

NGHIÊN CỨU DERIVE: HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA DAPAGLIFLOZIN TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 KÈM TỔN THƯƠNG THẬN Ở MỨC TRUNG BÌNH (CKD 3A)

*Lược dịch và hiệu đính: Ths.Bs Nguyễn Thị Thu Hương
Bệnh viện Nội Tiết Trung ương*

TÓM TẮT

Kiểm soát đường huyết tối ưu trên những bệnh nhân đái tháo đường mắc bệnh thận mạn là rất quan trọng để làm giảm thiểu nguy cơ biến chứng cũng như giảm tiến triển của bệnh. Tuy nhiên, các lựa chọn về thuốc làm giảm đường huyết trên đối tượng bệnh nhân này khá hạn chế bởi nhiều thuốc đã được đánh giá cẩn thận trọng, giảm liều hoặc không nên sử dụng trên bệnh nhân có bệnh thận mạn. Nhóm thuốc mới SGLT2i với cơ chế tác dụng phụ thuộc vào nồng độ đường trong máu và mức lọc cầu thận, nên hiệu quả giảm đường huyết của thuốc cũng giảm đi ở những bệnh nhân có tổn thương thận ở mức trung bình với độ lọc cầu thận ước tính eGFR từ 30-59 ml/phút/1,73m². Các nghiên cứu trước đó cho thấy tác dụng hạ HbA1c của dapagliflozin xuất hiện ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 3A nhưng không xuất hiện ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 3B. Do vậy, nghiên cứu DERIVE được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của dapagliflozin 10mg ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có bệnh thận mạn giai đoạn 3A (eGFR từ 45-59ml/phút/1,73m²) để có thêm những hiểu biết về sử dụng dapagliflozin trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có bệnh thận mạn. **Mục tiêu:** Nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của dapagliflozin 10mg (là một thuốc ức chế chọn lọc kênh đồng vận chuyển Natri-Glucose) so với giả dược trên bệnh nhân mắc đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 kèm tổn thương thận mức trung bình (độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) 45-59 ml/phút/1.73 m²: bệnh thận mạn giai đoạn 3A). **Phương pháp:** Đây là nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên kiểu 1:1, mù đôi, giữa hai nhóm bệnh nhân mắc ĐTĐ típ 2 chưa kiểm soát được đường huyết

(HbA1c từ 7.0%-11.0%). Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên một nhóm sử dụng dapagliflozin 10mg ngày 1 lần (n = 160) và nhóm sử dụng giả dược (n = 161) với thời gian theo dõi là 24 tuần. Tiêu chí chính của nghiên cứu là sự thay đổi HbA1c ở tuần thứ 24 so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu. **Kết quả:** Tại tuần 24, dapagliflozin giúp làm giảm có ý nghĩa thống kê HbA1c 0,34% [95% CI], [-0.53, -0.15], p < 0,0001), cân nặng giảm 1,25kg [CI 0.95], [-1.90, -0.59], p < 0,001), đường huyết đói giảm 0,9 mmol/l [95%CI], [-1.5, -0.4], p = 0,001) và huyết áp tâm thu giảm 3,1 mmHg [95%CI], [-6.3, 0.0], p < 0,05). Ở tuần 24, so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu, eGFR của nhóm dapagliflozin giảm nhiều hơn nhóm chứng là 2,49 ml/min/1,73m² [-4,96, -0,02]). Tuy nhiên, eGFR trở về giá trị ban đầu tại tuần 27 (3 tuần sau điều trị) (0,61 mL/min/1.73 m² [-1,59, 2,81]). Không thấy có tăng về các biến cố ngoại ý khi so sánh dapagliflozin với nhóm chứng (41,9% so với 47,8%) hay biến cố ngoại ý nghiêm trọng (5,6% so với 8,7%). Không có biến cố nào về gãy xương, đoạn chi hoặc nhiễm toan ceton được báo cáo. **Kết luận:** Kết quả của nghiên cứu này củng cố dữ liệu về lợi ích/nguy cơ của dapagliflozin trong việc điều trị BN ĐTĐ típ 2 kèm bệnh thận mạn giai đoạn 3A.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hương

Ngày nhận bài: 01/10/2018

Ngày phản biện khoa học: 10/10/2018

Ngày duyệt bài: 15/10/2018

1. GIỚI THIỆU

ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ của bệnh thận mạn¹. Tình trạng đái tháo đường tăng lên toàn cầu dẫn tới sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh thận

mạn, với trên 35% bệnh nhân đái tháo đường trên 20 tuổi có kèm bệnh thận mạn². Kiểm soát đường huyết tối ưu trên những bệnh nhân đái tháo đường này là rất quan trọng để làm giảm thiểu nguy cơ biến chứng cũng như giảm tiến triển của bệnh thận³.

Tuy nhiên, các lựa chọn về thuốc làm giảm đường huyết trên đối tượng bệnh nhân này khá hạn chế bởi nhiều thuốc đã được đánh giá cẩn thận trọng, giảm liều hoặc không nên sử dụng trên bệnh nhân có bệnh thận mạn³⁻⁵.

Hơn nữa, các bệnh nhân mắc bệnh thận mạn thường có nguy cơ gia tăng biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng, nên các liệu pháp điều trị có nguy cơ gây biến cố hạ đường huyết cao³⁻⁶, sẽ không phù hợp. Do đó, cần các có các liệu pháp điều trị mới để có thể đem lại những kết cục tối ưu hơn cho những đối tượng bệnh nhân này.

Dapagliflozin là một thuốc ức chế chọn lọc kênh đồng vận chuyển Natri-Glucose 2 (SGLT2) có tác dụng tăng thải glucose ra nước tiểu, nhờ vậy làm giảm đường huyết độc lập với insulin và chức năng tế bào beta^{7,8}. Dapagliflozin cũng giúp giảm huyết áp và giảm cân^{9,10}, và ít có nguy cơ gây hạ đường huyết. Hơn nữa, các thuốc thuộc nhóm ức chế SGLT2 cũng cho thấy lợi ích trên tim mạch và thận¹²⁻¹⁶.

Cơ chế tác dụng của dapagliflozin phụ thuộc vào nồng độ đường trong máu và mức lọc cầu thận (GFR)¹⁷, nên hiệu quả giảm đường huyết của thuốc cũng giảm đi ở những bệnh nhân có tổn thương thận ở mức trung bình¹⁸ (với độ lọc cầu thận ước tính eGFR từ 30-59 ml/phút/1,73m² [suy thận mạn giai đoạn 3]) là kết quả của việc giảm lượng đường qua cầu thận.

Theo Kohan và cộng sự cho thấy không có sự cải thiện đáng kể về kiểm soát đường huyết của dapagliflozin trên đối tượng bệnh nhân này (HbA1c thay đổi so với ban đầu: dapagliflozin 5 mg (-0.41%), dapagliflozin 10 mg (-0.44%) và nhóm chứng (-0.32%)¹⁸.

Tuy nhiên, lợi ích trên cân nặng (thay đổi tại tuần 24 so với ban đầu: dapagliflozin 5 mg (-1,34kg), dapagliflozin 10 mg (-1,72kg) và

nhóm chứng (0,68kg)); và huyết áp tâm thu (SBP) (thay đổi tại tuần 104 so với ban đầu: dapagliflozin 5 mg (-0,25 mmHg), dapagliflozin 10 mg (-2,51 mmHg) và nhóm chứng (4,14 mmHg))¹⁸. Cũng cần chú ý rằng tác dụng giảm HbA1c của dapagliflozin xuất hiện ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 3A nhưng không xuất hiện ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 3B.

Do đó, để có thêm những hiểu biết về sử dụng dapagliflozin trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có bệnh thận mạn, nghiên cứu này đã được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của dapagliflozin 10mg ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có bệnh thận mạn giai đoạn 3A (eGFR từ 45-59ml/phút/1,73m²).

2. PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu pha 3, đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, hai nhóm nghiên cứu song song, đối chứng giả dược để đánh giá tính hiệu quả và an toàn của dapagliflozin trên bệnh nhân mắc ĐTĐ và suy thận mạn độ 3A (eGFR 45-59 ml/phút/1,73m² (theo công thức tính MDRD))¹⁹.

Nghiên cứu được tiến hành trên 88 trung tâm nghiên cứu tại Mỹ, Canada, Bulgaria, Cộng hòa Séc, Ba Lan, Tây Ban Nha và Thụy Điển.

Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (1:1) vào nhóm sử dụng dapagliflozin 10mg hoặc giả dược trong 24 tuần. Nghiên cứu bao gồm 2 tuần sàng lọc, 4 tuần sử dụng giả dược mù đơn trước nghiên cứu, 24 tuần điều trị mù đôi và 3 tuần theo dõi sau nghiên cứu.

2.2. Đối tượng tham gia nghiên cứu

Bệnh nhân nam và nữ tuổi từ 18 đến 75, đã được chuẩn đoán ĐTĐ típ 2 ít nhất 12 tháng, chưa kiểm soát đường huyết (HbA1c $\geq 7.0\%$ và $\leq 11.0\%$ tại thời điểm sàng lọc) và BMI từ 18 đến 45 kg/m² tại lần thăm khám đầu tiên, đang được điều trị ĐTĐ chỉ bằng chế độ ăn kiêng và tập luyện hoặc kết hợp với các thuốc viên hạ đường huyết (trừ thuốc ức chế SGLT2) và/hoặc các loại insulin có suy thận mạn giai đoạn 3A (eGFR 40-65 ml/phút/1,73m² tại lần thăm khám đầu tiên để

đưa vào giai đoạn chuẩn bị và eGFR 45-59 ml/phút/1,73m² tại lần thăm khám 1,2 hoặc 3 để đưa vào phân nhóm ngẫu nhiên).

Bệnh nhân sẽ được loại trừ nếu có tiền sử tăng huyết áp nặng không kiểm soát, một số bệnh tim mạch trong vòng 3 tháng trước sàng lọc (bao gồm nhồi máu cơ tim, phẫu thuật tim hoặc tái thông mạch máu, đau thắt ngực không ổn định, suy tim độ 4 NYHA, cơn thiếu máu thoáng qua hoặc bệnh mạch máu não, loạn nhịp không ổn định hoặc chưa được chuẩn đoán), hoặc một số bệnh về thận (chức năng thận suy giảm nhanh chóng từ lần thăm khám 1 đến 3, bệnh thận tái phát ngoài bệnh thận do ĐTĐ, ghép thận, chạy thận hoặc thâm phân).

2.3. Can thiệp

Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 được phân nhóm ngẫu nhiên dapagliflozin 10 mg 1 lần/ngày hoặc giả dược, uống vào buổi sáng cùng với các điều trị thông thường.

Các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống (ngoài nhóm ức chế SGLT2), insulin (ngoài insulin tác dụng nhanh/ngắn), các thuốc điều trị tăng huyết áp, các thuốc điều trị rối loạn mỡ máu và các thuốc chống kết tập tiểu cầu được chấp nhận nếu liệu sử dụng không thay đổi trong suốt thời gian điều trị 24 tuần.

Những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết trong thời gian điều trị 24 tuần đó, với định nghĩa đường huyết đói > 13.3 mmol/L trong tuần 4-12 hoặc đường huyết đói > 11.1 mmol/L trong tuần 12-24, được dùng thêm thuốc hạ đường huyết trên nền thuốc đang điều trị trong nghiên cứu. Thuốc hạ đường huyết đó có thể là bất cứ thuốc điều trị đái tháo đường nào ngoại trừ nhóm thuốc ức chế SGLT2.

Các lần thăm khám bao gồm: giai đoạn tuyển bệnh (tuần -6), giai đoạn đầu vào (tuần -4, -1), phân nhóm ngẫu nhiên (tuần 0), điều trị mù đôi (tuần 1, 4, 12, 24) và giai đoạn theo dõi (tuần 27). HbA1C được ghi vào các thời điểm tuần -6, 0, 4, 12, 24, 27. Cân nặng và huyết áp tâm thu được ghi vào các thời điểm tuần -6, -4, -1, 0, 1, 4, 12, 24, 27. Đường huyết đói được ghi vào các tuần 0, 4, 12, 24, 27.

2.4. Tiêu chí nghiên cứu

Tiêu chí chính là sự thay đổi của giá trị trung bình HbA1C ban đầu và ở tuần 24. Tiêu chí phụ bao gồm: sự thay đổi giá trị trung bình của cân nặng, đường huyết đói và huyết áp tâm trương khi ngồi giữa thời điểm ban đầu và tuần 24.

Tiêu chí khám phá: tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1C < 7% ở tuần 24, sự thay đổi so ban đầu về tỷ số albumin/ creatinin niệu (UACR) ở tuần thứ 24, sự thay đổi của acid uric máu lúc đói so với ban đầu ở tuần thứ 24, số lượng bệnh nhân phải dùng thêm thuốc hạ đường máu sau khi không duy trì được kiểm soát đường máu đầy đủ trong 24 tuần.

Đánh giá các biến cố bất lợi (AEs), các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAEs) bao gồm nhiễm trùng đường tiết niệu và sinh dục, giảm thể tích, suy thận, gãy xương và nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA); sự thay đổi giá trị trung bình của nhịp tim lúc ban đầu và ở tuần 24, thay đổi giá trị trung bình của eGFR lúc ban đầu và ở tuần 24 và sau 3 tuần theo dõi sau điều trị; tỷ lệ bệnh nhân dùng điều trị thuốc nghiên cứu do suy giảm chức năng thận nặng hơn, định nghĩa dựa trên xác nhận giá trị eGFR 30 mL/phút/1.73 m² sau 24 tuần; sự thay đổi giá trị trung bình của hematocrit lúc ban đầu và tuần ở 24; và thay đổi giá trị trung bình của bicarbonate lúc ban đầu và tuần ở 24.

Tỷ lệ bệnh nhân có hiện tượng hạ đường huyết và tần suất xuất hiện hạ đường huyết cũng được đánh giá. Hạ đường huyết nặng được định nghĩa là triệu chứng cần sự hỗ trợ bên ngoài do sự suy giảm nghiêm trọng về nhận thức hoặc hành vi, với giá trị glucose trong huyết tương hoặc trong mao mạch < 3.0 mmol/L và hồi phục nhanh sau khi dùng glucagon hoặc glucose.

Hạ đường huyết nhẹ được định nghĩa với giá trị glucose trong huyết tương hoặc mao mạch < 3.5 mmol/L và không có các triệu chứng mô tả trong tình trạng hạ đường huyết nặng. Các mức độ khác của hạ đường huyết được định nghĩa là các hiện tượng được báo cáo viên báo cáo nhưng không gặp các tiêu chí đánh giá của hạ đường huyết nặng và nhẹ.

3. KẾT QUẢ

3.1. Bệnh nhân

Nghiên cứu được tiến hành từ ngày 15/6/2015 đến ngày 7/11/2017. Tổng số 321 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào nghiên cứu: 160 trong nhóm dapagliflozin 10 mg và 161 trong nhóm giả dược (Hình S1). Hầu hết bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu, (156 bệnh nhân [97.5%] nhóm dapagliflozin và 154 bệnh nhân [95.7%] nhóm giả dược), cũng như hoàn thành 24 tuần điều trị mù đôi (129 bệnh nhân [93.1%] nhóm dapagliflozin và 146 bệnh nhân [90.7%] nhóm giả dược). Đặc điểm nhân chủng học và các đặc điểm ban đầu giữa 2 nhóm bệnh nhân là tương đồng (Bảng 1).

3.2. Tiêu chí nghiên cứu chính

Dapagliflozin cải thiện rõ rệt HbA1C sau 24 tuần điều trị, trong khi đó không có thay đổi có ý nghĩa thống kê với giả dược (Hình 1A). Sự thay đổi giá trị trung bình đã hiệu chỉnh so với thời điểm ban đầu và tuần thứ 24 (95%CI) ở nhóm dapagliflozin là -0.37% (-0.56, -0.18) và ở nhóm giả dược là -0.03% (-0.22, 0.16). Khác biệt giữa dapagliflozin và giả dược là -0.34% (-0.53, -0.15); P < 0.001.

3.3. Tiêu chí nghiên cứu phụ

Dapagliflozin có liên quan đến sự giảm rõ rệt cân nặng cơ thể sau 24 tuần điều trị. Thay đổi giá trị trung bình đã hiệu chỉnh so với thời điểm ban đầu và tuần thứ 24 (95%CI) là -3.17 kg (-3.76, -2.58) trong nhóm dapagliflozin và -1.92 kg (-2.51, -1.34) trong nhóm giả dược (Hình 1B).

Khác biệt giữa nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược là -1.25 kg (-1.90, -0.59); P < 0.001. Thay đổi phần trăm trung bình (95%CI) của cân nặng ở thời điểm ban đầu và tuần thứ 24 là -3.42% (-4.05, -2.78) trong nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược là

TABLE 1 Demographic and baseline characteristics (all randomized patients)

	Dapagliflozin 10 mg (N = 160)	Placebo (N = 161)
Age, years, mean (median)	65.3 (66.0)	66.2 (68.0)
Age categories, n (%)		
<65 years	64 (40.0)	46 (28.6)
≥65 years	96 (60.0)	115 (71.4)
Sex, n (%)		
Male	91 (56.9)	91 (56.5)
Female	69 (43.1)	70 (43.5)
Race, n (%)		
White	141 (88.1)	140 (87.0)
Black/African American	11 (6.9)	12 (7.5)
Asian	5 (3.1)	8 (5.0)
American Indian/Alaska native	2 (1.3)	0
Other	1 (0.6)	1 (0.6)
Ethnic group, n (%)		
Hispanic or Latino	33 (20.6)	44 (27.3)
Not Hispanic or Latino	127 (79.4)	117 (72.7)
Geographic region, n (%)		
North America	64 (40.0)	76 (47.2)
Europe	96 (60.0)	85 (52.8)
Weight, kg, mean (SD)	92.4 (16.8)	88.3 (16.2)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	32.6 (4.7)	31.6 (5.0)
eGFR, mL/min/1.73 m ² , mean (SD)	53.3 (8.7)	53.6 (10.6)
UACR mg/g, median (range)	23.5 (2.7–5852.0)	29.0 (3.8–8474.0)
Duration since T2D diagnosis, mean, years (SD)	14.3 (8.1)	14.5 (8.3)
HbA1c, %, mean (SD)	8.33 (1.08)	8.03 (1.08)
HbA1c by category, n (%)		
<8	61 (38.1)	93 (57.8)
≥8 to <9	56 (35.0)	40 (24.8)
≥9 to <10	29 (18.1)	19 (11.8)
≥10	14 (8.8)	9 (5.6)
FPG, mmol/L, mean (SD)	10.1 (3.7)	9.6 (3.0)
SBP ^a , mm Hg, mean (SD)	135.7 (14.6)	135.0 (15.6)
Glucose-lowering treatment, n (%)		
Insulin	80 (50.0)	80 (49.7)
Metformin	111 (69.4)	103 (64.0)
Sulphonylurea	64 (40.0)	67 (41.6)
Antihypertensive treatment, n (%)		
ACE inhibitor/ARB	137 (85.6)	132 (82.0)
Diuretics	67 (41.9)	68 (42.2)
Beta blockers	59 (36.9)	77 (47.8)
Other antihypertensive	21 (13.1)	20 (12.4)

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FPG, fasting plasma glucose; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; T2D, type 2 diabetes; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

^a SBP data are based on the full analysis set (n = 158 for dapagliflozin, n = 161 for placebo); all other data are based on all randomized patients.

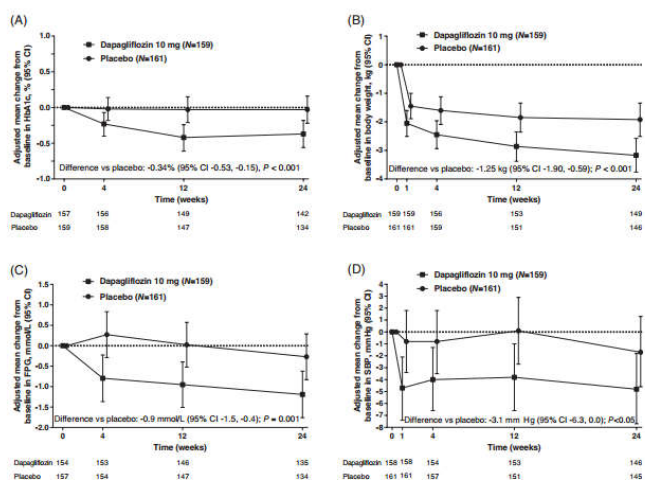


FIGURE 1 Adjusted mean change from baseline (95% CI) in A, HbA1c; B, body weight; C, FPG; and D, Seated SBP, over 24 weeks (full analysis set). A. Mean baseline HbA1c (SD), 8.35% (1.06) with dapagliflozin and 8.03% (1.09) with placebo; adjusted mean change from baseline in HbA1c at Week 24 (95% CI), -0.37% (-0.56, -0.18) with dapagliflozin and -0.03% (-0.22, 0.16) with placebo. B. Mean baseline body weight (SD), 92.51 (16.73) kg with dapagliflozin and 88.30 (16.23) kg with placebo; adjusted mean change from baseline at Week 24 (95% CI), -3.17 kg (-3.76, -2.58) with dapagliflozin and -1.92 kg (-2.51, -1.34) with placebo. C. Mean baseline FPG (SD), 10.2 (3.7) mmol/L with dapagliflozin and 9.6 (3.0) mmol/L with placebo; adjusted mean change from baseline at Week 24 (95% CI), -1.2 mmol/L (-1.8, -0.6) and -0.3 mmol/L (-0.8, 0.3) with placebo. D. Mean baseline seated SBP (SD), 135.7 (14.6) mm Hg with dapagliflozin and 135.0 (15.6) mm Hg with placebo; adjusted mean change from baseline at Week 24 (95% CI), -4.8 mm Hg (-7.7, -1.8) and -1.7 mm Hg (-4.6, 1.3) with placebo. CI, confidence interval; FPG, fasting plasma glucose; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation

-2.02

% (-2.66, -1.38). Khác biệt giữa hai nhóm (95%CI) này là -1.43% (-2.15, -0.69); P < 0.001.

Sau 24 tuần, dapagliflozin cải thiện đường huyết đói một cách có ý nghĩa khi so sánh với giả dược. Thay đổi giá trị trung bình hiệu chỉnh (CI95%) ở thời điểm ban đầu và tuần 24 của là -1.2 mmol/L (-1.8, -0.6) với dapagliflozin và -0.3 mmol/L (-0.8, 0.3) với giả dược (Hình 1C). Khác biệt giữa dapagliflozin và giả dược là -0.9 mmol/L (-1.5, -0.4); P = 0.001.

Dapagliflozin giảm huyết áp tâm thu khi ngồi một cách có ý nghĩa khi so sánh với giả dược sau 24 tuần điều trị. Thay đổi giá trị trung bình hiệu chỉnh so với thời điểm ban đầu và tuần 24 (CI 95%) là -4.8 mmHg (-7.7, -1.8) ở nhóm dapagliflozin và -1.7 mmHg (-4.6, 1.3) ở nhóm giả dược (Hình 1D). Khác biệt giữa dapagliflozin và giả dược là -3.1 mmHg (-6.3, 0.0); P < 0.05.

3.4. Tính an toàn

Dapagliflozin dung nạp tốt và các biến cố bất lợi tương đương với nhóm giả dược, với số lượng các biến cố bất lợi ít hơn nhóm giả dược (41.9 % so với 47.8%) và các biến cố bất lợi nghiêm trọng (5.6% so với 8.7%) (Bảng 2). Tỷ lệ các biến cố bất lợi dẫn tới ngừng điều trị thuốc nghiên cứu cũng tương đương

TABLE 2 Safety summary (safety analysis set)

	Dapagliflozin 10 mg (N = 160)	Placebo (N = 161)
AEs		
Any AE	67 (41.9)	77 (47.8)
Any related AE	17 (10.6)	10 (6.2)
Any AE leading to discontinuation	3 (1.9)	3 (1.9)
Death	0	0
Serious AEs		
Any serious AE	9 (5.6)	14 (8.7)
Any related serious AE	1 (0.6)	0
Any serious AE leading to discontinuation	2 (1.3)	2 (1.2)
AEs of interest		
Genital infection	3 (1.9)	2 (1.2)
Urinary tract infection	4 (2.5)	6 (3.7)
Hypotension/dehydration/hypovolaemia	3 (1.9)	0
Renal impairment/failure	1 (0.6)	2 (1.2)
Bone fractures	0	0
DKA	0	0

Non-serious AEs were included up to the last day of double-blind treatment plus 4 days. Serious AEs were included up to the last day of double-blind treatment plus 30 days. Includes data after rescue. Abbreviations: AE, adverse event; DKA, diabetic ketoacidosis.

giữa nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược (1.9% ở cả hai nhóm). 1 bệnh nhân ở nhóm dapagliflozin có giá trị eGFR là 30.3 mL/phút/1.73 m² được nghiên cứu viên báo cáo là một biến cố bất lợi, tuy nhiên eGFR về lại giá trị ban đầu sau khi ngừng thuốc nghiên cứu. Số bệnh nhân trong nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược có tỷ lệ tương đương nhau về nhiễm trùng đường tiết niệu (2.5% so với 3.7%) và nhiễm trùng đường sinh dục (1.9% so với 1.2%) (Bảng 2). Một số biến cố bất lợi về hạ huyết áp/ mất nước/ giảm thể tích tuần hoàn (1.9% so với 0.0%) và suy thận (0.6% so với 1.2%) tương ứng ở nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược được báo cáo. Không có biến cố bất lợi về gãy xương, phẫu thuật hoặc nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) và không có bệnh nhân nào bị tăng men gan hoặc có các biến cố bất lợi liên quan đến gan. Không có thay đổi có ý nghĩa về nhịp tim khi ngồi ở tuần 24 (so với thời điểm ban đầu [độ lệch chuẩn SD], -0.2 [8.9] bpm ở nhóm dapagliflozin [giá trị ban đầu, 73.1 bpm] so với -0.2 [8.8] bpm ở nhóm giả dược [giá trị ban đầu, 73.7 bpm]).

Tỷ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết tương tự giữa nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược (12.5% so với 13.7%), đa số gặp trên các bệnh nhân đang dùng insulin (8.8% so với

11.8%) (Bảng 3). Không có bệnh nhân nào dừng thuốc nghiên cứu do hạ đường huyết

cũng như không có biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng nào được ghi nhận.

TABLE 3 Summary of hypoglycaemia events (safety analysis set)

	Dapagliflozin 10 mg (N = 160)		Placebo (N = 161)	
	Patients, n (%)	Events, n	Patients, n (%)	Events, n
Total	20 (12.5)	44	22 (13.7)	62
Major	0	0	0	0
Minor	12 (7.5)	34	16 (9.9)	53
Other	8 (5.0)	10	6 (3.7)	9
Insulin-based total	14 (8.8)	27	19 (11.8)	53
Major	0	0	0	0
Minor	9 (5.6)	21	13 (8.1)	44
Other	5 (3.1)	6	6 (3.7)	9
Metformin-based total	6 (3.8)	17	3 (1.9)	9
Major	0	0	0	0
Minor	3 (1.9)	13	3 (1.9)	9
Other	3 (1.9)	4	0	0
Sulphonylurea-based total	0	0	0	0
Thiazolidinediones-based total	0	0	0	0
Other total	0	0	0	0

Hypoglycaemia events were included up to the last day of double-blind treatment plus 4 days. Includes data after rescue.

Sự giảm eGFR so với thời điểm ban đầu lớn hơn ở nhóm dapagliflozin, so sánh với nhóm giả dược sau 4 tuần (khác biệt với nhóm giả dược [CI 95%], -4.90 mL/phút/1.73 m² [-6.73, -3.07]), sau 12 tuần (khác biệt với nhóm giả dược [CI 95%], -4.75 mL/phút/1.73 m² [-6.98, -2.52] và sau 24 tuần (khác biệt với nhóm giả dược [khoảng tin cậy 95%], -2.49 mL/phút/1.73 m² [-4.96, -0.02]) (Hình 2).

Với dữ liệu thu nhận sau 3 tuần kết thúc điều trị, eGFR quay lại giá trị ban đầu ở tuần (khác biệt với nhóm giả dược [khoảng tin cậy 95%], 0.61 mL/phút/1.73 m² [-1.59, 2.81]) (Hình 2). Một bệnh nhân trong nhóm dapagliflozin có suy giảm chức năng thận nặng hơn, định nghĩa dựa trên xác nhận giá trị eGFR < 30 mL/phút/1.73 m², nhưng eGFR trở lại giá trị ban đầu sau khi ngừng thuốc nghiên cứu. Ca này được báo cáo là một biến cố bất lợi.

Sự thay đổi trung bình của haematocrit (độ lệch chuẩn) ở thời điểm ban đầu và tuần 24 là 2.5% (2.9) và 0.3% (3.1) tương ứng với nhóm dapagliflozin và nhóm giả dược, và thay đổi bicarbonat (độ lệch chuẩn) ở tuần 24 tương ứng là -0.40 (2.52) mmol/L và 0.43 (2.51) mmol/L.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, dapagliflozin cải thiện rõ rệt (có ý nghĩa thống kê) việc kiểm soát đường huyết, cân nặng, và huyết áp tâm thu sau 24 tuần ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh thận mạn giai đoạn 3A, với dữ liệu an toàn phù hợp với các thông số được thiết lập cho điều trị này.

Sự giảm HbA1c so với giả dược là -0.34% được ghi nhận ở tuần 24, mức giảm thấp hơn ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường,²⁰⁻²² gần giống với một phân tích post hoc của Kohan và cộng sự.²³ Mức độ giảm HbA1c trong nghiên cứu hiện tại cũng tương tự những gì quan sát được ở các thuốc ức chế SGLT2 trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3.^{24,25}

Lợi ích liên quan đến giảm trọng lượng cơ thể và giảm huyết áp tâm thu độc lập với chức năng thận, phù hợp với các báo cáo trước đây về lợi ích điều trị của dapagliflozin.^{18,23}

Petrykiv và cộng sự đã báo cáo sự giảm trọng lượng cơ thể và huyết áp tâm thu khi dùng dapagliflozin 10 mg không liên quan đến chức năng thận ban đầu, xảy ra cùng với sự tăng haematocrit và giảm UACR, eGFR, bicarbonat và acid uric.²³ Đáng chú ý là sự giảm huyết áp tâm thu khi dùng dapagliflozin

quan sát được trong nghiên cứu này không liên quan với sự thay đổi nhịp tim. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng nhịp tim khi nghỉ ngơi cao hơn và biến thiên nhịp tim thấp hơn là 2 yếu tố nguy cơ của bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) và nhập viện liên quan với bệnh thận mạn tính.²⁶ Các phác đồ điều trị đái tháo đường có hiệu quả giảm trọng lượng cơ thể và huyết áp tâm thu mà không ảnh hưởng đến nhịp tim có thể đặc biệt có giá trị trong quần thể nghiên cứu này.

Điều trị SGLT2 có liên quan đến sự giảm thoáng qua giá trị eGFR và có thể hồi phục sau khi dùng điều trị.^{11,25,27} Các kết quả từ nghiên cứu hiện tại phù hợp với các kết quả liên quan với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc gần như bình thường, điều trị dapagliflozin có liên quan với việc giảm eGFR và sự ổn định lâu dài của eGFR.¹¹ Thú vị là, trong nghiên cứu này, có một xu hướng hồi phục eGFR về giá trị ban đầu ở tuần 24, tương tự với những gì quan sát được trên những bệnh nhân có chức năng bình thường. Dapagliflozin cũng có liên quan đến việc giảm UACR sau 24 tuần ở những bệnh nhân có UACR ban đầu ≥ 30 mg/g và khác biệt có ý nghĩa so với nhóm giả dược tại thời điểm cụ thể này. Sự giảm UACR phù hợp với các quan sát trước đây có liên quan đến dapagliflozin.²⁸

Các biến cố bất lợi gần như tương tự giữa các nhóm trong nghiên cứu này. Tần số của hạ đường huyết, nhiễm trùng đường tiết niệu và nhiễm trùng đường sinh dục là tương đương giữa các nhóm điều trị và không có hiện tượng nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA), tăng men gan hoặc các biến cố bất lợi liên quan đến gan được báo cáo. Hơn nữa, không có biến cố về gãy xương hoặc phẫu thuật được báo cáo trong suốt nghiên cứu này, phù hợp với các nghiên cứu trước đây.^{29,30}

Các hạn chế của nghiên cứu này bao gồm thời gian nghiên cứu quá ngắn, không đánh giá được các hiệu quả lâu dài của dapagliflozin. Ngoài ra, đa số bệnh nhân là người da trắng (> 87%) làm hạn chế tính tổng quát của kết quả. Một hạn chế tiềm tàng khác

là bệnh nhân đang mắc các bệnh tim mạch, có hiện tượng giảm nhanh eGFR, cũng như những bệnh nhân đang dùng một số thuốc điều trị đái tháo đường (vd: chất đồng vận GLP-1 và insulin tác dụng nhanh/ngắn) tại lần thăm khám trước khi phân nhóm ngẫu nhiên bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

Như dự đoán, hiệu quả đường huyết của dapagliflozin thấp hơn báo cáo từ những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, phù hợp với những nghiên cứu về thuốc ức chế SGLT2 trước đây^{18,24,25} và phù hợp với cơ chế tác dụng của nhóm phụ thuộc vào GFR và lượng glucose được lọc.¹⁷

Tuy nhiên, các giá trị lâm sàng của dapagliflozin được chỉ ra trong quần thể nghiên cứu này bao gồm sự cải thiện có ý nghĩa thống kê HbA1c và đường huyết đói, giảm trọng lượng cơ thể, huyết áp tâm thu, acid uric huyết thanh và UACR.

Các lợi ích lâu dài trên thận của dapagliflozin đối với bệnh thận mạn tính đang được khám phá trong một nghiên cứu về tác động trên thận đang được tiến hành (NCT03036150; DAPA-CKD). Ngoài ra, 2 nghiên cứu lâm sàng về tác động trên tim mạch cũng đang được tiến hành; có liên quan đến những bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và đã mắc bệnh tim mạch hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch ((NCT01730534; DECLARE-TIMI 58)³¹ hoặc suy tim mạn tính (NCT03036124; DAPA-HF). Hiệu quả và tính an toàn của dapagliflozin trên những bệnh nhân mắc đái tháo đường típ 2, albumin niệu và suy thận mức độ trung bình cũng đang được đánh giá trong một nghiên cứu đang tiến hành (NCT02547935).

Tóm lại, nghiên cứu này đã chứng minh những cải thiện rõ rệt khi dùng dapagliflozin trên HbA1c, trọng lượng cơ thể và huyết áp tâm thu sau 24 tuần điều trị trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và suy thận mạn giai đoạn 3A, mà không làm tăng các biến cố bất lợi hoặc biến cố bất lợi nghiêm trọng. Các kết quả của nghiên cứu này ủng hộ hồ sơ về lợi ích so với nguy cơ một cách tích cực của dapagliflozin trên những bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và bệnh thận mạn giai đoạn 3A.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kramer H, Molitch ME.** Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1813-1816.
2. **Foundation NK.** Diabetes and chronic kidney disease. 2016. <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/Diabetes-And-CKD>. Accessed March 13, 2018.
3. **KDOQI** clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:850-886.
4. **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of diabetes. *Diabetologia.* 2015; 58:429-442.
5. **Cavanaugh KL.** Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease. *Clin Diabetes.* 2007;25:90-97.
6. **Scherthaner G, Ritz E, Scherthaner GH.** Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2044-2047.
7. **Maranghi M, Carnovale A, Durante C, Tarquini G, Tiseo G, Filetti S.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:125-137.
8. **List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT.** Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:650-657.
9. **Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A.** Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:211-220.
10. **Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, Parikh S, List J.** Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med.* 2013;125: 181-189.
11. **Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TWA, Apanovitch AM, List JF.** Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf.* 2014;37:815-829.
12. **Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.** CANVAS Program Collaborative Group Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
13. **Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.** Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose Cotransporter-2inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors). *Circulation.* 2017;136: 249-259.
14. **Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K.** For and on behalf of Primary Care Diabetes Europe. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2018;12:265-283.
15. **Skrtic M, Cherney DZ.** Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24:96-103.
16. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.** EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
17. **Fioretto P, Zambon A, Rossato M,**

- Busetto L, Vettor R.** SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care.* 2016;39(suppl 2): S165-S171.
18. **Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF.** Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85:962-971.
 19. **Levey AS, Coresh J, Greene T, et al.** for Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007; 53:766-772.
 20. **Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF.** Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375:2223-2233.
 21. **Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S.** Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:928-938.
 22. **Wilding JP, Norwood P, T'Joën C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT.** A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care.* 2009;32:1656-1662.
 23. **Petrykiv S, Sjostrom CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, HJL H.** Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:751-759.
 24. **Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al.** EMPAREG RENAL Trial Investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:369-384.
 25. **Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al.** Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:463-473.
 26. **Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, et al.** Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:1560-1570.
 27. **Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.** EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.
 28. **Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA, Sjöström CD.** Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetologia.* 2016;59:2036-2039.
 29. **Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM.** Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;20:620-628.
 30. **Dziuba J, Alperin P, Racketta J, et al.** Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:628-635.
 31. **Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al.** Declare-Timi 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1102-1110.