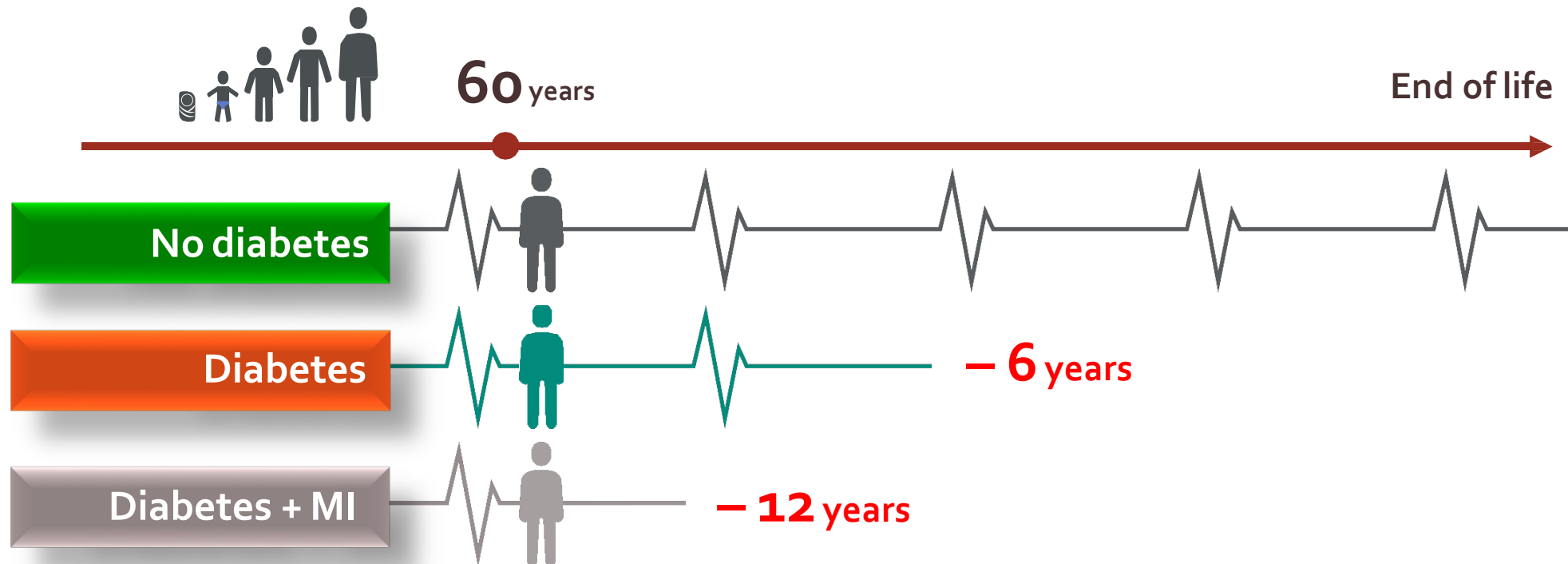
Tử vong tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân đái tháo đường

Các nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ



Geiss LS et al. In: Diabetes in America. National Institutes of Health;1995.

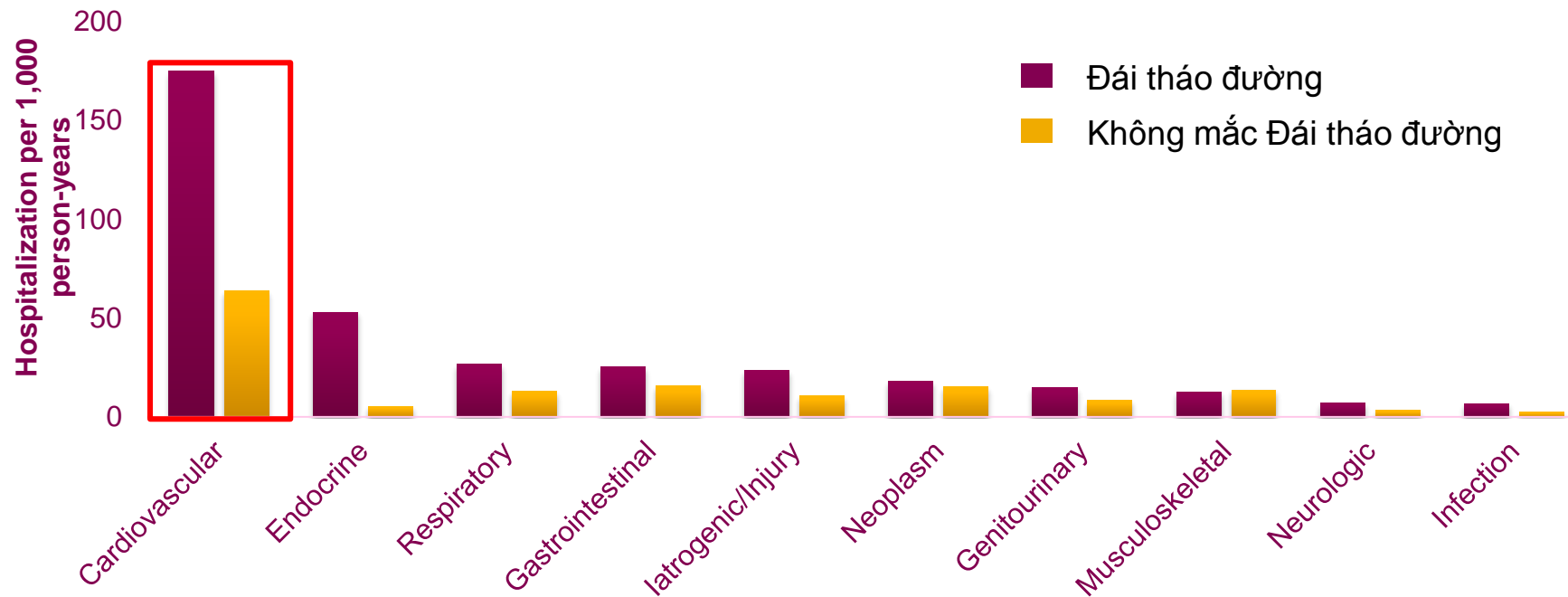
Đái tháo đường kèm bệnh tim mạch làm giảm 12 năm kỳ vọng sống của bệnh nhân



In this case, CV disease is represented by MI or stroke
*Male, 60 years of age with history of MI or stroke
CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; T2D, type 2 diabetes

Suy tim là nguyên nhân gây nhập viện hàng đầu ở bệnh nhân Đái tháo đường

Bệnh lý Tim mạch là nguyên nhân gây nhập viện hàng đầu

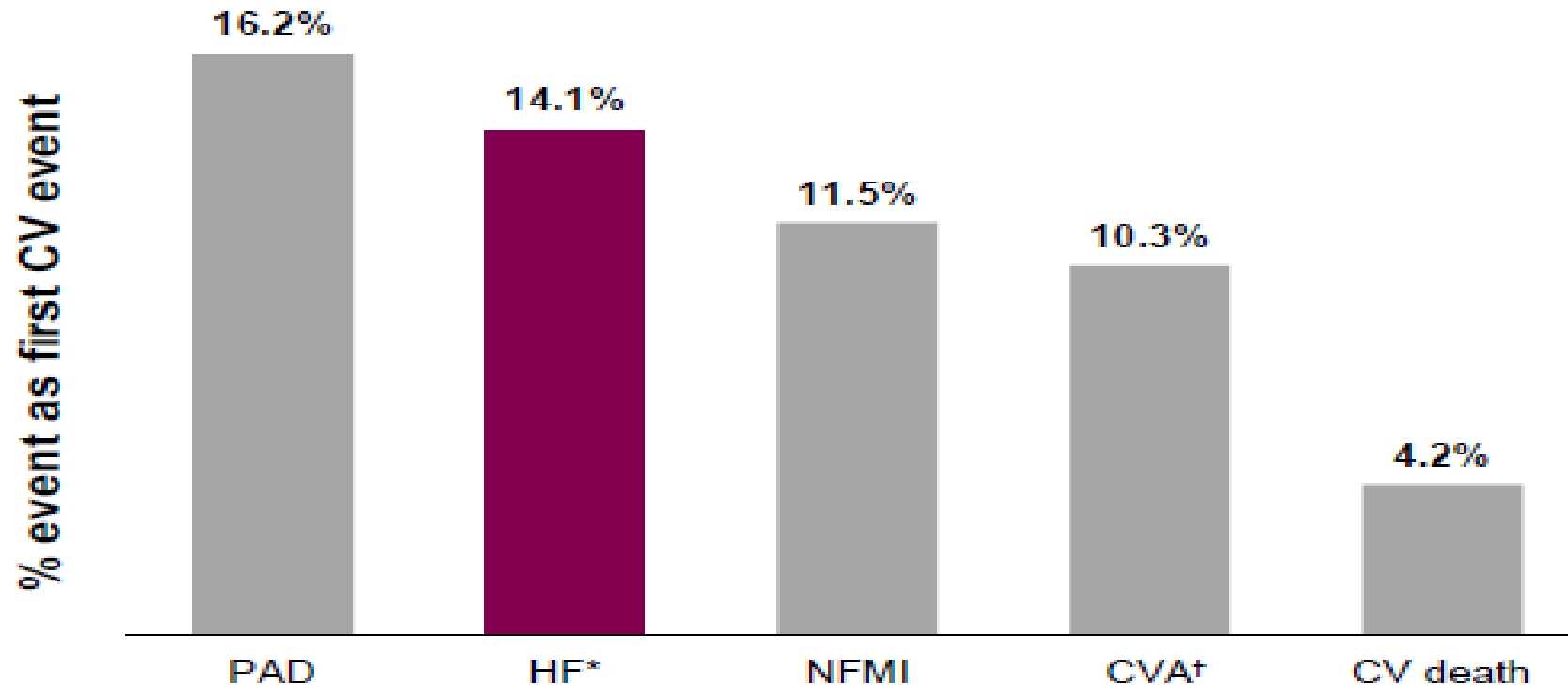


- Bệnh nhân có **Đái tháo đường** thường nhập viện **suy tim sung huyết**
- Bệnh nhân **không đái tháo đường** thường nhập viện vì **bệnh lý động mạch vành**



Suy tim là 1 biến cố thường gặp và xuất hiện SỚM

Cohort study of patients (n=34,198) with T2D
and incidence of CV disease



*Heart failure post-MI was not included in this definition of HF.

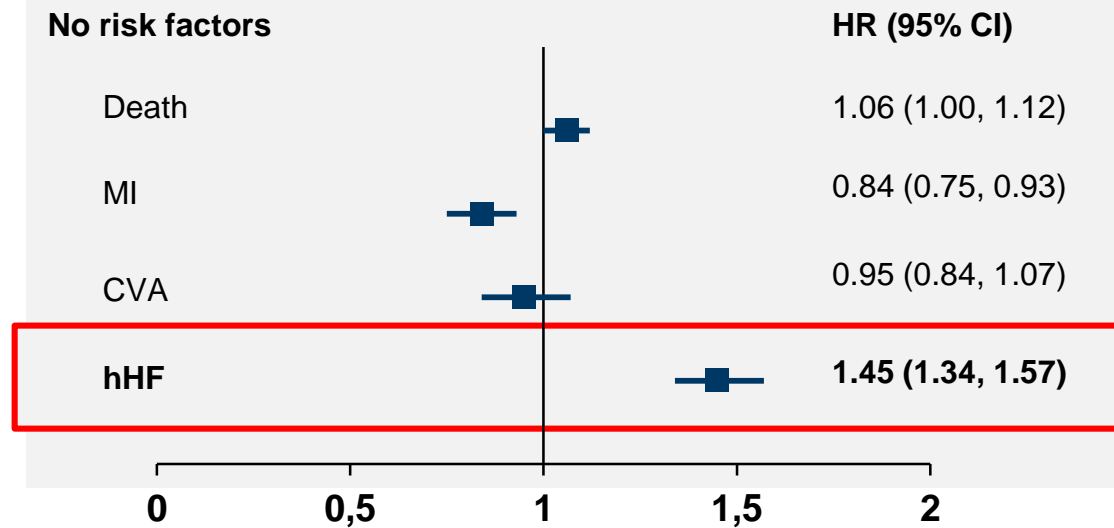
† 'Stroke not further specified' included ischaemic stroke.

CV, cardiovascular; CVA, cerebrovascular accident; HF, heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; NFMI, nonfatal myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease; T2D, type 2 diabetes.
Shah AD, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):105-113, Appendix.



ĐTĐ làm tăng 45% nguy cơ nhập viện do suy tim mặc dù các yếu tố nguy cơ TM khác đã được quản lý

Yếu tố nguy cơ xảy ra biến cố TM ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 so không đái tháo đường khi đã loại hết các yếu tố nguy cơ TM khác



- In this analysis the risk of hHF in patients with T2D (n=271,174) was compared to those without T2D (n=1,355,870)
- The following risk factors were either not present or within guideline range: systolic and diastolic BP, LDL-C, albuminuria and tobacco use
- **A substantial risk for hHF remained among patients who had all the variables within target range**



BP, blood pressure; CV, cardiovascular; CVA, cerebrovascular accident; HF, heart failure; hHF, hospitalisation for HF; HR, hazard ratio; LDL-C, low density-lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction; T2D, type 2 diabetes.
Rawshani A, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:633-644.

Kiểm soát đường huyết liệu đã đủ?



Bảo vệ bệnh nhân khỏi những biến chứng Tim - Mạch

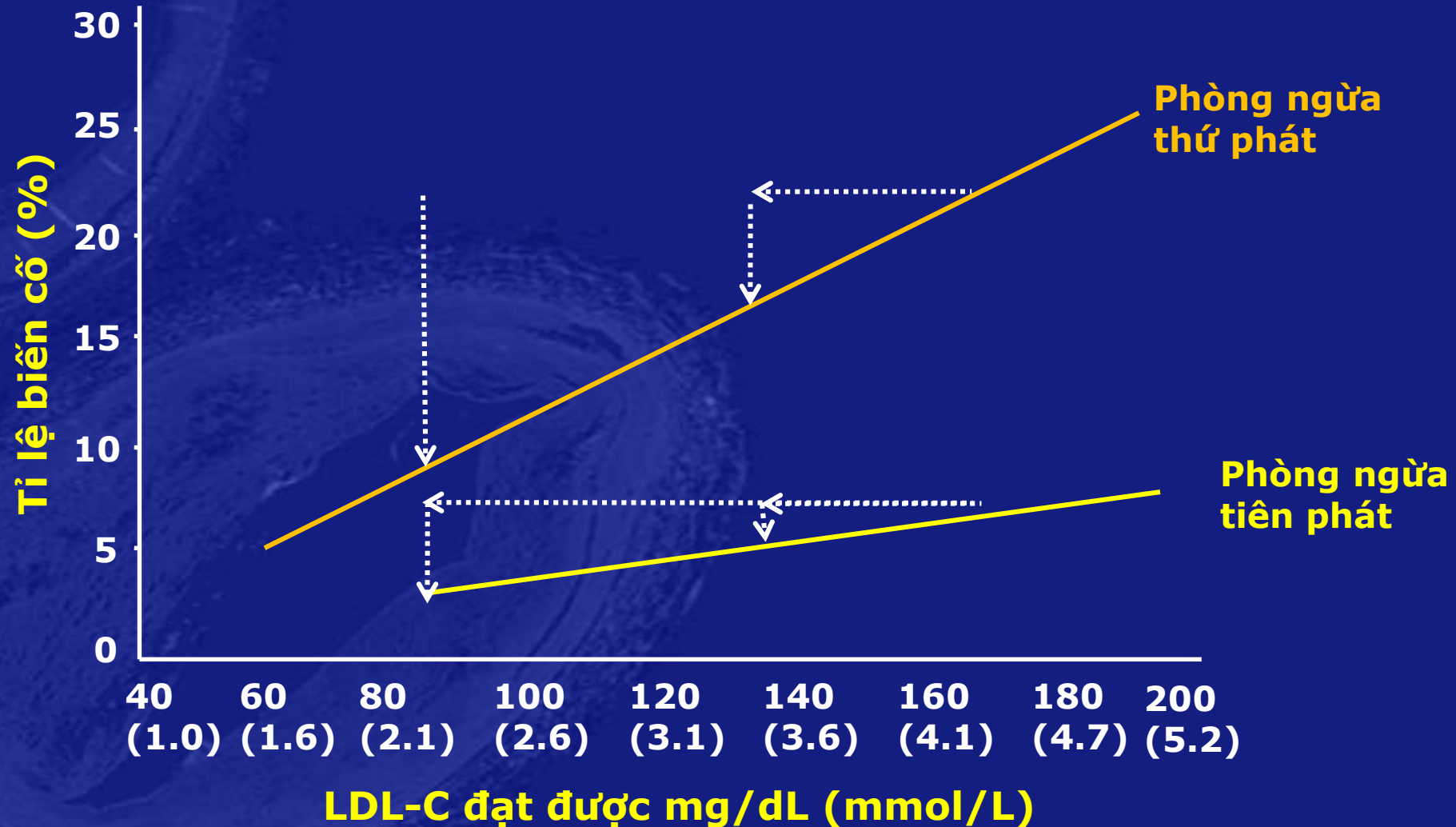
Chỉ kiểm soát đường huyết thuần túy KHÔNG cải thiện được biến chứng mạch máu lớn & tử vong

* ĐTĐ týp 1

Nghiên cứu	Biến chứng vi mạch	Bệnh tim mạch do XVĐM	Tử vong
UKPDS 33 (7.0 vs. 7.9%)	↓	↔	↔
DCCT / EDIC* (7.2 vs. 9.1%)	↓	↔	↔
ACCORD (6.4% vs. 7.5%)	↓	↔	↑
ADVANCE (6.3% vs. 7.0%)	↓	↔	↔
VADT (6.9% vs. 8.4%)	↓	↔	↔

Kendall DM, Bergenstal RM. ©International Diabetes Center 2009, 2015. UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:854-865; Holman RR, et al. *New Engl J Med* 2008;359:1577-1589; DCCT Group. *New Engl J Med* 1993;329:977-986; Nathan DM, et al. *New Engl J Med* 2005;353:2643-2653. Gerstein HC, et al. *New Engl J Med* 2008;358:2545-2559; Patel A, et al. *New Engl J Med* 2008;358:2560-2572; Duckworth W, et al. *New Engl J Med* 2009;360:129-139. (erratum:361:1024); DCCT Group. *JAMA* 2015;313:45-53.

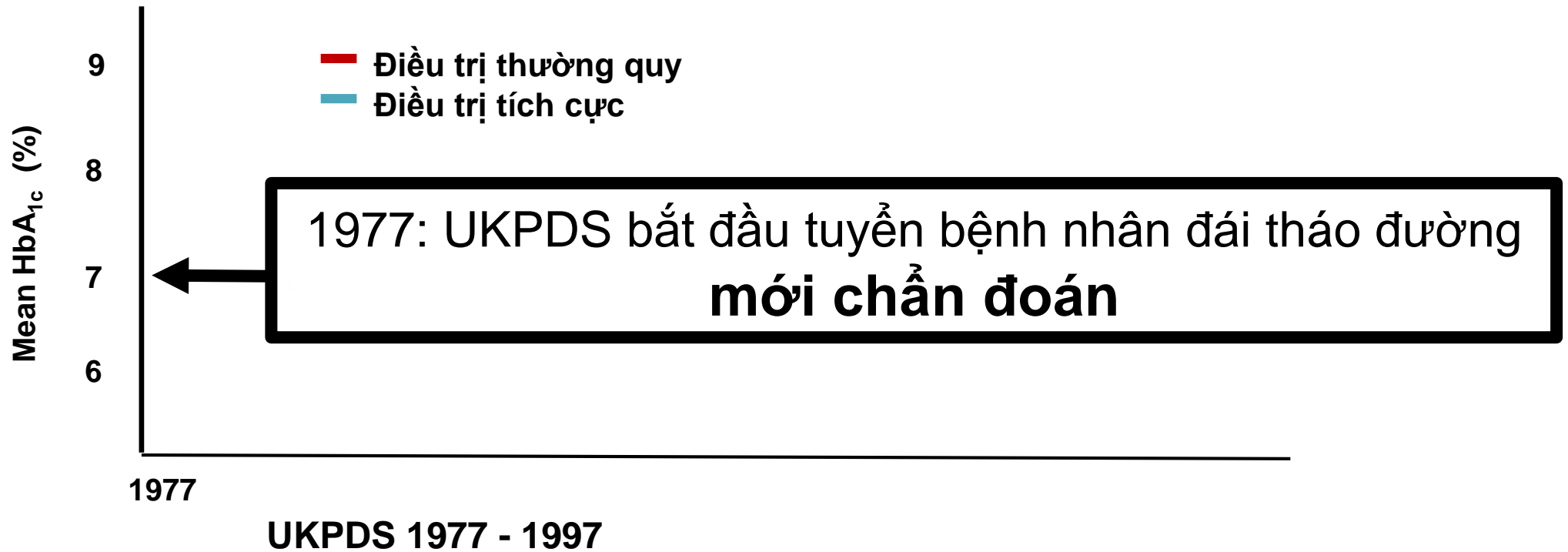
Phòng ngừa tiên phát so với phòng ngừa thứ phát



Adapted from Rosensen RS. Exp Opin Emerg Drugs 2004;9(2):269–279
LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352:1425–1435

Phòng ngừa TIỀN PHÁT cần thời gian rất dài để chứng minh

Ví dụ kinh điển: UKPDS

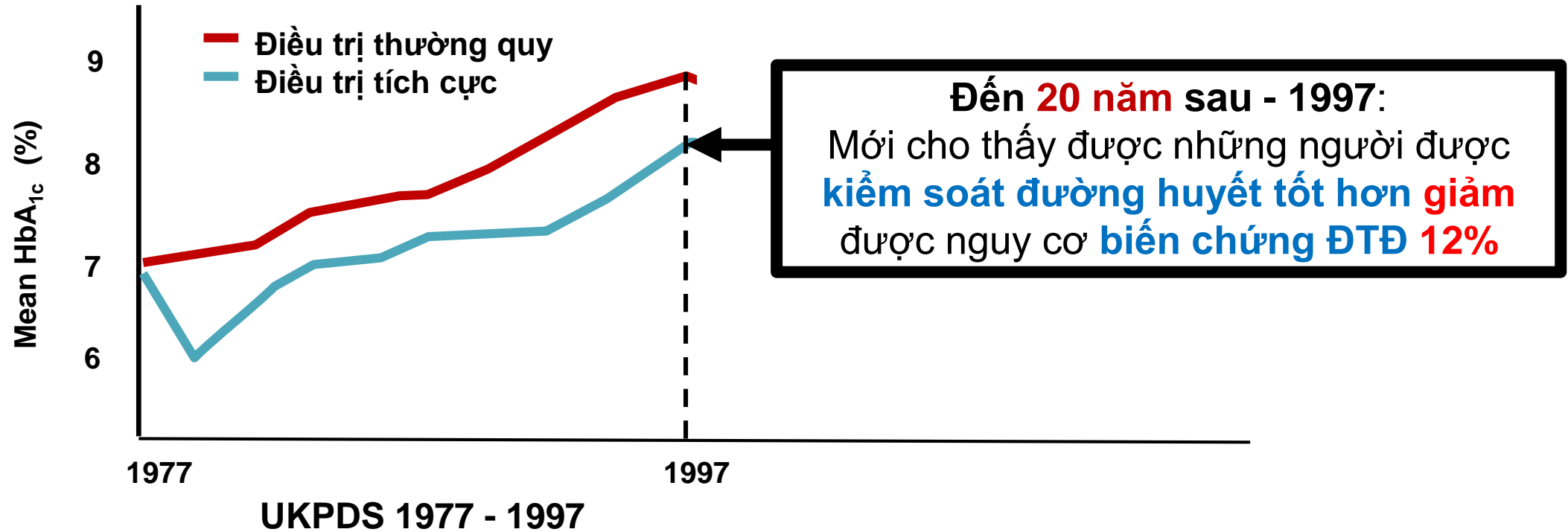


Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577-89
UKPDS 33. Lancet 1998;352:837-53



Phòng ngừa TIỀN PHÁT cần thời gian rất dài để chứng minh

Ví dụ kinh điển: UKPDS

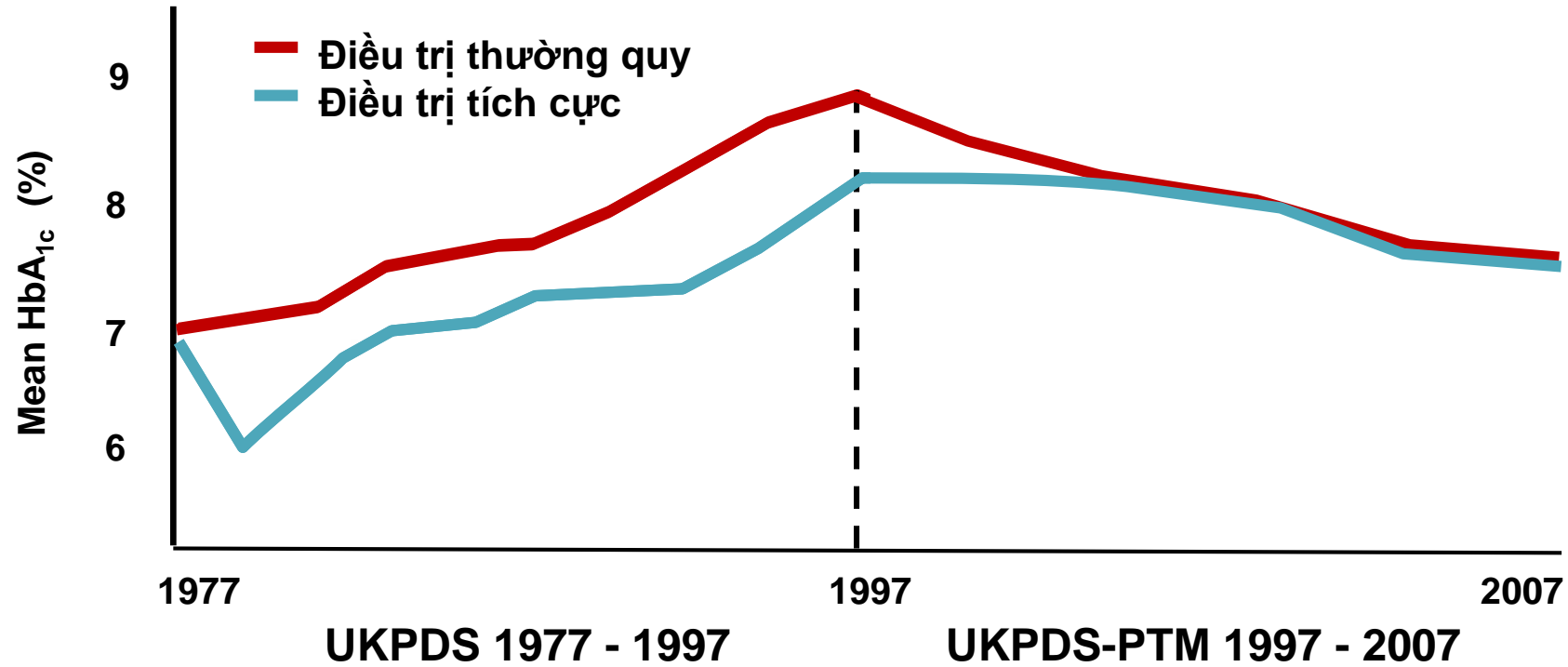


Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577-89
UKPDS 33. Lancet 1998;352:837-53

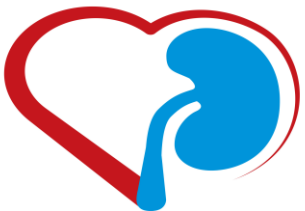


Phòng ngừa TIÊN PHÁT cần thời gian rất dài để chứng minh

Ví dụ kinh điển: UKPDS

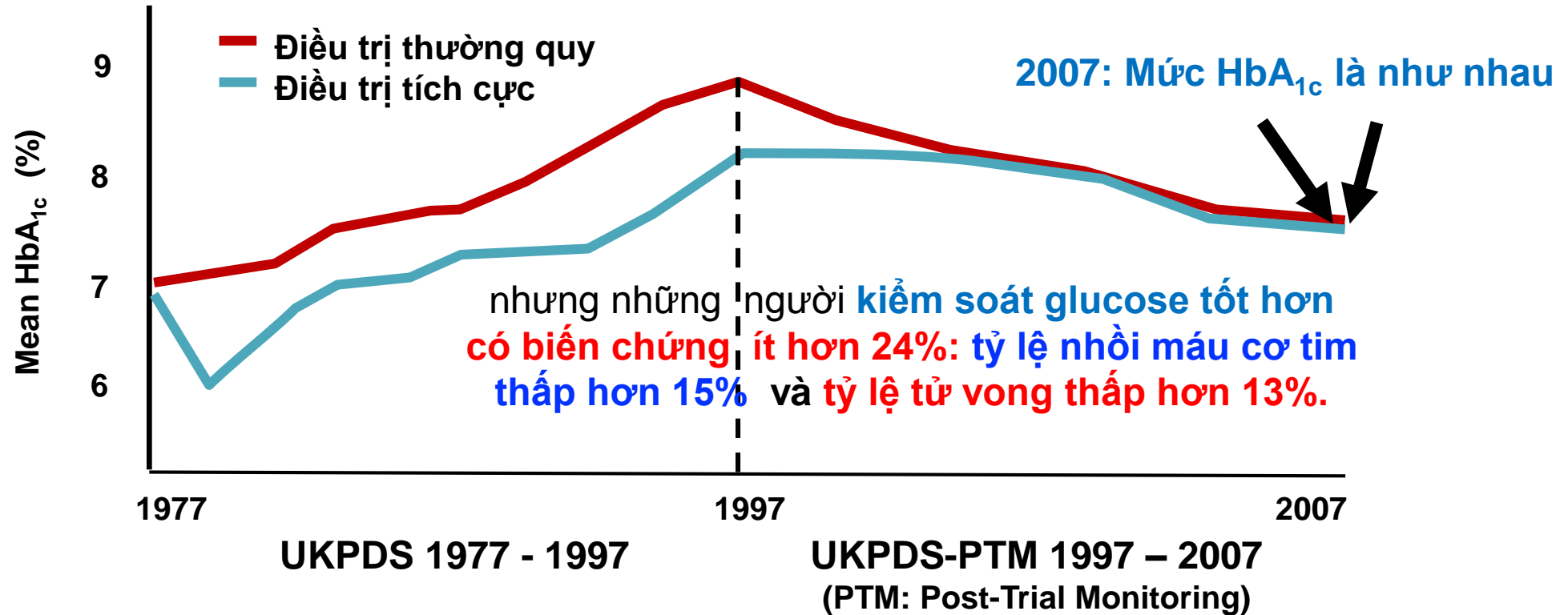


Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577-89
UKPDS 33. Lancet 1998;352:837-53



Phòng ngừa TIÊN PHÁT cần thời gian rất dài để chứng minh

Ví dụ kinh điển: UKPDS



Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577–89
UKPDS 33. Lancet 1998;352:837–53



PHÒNG NGỪA THỨ PHÁT

Bệnh nhân trong phòng ngừa thứ phát thường **LỚN TUỔI HƠN** và **NHIỀU BỆNH LÝ HƠN**.

Do đó, trong 1 nguyên cứu lâm sàng, cần **ÍT THỜI GIAN HƠN** để gặp biến cố đầu tiên.

→ Dễ đạt được hơn trong thời gian ngắn

PHÒNG NGỪA TIỀN PHÁT

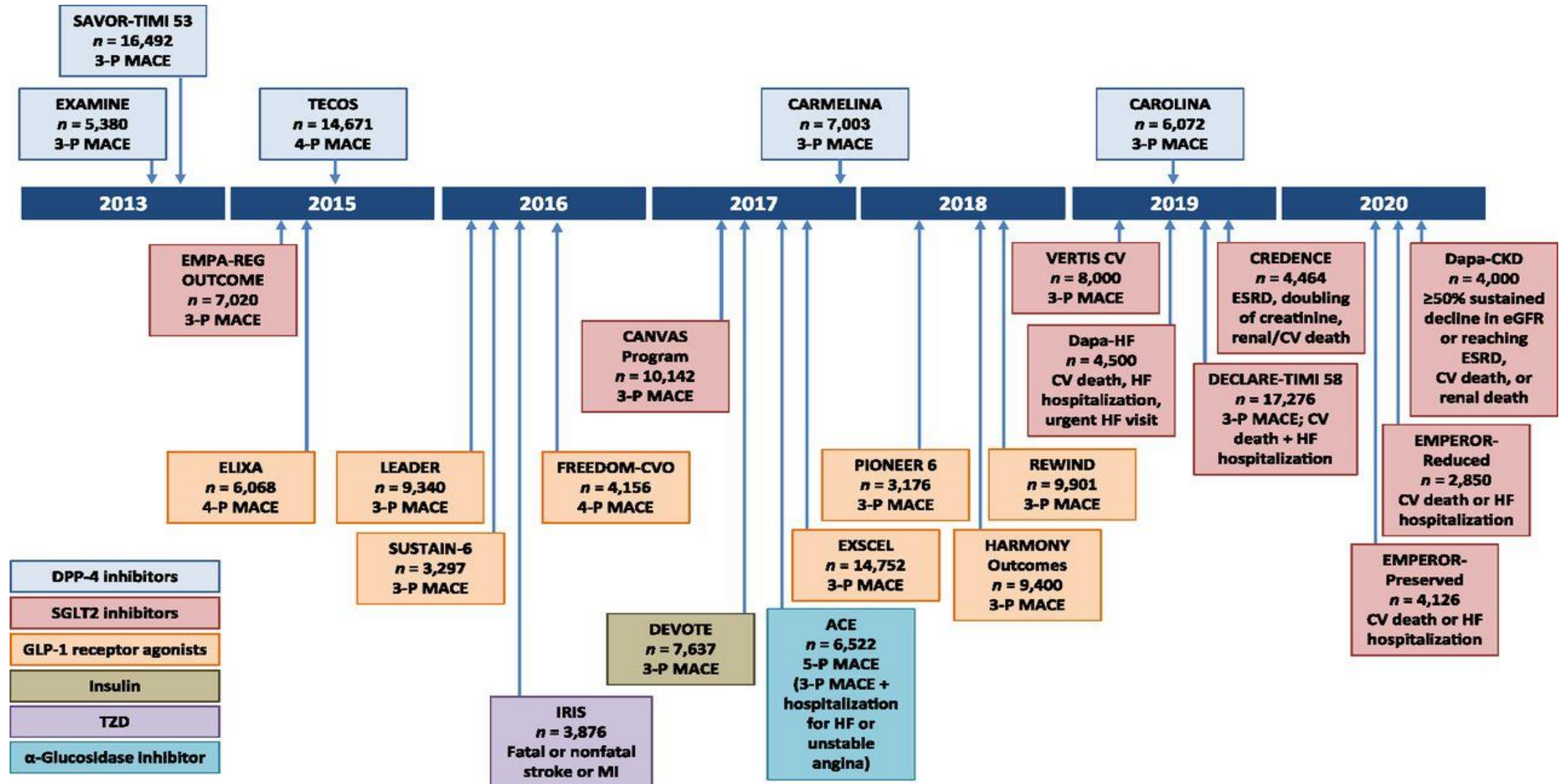
Các bệnh nhân trong phòng ngừa tiên phát thường **TRẺ HƠN** và **KHỎE MẠNH HƠN**.

Do đó, trong 1 nguyên cứu lâm sàng, cần **thời gian RẤT DÀI** để gặp biến cố TM đầu tiên.

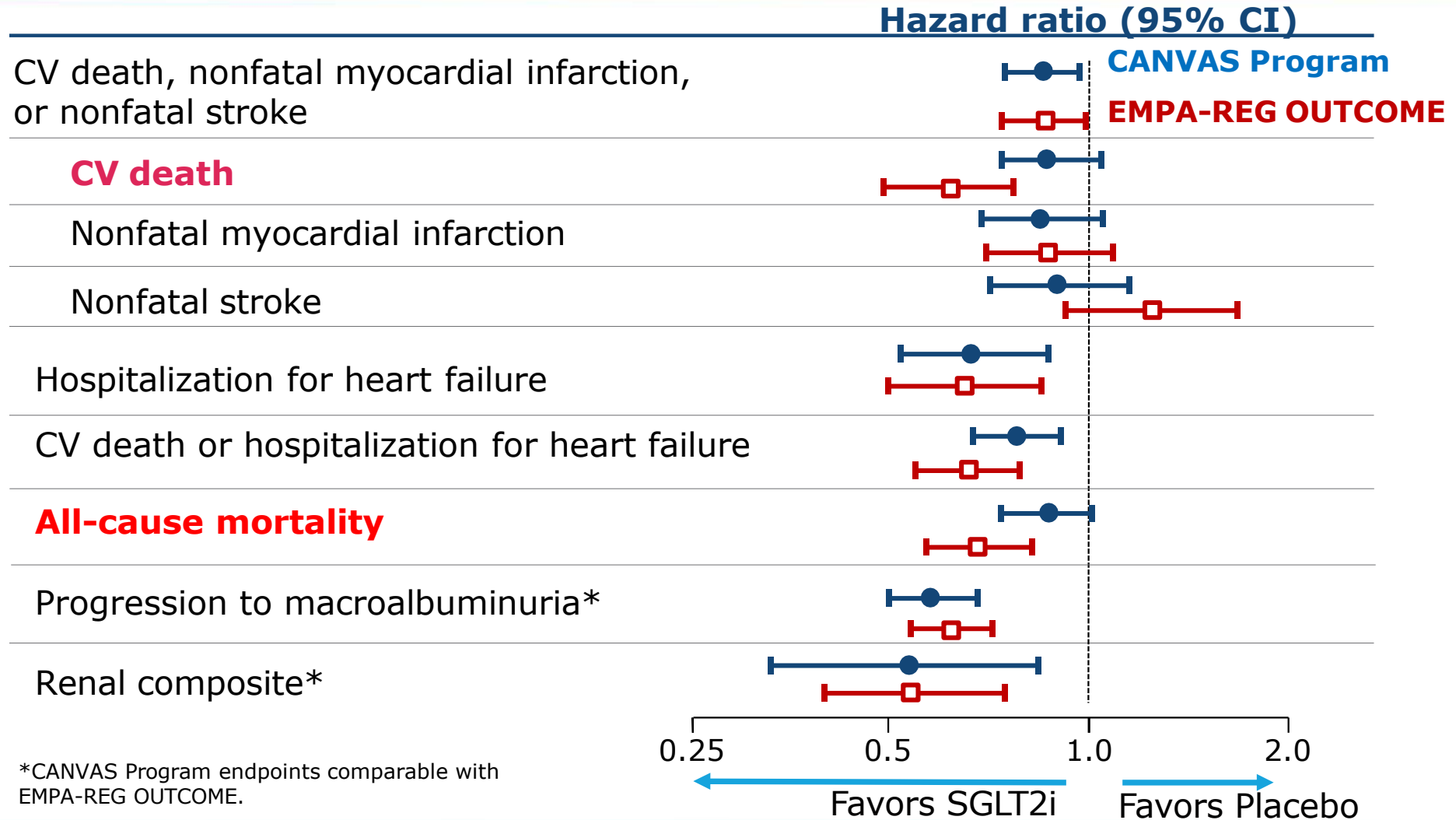
→ Khó đạt được hơn nhưng lợi ích sẽ rất lớn – cho phổ rộng BN



Trước SGLT2i các thuốc điều trị Đái tháo đường chỉ dừng lại ở mức trung tính với Tim mạch



Empa Reg & Canvas lần đầu tiên đã cho thấy lợi ích trên Tim mạch của nhóm SGLT2i





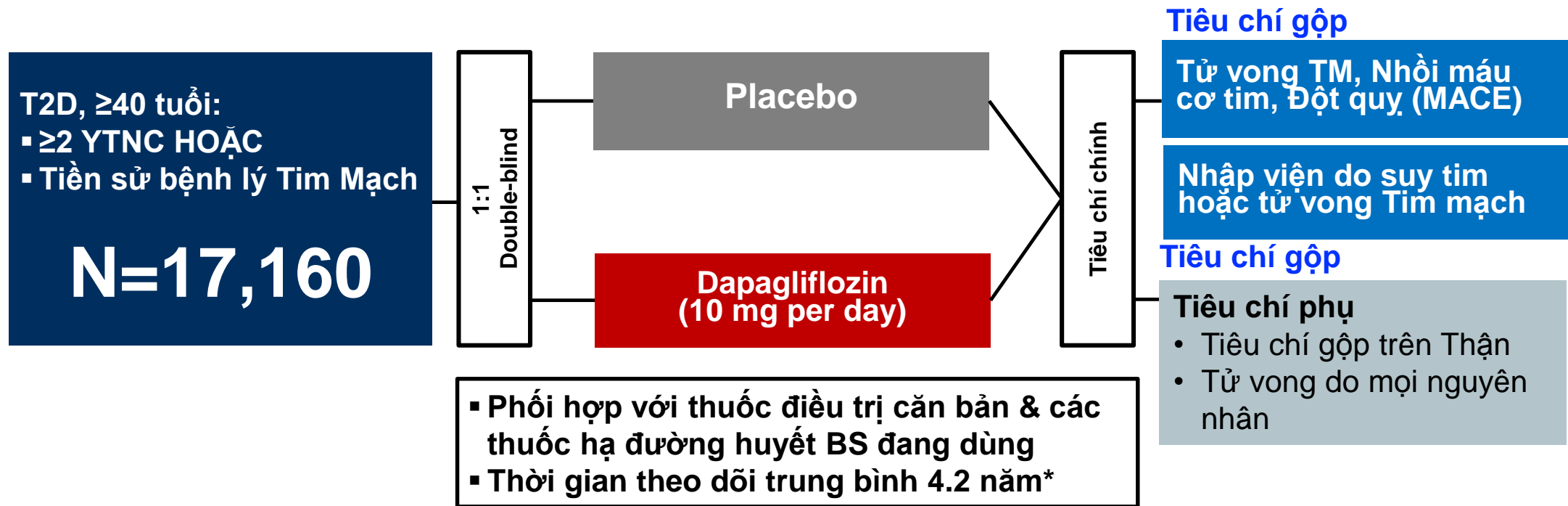
Quần thể trong 2 nghiên cứu trên CÓ đại diện ĐƯỢC hết các đối tượng BN ĐTĐ tít 2 trên thực tế lâm sàng???

- N/C EMPAREG: Hầu hết các bệnh nhân đã có biến cố tim mạch
- N/C CANVAS: 65% bệnh nhân đã có tiền sử bệnh lý Tim mạch

**Trong khi 84% dân số ĐTDĐ tít 2 không có tiền sử
bệnh Tim mạch**



DECLARE-TIMI 58: Nghiên cứu dự hậu TM pha 3b, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, trên phổ rộng 17,160 BN ĐTĐ typ 2

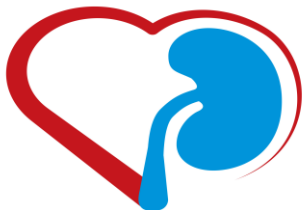


- Prior to the first interim analysis, the clinically relevant secondary endpoint of hHF was elevated to a composite primary endpoint of hHF and CV death
- DECLARE provides a comprehensive assessment of the impact of dapagliflozin on common and clinically important diabetes-related CV events

*median follow-up times: CANVAS – 2.4yrs; EMPA-REG OUTCOME – 3.1yrs

CV, cardiovascular; GLD, glucose-lowering drug; MACE, major adverse cardiac event; MI, myocardial infarction; T2D, type 2 diabetes

1. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102–1110; 2. Wiviott SD, et al. *Am Heart J* 2018;200:83–89; 3. Wiviott SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med* 2018; 4. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 5. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–657



DECLARE là nghiên cứu có nhiều bệnh nhân chưa có tiền sử bệnh lý tim mạch, chưa có bệnh thận

Đặc điểm bệnh nhân khác nhau trong 3 nghiên cứu

• TIM MẠCH

EMPA-REG OUTCOME²



Bệnh nhân trong nghiên cứu **Empa REG** là bệnh nhân có tiền sử bệnh lý Tim mạch nặng:

- Đã có tiền sử nhồi máu cơ tim, tiền sử đột quỵ
- Đã có bệnh mạch vành: từ 2 mạch chính trở lên, hẹp trên 50%
- Đã bắc cầu mạch vành....

CANVAS³



(N=10,142)

Placebo MACE rate
31.5/1000 pt-yrs

DECLARE^{4,5}



• THẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu DECLARE^{1,2} có chức năng thận tốt hơn so với dân số trong n/c EMPA-REG OUTCOME³, CANVAS⁴

	DECLARE	CANVAS	EMPA-REG
eGFR, mean (mL/min/1.73m ²)	85.2	76.5	74.1
Micro-/macro-albuminuria (%)	30.2	30.2	40.6

CV, cardiovascular; eCVD, established CV disease; MACE, major CV events; SGLT-2i, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes

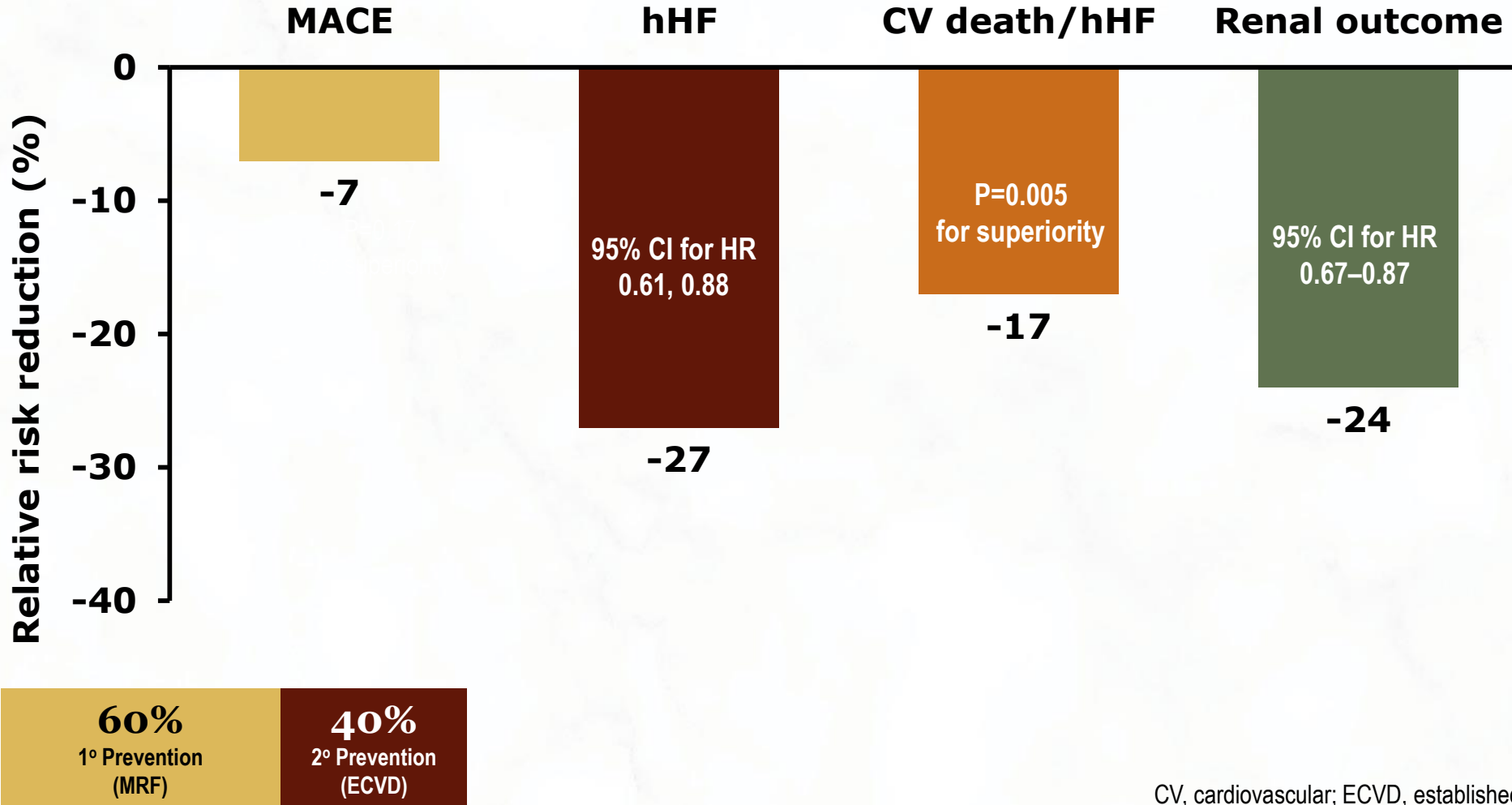
1. Einarson TR, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83; 2. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 3. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–657;

4. Raz I, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102–1110; 5. Wiviott SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2018.

Dapagliflozin chỉ được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân trên 18 tuổi mắc ĐTĐ typ 2. Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa tại Việt Nam



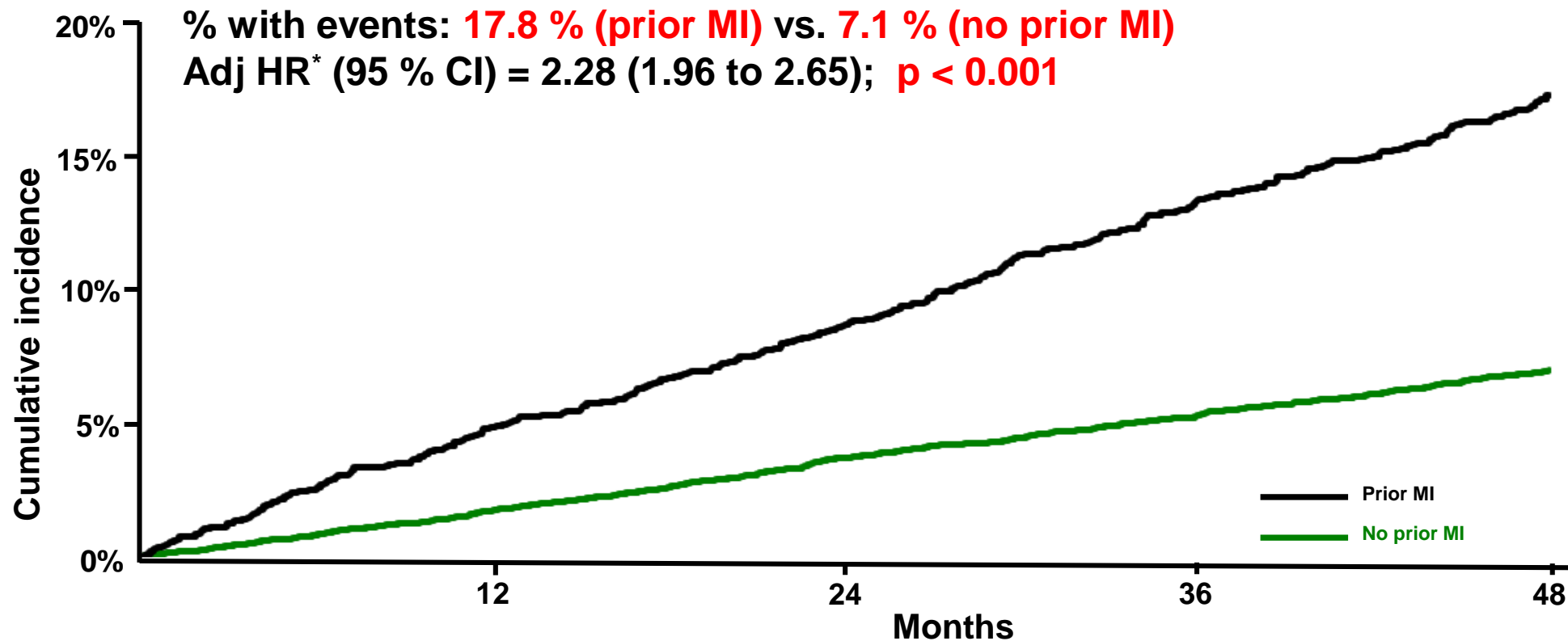
Kết quả chính từ nghiên cứu DECLARE-TIMI 58



CV, cardiovascular; ECVD, established cardiovascular disease; hHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; MRF, multiple risk factors. Composite renal outcome was $\geq 40\%$ decrease in estimated glomerular filtration rate to < 60 mL/min/1.73m², new end-stage renal disease, or death from renal or cardiovascular causes. Adapted from Wiviott SD et al. N Engl J Med. 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

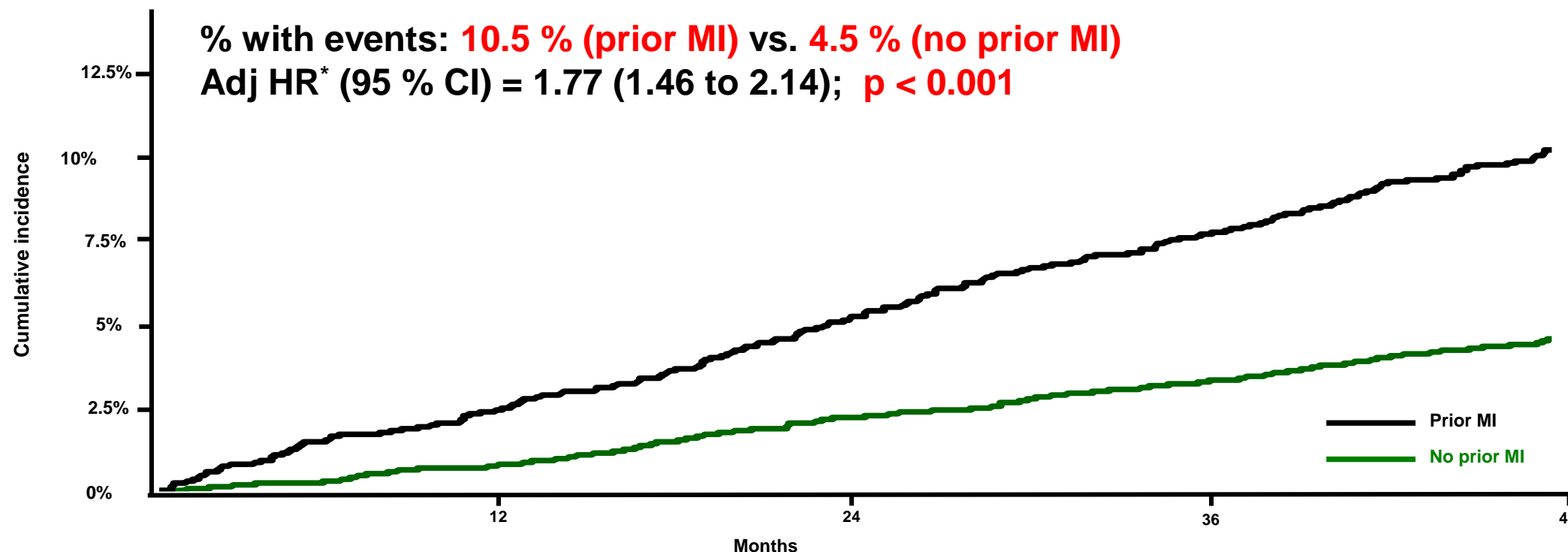
Hiệu quả của Dapagliflozin trên bệnh nhân có tiền sử NMCT

MACE – Tử vong tim mạch, NMCT hoặc Đột quy



* Adjusted for: age, sex, race, weight, diabetes duration, region, baseline insulin, HF, dyslipidemia, hypertension, smoking, ischemic stroke and peripheral artery disease.

Tử vong tim mạch hoặc Nhập viện do suy tim

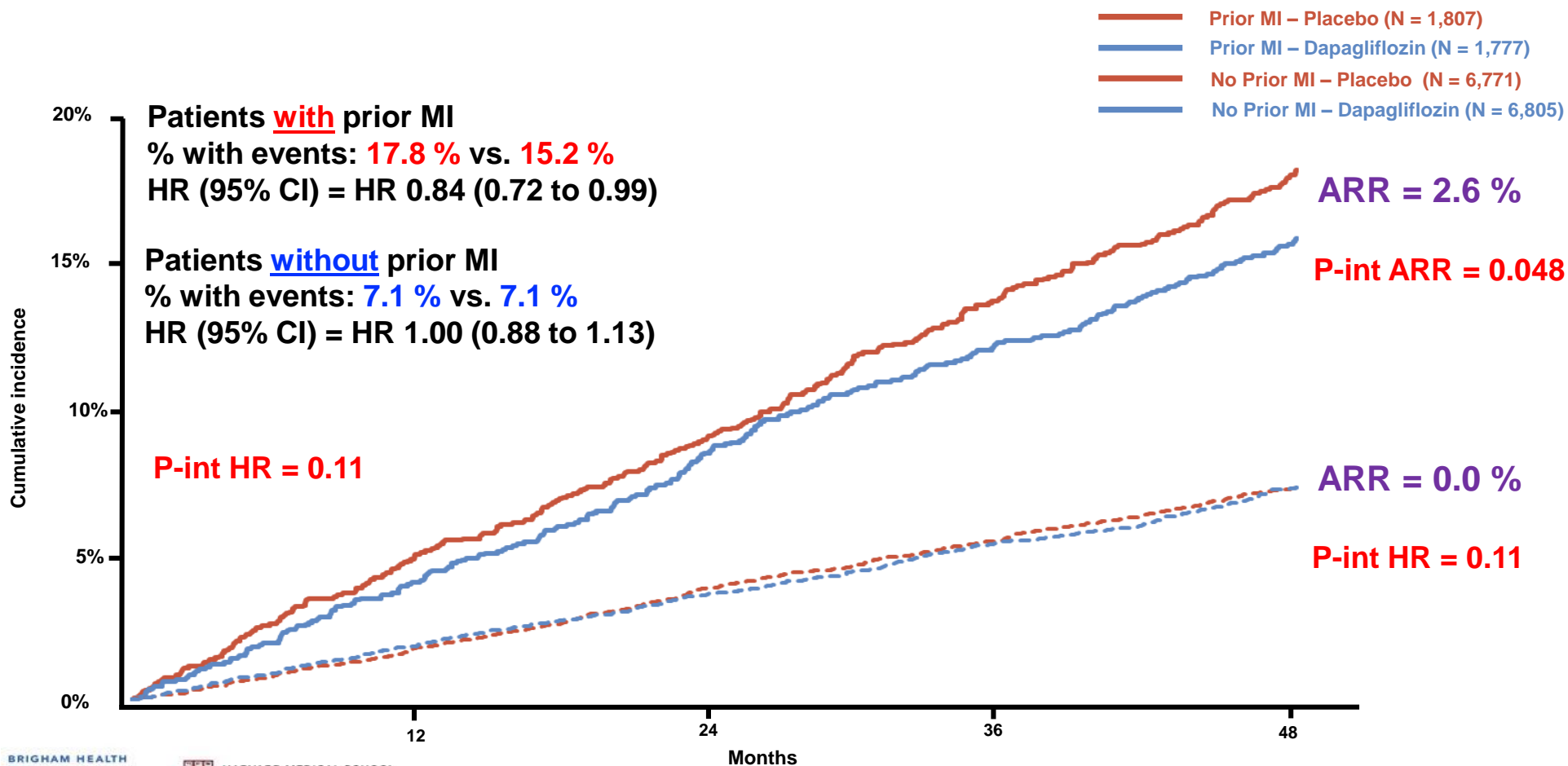


* Adjusted for: age, sex, race, weight, diabetes duration, region, baseline insulin, HF, dyslipidemia, hypertension, smoking, ischemic stroke and peripheral artery disease.

Dự hậu Tim mạch với Dapagliflozin

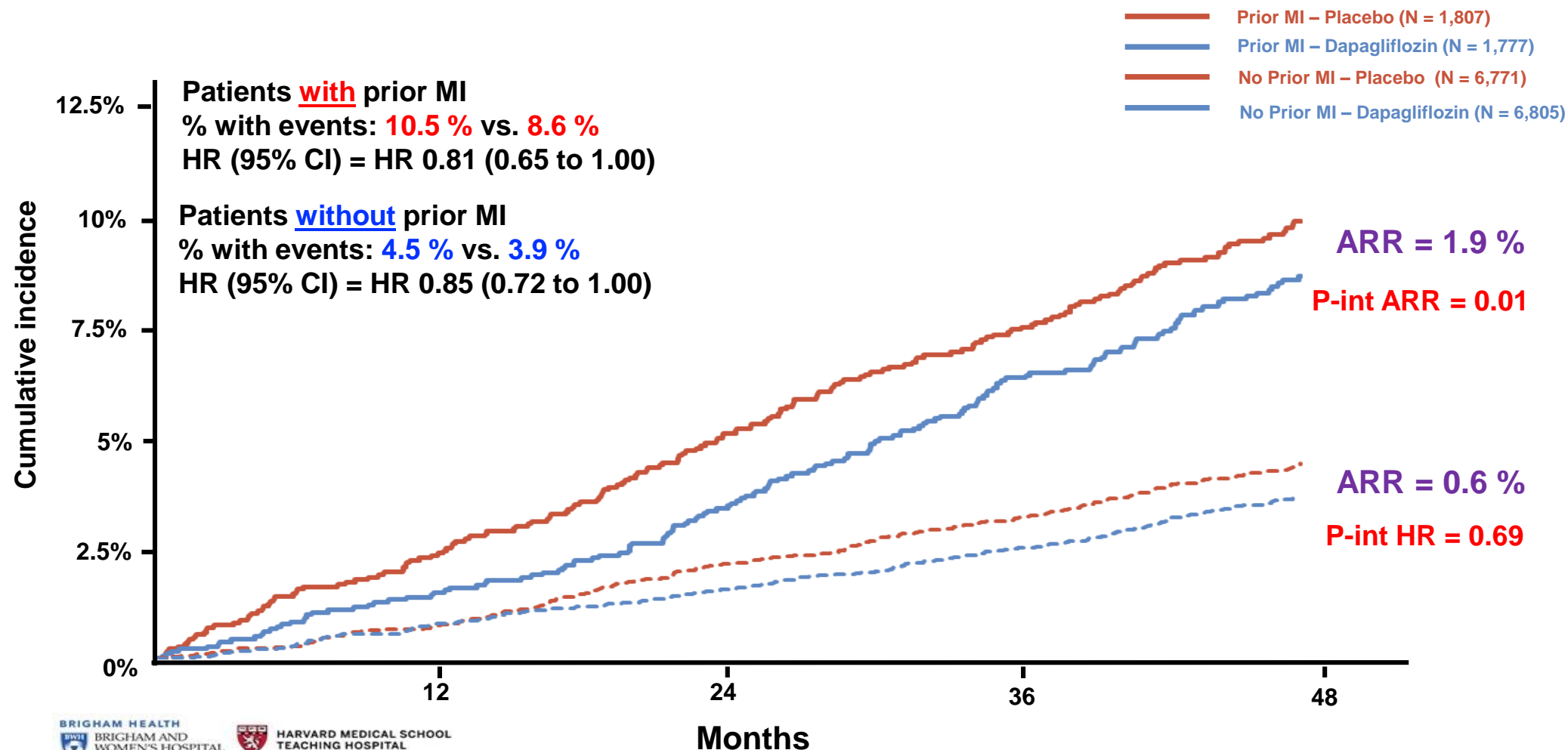


MACE - Tử vong tim mạch, NMCT hoặc Đột quỵ

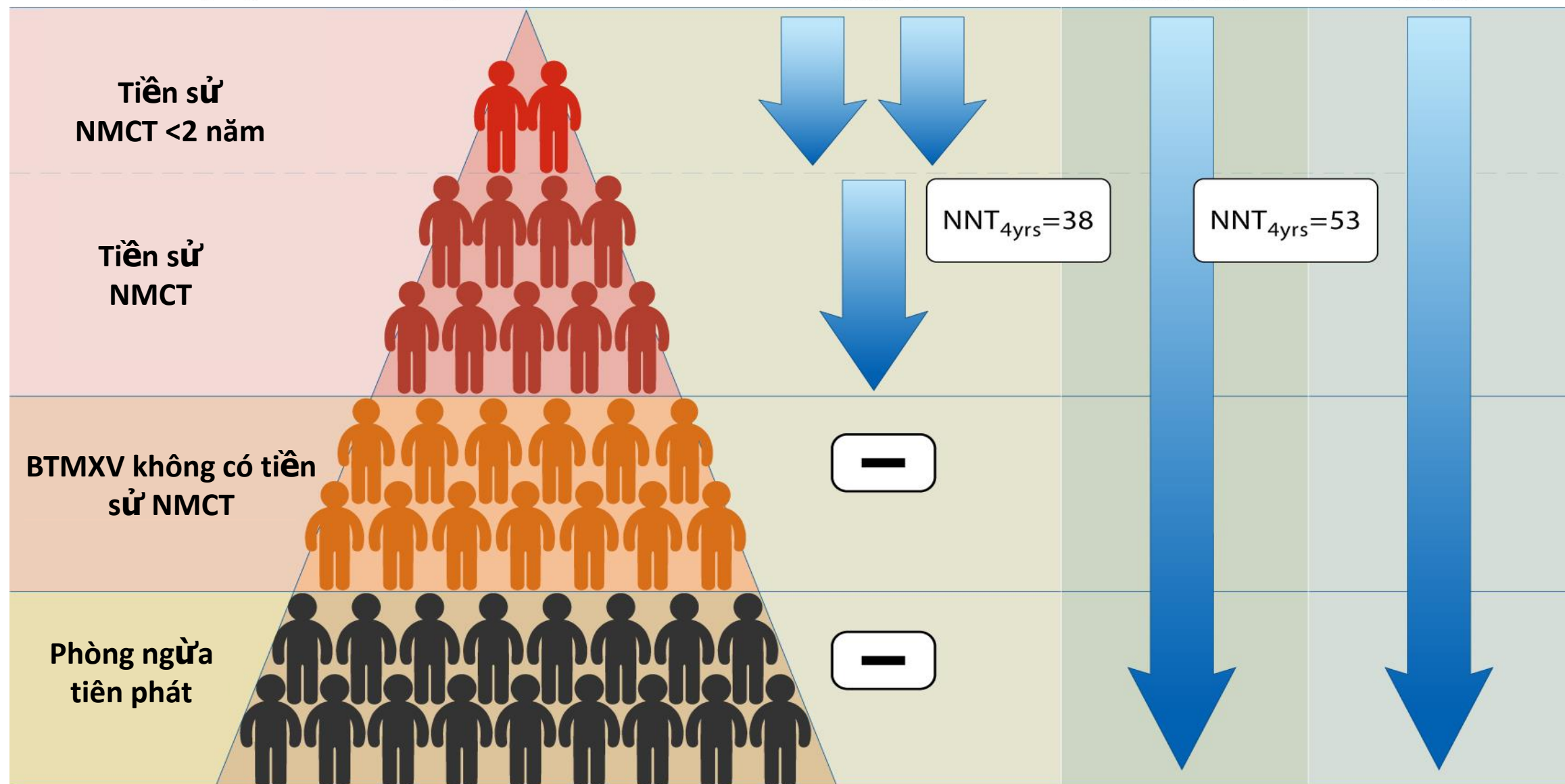


Dự hậu Tim mạch với Dapagliflozin

Tử vong tim mạch hoặc Nhập viện do suy tim



Effects of Dapagliflozin 10 mg vs. placebo



Type 2 Diabetes Population in DECLARE

Vừa công bố tại ESC 2019

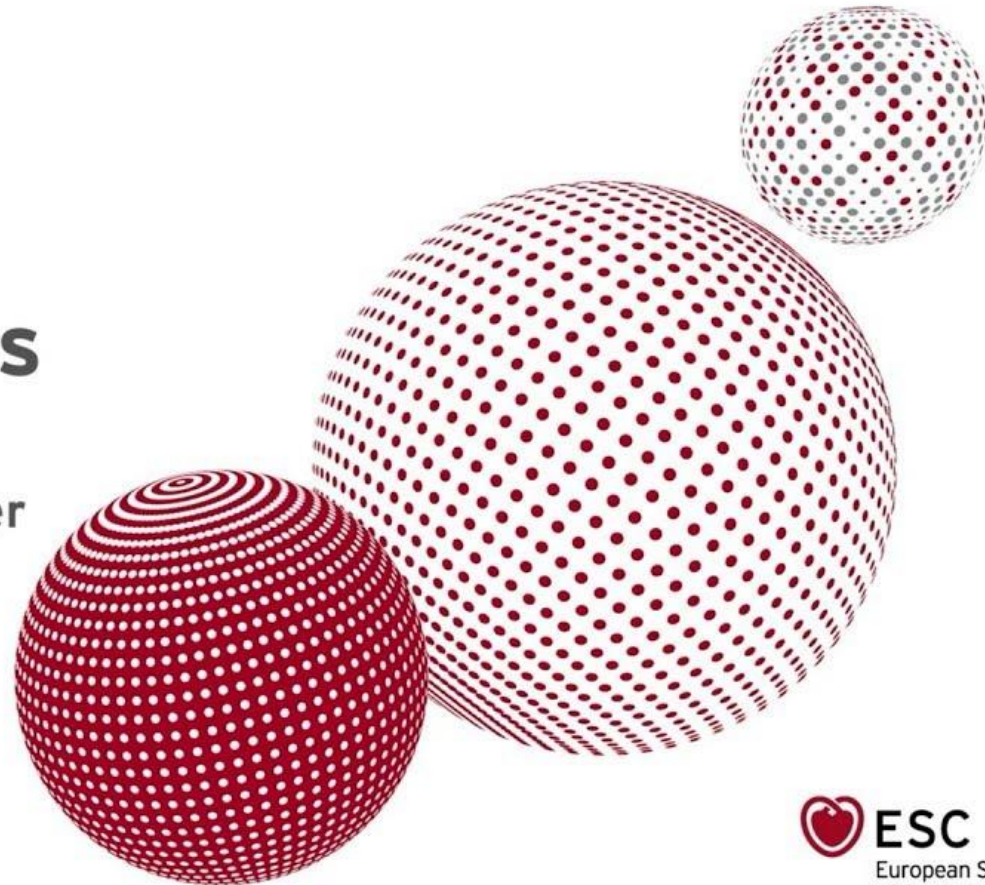
Nghiên cứu DAPA HF

**ESC Congress
Paris 2019**

Together with

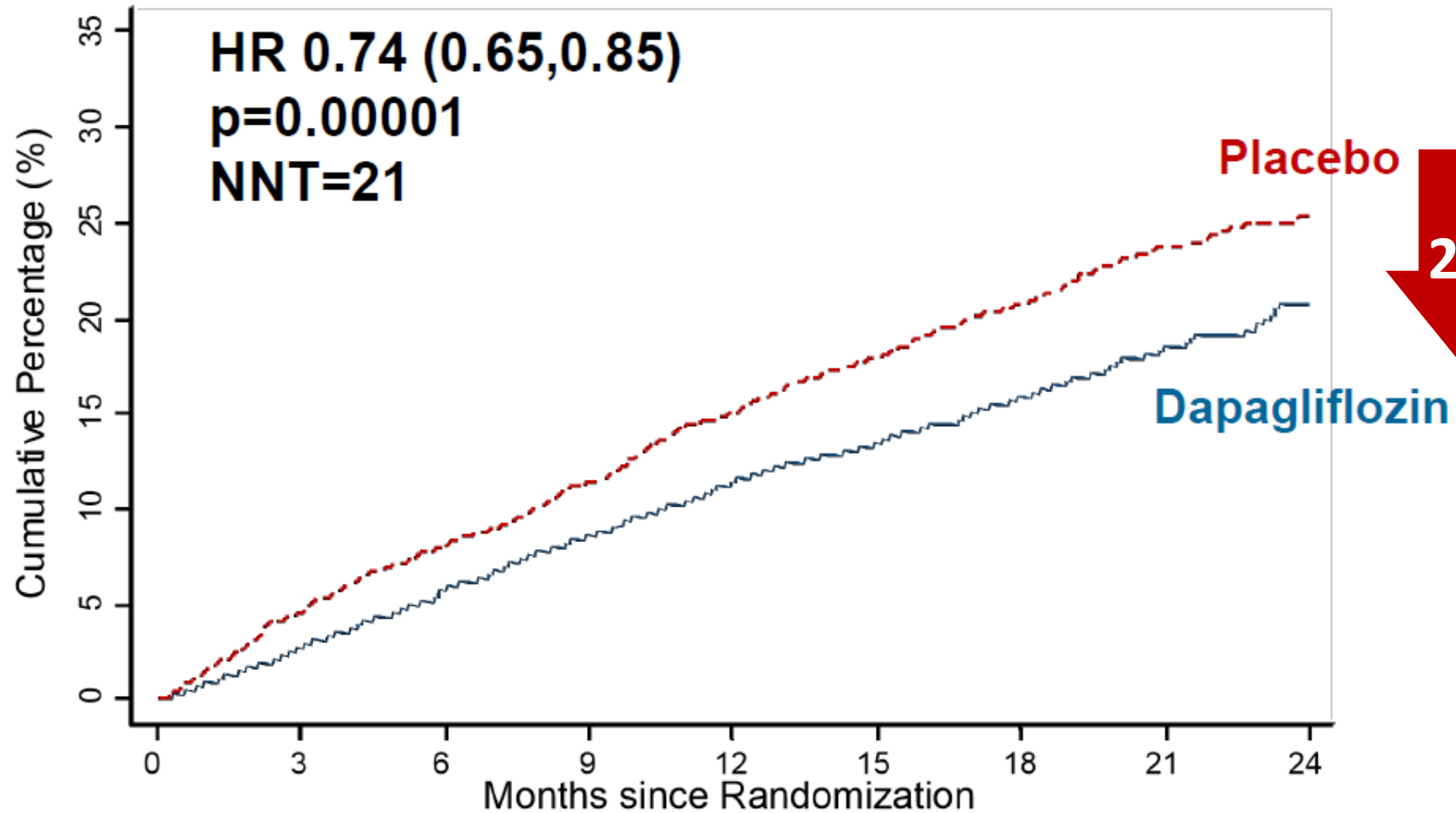
**World Congress
of Cardiology**

31 August - 4 September



Primary composite outcome

CV Death/HF hospitalization/Urgent HF visit



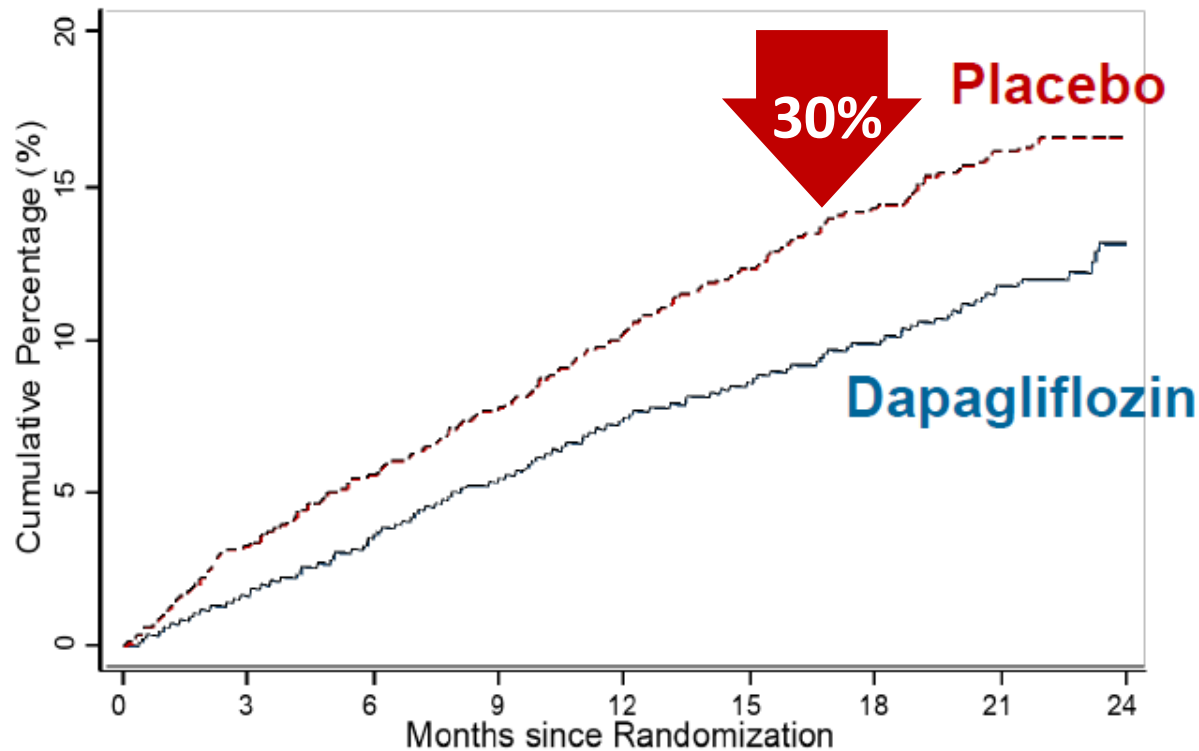
Number at Risk

Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Components of primary outcome

Worsening HF event

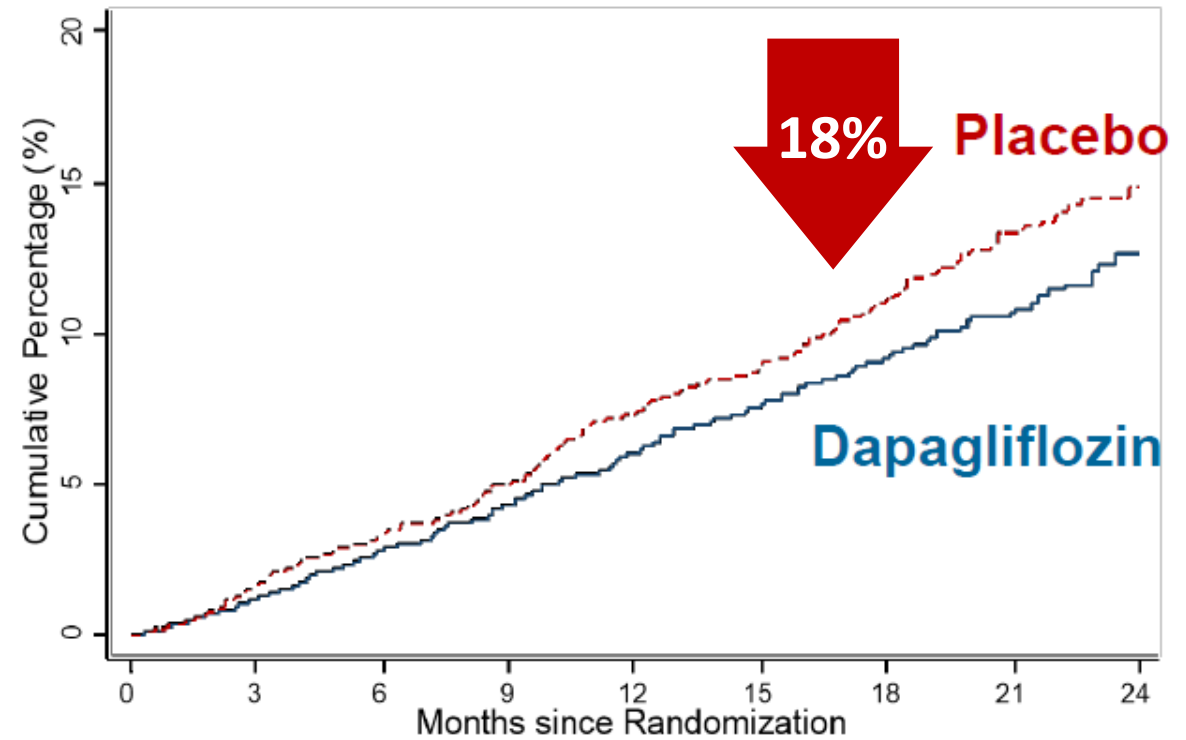
HR 0.70 (0.59, 0.83); $p=0.00003$



Number at Risk									
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Cardiovascular death

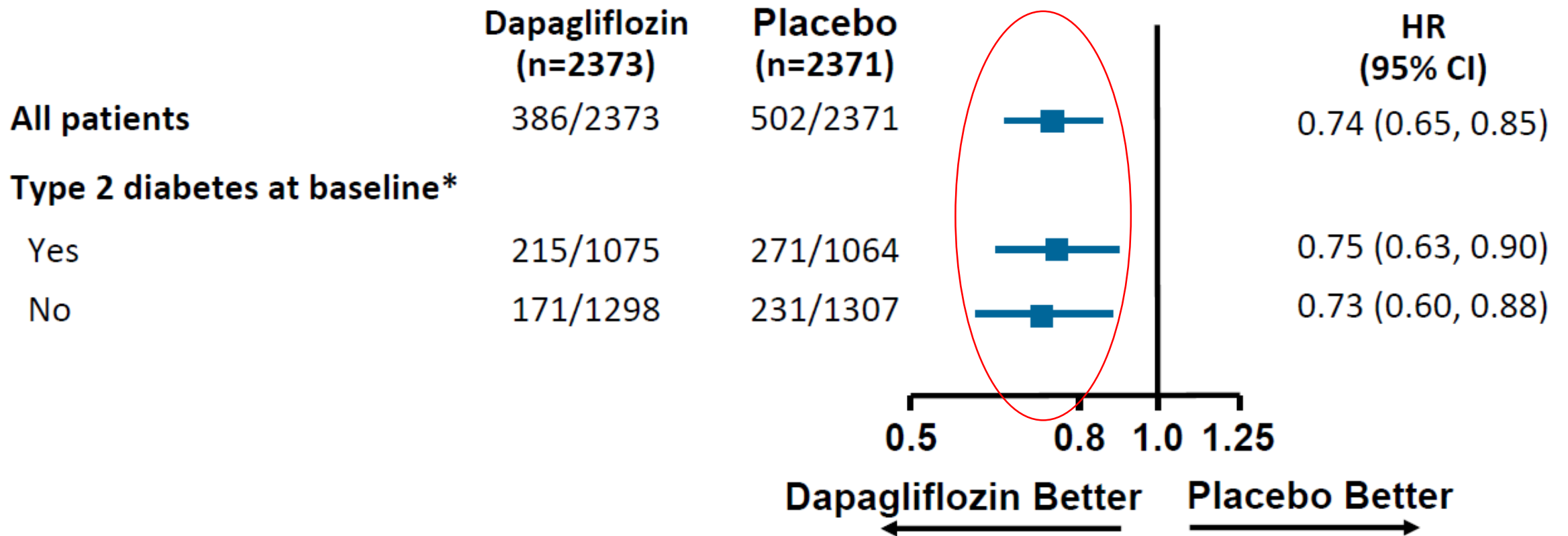
HR 0.82 (0.69, 0.98); $p=0.029$



2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232
2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234

No diabetes/diabetes subgroup: Primary endpoint

Kết quả ĐỒNG NHẤT trên cả 2 phân nhóm: CÓ hoặc KHÔNG CÓ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



*Defined as history of type 2 diabetes or HbA1c $\geq 6.5\%$ at both enrollment and randomization visits.

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

**Total Symptom Score (TSS):
Change from baseline to 8 months**

Treatment	Change
Dapagliflozin	+6.1 ± 18.6
Placebo	+3.3 ± 19.2

Difference
2.8 points (95% CI 1.6, 4.0)
 $p < 0.001^*$

Increase in score indicates an improvement

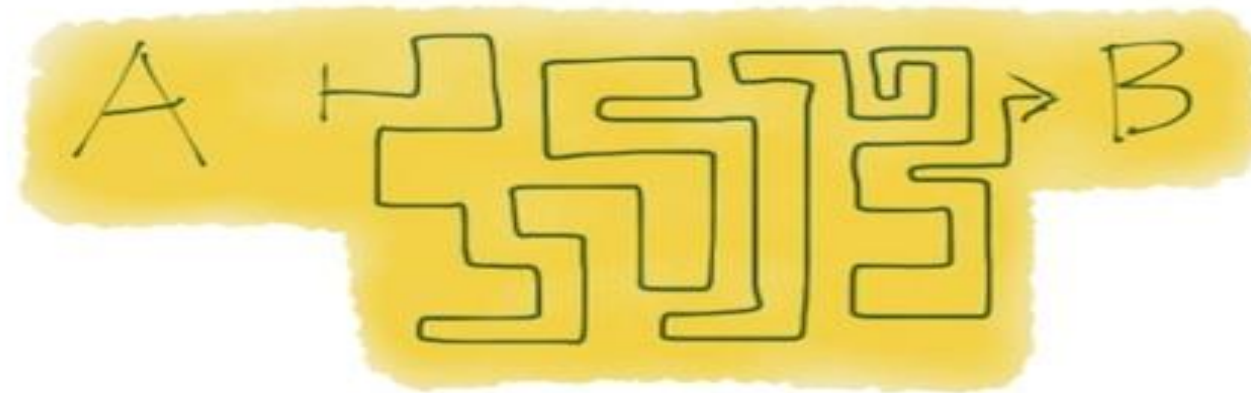
*Calculated from win ratio, incorporating death. Win ratio = 1.18 (CI 1.11, 1.26). Win ratio >1 indicates superiority of dapagliflozin over placebo

Các bệnh nhân trên thực tế khác trong nghiên cứu lâm sàng

Theory:



Practice:



Từ nghiên cứu tới thực hành lâm sàng?



ACC.18™

67th Annual Scientific Session & Expo

DON'T MISS
A BEAT

ORLANDO
MARCH 10 - 12
2018

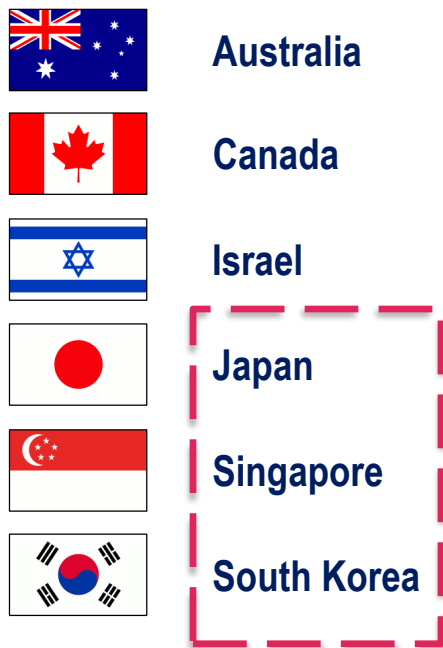


CVD-REAL²

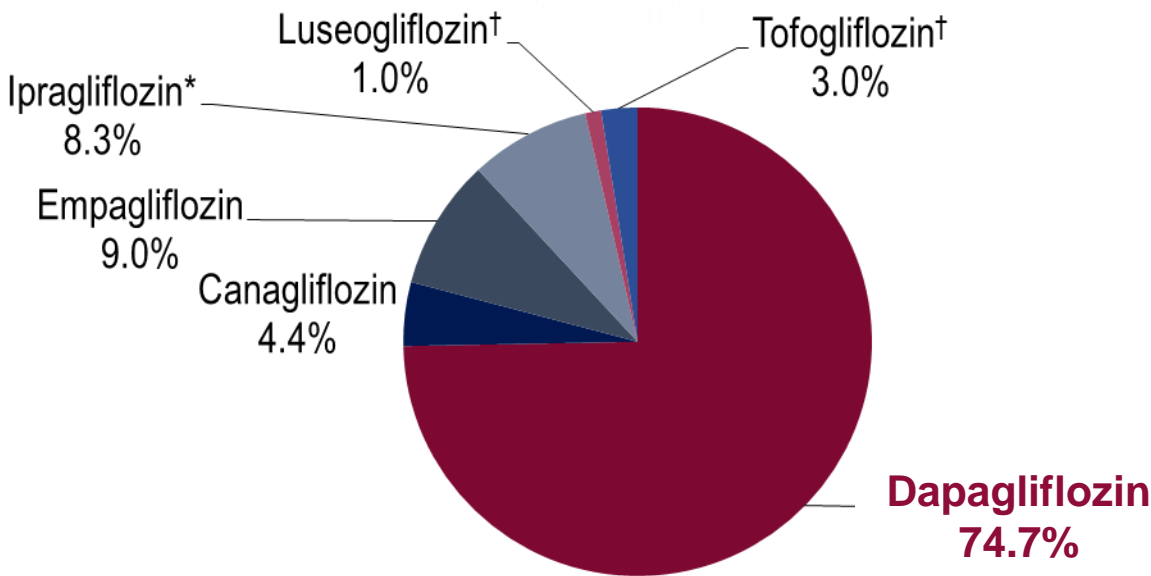
Lower Risk of Cardiovascular Events and Death Associated with Initiation of SGLT-2 Inhibitors versus Other Glucose Lowering Drugs - Real World Data Across Three Major World Regions with More Than 400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study

Mikhail Kosiborod¹, Carolyn Su Ping Lam², Shun Kohsaka³, Dae Jung Kim⁴, Avraham Karasik⁵, Jonathan Shaw⁶, Navdeep Tangri⁷, Su-Yen Goh⁸, Marcus Thuresson⁹, Hungta Chen¹⁰, Filip Surmont¹¹, Niklas Hammar^{12,13}, Peter Fenici¹⁴ on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Presented at the 67th Scientific Sessions of the American College of Cardiology meeting; March 10-12, 2018; Orlando, FL

Quốc gia & Tỷ lệ SGLT2i trong nghiên cứu

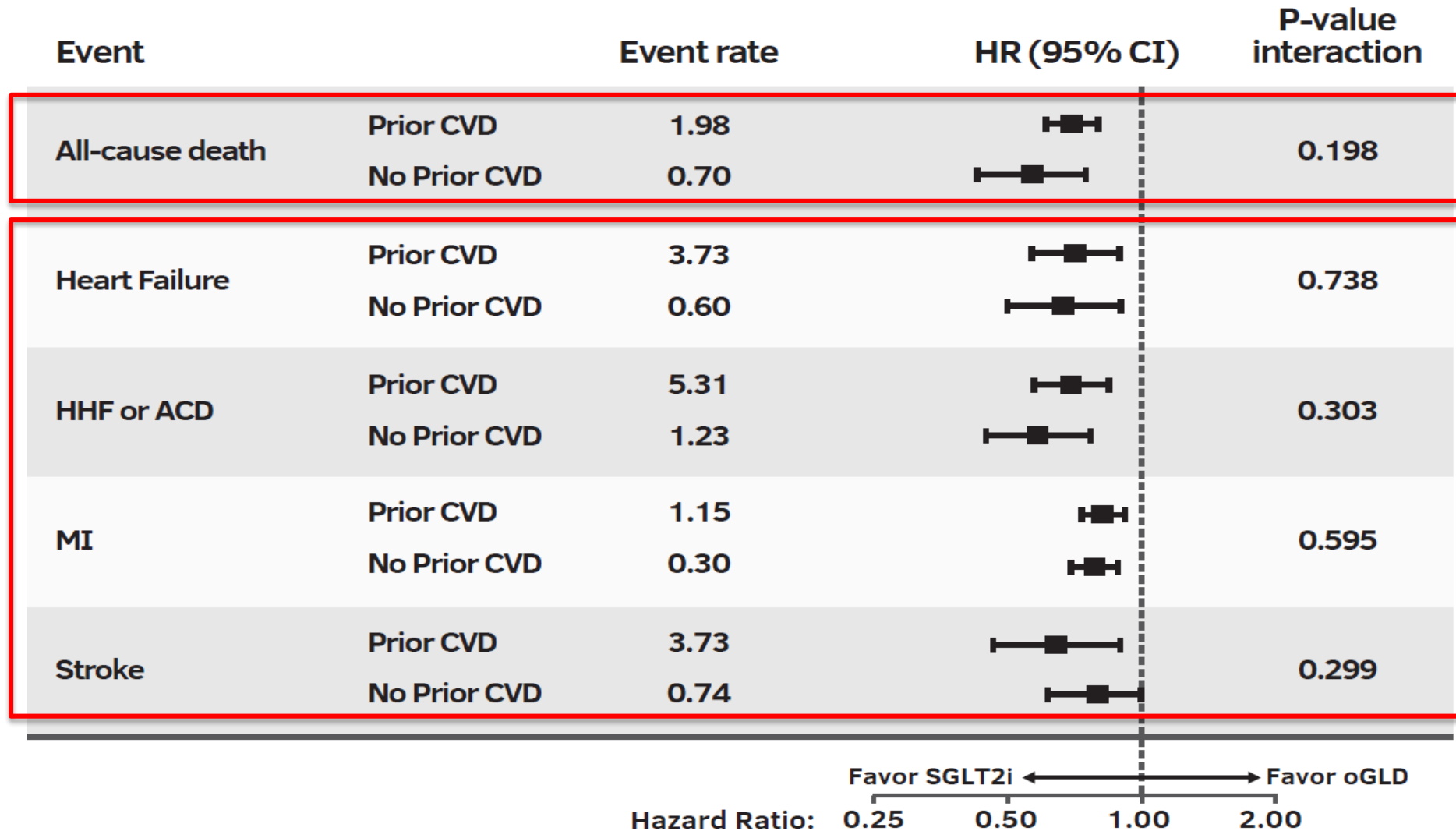


Trên phổ dân số
Châu Á



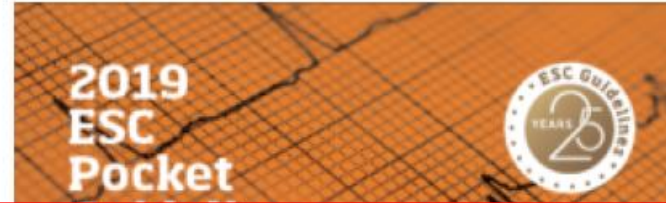
73% bệnh nhân
CHƯA CÓ tiền sử bệnh Tim mạch

Kết cục tương đồng giữa nhóm CÓ và KHÔNG CÓ tiền sử bệnh Tim mạch



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

developed in collaboration with EASD



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) **00**, 1–69
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

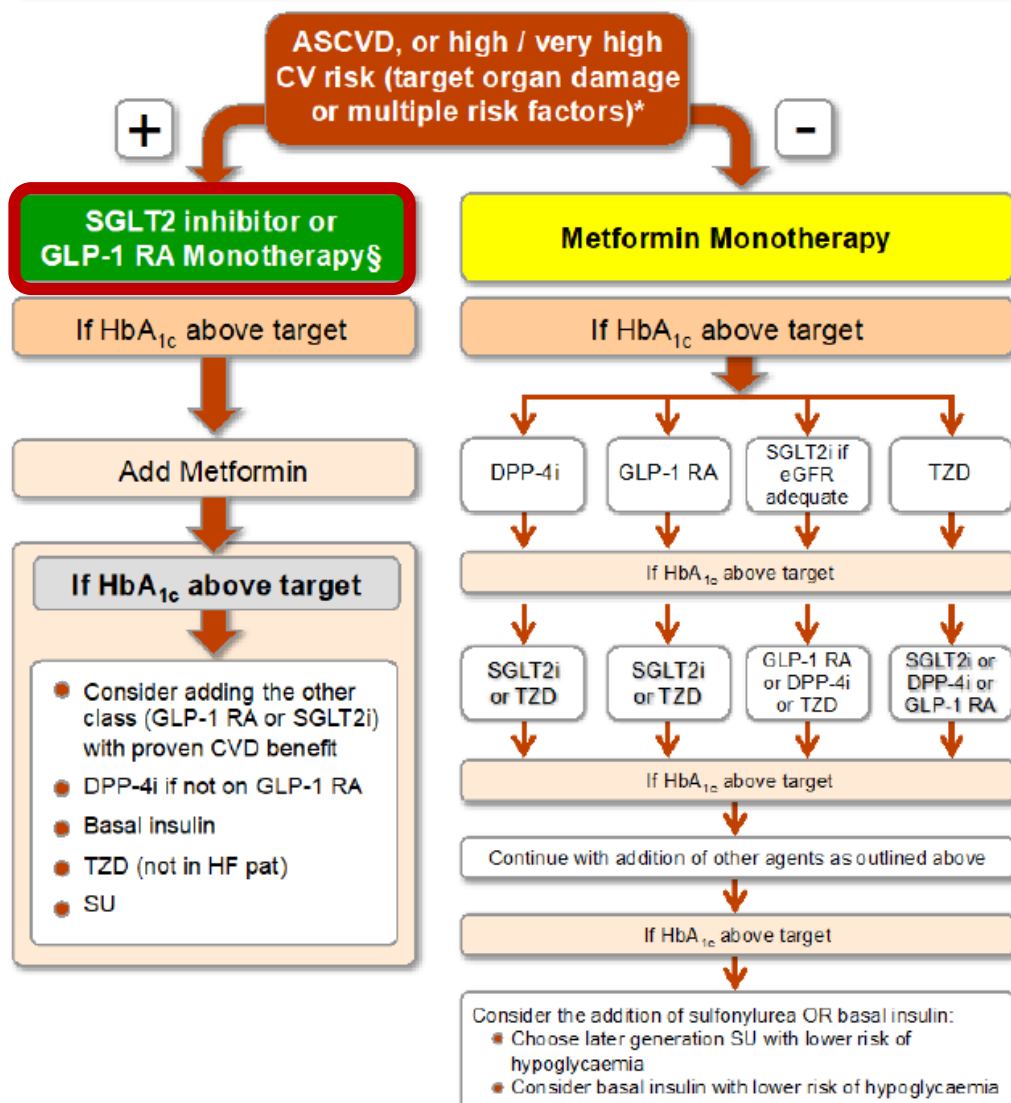
The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)



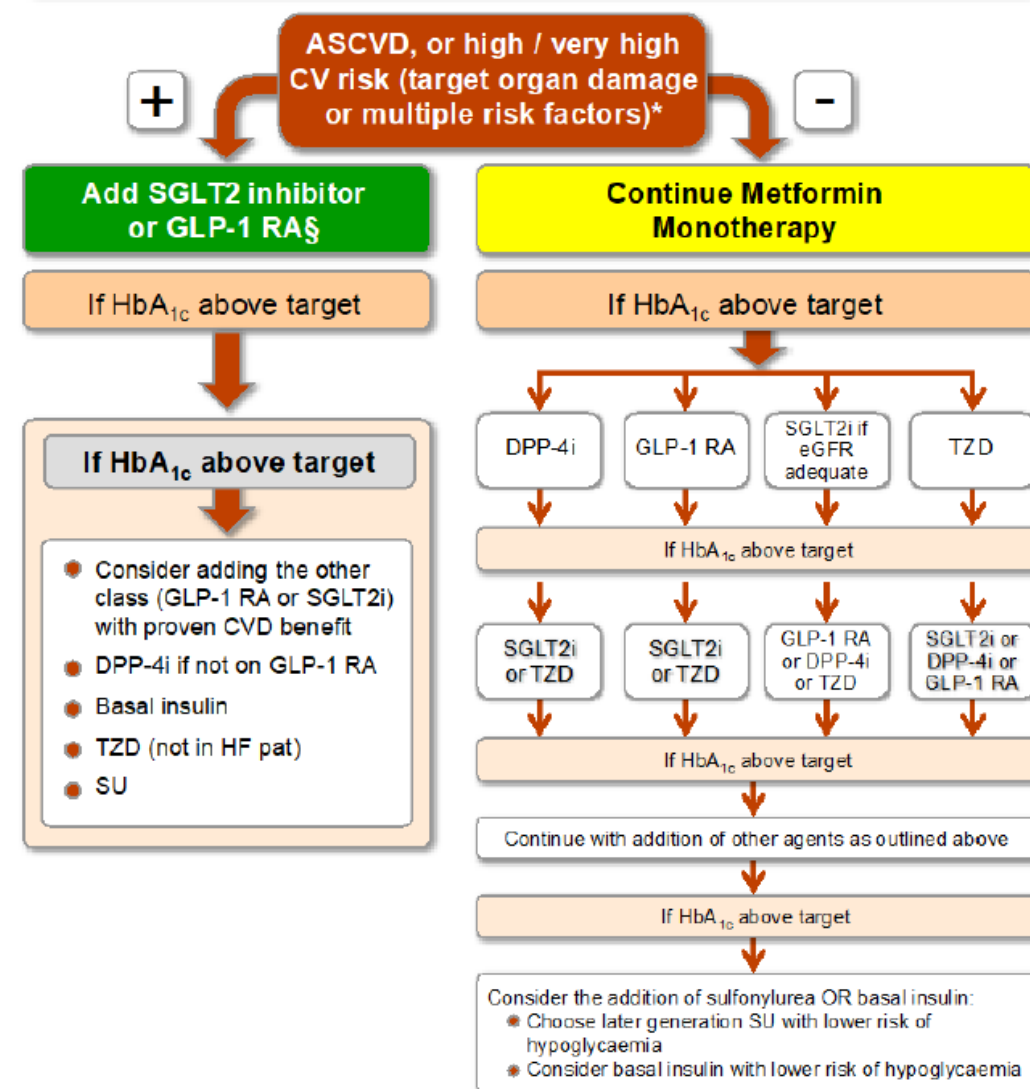
New treatment algorithms



Type 2 DM - Drug naïve patients



Type 2 DM – On metformin



Kết luận

- **Nhập viện do suy tim** là biến cố sớm, ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống và tiên lượng sống của bệnh nhân ĐTĐ Typ 2. **Điều trị ĐTĐ không còn là kiểm soát đường huyết** mà **cần bảo vệ bệnh nhân SỚM** khỏi các biến cố **TIM – MẠCH**
- **1 thuốc có hiệu quả phòng ngừa tiên phát sẽ đem lại lợi ích cho số lượng lớn bệnh nhân**
- Trong các thuốc đái tháo đường thì chỉ có **SGLT2i & GLP1a** là cho thấy **lợi ích trên bảo vệ Tim mạch** cho bệnh nhân.
- **DECLARE** có phổ dân số rộng nhất hiện nay đã **mở rộng hiệu quả của nhóm SGLT2i trong việc phòng ngừa sớm biến chứng Tim mạch.**
- Kết quả từ n/c **CVD REAL** một lần nữa gợi ý **lợi ích của SGLT2i** từ nghiên cứu đến **thực tiễn lâm sàng**