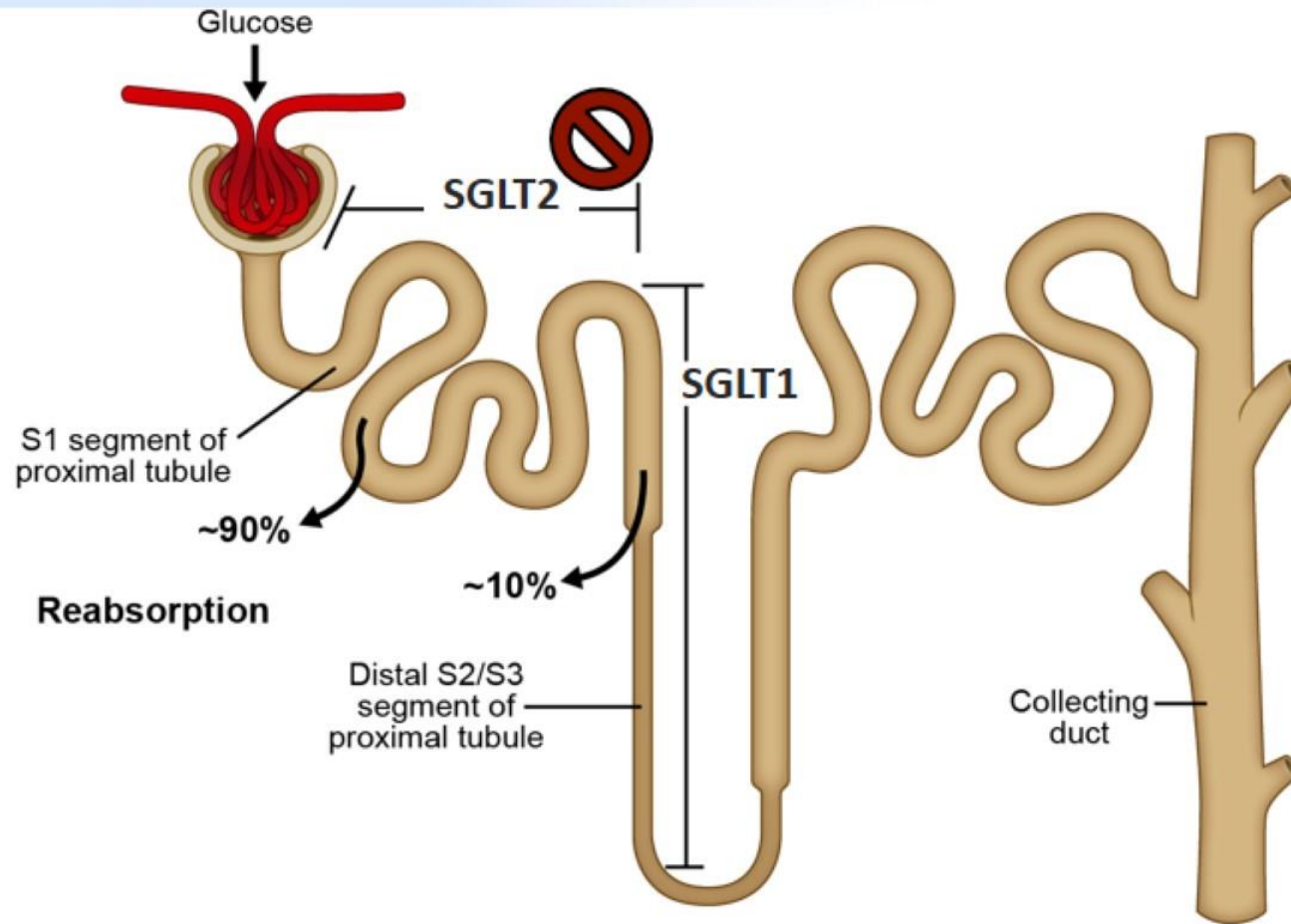


Triển vọng giảm biến cố tim - thận
cho bệnh nhân đái tháo đường tít 2:
Chứng cứ về phòng ngừa và thoái triển bệnh thận
với liệu pháp ức chế SGLT2

PGS TS Hồ Huỳnh Quang Trí
Viện Tim – Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

SGLT2 Inhibitors

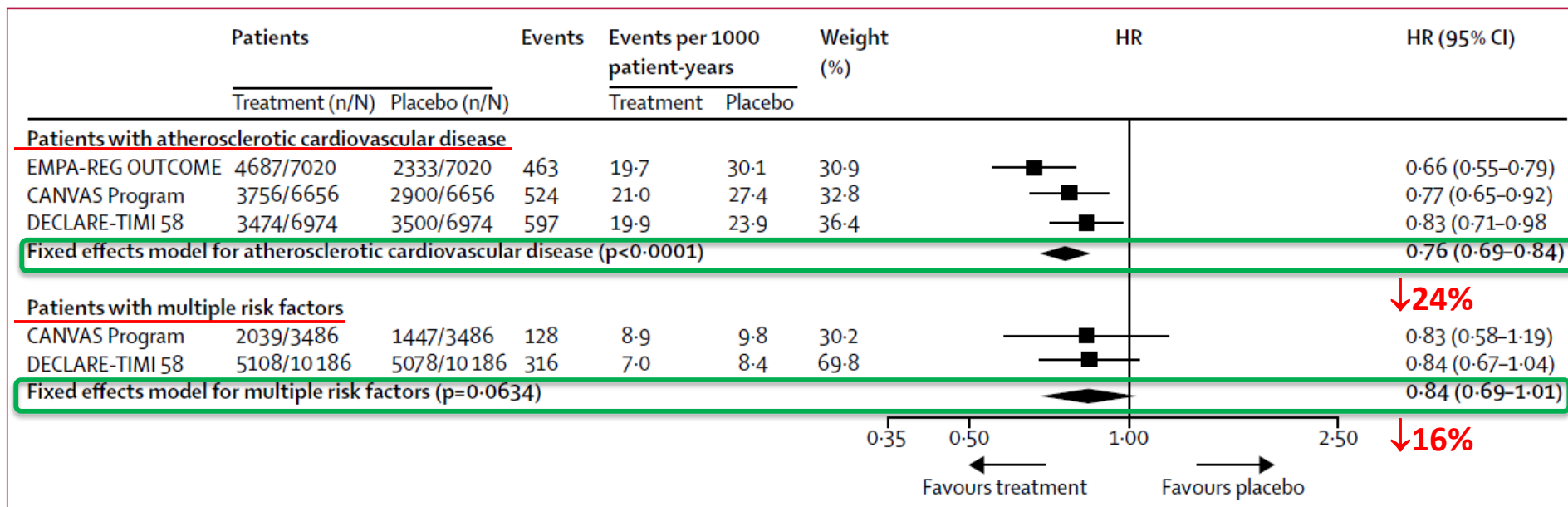
Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin



Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:F10-F18; Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl*. 2007;106:S27-S35; Han S, et al. *Diabetes*. 2008;57:1723-1729.

Phân tích gộp kết quả của 3 TNLS về thuốc ức chế SGLT2

Nhập viện vì suy tim /chết do nguyên nhân tim mạch

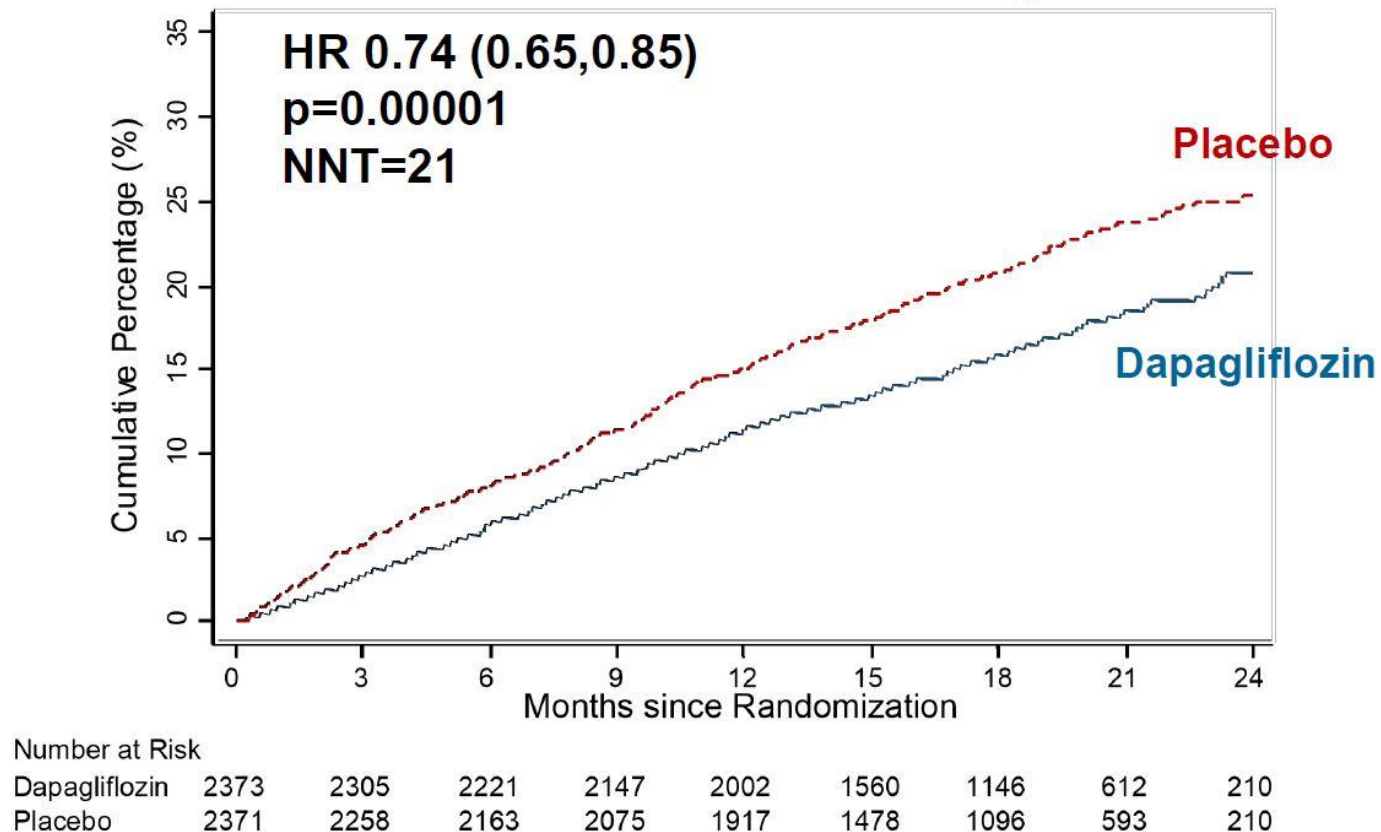


Nghiên cứu DAPA HF (ESC 2019)

4744 bệnh nhân suy tim NYHA II-IV, có LVEF $\leq 40\%$

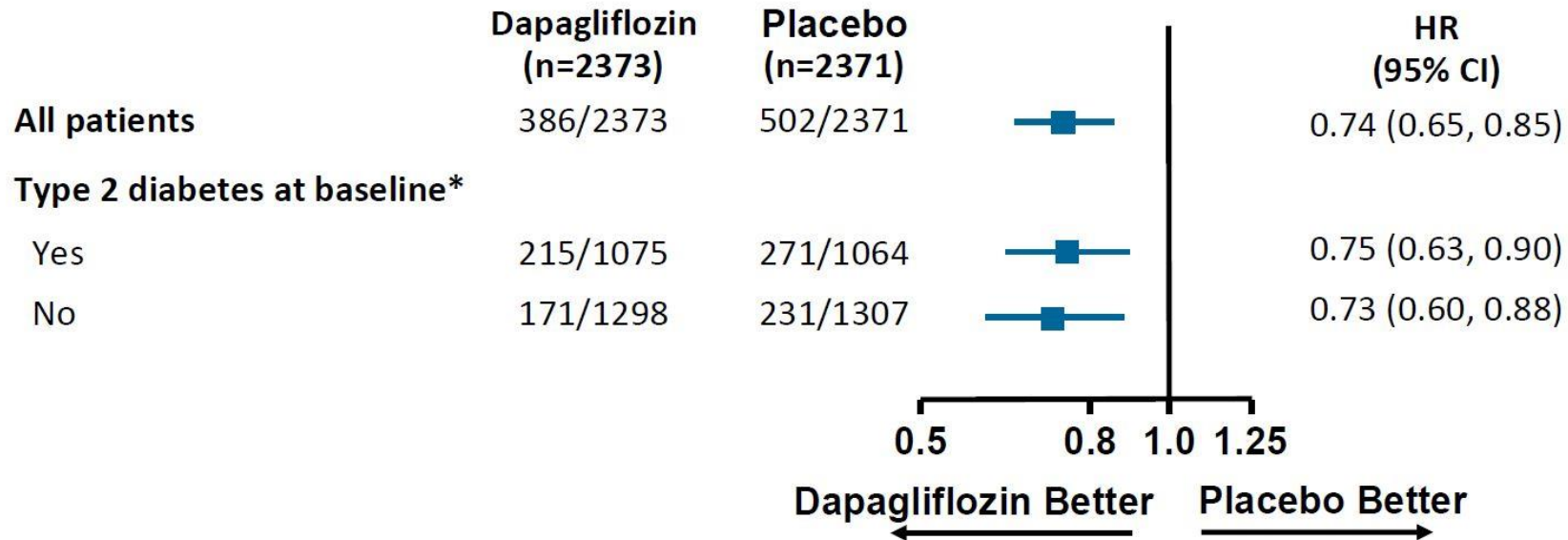
Primary composite outcome

CV Death/HF hospitalization/Urgent HF visit



Nghiên cứu DAPA HF (ESC 2019)

No diabetes/diabetes subgroup: Primary endpoint

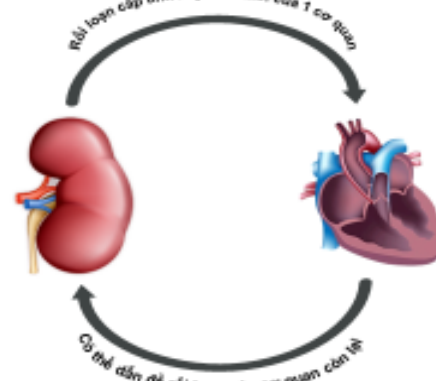


*Defined as history of type 2 diabetes or HbA1c $\geq 6.5\%$ at both enrollment and randomization visits.

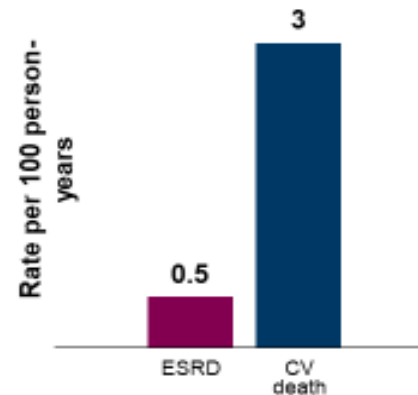
... còn trên thận thì sao?

Bệnh lý Tim – Thận có liên quan chặt chẽ với nhau

Hệ thống Tim-Thận có liên hệ chặt chẽ¹



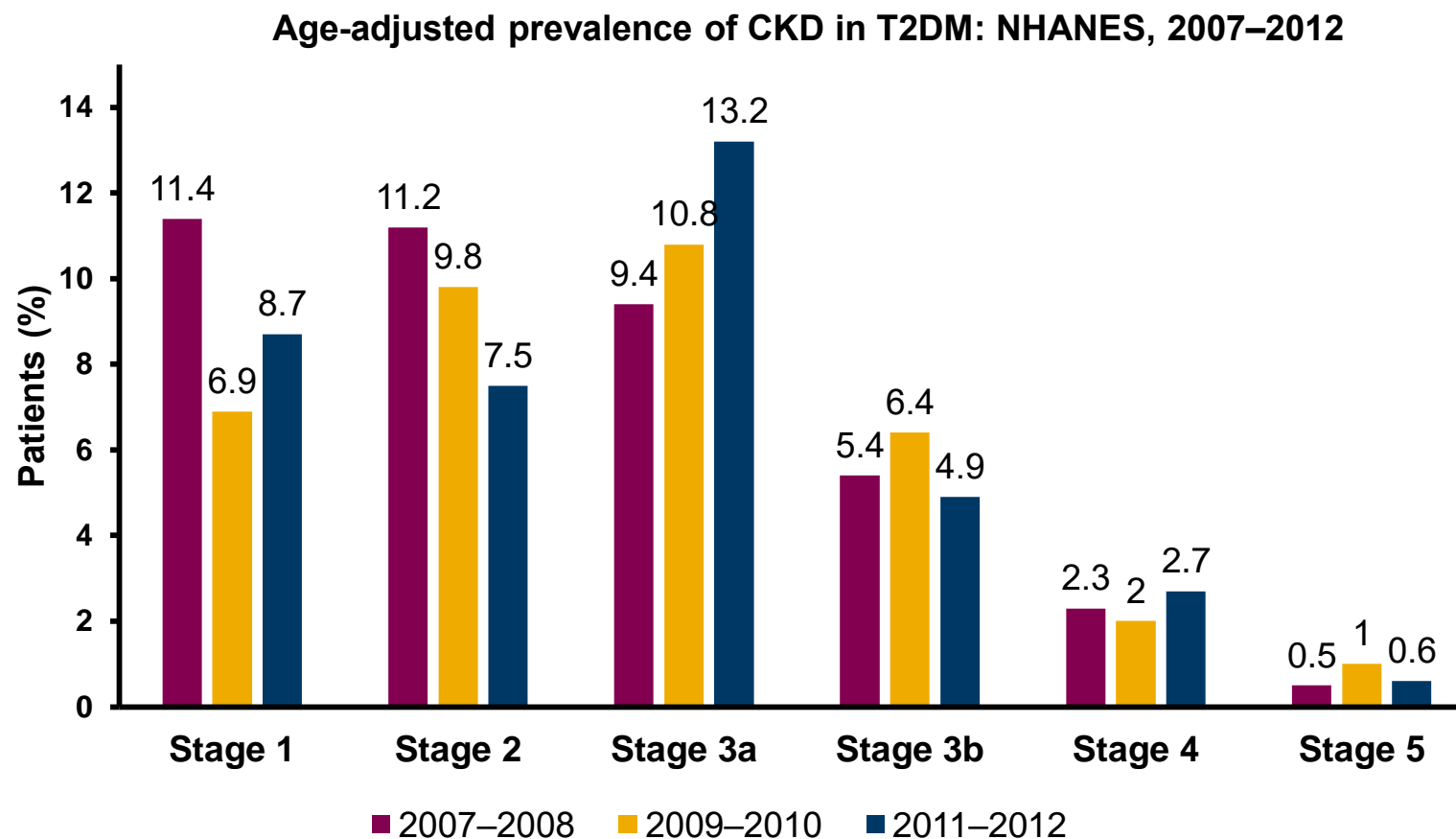
Các bệnh nhân suy thận thường tử vong vì bệnh lý
Tim mạch hơn là suy thận giai đoạn cuối²



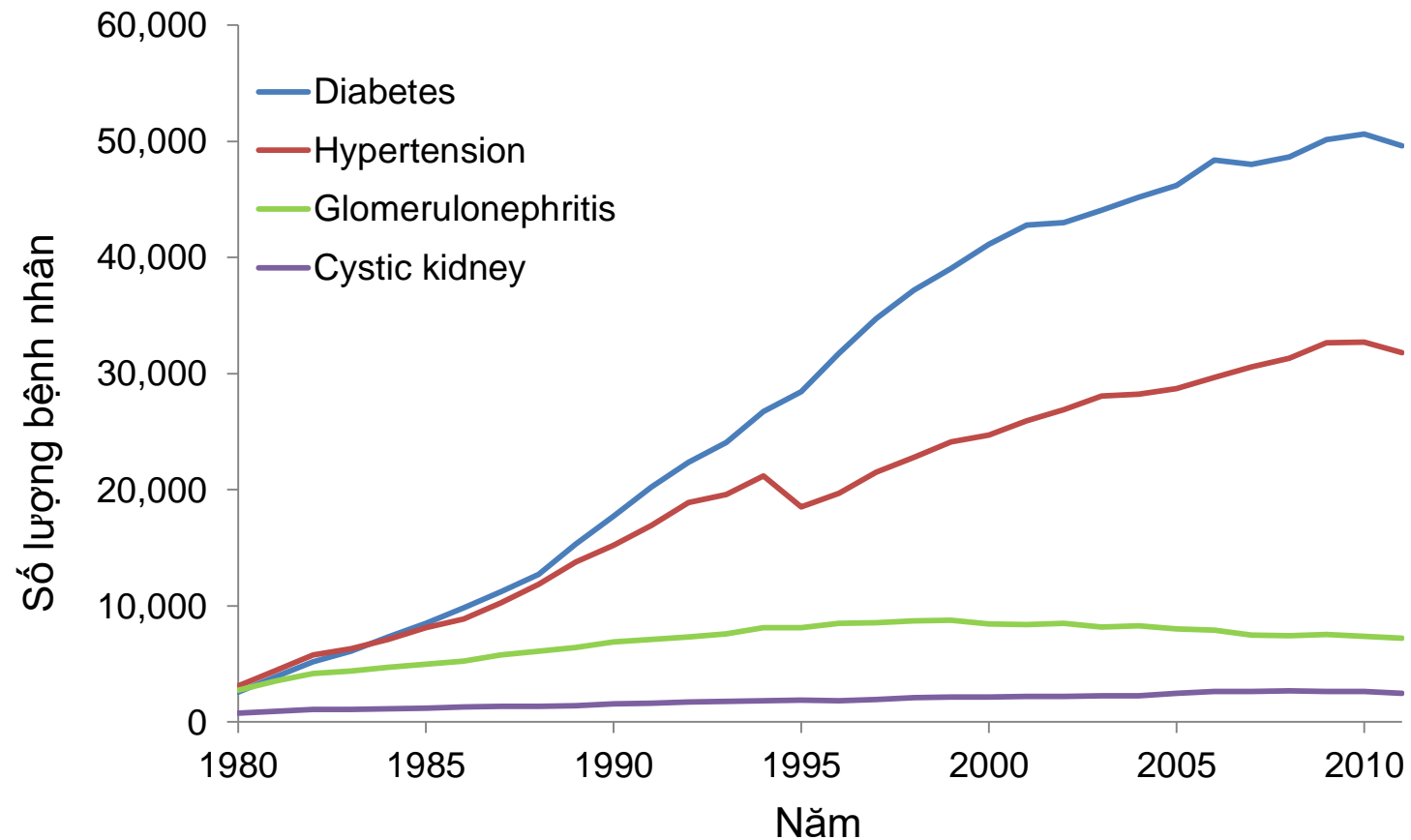
Kiểm soát nguy cơ bệnh lý Tim - Thận nên được đặt cùng nhau

CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; ESRD, end-stage renal disease
1. Ronco C, et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539; 2. Dalrymple L, et al. J Gen Intern Med 2011;26:379-385

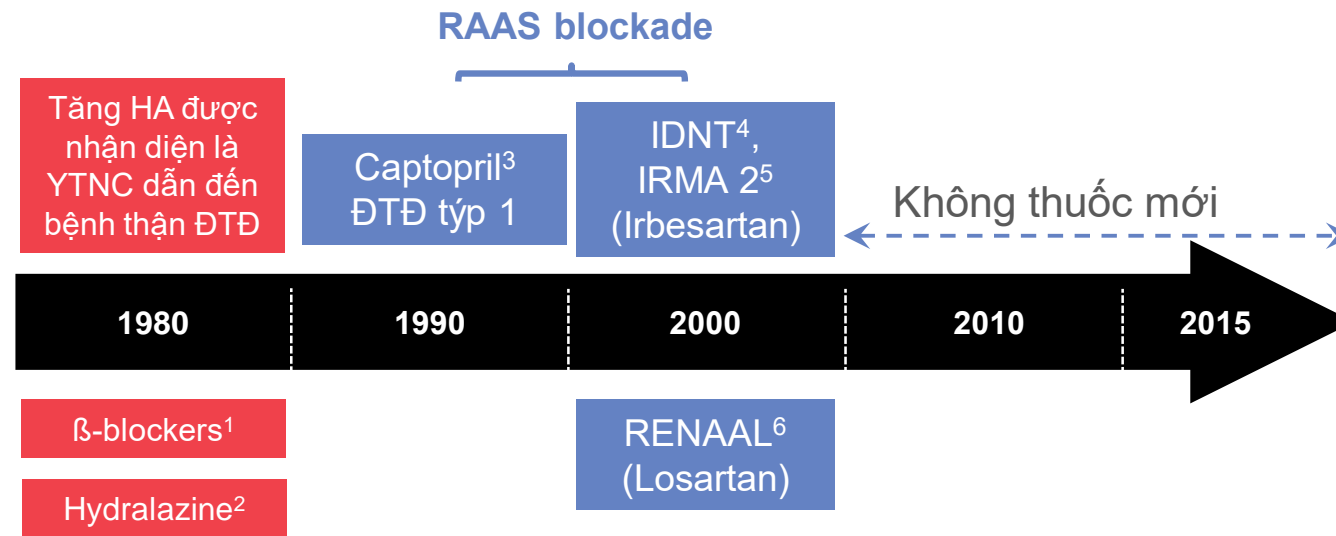
Gần 40% bệnh nhân đái tháo đường có bệnh thận mạn ở những giai đoạn khác nhau



Đái tháo đường: nguyên nhân hàng đầu dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối



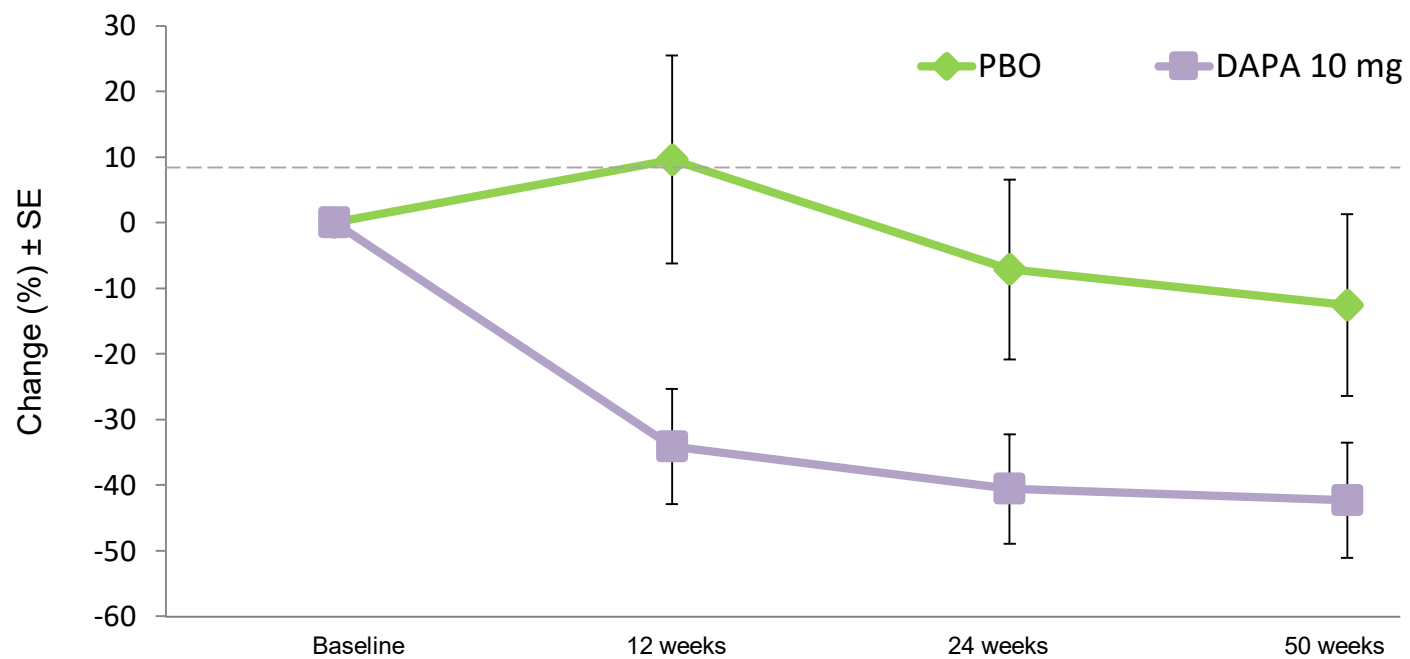
Kể từ 2000: Gần 20 năm không có thuốc mới bảo vệ thận ở bệnh nhân đái tháo đường



DKD, diabetic kidney disease; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes; IDNT, Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial; RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; RENAAL, Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan.

1. Mogensen CE et al. Br Med J (Clin Res Ed)1982;285:685; 2. Parving HH et al. Lancet 1983;1:1175
3. Lewis EJ et al. N Engl J Med 1993;329:1456; 4. Lewis EJ et al. N Engl J Med 2001;345:851; 5. Brenner BM et al. N Engl J Med 2001;345:861

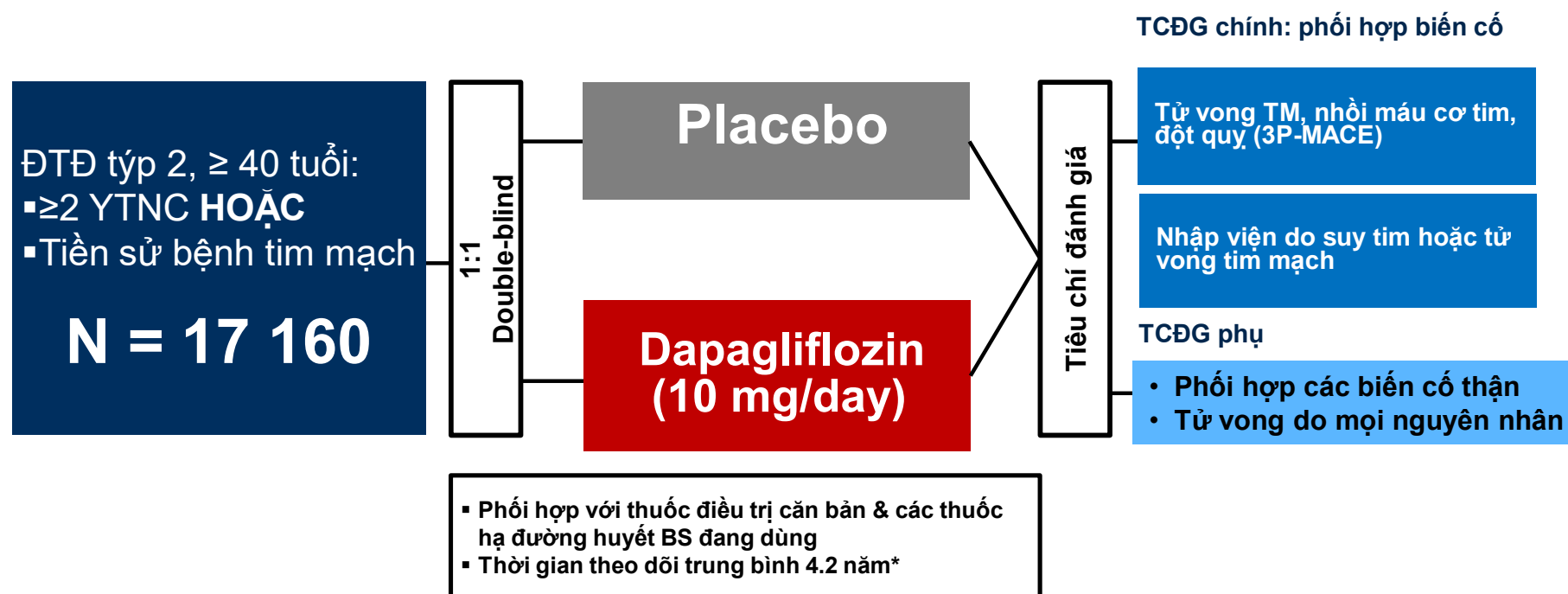
SGLT2i giúp giảm đạm niệu với hiệu quả được duy trì suốt thời gian điều trị



- Đạm niệu **giảm đáng kể ở tuần 12**
- Duy trì ổn định **đến 50 tuần**

Nghiên cứu DECLARE-TIMI 58

TNLS phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm



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

Baseline Characteristics

	Full Trial Cohort N = 17160
Age, yrs, Mean (SD)	64 (7)
Female Sex (%)	37
BMI, Mean (SD)	32 (6)
Duration of T2DM, yrs, Median (IQR)	11 (6, 16)
HbA1c (%), Mean (SD)	8.3 (1.2)
eGFR (CKD-EPI), Mean (SD)	85 (16)
Region (%): North America	32
Europe	44
Latin America	11
Asia Pacific	13
Established CV Disease (%)	41
History of Heart Failure (%)	10

P=NS for all between treatment arm comparisons

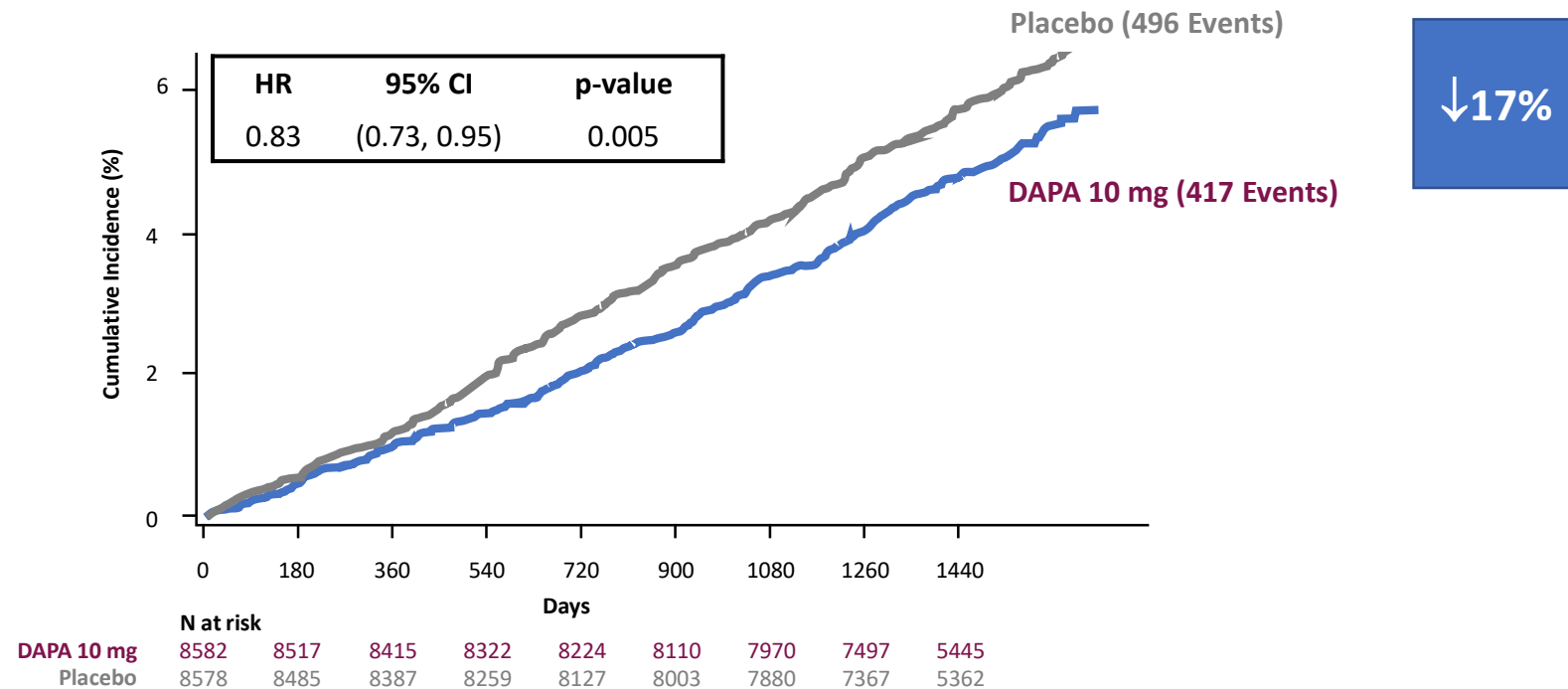
Baseline Characteristics: Medication Use



	Full Trial Cohort N = 17160
Glucose lowering therapies (%)	
Metformin	82
Insulin	41
Sulfonylurea	43
DPP4i	17
GLP-1 RA	4
Cardiovascular therapies (%)	
Antiplatelet	61
ACEI/ARB	81
Beta-blocker	53
Statin or Ezetimibe	75

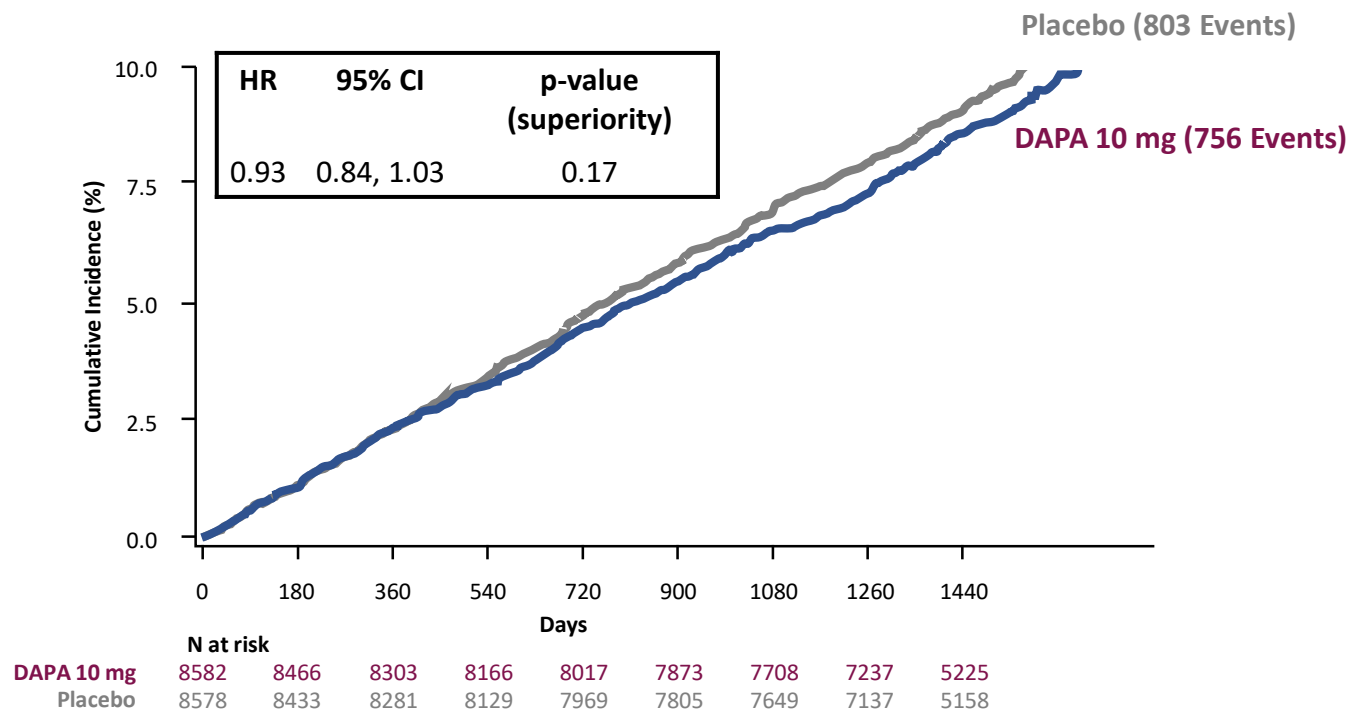
P=NS for all between treatment arm comparisons

TCĐG chính về hiệu quả: Nhập viện vì suy tim hoặc chết do nguyên nhân tim mạch



N at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.
CV, cardiovascular; DAPA, dapagliflozin; hHF, hospitalization for heart failure.
Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

TCĐG chính về hiệu quả: 3P-MACE



N at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

DAPA, dapgliflozin; MACE, major adverse cardiovascular events.

Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

DECLARE: Biến cố thận

Outcome	DAPA 10 mg (N=8582)	Placebo (N=8578)	Hazard ratio (95% CI)	
Renal composites, %				
≥40% decrease in eGFR to <60 mL/min/1.73 m ² , ESRD, or death from renal or cardiovascular cause , % ^a	4.3	5.6	0.76 (0.67,0.87)	↓24%
≥40% decrease in eGFR to <60 mL/min/1.73 m ² , ESRD, or death from renal cause , % ^b	1.5	2.8	0.53 (0.43, 0.66)	↓47%

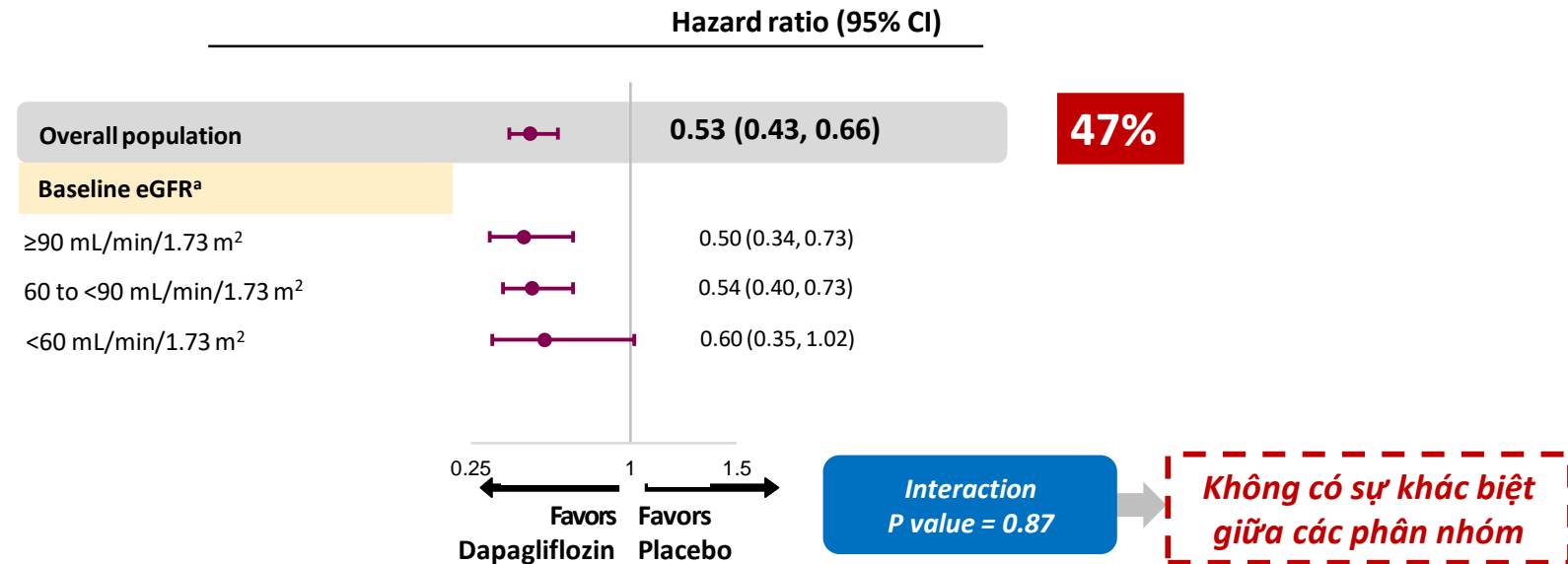
^aSecondary renal composite outcome; ^bPrespecified additional renal composite outcome.

DAPA, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease.

Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

Hiệu quả bảo vệ thận đồng nhất đối với mọi mức lọc cầu thận

Phối hợp biến cố thận: eGFR giảm $\geq 40\%$ xuống < 60 mL/min/1.73 m²,
mắc bệnh thận giai đoạn cuối hoặc chết do bệnh thận



^aCalculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ^bSecondary outcome; ^cPrespecified additional renal composite outcome.
CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease.
Wiviott SD et al. Article and supplementary appendix online ahead of print. *N Engl J Med*. 2018.

Key Safety Events

	Dapagliflozin (%)	Placebo (%)	Between Group Comparison
Treatment emergent SAE	34.1	36.2	P<0.001
Treatment emergent AE leading to drug D/C	8.1	6.9	P=0.01
Major Hypoglycemia	0.7	1.0	P=0.02
Diabetic Ketoacidosis* (DKA)	0.3	0.1	P=0.02
Amputation	1.4	1.3	NS
Fracture	5.3	5.1	NS
Acute Kidney Injury	1.5	2.0	P=0.002
Symptoms of volume depletion	2.5	2.4	NS
Genital infection (SAE, DAE)	0.9	0.1	P<0.001
Urinary tract infection (SAE, DAE)	1.5	1.6	NS
Fournier's Gangrene	0.01	0.08	NS
Cancer of Bladder*	0.3	0.5	P=0.02

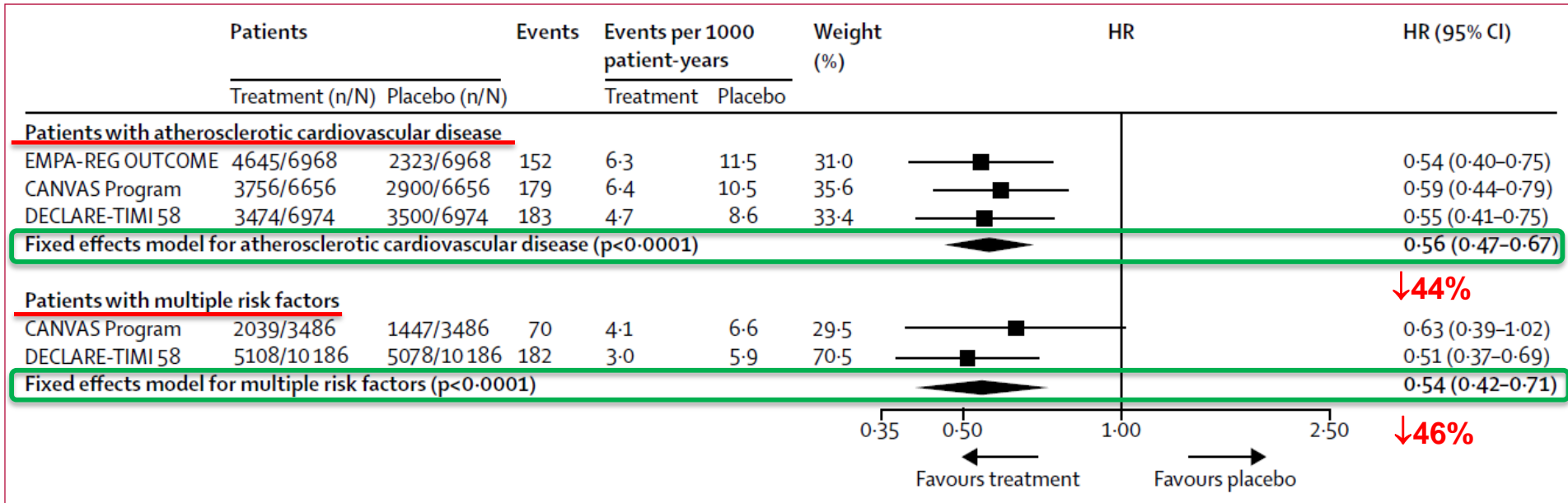
Tóm tắt kết quả DECLARE-TIMI 58

Ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch hoặc bệnh tim mạch, dapagliflozin:

- ngăn ngừa nhập viện vì suy tim/chết do nguyên nhân tim mạch
- an toàn xét về ảnh hưởng trên 3P-MACE
- bảo vệ thận
- an toàn và được dung nạp tốt.

Phân tích gộp kết quả của 3 TNLS về thuốc ức chế SGLT2

Phối hợp các biến cố thận



DECLARE: Improvement of Albuminuria Category from Baseline

Endpoints/	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	Cox p-value
	n/N (%)	KM Event Rate	n/N (%)	KM Event Rate		
Improvement from baseline						
Micro to Normo	774/2017 (38.4)	38.90%	576/2013 (28.6)	29.0%	1.46 (1.31, 1.62)	<0.0001
Macro to Normo/Micro	282/594 (47.5)	48.10%	175/575 (30.4)	31.7%	1.82 (1.51, 2.2)	<0.0001
Macro to Normo/Micro or Micro to Normo	1056/2611 (40.4)	41.00%	751/2588 (29.0)	29.5%	1.54 (1.4, 1.69)	<0.0001
Micro/Macro to Normo	809/2611 (31.0)	31.50%	604/2588 (23.3)	23.6%	1.41 (1.27, 1.56)	<0.0001

0.0 1.0 2.0 3.0

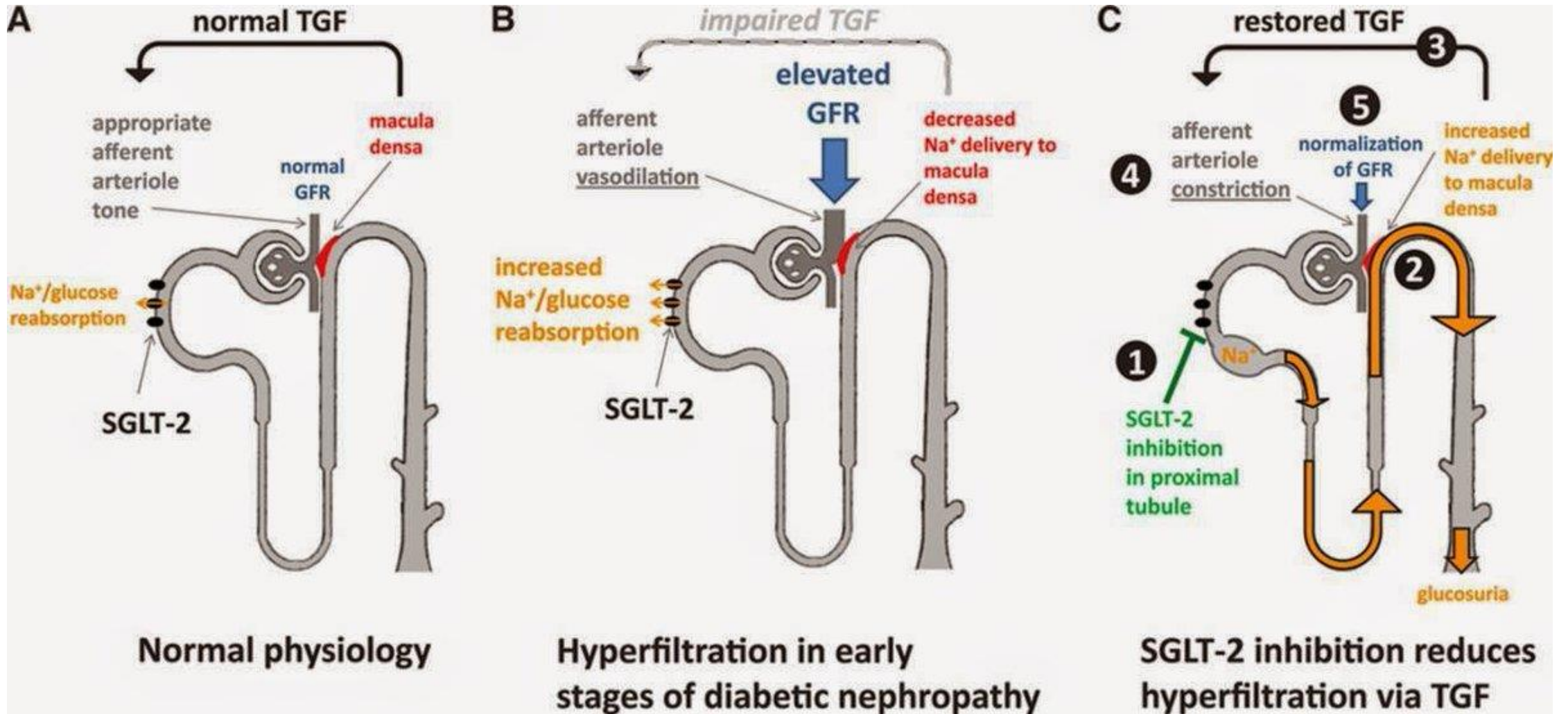
Favors Placebo Favors DAPA

Definitions of Albuminuria Categories	
Macroalbuminuria	UACR \geq 300 mg/g
Microalbuminuria	UACR \geq 30 to <300 mg/g
Normoalbuminuria	UACR <30 mg/g

DAPA = dapagliflozin; KM = Kaplan-Meier; Macro = macroalbuminuria; Micro = microalbuminuria; ; Normo = normoalbuminuria; UACR = urine albumin-to-creatinine ratio.

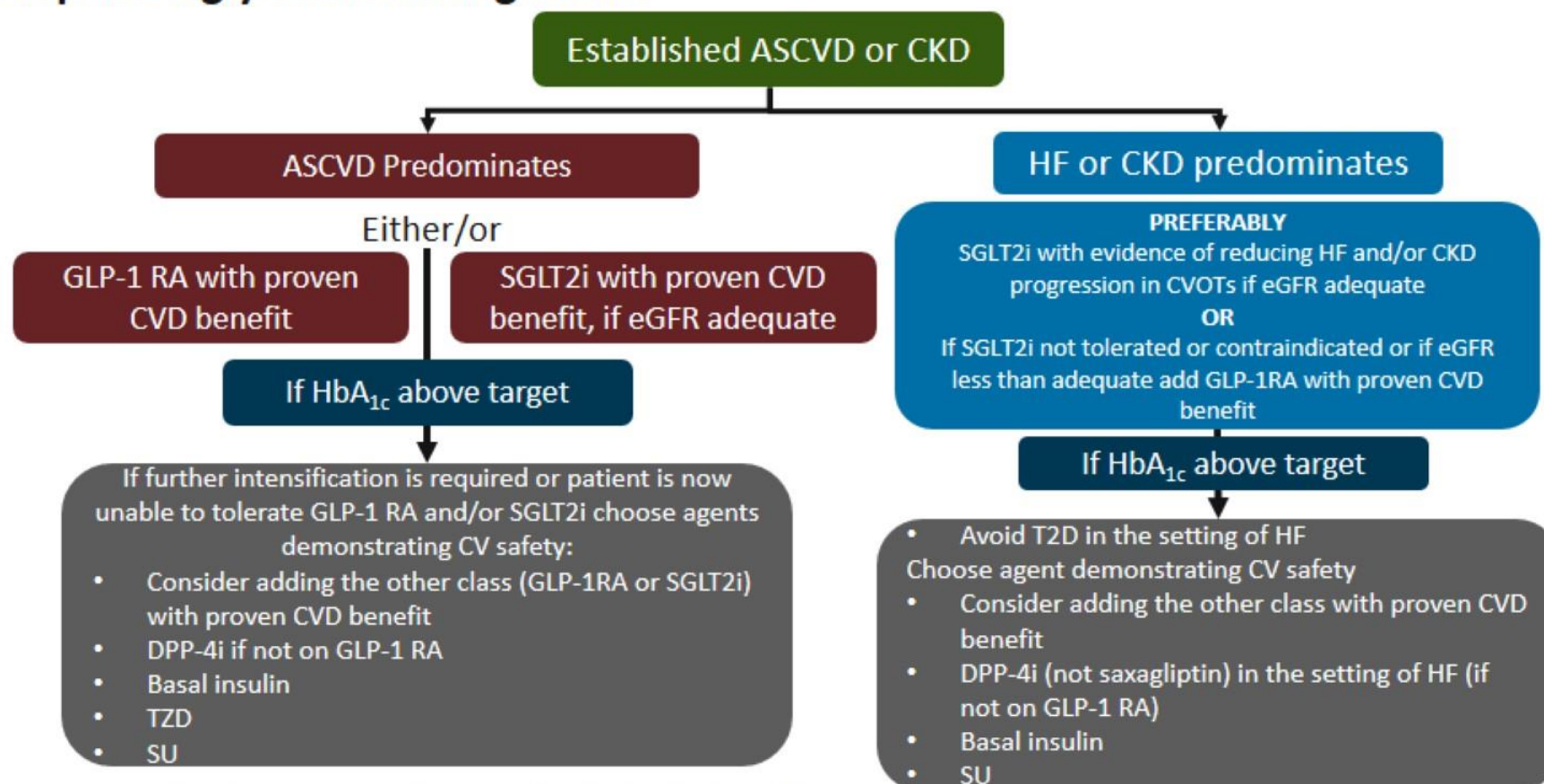
Raz I et al. Presented at: ADA 79th Scientific Sessions; June 7-11, 2019; San Francisco, CA 244-OR.

Cơ chế bảo vệ thận của thuốc ức chế SGLT2



Pharmacologic Therapy for T2DM: ADA/EASD 2018 Recommendations

Among patients with T2DM who have established ASCVD, SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists with proven cardiovascular benefit are recommended as part of glycemic management



Khuyến cáo ESC 2019 trên bệnh thận đái tháo đường

Ưu tiên SGLT2i để giảm biến cố thận

Recommendations for the prevention and management of chronic kidney disease in patients with diabetes		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that patients with DM are screened annually for CKD. The annual measurement of eGFR and urine albumin-to-creatinine ratio. ⁵⁴³	I	A
Tight glucose control (HbA1c <7% or <53 mmol/mol) is recommended to decrease microvascular complications in patients with DM.	I	A
It is recommended that patients with DM and CKD are treated in an individualized manner, targeting a SBP to 130 mmHg and <130 mmHg if tolerated, but not <120 mmHg. In older people (aged >65 years) the SBP goal is to a range of 130–139 mmHg. ^{155,159,181–183}	I	A
<p>Điều trị với ức chế SGLT2 (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) giúp phòng ngừa và thoái triển bệnh thận và được khuyến cáo nếu eGFR từ 30 đến <90 ml/min/1.73m²)^{306,311,313,496}</p>		
<p>A RAAS blocker (ACEI or ARB) is recommended for the treatment of hypertension in patients with DM, particularly in the presence of proteinuria, microalbuminuria, or LVH.^{167–170}</p>		
<p>ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = haemoglobin A1c; LVH = left ventricular hypertrophy; RAAS = renin–angiotensin–aldosterone system; SBP = systolic blood pressure; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2.</p>		
<p>^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence.</p>		

Dapagliflozin chỉ được chỉ định để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân trên 18 tuổi mắc ĐTD typ 2, có mức lọc cầu thận ước tính lớn hơn 45 ml/phút/1.73 m².
Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa tại Việt Nam

KẾT LUẬN

- Trong nhiều thập kỷ, việc phòng ngừa các biến cố tim-thận ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 dựa vào những thuốc không phải thuốc hạ đường huyết (statin, ỨCMC/chẹn thụ thể AT).
- Hiện y giới đã có trong tay nhóm thuốc ức chế SGLT2 vừa giúp kiểm soát đường huyết vừa phòng ngừa hữu hiệu các biến cố tim-thận ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2.