

**PHÂN TÍCH THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU DECLARE – TIMI 58:
NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG TRÊN BIẾN CỐ TIM MẠCH
CỦA DAPAGLIFLOZIN**

*Lược dịch và hiệu đính: Nguyễn Quang Bửu
Bệnh viện Bạch Mai*

TÓM TẮT

SGLT2i là một nhóm thuốc mới trong điều trị đái tháo đường típ 2 bằng cách tăng thải đường qua nước tiểu thông qua ức chế quá trình tái hấp thu đường tại thận. Bên cạnh việc giúp kiểm soát đường huyết còn có tác dụng lợi niệu thẩm thấu do tăng thải glucose, giảm cân và hạ huyết áp. Các nghiên cứu với các SGLT2i cho thấy tác dụng làm giảm biến cố tim mạch, bao gồm tử vong tim mạch, nhập viện do suy tim và các biến cố thiếu máu cơ tim trên bệnh nhân mắc bệnh tim mạch do xơ vữa. DECLARE-TIMI 58 là một nghiên cứu lâm sàng pha 3b, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, nhằm mục đích đánh giá tính an toàn tim mạch và hiệu quả của dapagliflozin trên 17.160 bệnh nhân mắc ĐTĐ típ 2 và có tiền sử bệnh tim mạch do xơ vữa (n=6.971) hoặc có đa yếu tố nguy cơ tim mạch (n=10.189). Nghiên cứu DECLARE-TIMI 58 nhằm kiểm chứng giả thuyết dapagliflozin an toàn và có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch. Đây là nghiên cứu lớn nhất để trả lời câu hỏi này với việc điều trị một thuốc SGLT2i trên cả hai đối tượng bệnh nhân đái tháo đường có và không có tiền sử bệnh tim mạch với đa yếu tố nguy cơ. **Bối cảnh:** Dapagliflozin là một thuốc ức chế kênh đồng vận chuyên Natri-Glucose 2 (SGLT2i) có tác dụng làm giảm đường máu trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 (ĐTĐ típ 2) bằng cách tăng thải đường qua nước tiểu thông qua ức chế quá trình tái hấp thu đường tại thận. Bên cạnh việc giúp kiểm soát đường huyết của bệnh nhân, điều trị với dapagliflozin còn có tác dụng lợi niệu thẩm thấu do tăng thải glucose, giảm cân và hạ huyết áp. Các nghiên cứu với các SGLT2i khác đã cho thấy tác dụng làm giảm biến cố

tim mạch, bao gồm tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim và các biến cố thiếu máu cơ tim trên bệnh nhân mắc bệnh tim mạch do xơ vữa. **Phương pháp và thiết kế nghiên cứu:** DECLARE-TIMI 58 là một nghiên cứu lâm sàng pha 3b, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, nhằm mục đích đánh giá tính an toàn tim mạch và hiệu quả của dapagliflozin trên 17.160 bệnh nhân mắc ĐTĐ típ 2 và có tiền sử bệnh tim mạch do xơ vữa (n=6.971) hoặc có đa yếu tố nguy cơ tim mạch (n=10.189). Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 vào nhóm dapagliflozin 10mg hoặc giả dược. Tiêu chí chính đánh giá an toàn là thời gian xuất hiện biến cố gộp đầu tiên bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim (NMCT), hoặc đột quy (biến cố tim mạch chính – MACE). Đồng tiêu chí chính về hiệu quả là tiêu chí gộp (1) bao gồm tử vong tim mạch, NMCT, hoặc đột quy và tiêu chí gộp (2) bao gồm tử vong tim mạch hoặc nhập viện do suy tim. DECLARE là nghiên cứu dựa trên số lượng biến cố, sẽ chỉ kết thúc khi có ít nhất 1390 đối tượng nghiên cứu xuất hiện biến cố MACE, cung cấp độ mạnh > 99% để kiểm chứng tiêu chí chính về tính an toàn tim mạch của dapagliflozin, thông qua việc phủ định giả thuyết đảo (với cận trên của độ tin cậy > 1.3 cho tiêu chí chính MACE), và độ mạnh 85% để có thể phát hiện giảm 15% nguy cơ tương đối xảy ra biến cố MACE và dự kiến độ mạnh 87% để phát hiện giảm 20% biến cố gộp tử vong tim mạch hoặc nhập viện do suy tim đối với chỉ số alpha một bên là 0,0231. **Kết luận:** Nghiên cứu DECLARE-TIMI 58 nhằm kiểm chứng giả thuyết dapagliflozin an toàn (không làm tăng) và có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch chính. DECLARE-TIMI 58 là nghiên cứu lớn nhất để trả lời câu hỏi này với

việc điều trị một thuốc SGLT2i trên cả hai đối tượng bệnh nhân đái tháo đường có và không có tiền sử bệnh tim mạch với đa yếu tố nguy cơ.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Bảy

Ngày nhận bài: 01/10/2018

Ngày phản biện khoa học: 10/10/2018

Ngày duyệt bài: 15/10/2018

BỐI CẢNH

Bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ cao bệnh lý tim mạch (CV) trong đó có suy tim, và trong số các bệnh nhân suy tim, các bệnh nhân mắc kèm đái tháo đường có nguy cơ cao hơn bị mắc biến cố thiếu máu cấp và tử vong¹. Các công trình nghiên cứu hàng chục năm qua đã chỉ ra rằng việc hạ đường huyết trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 giúp một phần bệnh nhân cải thiện các biến chứng mạch máu nhỏ, nhưng chưa làm rõ được mối liên quan giữa việc làm giảm đường huyết và các biến chứng mạch máu lớn như NMCT và đột quy^{2,3}. Các bằng chứng hiện tại chỉ ra rằng chính cơ chế hạ đường huyết (hay nói khác hơn là lựa chọn điều trị) còn quan trọng hơn mức hạ đường huyết khi tác động đến kết cục tim mạch. Năm 2008, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra một hướng dẫn với các thuốc GLAs: trong nghiên cứu lâm sàng cần báo cáo một số lượng nhất định các biến cố tim mạch để loại trừ nguy cơ an toàn tim mạch với sự chính xác về thống kê theo quy định⁵.

Hướng dẫn này đã làm tăng đáng kể số lượng và quy mô các nghiên cứu về kết cục tim mạch của các thuốc GLAs. Ví dụ như, 3 nghiên cứu lâm sàng lớn của các thuốc ức chế DPP4 đã được tiến hành và công bố kết quả, đánh giá hơn 35,000 bệnh nhân có tiền sử hoặc có nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa⁶⁻⁸, chứng minh không có sự tăng hoặc giảm các biến cố tim mạch do thiếu máu⁹.

Dapagliflozin có tác dụng ức chế chọn lọc cao và có hồi phục kênh dòng vận chuyển SGLT2. Kênh SGLT2 nằm khu trú tại ống lượn gần của thận, tái hấp thu hầu hết đường

được lọc qua tiểu cầu thận hàng ngày¹². Sự ức chế tái hấp thu đường tại thận là nguồn gốc của tác dụng kiểm soát đường huyết trực tiếp không phụ thuộc insulin, giúp hạ đường huyết và cải thiện HbA1c¹³.

Bên cạnh tác dụng hạ đường huyết, Dapagliflozin còn có tác dụng có lợi trên nguy cơ tim mạch¹⁴ với nhiều cơ chế tác dụng tiềm tàng đã được đề xuất¹⁵⁻¹⁶. Dapagliflozin 10mg (liều được nghiên cứu trong DECLARE-TIMI 58) giúp làm giảm huyết áp tâm thu 3-5 mmHg so với giả dược. Dapagliflozin cũng giúp giảm cân khi so với giả dược hoặc các thuốc GLAs khác, tác dụng này được cho là có liên quan đến cả sự thay đổi thể tích tuần hoàn và thay đổi trong cân bằng năng lượng dung nạp dẫn đến giảm mỡ^{15,18}.

Nghiên cứu DECLARE-TIMI 58 được thiết kế để kiểm chứng các giả thuyết: (1) Dapagliflozin không làm tăng MACE, và (2) làm giảm các biến cố tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có tiền sử bệnh tim mạch do xơ vữa hoặc không có tiền sử nhưng có đa yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch. Chúng ta cũng đã có kết quả từ hai nghiên cứu lớn về kết cục tim mạch khác trên các thuốc ức chế SGLT2, EMPA-REG OUTCOME với empagliflozin²⁰ và CANVAS với canagliflozin²¹. Trong nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin giúp làm giảm các biến cố tử vong tim mạch, NMCT, hoặc đột quy 14% sau thời gian theo dõi là 3.1 năm²⁰. Ngoài ra, tỷ lệ tử vong tim mạch cũng được cải thiện 38% và tỷ lệ nhập viện do suy tim giảm 35%. Trong nghiên cứu CANVAS, canagliflozin giúp làm giảm các biến cố MACE 14% và tỷ lệ nhập viện do suy tim 33%, tuy nhiên việc giảm tử vong tim mạch không có ý nghĩa thống kê. Tác dụng trên các biến cố MACE có xu hướng tốt hơn ở các bệnh nhân đã có tiền sử bệnh lý tim mạch, tuy nhiên tác dụng trên suy tim lại không có sự khác biệt²². Nghiên cứu CANVAS cũng cho thấy việc sử dụng canagliflozin làm tăng tỷ lệ cắt cụt chi và gãy xương²¹. Những dữ liệu này dẫn đến một số thay đổi trong thiết kế nghiên cứu của DECLARE-TIMI 58 như được mô tả bên

dưới. Hơn nữa, những dữ liệu này còn là nền tảng để nghiên cứu có thể: khẳng định các kết quả thú vị nhưng bất ngờ của nhóm thuốc SGLT2i trong việc làm giảm tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim, làm rõ lợi ích của nhóm thuốc SGLT2i trên bệnh nhân có hoặc không có tiền sử bệnh tim mạch có khác biệt hay không, và cung cấp các thông tin quan trọng trên tính an toàn của nhóm thuốc như tỷ lệ cắt cụt chi hay ung thư bàng quang.

THIẾT KẾ VÀ DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

DECLARE-TIMI 58 [NCT01730534] là một nghiên cứu phase 3b đa trung tâm, đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, được thiết kế để kiểm chứng việc điều trị với dapagliflozin có an toàn và hiệu quả từ góc nhìn tim mạch hay không. Tính an toàn sẽ được đánh giá trước bằng phân tích không kém hơn bộ 3 biến cố MACE với cận trên của tỷ lệ nguy cơ HR <1,3 với độ tin cậy 95% so với giả dược (tiêu chí an toàn chính). Ban đầu, nghiên cứu được thiết kế với một tiêu chí chính để xác định liệu dapagliflozin có làm giảm các biến cố MACE, với tiêu chí nhập viện do suy tim là một tiêu chí phụ quan trọng. Với kết quả về kết cục tim mạch của empagliflozin, trong bối cảnh việc tuyển bệnh của DECLARE-TIMI 58 đã hoàn thành, đồng thời chưa có bất cứ báo cáo dữ liệu thẩm định hiệu quả của Ủy Ban Kiểm Soát Dữ Liệu (DMC), Ủy Ban Quản Lý thử nghiệm lâm sàng (EC) đã quyết định nâng tiêu chí gộp tử vong tim mạch hoặc nhập viện do suy tim thành đồng tiêu chí chính, với alpha được chia đều cho cả hai tiêu chí chính. Mục đích của sự thay đổi này đã được trao đổi với US FDA vào ngày 23 tháng 12 năm 2015, và protocol của nghiên cứu đã được hiệu chỉnh dựa theo những thay đổi này.

Độ dài của nghiên cứu dự kiến khoảng 6 năm, với thời gian theo dõi trung vị 4,5 năm. Thời gian nghiên cứu thực tế sẽ phụ thuộc vào thời gian để các biến cố MACE xảy ra trên ít nhất 1.390 bệnh nhân. Hơn 25.000 đối tượng nghiên cứu đã được thu nhận vào giai đoạn sàng lọc, kết quả là có 17.190 đối tượng

nghiên cứu được phân nhóm ngẫu nhiên với đặc điểm: tuổi trên 40, độ thanh thải CrCl \geq 60 ml/phút với bệnh ĐTĐ típ 2 đã được chuẩn đoán, HbA1c từ 6,5 đến \leq 12,0%, đã có tiền sử bệnh tim mạch do xơ vữa hoặc chưa có tiền sử bệnh tim mạch do xơ vữa nhưng có đa yếu tố nguy cơ tim mạch. Sau đó, có 30 bệnh nhân bị loại khỏi tất cả các phân tích do vi phạm nguyên tắc thực hành lâm sàng tốt (GCP), vì vậy tổng cộng có 17.160 bệnh nhân được đưa vào phân nhóm ngẫu nhiên và phân tích.

Có 6.791 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên đã có tiền sử bệnh lý tim mạch do xơ vữa (thiếu máu cơ tim cục bộ, bệnh mạch máu não hoặc bệnh mạch máu ngoại biên). 10.189 bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý tim mạch do xơ vữa nhưng có đa yếu tố nguy cơ tim mạch (nam \geq 55 tuổi, nữ \geq 60 tuổi cộng thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch: rối loạn lipid máu, cao huyết áp, hoặc hút thuốc).

Yếu tố loại trừ chính bao gồm biến cố tim mạch cấp hoặc biến cố mạch máu não cấp trong vòng 8 tuần trước khi phân nhóm ngẫu nhiên, tiền sử ung thư bàng quang hoặc tái nhiễm khuẩn tiết niệu, tiền sử u ác tính trong 5 năm, sử dụng thuốc ức chế SGLT2, pioglitazone hoặc rosiglitazone.

QUY TRÌNH ĐIỀU TRỊ VÀ THEO DÕI

Các bệnh nhân thoả mãn tiêu chí tuyển bệnh được đưa vào giai đoạn sàng lọc. Trong vòng 4-8 tuần của giai đoạn này, tất cả các đối tượng nghiên cứu đều được sử dụng giả dược (mù đơn). Xét nghiệm máu và nước tiểu được tiến hành vào thời điểm thăm khám đầu tiên. Nếu kết quả xét nghiệm máu thuộc tiêu chí loại trừ, hoặc nếu bệnh nhân không tuân thủ điều trị, hoặc nếu bệnh nhân không muốn tiếp tục nghiên cứu, thì bệnh nhân sẽ không được đưa vào phân nhóm ngẫu nhiên.

Nếu tiểu máu được xác định dựa trên que thử hoặc kính hiển vi, nghiên cứu viên cần loại bỏ ung thư bàng quang thông qua xét nghiệm tiêu chuẩn tại trung tâm nghiên cứu. Nếu ung thư bàng quang được xác định hoặc

bệnh nhân không được chuẩn đoán loại trừ ung thư, bệnh nhân không được đưa vào phân nhóm ngẫu nhiên.

Vào lần thăm khám để phân nhóm ngẫu nhiên, các bệnh nhân được đưa vào nhóm sử dụng dapagliflozin hoặc giả dược. Việc sử dụng tất cả các phương pháp hạ đường huyết (trừ các phương pháp nằm trong tiêu chuẩn loại trừ) từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu phụ thuộc vào quyết định của nghiên cứu viên. Nếu xuất hiện hiện tượng tiểu máu không rõ nguyên nhân vào thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên hoặc vào các lần thăm khám sau, việc đánh giá nguyên nhân phải được thực hiện theo quy định của protocol.

Sau khi phân nhóm ngẫu nhiên, các đối tượng nghiên cứu sẽ quay lại thăm khám sau 6 tháng để đánh giá các biến cố lâm sàng và tính an toàn, sự tuân thủ sử dụng thuốc, và các đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng. Bệnh nhân được liên lạc bằng điện thoại sau mỗi 3 tháng giữa những lần thăm khám để kiểm tra tính an toàn và tác dụng lâm sàng cũng như tuân thủ điều trị. Tất cả các bệnh nhân dự kiến sẽ có lần thăm khám cuối cùng khi nghiên cứu kết thúc.

Các bệnh nhân ngừng tham gia nghiên cứu sớm vẫn được theo dõi, nếu có thể, bằng điện thoại hoặc bệnh án đến khi nghiên cứu kết thúc.

Dựa trên kết quả từ các nghiên cứu của các thuốc ức chế SGLT2 khác, nghiên cứu DECLARE cũng sẽ thu thập thêm dữ liệu và đặc điểm của bệnh nhân suy tim. Các trung tâm nghiên cứu được yêu cầu phải xem xét dữ liệu suy tim của bệnh nhân từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu và nếu có thể, cung cấp thông tin về phân suất tống máu, phân độ NYHA và chức năng tim mỗi lần thăm khám. Biến chứng gãy xương, bệnh mạch máu ngoại biên, toan ceton máu do đái tháo đường (DKA) và cắt cụt chi cũng sẽ được đánh giá thông qua thu thập dữ liệu và báo cáo chuyên biệt. Ngoài ra, việc đánh giá lâm sàng và ngăn ngừa DKA và các biến chứng dẫn đến việc cắt cụt chi cũng được hướng dẫn cụ thể.

MỤC TIÊU VÀ TIÊU CHÍ NGHIÊN CỨU

Mục tiêu và tiêu chí nghiên cứu chính

Tiêu chí chính về an toàn và đồng tiêu chí chính về hiệu quả là tiêu chí gộp của tử vong tim mạch, NMCT, hoặc đột quỵ (MACE). Mục tiêu nghiên cứu chính này sẽ được đánh giá thông qua hai bước. Bước 1: đánh giá xem dapagliflozin có hiệu quả không kém hơn so với giả dược trên tỷ lệ xuất hiện biến cố MACE trong khoảng 1,3. Nếu hiệu quả không kém hơn được khẳng định bằng thống kê, bước 2 sẽ được tiếp tục để đánh giá xem dapagliflozin có làm giảm các biến cố của hai đồng tiêu chí chính không.

Các đồng tiêu chí chính của nghiên cứu là (1) MACE và (2) tiêu chí gộp tử vong tim mạch hoặc nhập viện do suy tim. Định nghĩa của các biến cố là thống nhất với “Định nghĩa tiêu chuẩn cho các biến cố trong thử nghiệm lâm sàng tim mạch” của “hiệp hội sáng kiến về bộ tiêu chuẩn dữ liệu cho nghiên cứu lâm sàng tim mạch”²³. Tất cả các biến cố thuộc tiêu chí an toàn và tiêu chí hiệu quả chính của nghiên cứu đều sẽ được đánh giá bởi một hội đồng đánh giá biến cố độc lập (CEC), không liên quan đến việc thực hiện nghiên cứu.

Tiêu chí nghiên cứu phụ

Hai tiêu chí nghiên cứu phụ bao gồm: (1) đánh giá xem dapagliflozin có làm giảm nguy cơ biến cố trên thận, bao gồm tình trạng giảm $\geq 40\%$ eGFR kéo dài đến khi eGFR < 60 ml/phút/1,73m² và/hoặc suy thận giai đoạn cuối (ESRD) (chạy thận ≥ 90 ngày hoặc ghép thận hoặc mức eGFR ổn định < 15 ml/phút/1,73m²) và/hoặc tử vong do thận hoặc tim mạch. Và (2) đánh giá xem dapagliflozin có làm giảm tử vong do mọi nguyên nhân.

Tiêu chí an toàn thêm

Ngoài tiêu chí đánh giá an toàn chính, sự an toàn và dung nạp của thuốc cũng được đánh giá thông qua biến cố ngoại ý nghiêm trọng (SAE), biến cố ngoại ý (AE) liên quan đến gan, gãy xương, ung thư (đặc biệt là ung thư bàng quang), quá mẫn, nhiễm khuẩn tiết niệu và sinh dục, giảm thể tích tuần hoàn, và

biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng (yêu cầu chăm sóc đặc biệt do mất ý thức hoặc rối loạn hành vi). Biến cố cắt cụt chi và các biến cố tim mạch khác và khả năng xảy ra toan ceton máu cũng sẽ được phân tích.

Tiêu chí thăm dò

Các tiêu chí về hiệu quả và an toàn khác bao gồm: dapagliflozin khi kết hợp với liệu pháp điều trị hiện tại so với giả dược thì có làm giảm: từng tiêu chí trong tiêu chí gộp chính (tử vong tim mạch, NMCT, đột quy và nhập viện do suy tim) và một tiêu chí gộp rộng hơn bao gồm tử vong tim mạch, NMCT, đột quy, nhập viện do suy tim, nhập viện do đau thắt ngực không ổn định, hoặc nhập viện do tái tưới máu mạch vành hoặc mạch ngoại vi. Các tiêu chí đánh giá hiệu quả khác bao gồm hiệu quả thay đổi HbA1c, khởi trị insulin, tăng thêm liệu pháp giảm đường huyết, biến cố nghiêm trọng hoặc nhập viện do hạ đường huyết, tiến triển của albumin niệu, giảm albumin niệu, thay đổi cân nặng và thay đổi huyết áp.

PHÂN TÍCH THỐNG KÊ

Phân tích chính về hiệu quả và an toàn sẽ dựa trên thời gian xuất hiện biến cố đầu tiên trên tất cả các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (ví dụ dựa trên nguyên tắc ITT) thông qua việc đánh giá biến cố và xác nhận bởi CEC. Tỷ suất nguy cơ HR và khoảng tin cậy CI sẽ được tính toán dựa trên mô hình hồi quy tích lũy nguy cơ Cox và được phân tầng dựa trên: (1) Phân nhóm nguy cơ tim mạch (đã có tiền sử tim mạch, hoặc chưa có tiền sử tim mạch nhưng có đa yếu tố nguy cơ) và (2) tình trạng tiểu máu từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Một phân tích độ nhạy của tiêu chí nghiên cứu chính cũng sẽ được tiến hành thông qua phương pháp phân tích ITT. Bên cạnh đánh giá về tiêu chí chính không kém hơn, tất cả các dữ liệu an toàn cũng sẽ được phân tích dựa trên một bộ dữ liệu an toàn, được thu thập khi tất cả các bệnh nhân đều nhận được ít nhất một liều thuốc ngẫu nhiên dựa trên phân nhóm ngẫu nhiên. Các phân nhóm bệnh nhân định sẵn được ghi chú trong mô hình phân tích dữ liệu và không bị giới

hạn bởi tiêu chí phân tầng (tiền sử bệnh tim mạch, đa yếu tố nguy cơ), tiền sử suy tim, chức năng thận, độ tuổi, giới tính, thời gian bị đái tháo đường và phương pháp điều trị đái tháo đường. Các phân nhóm sẽ được phân tích độc lập với phân tích đa biến.

Kiểm soát sai sót loại 1:

Việc đánh giá tiêu chí an toàn và hiệu quả chính được thực hiện trên một quy trình đánh giá khép kín để bảo tồn chỉ số alpha. Trong 2 lần phân tích tạm thời của DMC để đánh giá hiệu quả tại thời điểm thu thập được 33% và 67% biến cố theo dõi chính, sử dụng nguyên tắc thống kê O’Brian-Fleming, chỉ số alpha được hiệu chỉnh đến 0,0231 một bên (tổng alpha hai bên = 0,0462). Đầu tiên, phân tích không kém hơn sẽ đánh giá cận trên của độ tin cậy của tiêu chí gộp [tử vong tim mạch, NMCT hay đột quy] có < 1,3 với alpha một bên là 0,231. Nếu phân tích không kém hơn có ý nghĩa thống kê, alpha sẽ được chia đôi cho 2 đồng tiêu chí chính về hiệu quả (MACE và tử vong tim mạch hoặc nhập viện do suy tim) cho bước phân tích tiếp theo. Nếu một trong hai tiêu chí có ý nghĩa thống kê ở mức alpha 0,0115, việc tái thiết lập alpha sẽ được thực hiện sử dụng quy trình Holm, cho phép kiểm định tiêu chí gộp còn lại ở mức alpha 0,0231.

Các phân tích an toàn và hiệu quả định kỳ trong nghiên cứu DECLARE-TIMI 58 được thực hiện bởi một hội đồng DMC độc lập. DMC gồm 5 thành viên với chuyên môn phù hợp, được chỉ định bởi cả nhà tài trợ và hội đồng chuyên môn của nghiên cứu. Phân tích an toàn định kỳ nhằm mục đích đánh giá độ an toàn, bao gồm ung thư bàng quang, dựa trên tổng số bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu, tỷ lệ mắc ung thư bàng quang (mỗi 8 biến cố cho đến 32) và thu thập được 33%, 50% và 67% biến cố hiệu quả. Hai phân tích tạm thời về hiệu quả giảm biến cố MACE và tử vong do mọi nguyên nhân được dự kiến thực hiện sau khi thu thập được 33% và 67% biến cố. Chỉ số alpha một bên cho những phân tích này lần lượt là 0,0000095 và 0,00614, dẫn đến việc giảm chỉ số alpha tổng như đã đề cập.

Xác định cỡ mẫu nghiên cứu

Tổng cộng 1.390 đối tượng với biến cố MACE được yêu cầu để nghiên cứu có độ mạnh 85% trong việc chứng minh dapagliflozin hiệu quả hơn giả dược trong trường hợp tỷ suất nguy cơ là 0,85 (giảm 15% nguy cơ), với alpha một bên là 0,0231. Để đạt được số lượng biến cố yêu cầu, nghiên cứu được thiết kế dựa trên các giả định sau: nghiên cứu yêu cầu phân nhóm ngẫu nhiên khoảng 17.150 bệnh nhân, giả định rằng ở nhóm giả dược, tỷ lệ xuất hiện biến cố là 2,1% và giả định tỷ lệ rút khỏi nghiên cứu là 1% trong 3 năm tuyến bệnh tích lũy và ít nhất 3 năm theo dõi. Với các giả định trên và mục tiêu 1.390 biến cố MACE, ước tính nghiên cứu có độ mạnh > 99% để kiểm chứng giả thuyết không kém hơn. Hơn nữa, trong 1.390 biến cố theo dõi chính, ước tính có khoảng 770 biến cố thuộc tiêu chí chính tử vong tim mạch hoặc nhập viện do suy tim. Số biến cố này sẽ cung cấp độ mạnh khoảng 87% cho tỷ suất nguy cơ 0.80 với chỉ số alpha một bên là 0,0231. Ủy ban quản lý thử nghiệm lâm sàng sẽ kiểm soát tỷ lệ biến cố và tỷ lệ rút khỏi nghiên cứu và có quyền thay đổi mục tiêu số biến cố cũng như độ dài của nghiên cứu dựa theo mục tiêu nghiên cứu.

Chất đánh dấu sinh học và phân tích gen

Các mẫu thử sinh học sẽ được thu thập và lưu trữ cho mục tiêu phân tích trong tương lai. Các phân tích này sẽ được dùng để đánh giá các chất đánh dấu sinh học của hiện tượng viêm, đông máu, chuyển hóa, tim mạch và các chất đánh dấu huyết động để đánh giá nguy cơ bệnh nhân đái tháo đường kèm nguy cơ tim mạch.

Mục tiêu chính là để đánh giá khả năng của các chất đánh dấu sinh học đơn lẻ hoặc kết hợp trong việc dự đoán nguy cơ tim mạch trong dân số nghiên cứu, để khoanh vùng các nhóm bệnh nhân được hưởng lợi ích (tương đối/tuyệt đối) từ việc sử dụng dapagliflozin, và để đánh giá hiệu quả của dapagliflozin trên các chất đánh dấu sinh học theo thời gian. Một mục tiêu phụ là để thu thập và lưu trữ huyết thanh và DNA cho các nghiên cứu thăm dò trong tương lai về các gen/tổ hợp gen có

thể có tác động (ví dụ phân bố, độ an toàn, độ dung nạp và hiệu quả) đến việc điều trị với dapagliflozin hay các thuốc khác, và các yếu tố gen có thể tác động đến sự mẫn cảm với SGLT2 và/ hoặc có liên quan đến bệnh lý tim mạch của bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Nghiên cứu

Nghiên cứu DECLARE-TIMI 58 là một nghiên cứu lớn về kết cục tim mạch, thực hiện trên 882 trung tâm nghiên cứu thuộc 33 quốc gia trên toàn thế giới. Bệnh nhân đầu tiên được thu nhận vào tháng 4 năm 2013. Nghiên cứu được thiết kế và thực hiện bởi một Ủy ban quản lý (EC) với các thành viên từ nhóm nghiên cứu TIMI, trung tâm y khoa Hadassah, một số chuyên gia hàng đầu về y khoa và các nhà tài trợ [ban đầu là AstraZeneca (Wilmington, DE và Gothenburg Thụy Điển) và Bristol Myers Squibb (Princeton) và sau đó, tại thời điểm thay đổi protocol, chỉ có AstraZeneca]. Ủy ban quản lý EC có trách nhiệm thiết kế protocol, đưa ra các hướng dẫn khoa học chung, và quản lý nghiên cứu. Một Ủy ban định hướng bao gồm các thành viên của EC, các nghiên cứu viên đứng đầu của mỗi quốc gia, các nhân viên điều hành hoạt động nghiên cứu, và các chuyên gia về nội dung chịu trách nhiệm về các hướng dẫn khoa học cũng như thực hiện protocol nghiên cứu tại trung tâm.

Việc phân tích dữ liệu sẽ được thực hiện song song giữa Nhà tài trợ và nhóm nghiên cứu TIMI. Nhóm nghiên cứu TIMI và trung tâm y khoa Hadassah sẽ có toàn quyền truy cập dữ liệu nghiên cứu và sẽ đệ trình kết quả nghiên cứu để trình bày và xuất bản các kết quả chính trên một tạp chí y khoa uy tín.

BÀN LUẬN

Bệnh lý tim mạch là nguyên nhân tử vong hàng đầu của bệnh nhân đái tháo đường¹, vì vậy việc tìm ra một liệu pháp điều trị đái tháo đường ít nhất là an toàn tim mạch và lý tưởng hơn, giảm nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch trên đối tượng bệnh nhân này là một mục tiêu điều trị chính. Ngoài các biến cố thuyên tắc mạch như NMCT hay đột quỵ,

bệnh nhân ĐTĐ típ 2 cũng có nguy cơ gia tăng mắc kèm hoặc tử vong do suy tim^{1,27}. Dù cả hai nguy cơ biến cố thuyên tắc mạch và suy tim đều đã được biết trong hàng thập kỷ, việc chứng minh lợi ích tim mạch khi sử dụng thuốc đái tháo đường dạng uống là rất khó khi điều trị bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

Dựa trên cơ chế tác dụng, nhóm thuốc ức chế SGLT2 là một nhóm thuốc rất hứa hẹn với tác dụng kiểm soát đường huyết với nguy cơ hạ đường huyết thấp trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 và bệnh lý tim mạch. Nhóm thuốc này giúp hạ đường huyết theo cơ chế không phụ thuộc insulin, và có tác dụng hạ huyết áp, giảm thể tích tuần hoàn và giảm cân¹⁵. Ngoài ra, một số dữ liệu về cơ chế cũng gợi ý rằng nhóm thuốc này có tác dụng trực tiếp lên chức năng cơ tim, chức năng thận, có tác dụng kháng viêm, và tác động đến hệ thần kinh giao cảm, từ đó có thể giảm được các biến cố tim mạch^{12,15}. Tuy nhiên, cũng có nhiều nhóm thuốc mà cơ chế tác dụng gợi ý có tác dụng khác với những gì nhìn thấy trên lâm sàng trên cả biến cố thuyên tắc mạch và suy tim²⁸.

Nghiên cứu EMPA-REG Outcome đã chứng minh, lần đầu tiên trong lịch sử, một nghiên cứu được thiết kế tốt của một thuốc hạ đường huyết dạng uống có thể làm giảm các biến cố tim mạch, bao gồm tử vong tim mạch trên dân số nghiên cứu bệnh nhân với tiền sử bệnh lý tim mạch. Hơn nữa, có sự giảm sớm và đáng kể các biến cố suy tim trên dân số bệnh nhân có hoặc không có suy tim tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Dù vậy, vẫn còn nhiều điều chưa được sáng tỏ. Trong bối cảnh nhiều thuốc điều trị đái tháo đường trước đó không có lợi hoặc trung tính đối với tim mạch, một số chuyên gia vẫn rất thận trọng trong việc chấp nhận một ứng dụng điều trị chỉ dựa trên kết quả của một nghiên cứu³⁰, đặc biệt là khi tử vong tim mạch không phải là tiêu chí nghiên cứu chính hay phụ được xác định trước của nghiên cứu EMPA-REG.

Nghiên cứu CANVAS trên 10,142 bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc có nguy cơ tim mạch, đồng thời khẳng định tác động có lợi trên tim mạch bằng việc giảm (có ý nghĩa thống kê) các biến cố tử vong tim mạch,

NMCT, hay đột quy. Các bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tim mạch dường như được hưởng các lợi ích trên biến cố MACE hơn là các bệnh nhân chỉ có đa yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên, ngoài những lợi ích tim mạch, nguy cơ cắt cụt chi và nguy cơ gãy xương lại tăng so với nhóm chứng.

Nghiên cứu DECLARE-TIMI 58 là một nghiên cứu lớn về kết cục tim mạch để khẳng định lợi ích tim mạch và tính an toàn của dapagliflozin. Ngoài ra, nghiên cứu này còn có thể kiểm chứng và mở rộng kết quả của các nghiên cứu về thuốc ức chế SGLT2 khác theo những phương diện quan trọng. Nghiên cứu này sẽ giúp nâng tầm mức độ bằng chứng về tác dụng bảo vệ tim mạch của nhóm thuốc ức chế SGLT2. Hơn nữa, DECLARE-TIMI 58 là nghiên cứu lớn nhất và có độ mạnh tốt nhất để nghiên cứu lợi ích của một thuốc ức chế SGLT2 trên tác dụng bảo vệ tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2, với số lượng tương đương các bệnh nhân có tiền sử tim mạch như ở nghiên cứu EMPA-REG outcomes và CANVAS, cộng thêm hơn 10,000 bệnh nhân có đa yếu tố nguy cơ tim mạch. DECLARE-TIMI 58 được thiết kế để báo cáo số lượng biến cố tim mạch nhiều hơn gấp đôi khi so sánh với các nghiên cứu khác trong nhóm. Nghiên cứu DECLARE-TIMI 58 có cơ hội để kiểm chứng tác dụng nhất quán của thuốc trên hai nhóm bệnh nhân: có tiền sử tim mạch và không có tiền sử bệnh tim mạch nhưng có đa yếu tố nguy cơ. So với các nghiên cứu của các thuốc cùng nhóm, DECLARE-TIMI 58 có sự thu thập dữ liệu tốt hơn và cụ thể hơn về lịch sử và kết cục của suy tim, để cung cấp thông tin chi tiết hơn về tiền sử, khả năng ngăn ngừa và điều trị bệnh nhân đồng mắc ĐTĐ típ 2 và suy tim. Hơn nữa, DECLARE-TIMI 58 còn thu thập đầy đủ các mẫu thử sinh học và gen để có thể hiểu sâu hơn về sinh lý bệnh của bệnh tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2, cũng như về tác dụng của thuốc, và lợi ích/ nguy cơ trên các phân nhóm bệnh nhân nhất định. Ngoài ra, DECLARE-TIMI 58 với cỡ mẫu lớn, cũng sẽ làm rõ hơn những nguy cơ hay vấn đề khi sử dụng nhóm thuốc ức chế SGLT2, đã được đẩy lên ở những

nghiên cứu khác như giảm thể tích tuần hoàn, tổn thương thận cấp, ung thư bàng quang, biến cố tắc mạch chi/ cắt cụt chi và toan ceton máu do ĐTĐ.

TỔNG KẾT

DECLARE-TIMI 58 là một nghiên cứu toàn cầu, phase 3b, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, trên kết cục tim mạch, được thiết kế để đánh giá tác dụng của dapagliflozin trên một phổ dân số nghiên cứu rộng mắc ĐTĐ típ 2, kèm với tiền sử bệnh tim mạch hoặc chưa có tiền sử tim mạch nhưng có đa yếu tố nguy cơ. Nghiên cứu có độ mạnh tốt để minh chứng cho hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của dapagliflozin, đồng thời có một bộ dữ liệu và các mẫu thử sinh học đầy đủ để có thể phân tích sâu hơn về sinh lý bệnh của bệnh tim mạch ở BN ĐTĐ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.** Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
2. **Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology—clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2015. *Endocr Pract* 2015;21(Suppl 1):1-87.
3. **Standards of medical care in diabetes—2016: summary of revisions** *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S4-5.
4. **Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, et al.** Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356-66.
5. Guidance for industry diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Accessed Januar 12, 2017, at, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> 2008.
6. **White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
7. **Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.** Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
8. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
9. **Scirica BM.** The safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk for heart failure. *JAMA Cardiol* 2016;1:123-5.
10. **United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).** 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310: 83-8.
11. **Han S, Hagan DL, Taylor JR, et al.** Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008;57:1723-9.
12. **Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al.** Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752-72.
13. **Komorowski B, Vachharajani N, Feng Y, et al.** Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with

- type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-9.
14. **Sun YN, Zhou Y, Chen X, et al.** The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014;4, e004619.
 15. **Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al.** SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.
 16. **Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al.** SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 2016;39: 717-25.
 17. **Plosker GL.** Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs* 2014;74:2191-209.
 18. **Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al.** Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015;38:412-9.
 19. **Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al.** Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:37.
 20. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
 21. **Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.** Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
 22. **Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al.** Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137(4):323-34. 88 S.D. Wiviott et al. / *American Heart Journal* 200 (2018) 83–89
 23. **Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al.** 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *Circulation* 2015;132:302-61.
 24. **Burman CF, Sonesson C, Guilbaud O.** A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests. *Stat Med* 2009;28:739-61.
 25. **Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al.** A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med* 2009;28:586-604.
 26. **Multiple endpoints in clinical trials guidance for industry (draft).** US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm536750.pdf> 2017.
 27. **Cavender MA, Steg PG, Smith Jr SC, et al.** Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015;132:923-31.
 28. **Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE.** Heart failure outcomes in clinical trials of glucoselowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:43-53.
 29. **Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.** Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.