THÔNG TIN KHOA HỌC

TÁC ĐỘNG CỦA DAPAGLIFLOZIN LÊN SỰ XUẤT HIỆN VÀ TIẾN TRIỂN BỆNH THẬN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2: PHÂN TÍCH TỪ NGHIÊN CỨU DECLARE-TIMI 58

Lược dịch và hiệu đính: **Nguyễn Quang Bấy**
Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai

Ofri Mosenzon, Stephen D Wiviott, Avivit Cahn, Aliza Rozenberg, Ilan Yanuv, Erica L Goodrich, Sabina A Murphy, Hiddo J L Heerspink, Thomas A Zelniker, Jamie P Dwyer, Deepak L Bhatt, Lawrence A Leiter, Darren K McGuire, John P H Wilding, Eri T Kato, Ingrid A M Gause-Nilsson, Martin Fredriksson, Peter A Johansson, Anna Maria Langkilde, Marc S Sabatine, Itamar Raz

Nguồn: Tạp chí Lancet Diabetes Endocrinol 2019, xuất bản online ngày 9 tháng 6 năm 2019.

TÓM TẮT

Cơ sở: Các thuốc ức chế SGLT-2 đã được chứng minh tác dụng có lợi đối với kết cục trên thận, chủ yếu ở những bệnh nhân đã mắc bệnh tim mạch do xơ vữa. Trong bài này, chúng tôi báo cáo kết quả phân tích các kết cục trên thận của thuốc ức chế SGLT-2 dapagliflozin trong nghiên cứu dự hậu tim mạch DECLARE-TIMI 58, trên các bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 có và không có bệnh lý tim mạch do xơ vữa, và hầu hết có chức năng thận còn bảo tồn. **Phương pháp:** Trong DECLARE-TIMI 58, các bệnh nhân ĐTĐ typ 2, HbA1c từ 6,5 – 12,0%, kèm theo bệnh tim mạch do xơ vữa hoặc có đa yếu tố nguy cơ tim mạch, và độ thanh thải creatinine ít nhất là 60mL/phút được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 vào hai nhóm điều trị dapagliflozin 10 mg hoặc placebo mỗi ngày một lần. Một phức hợp tiêu chí phụ trên tim và thận được xác định trước bao gồm sự giảm liên tục ít

nhất 40% mức lọc cầu thận (eGFR) xuống dưới 60 mL/phút/1,73m², bệnh thận giai đoạn cuối (định nghĩa là đã phải lọc máu ít nhất 90 ngày, ghép thận, hoặc có eGFR xuống dưới 15mL/phút/1,73m²), hoặc tử vong do nguyên nhân thận hoặc tim mạch; một phức hợp tiêu chí phụ cho thận cũng bao gồm các tiêu chuẩn như trên, ngoại trừ tử vong tim mạch. Trong bài phân tích về kết cục trên thận này, chúng tôi báo cáo kết quả về các tiêu chí thành phần của phức hợp này, phân tích dưới nhóm của từng tiêu chí, và thay đổi của eGFR tại những thời điểm khác nhau. **Kết quả:** Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 4/2013 đến tháng 9/ 2018; trung vị thời gian theo dõi là 4,2 năm (từ 3,9 – 4,4 năm). Trong số 17160 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên, 8162 người (47,6%) có eGFR $\geq$ 90 mL/phút/1.73 m²; 7732 người (45,1%) có eGFR từ 60 đến dưới 90 mL/phút/1.73 m², và 1265 người (7,4%) có eGFR < 60 mL/phút/1.73 m² tại thời điểm ban đầu; 6974 người (40,6%) có bệnh lý tim mạch do xơ vữa và 10186 người (59,4%) có đa yếu tố nguy cơ. Kết quả, phức hợp tiêu chí phụ trên tim thận giảm có ý nghĩa thống kê ở những người điều trị dapagliflozin so với placebo (HR 0,76, 95% CI 0,67-0,87; p<0,0001); ngoại trừ tử vong do nguyên nhân tim mạch, HR cho kết cục riêng về thận là 0,53 (0,43-0,66; p<0,0001). Chúng tôi thấy có giảm 46% tỷ lệ BN có giảm liên tục eGFR ít nhất 40% xuống dưới 60 mL/phút/1,73m² (120 [1,4%] vs 221 [2,6%]; HR 0,54 [95%CI 0,43-0,67]; p<0,0001). Nguy cơ bị bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử

vong do bệnh thận trong nhóm dapagliflozin thấp hơn so với nhóm placebo (11 [0,1%] vs 27 [0,3%]; HR 0,41 [95% CI 0,20-0,82]; $p=0,012$). Dapagliflozin cải thiện cả phức hợp kết cục trên tim-thận và kết cục riêng trên thận so với placebo ở các phân nhóm khác nhau, bao gồm cả những phân nhóm theo mức eGFR ban đầu ($p_{\text{tương tác kết cục tim thận}} = 0,97$; $p_{\text{tương tác kết cục riêng trên thận}} = 0,87$) và các phân nhóm có hay không có bệnh lý tim mạch do xơ vữa ($p_{\text{tương tác kết cục tim thận}} = 0,67$; $p_{\text{tương tác kết cục riêng trên thận}} = 0,72$). Sau 6 tháng điều trị, mức giảm eGFR trung bình ở nhóm dapagliflozin nhiều hơn so với nhóm placebo nhưng sự thay đổi này trở nên cân bằng sau 2 năm, còn sau 3 và 4 năm thì eGFR trong nhóm dapagliflozin giảm ít hơn so với nhóm placebo.

DIỄN GIẢI: Dapagliflozin dường như có tác dụng ngăn ngừa và giảm tiến triển bệnh thận so với placebo ở trong quần thể BN ĐTD typ 2 lớn và đa dạng, có và không có bệnh lý tim mạch do xơ vữa, và hầu hết trong số đó có chức năng thận còn bảo tồn.

BỐI CẢNH CỦA NGHIÊN CỨU

Những bằng chứng từ trước nghiên cứu: Nhóm nghiên cứu đã tìm kiếm trên PubMed tất cả các bài báo bằng tiếng Anh trong khoảng thời gian từ 1/1/2000 đến 28/5/2019, sử dụng cụm các từ “SGLT-2”, “CKD”, “kidney disease”, “diabetic nephropathy” và “eGFR”. Những thử nghiệm lâm sàng trước đó cho thấy các thuốc ức chế SGLT-2 như empagliflozin và canagliflozin làm chậm tiến triển của bệnh thận ở bệnh nhân ĐTD typ 2. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân trong các thử nghiệm này đã có bệnh lý tim mạch hoặc có bệnh thận mạn từ nhẹ đến trung bình, hoặc cả hai. Trong báo cáo ban đầu của thử nghiệm DECLARE-TIMI 58, phức hợp tiêu chí phụ trên tim-thận (gồm giảm liên tục ít nhất 40% eGFR xuống dưới 60mL/phút/1,73m², bệnh thận giai đoạn cuối mới xuất hiện,

hoặc tử vong do nguyên nhân thận hoặc tim mạch) đã giảm 24%, và phức hợp tiêu chí phụ riêng trên thận, loại trừ tử vong do nguyên nhân tim mạch đã giảm tới 47%. **Giá trị bổ sung của nghiên cứu này:** Khi phân tích về tác dụng trên thận trong nghiên cứu DECLARE-TIMI 58, chúng tôi thấy có giảm 46% các BN có giảm eGFR ít nhất 40% xuống đến dưới 60 mL/phút/1,73m² (HR 0,54[95%CI 0,43-0,67]; $p<0,0001$). Mặc dù số lượng các biến cố thấp, chúng tôi vẫn thấy giảm nguy cơ gộp bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong do bệnh thận (0,41 [95%CI 0,30-0,82]; $p=0,012$). Ngoài ra chúng tôi còn thấy lợi ích nhất quán đối với phức hợp biến cố thận của dapagliflozin so với placebo trong những phân nhóm bệnh nhân định trước, theo eGFR và có hay không có bệnh lý tim mạch do xơ vữa lúc ban đầu. Do đó, những kết quả của nghiên cứu cho thấy thuốc ức chế SGLT-2 có cả tác dụng phòng ngừa sớm và làm giảm tiến triển của bệnh thận mạn ở bệnh nhân ĐTD typ 2. DECLARE-TIMI 58 là nghiên cứu đầu tiên cho thấy hiệu quả của một thuốc ức chế SGLT-2 trên các kết cục quan trọng về thận và sự thay đổi eGFR ở một quần thể lớn bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có hoặc chưa có bệnh lý tim mạch do xơ vữa, mà phần lớn có chức năng thận bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ. **Ý nghĩa của những bằng chứng hiện có:** Với những chứng cứ hiện có, thuốc ức chế SGLT-2 dường như làm giảm cả sự xuất hiện mới và tiến triển của bệnh thận ở bệnh nhân ĐTD typ 2, dù có bệnh lý tim mạch do xơ vữa hay không hoặc chức năng thận ban đầu như thế nào. Tác dụng của thuốc ức chế SGLT-2 trên bệnh thận đang được đánh giá trong các nghiên cứu chuyên biệt cho các kết cục trên thận, ở cả người có và không có ĐTD typ 2. Tuy nhiên, các thử nghiệm này tập trung vào quần thể đã có bệnh lý thận, nên chỉ được coi như là bổ sung cho kết quả mà chúng tôi thu được mà thôi.

1. GIỚI THIỆU

Từ lâu, kiểm soát tối ưu đường huyết và huyết áp bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin^{1,2} là nền tảng trong điều trị bệnh thận đái tháo đường.³⁻⁵ Phát hiện sớm giảm chức năng thận và can thiệp hợp lý đúng lúc có hiệu quả hơn can thiệp muộn trong việc ngăn ngừa những kết cục xấu trên thận³. Ngay cả khi bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị với thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin, thì nguy cơ tổn động về biến cố thận và tim mạch vẫn cao hơn những người cùng tuổi, cùng giới tính nhưng không mắc đái tháo đường,^{4,5} và đái tháo đường vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh thận giai đoạn cuối.^{6,7} Vì vậy rất cần những phương pháp điều trị mới có cả tác dụng ngăn ngừa và làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Nhóm thuốc ức chế SGLT-2 đã được chứng minh có thể làm giảm tỷ lệ giảm chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có bệnh tim mạch. Trong nghiên cứu dự hậu tim mạch EMPA-REG OUTCOME,⁸ điều trị thuốc empagliflozin làm giảm nguy cơ kết cục chính trên thận (gồm tiến triển đến albumin niệu đại thể; tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh kèm theo $eGFR \leq 45 \text{ mL/phút/1.73m}^2$; bắt đầu điều trị thay thế thận; hoặc tử vong do bệnh thận) tới 39% so với placebo trong quần thể bệnh nhân đã có bệnh tim mạch do xơ vữa và có tỷ lệ cao mắc bệnh thận mạn (trung vị $eGFR$ ban đầu là 74,1, 25% bệnh nhân có $eGFR < 60$ và 39,6% bệnh nhân có microalbumin niệu hoặc macroalbumin niệu).⁹ Trong thử nghiệm CANVAS,¹⁰⁻¹² thuốc canagliflozin cải thiện kết cục trên thận so với placebo trên quần thể đa số bệnh nhân đã có bệnh lý tim mạch do xơ vữa (65,6%) và có chức năng thận tương tự như quần thể trong nghiên cứu EMPA-REG ($eGFR$ trung bình là 76,5 và trung vị của tỷ lệ albumin/creatinin niệu (UACR) là 12,3

mg/g). Trong nghiên cứu CREDENCE,¹³ ở các bệnh nhân đái tháo đường type 2 có bệnh thận mạn có đạm niệu ($eGFR$ từ 30 đến <90 và $UACR >300$ đến 5000 mg/g), canagliflozin làm giảm 30% phức hợp tiêu chí chính gồm bệnh thận giai đoạn cuối (ví dụ lọc máu, ghép thận, hoặc $eGFR$ giảm xuống $<15 \text{ mL/phút/1.73m}^2$), tăng gấp đôi nồng độ creatinine huyết thanh, hoặc tử vong vì bệnh thận hoặc bệnh tim mạch.¹³

Trong thử nghiệm DECLARE-TIMI 58,¹⁴ thuốc ức chế SGLT-2 dapagliflozin làm giảm tỷ lệ của một trong hai đồng phức hợp tiêu chí chính (tử vong do bệnh tim mạch hoặc nhập viện do suy tim) nhưng không làm giảm có ý nghĩa tiêu chí chính còn lại (các biến cố tim mạch lớn). Như đã công bố trước đây,¹⁴ một phức hợp tiêu chí phụ trên kết cục tim-thận (giảm $\geq 40\%$ $eGFR$ xuống tới $<60 \text{ mL/phút/1.73m}^2$, bệnh thận giai đoạn cuối mới, hoặc tử vong do bệnh thận hoặc bệnh tim mạch) đã giảm 24% và phức hợp tiêu chí tương tự ngoại trừ tử vong do nguyên nhân tim mạch (phức hợp tiêu chí chuyên biệt trên thận) đã giảm 47%. Đặc biệt, quần thể dân số nghiên cứu của DECLARE-TIMI 58 bao gồm cả bệnh nhân đã có bệnh tim mạch do xơ vữa và bệnh nhân chỉ có đa yếu tố nguy cơ tim mạch; thêm vào đó, hầu hết bệnh nhân đều có chức năng thận còn bảo tồn ($eGFR$ trung bình $85,2 \text{ mL/phút/1.73m}^2$). Ở đây, chúng tôi báo cáo kết quả chi tiết trên kết cục thận của thử nghiệm DECLARE-TIMI 58, bao gồm các tiêu chí tim-thận và tiêu chí riêng trên thận, phân tích dưới nhóm của các phức hợp tiêu chí này, và thay đổi của $eGFR$ tại các mốc thời gian khác nhau, nhằm mục đích đánh giá hiệu quả trên thận của dapagliflozin trong một quần thể dân số lớn và đa dạng.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu và dân số nghiên cứu

Thiết kế và những kết quả nghiên cứu chính của thử nghiệm DECLARE-TIMI 58 đã được trình bày trong một số bài báo khác.¹⁴⁻¹⁶ Dân số nghiên cứu gồm các bệnh nhân ĐTĐ týp 2 đã có bệnh tim mạch do xơ vữa (tuổi ≥ 40 tuổi và có bệnh tim thiếu máu cục bộ, hoặc bệnh mạch não, hoặc bệnh mạch ngoại biên), hoặc có đa yếu tố nguy cơ tim mạch (tuổi ≥ 55 đối với nam và ≥ 60 đối với nữ và có thêm ít nhất một trong các yếu tố như rối loạn mỡ máu, tăng huyết áp hoặc hút thuốc lá). Các bệnh nhân tham gia phải có HbA1C từ 6,5% tới 12,0% và độ thanh thải creatinine ≥ 60 mL/phút (công thức Cockcroft-Gault¹⁷).

Đề cương nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng khoa học tại mỗi trung tâm tham gia và tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều ký vào bản chấp thuận.

2.2. Phân ngẫu nhiên và mù đôi

Người tham gia trải qua một giai đoạn 4 - 8 tuần, điều trị mù đơn với placebo, được thiết kế để đảm bảo hoàn thiện đầy đủ các xét nghiệm máu và nước tiểu cũng như phát hiện được ngay những trường hợp không tuân thủ thử nghiệm. Sau pha chạy thử, các bệnh nhân được lựa chọn sẽ được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 vào điều trị dapagliflozin 10mg hay placebo mỗi ngày một lần (viên dapagliflozin và placebo có bề ngoài giống y hệt nhau). Người tham gia và toàn bộ nhân viên nghiên cứu hoàn toàn không được biết về loại điều trị được nhận cho đến khi kết thúc nghiên cứu. Việc chia ngẫu nhiên được phân tầng theo nguy cơ tim mạch (có bệnh lý tim mạch với có đa yếu tố nguy cơ) và tình trạng tiểu máu ban đầu (có với không có; vì cơ quan quản lý yêu cầu đánh giá nguy cơ mắc ung thư bàng quang¹⁴).

2.3. Quy trình

Sau lần thăm khám đầu (phân ngẫu nhiên), bệnh nhân sẽ được khám trực tiếp mỗi 6 tháng để đánh giá về sự tuân trị, tình trạng lâm sàng, các biến cố về an toàn cũng

như các xét nghiệm. Bệnh nhân cũng được liên hệ bằng điện thoại mỗi ba tháng giữa các lần khám trực tiếp. Ngoài dapagliflozin hay placebo, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị tiêu chuẩn về bệnh ĐTĐ týp 2, bệnh tim mạch và các yếu tố nguy cơ. Thử nghiệm được thiết kế để kéo dài cho đến khi có ít nhất 1390 bệnh nhân có biến cố tim mạch lớn (MACE). Các xét nghiệm được sử dụng trong phân tích bao gồm cả creatinine huyết thanh, albumin và creatinine niệu, được thực hiện tại các Labo trung tâm (Covance) vào các thời điểm sàng lọc, lần khám đầu, 6 tháng, 12 tháng và mỗi năm sau đó. Creatinine huyết thanh, albumin và creatinine niệu cũng được đánh giá khi kết thúc nghiên cứu, hoặc tại lần khám cuối ở những bệnh nhân dừng thuốc sớm trước hạn. eGFR được tính theo công thức Chronic Kidney Disease (CKD) Epidemiology Collaboration.

Theo đề cương nghiên cứu, bệnh nhân sẽ được xét nghiệm creatinine huyết thanh đột xuất khi phát hiện nồng độ creatinine huyết thanh tăng gấp đôi so với ban đầu, hoặc cao hơn 6.0 mg/dL (530 μ mol/L), eGFR giảm so với ban đầu $\geq 30\%$ xuống dưới 60 mL/phút/1.73m², hoặc eGFR thấp dưới 15 mL/phút/ 1.73m². Trong những trường hợp này, một xét nghiệm mới sẽ được làm càng sớm càng tốt (lý tưởng là trong vòng 4 ngày), và một xét nghiệm khác sẽ được làm lại sau ít nhất 4 tuần, đều tại Labo trung tâm. Kết quả xét nghiệm tại hoặc ngay trước thời điểm phân điều trị ngẫu nhiên được coi là giá trị ban đầu để đánh giá tính an toàn. Sự thay đổi được tính toán so với kết quả ban đầu này, và thời điểm bắt đầu xuất hiện các kết cục được tính theo kết quả xét nghiệm đầu tiên trong số hai xét nghiệm liên nhau.

2.4. Kết cục

Theo đề cương nghiên cứu,^{14,15} thử nghiệm có hai đồng tiêu chí chính về hiệu quả: các biến cố tim mạch chính (phức hợp

gồm tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) và một phức hợp gồm tử vong do bệnh tim mạch hoặc nhập viện do suy tim. Hai tiêu chí phụ về hiệu quả: một phức hợp kết cục trên tim-thận và tử vong do mọi nguyên nhân. Vì thử nghiệm chỉ đạt được một đồng tiêu chí chính cho tính ưu việt hơn (tử vong do bệnh tim mạch hoặc nhập viện do suy tim), nên tất cả phân tích khác cho các tiêu chí phụ chỉ được coi như là đánh giá các giả thuyết.

Trong bài này, chúng tôi báo cáo các dữ liệu của phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận, phức hợp kết cục riêng trên thận, và từng tiêu chí thành phần của hai phức hợp này. Ngoài ra còn có kết quả phân tích các dưới nhóm về các kết cục này và so sánh sự thay đổi eGFR tại các thời điểm khác nhau trong nhóm điều trị thuốc và nhóm placebo (ở toàn bộ quần thể dân số nghiên cứu và theo các phân nhóm eGFR ban đầu).

Phức hợp tiêu chí kết cục phụ trên tim-thận được định nghĩa là thời gian xuất hiện biến cố đầu tiên gồm giảm eGFR ít nhất 40% (được khẳng định qua 2 lần xét nghiệm tại Labo trung tâm cách nhau ít nhất 4 tuần)¹⁸ xuống dưới 60 mL/phút/1.73m², bệnh thận giai đoạn cuối (định nghĩa là chạy thận nhân tạo ít nhất 90 ngày hoặc ghép thận, hoặc thể hiện bằng hai lần xét nghiệm tại Labo trung tâm cách nhau ít nhất 4 tuần cho thấy eGFR <15 mL/phút/1.73m²), hoặc tử vong do bệnh tim mạch hoặc bệnh thận. Kết cục riêng trên thận, cũng giống như phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận, ngoài trừ tử vong tim mạch, là một tiêu chí thăm dò được định trước.

Tương tự là những tiêu chí thành phần của kết cục trên thận. Ngoài ra chúng tôi cũng báo cáo độ nhạy của việc sử dụng kết quả xét nghiệm một lần về giảm liên tục eGFR ít nhất 40% xuống dưới 60 mL/phút/1.73m² để xác định giảm eGFR trong phức hợp tiêu chí chuyên biệt trên thận, mà không cần làm lại xét nghiệm khẳng định.

2.5. Phân tích thống kê

Chúng tôi chia bệnh nhân thành các ba phân nhóm dựa theo eGFR ban đầu: eGFR ≥ 90 , từ 60 - <90, và < 60 mL/phút/ 1.73m², tính theo công thức CKD Epidemiology Collaboration, nhằm kiểm tra liệu tác dụng trên thận của dapagliflozin có bị ảnh hưởng bởi chức năng thận ban đầu của bệnh nhân hay không. Những dữ liệu ban đầu được trình bày dưới dạng số tuyệt đối và phần trăm cho các biến phân loại, dưới dạng trung vị và độ lệch chuẩn (SD) cho các biến liên tục. Chúng tôi sử dụng test χ^2 để so sánh các biến phân loại, và test Kruskal-Wallis để so sánh các biến liên tục giữa các phân nhóm eGFR.

Các phân tích được thực hiện theo nguyên tắc dựa trên ý định điều trị (intention-to-treat ITT), sử dụng dữ liệu từ tất cả các bệnh nhân đã được phân ngẫu nhiên. Các dữ liệu đã kiểm định về kết cục được điều trị xác định các biến cố tử vong do bệnh tim mạch hay tử vong do bệnh thận.

Chúng tôi sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để xây dựng đường cong tích lũy tỷ lệ mới có phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận và riêng trên thận, và tiêu chí giảm eGFR liên tục ít nhất 40% xuống tới < 60 mL/phút/1.73m². HRs và 95% khoảng tin cậy được tính theo mô hình Cox-proportional-hazard cho phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận và riêng trên thận, và những kết cục thành phần, cả trên toàn bộ quần thể nghiên cứu và từng phân nhóm bệnh nhân dựa theo đặc điểm địa dư, tiền sử bệnh, các thuốc đang điều trị và các xét nghiệm ban đầu. Với những phân tích dưới nhóm này, sự tương tác giữa các phân nhóm với nhóm được chia ngẫu nhiên cũng được tích hợp vào trong mô hình Cox. Mô hình hiệu quả điều trị bao gồm phân tầng các yếu tố cho bệnh lý tim mạch do xơ vữa (đã có bệnh lý tim mạch do xơ vữa hay chỉ có đa yếu tố nguy cơ) và tình trạng tiểu máu (có hay không có) tại thời điểm ban đầu.

Thay đổi eGFR được tính toán bằng mô hình hỗn hợp (mixed model) với các phép đo lặp lại, cho kết quả ước tính và 95% khoảng tin cậy cho mỗi nhóm điều trị, ở toàn bộ quần thể nghiên cứu và theo phân nhóm eGFR tại thời điểm ban đầu. Không thực hiện căn chỉnh cho sự lặp lại được thực hiện trong nghiên cứu. Toàn bộ các phân tích được thực hiện bằng phần mềm SAS (phiên bản 9.4) và Stata (phiên bản 14.2).

2.6. Vai trò của nhà tài trợ

Thử nghiệm DECLARE-TIMI 58 có sự hợp tác giữa nhà tài trợ (Astra Zeneca) và hai tổ chức nghiên cứu hàn lâm (Nhóm nghiên cứu TIMI và tổ chức Hadassah Medical). Nhà tài trợ tham gia vào quá trình thiết kế nghiên cứu, thu thập dữ liệu, phân tích dữ liệu, diễn giải và viết báo cáo. Nhóm nghiên cứu TIMI chịu trách nhiệm phân tích dữ liệu, họ có quyền truy cập vào hệ thống dữ liệu hoàn chỉnh, cho phép việc phân tích độc lập kết quả; tất cả những sự không thống nhất được giải quyết thông qua thảo luận.

3. KẾT QUẢ

Thử nghiệm diễn ra từ ngày 25/4/2013 đến ngày 18/9/2018; trung vị thời gian theo dõi là 4,2 năm. Trong số 17.160 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên, 6.974 (40,6%) người đã có bệnh lý tim mạch do xơ vữa và 10.186 (59,4%) người có đa yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch.

Trong số 17.159 bệnh nhân có dữ liệu eGFR tại thời điểm ban đầu, 8.162 người (47,6%) có eGFR ≥ 90 mL/phút/1.73m² và 7.732 người (45,1%) có eGFR từ 60 đến dưới 90 mL/phút/1.73m², phản ánh tiêu chí chọn bệnh ban đầu. Bởi vì có sự khác nhau giữa độ thanh thải creatinine (tính theo công thức Cockcroft-Gault¹⁷) và eGFR tính được, và vì các tiêu chí chọn bệnh được áp dụng

tại thời điểm sàng lọc nhưng giá trị eGFR ban đầu lại được tính tại thời điểm phân ngẫu nhiên nên có 1.265 người (7,4%) có eGFR < 60 mL/phút/1.73m² lúc bước vào nghiên cứu (xem bảng). Trung vị của eGFR trong toàn thể dân số nghiên cứu là 85,2 mL/phút/1.73m² (SD 15,9), và trong các phân nhóm có eGFR ≥ 90 , từ 60 đến dưới 90 và dưới 60 mL/phút/1.73m² lần lượt là $98,3 \pm 6,5$; $77,0 \pm 8,5$ và $51,4 \pm 7,2$ mL/phút/1.73m² (xem bảng). Trong số 16.843 bệnh nhân có dữ liệu về albumin niệu, 11.644 người (69,1%) có albumin niệu bình thường (< 30 mg/g), 4.030 người (23,9%) có microalbumin niệu (≥ 30 đến ≤ 300 mg/g), và 1.169 người (6,9%) có macroalbumin niệu (> 300 mg/g).

Tại thời điểm ban đầu, những bệnh nhân có eGFR thấp thường là người lớn tuổi hơn, mắc ĐTĐ lâu hơn và BMI cao hơn, tỷ lệ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa cao hơn, nhiều khả năng có tiền sử suy tim và có các nguy cơ tim mạch (tăng huyết áp và rối loạn mỡ máu) hơn, và tỷ lệ phải dùng thuốc tim mạch cũng cao hơn so với nhóm bệnh nhân có eGFR ≥ 90 mL/phút/1.73m². Tỷ lệ sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin lúc ban đầu là 78,8% ở nhóm có eGFR ≥ 90 và 86,7% ở nhóm có eGFR < 60 mL/phút/1.73m². Metformin và sulfonylurea ít được sử dụng, còn insulin lại được sử dụng nhiều hơn trong phân nhóm eGFR thấp so với nhóm có eGFR ≥ 90 mL/phút/1.73m².

Các bệnh nhân trong phân nhóm có eGFR thấp thường có HbA1C và LDL-C ban đầu thấp hơn nhưng albumin niệu lại cao hơn những bệnh nhân có eGFR ≥ 90 mL/phút/1.73m².

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về các thông số khác giữa các phân nhóm eGFR khác nhau (xem phụ lục 1-2).

	eGFR* ≥ 90 (n=8162)	eGFR* 60 to <90 (n=7732)	eGFR* <60 (n=1265)	p value†
Demographic characteristics				
Sex	..	..	..	0.18
Men	5057 (62.0%)	4866 (62.9%)	814 (64.3%)	..
Women	3105 (38.0%)	2866 (37.1%)	451 (35.7%)	..
Age, years	61.2 (6.1)	66.2 (6.5)	67.3 (6.6)	<0.0001
Age ≥ 75 years	95 (1.2%)	818 (10.6%)	183 (14.5%)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	31.6 (6.1)	32.1 (5.9)	34.5 (6.0)	<0.0001
Race	..	..	..	<0.0001
White	6251 (76.6%)	6313 (81.6%)	1088 (86.0%)	..
Non-white	1911 (23.4%)	1419 (18.4%)	177 (14.0%)	..
Medical history				
Duration of type 2 diabetes	10.9 (7.2)	12.5 (8.0)	14.5 (8.9)	<0.0001
Established atherosclerotic cardiovascular disease	3193 (39.1%)	3138 (40.6%)	643 (50.8%)	<0.0001
History of congestive heart failure	688 (8.4%)	809 (10.5%)	227 (17.9%)	<0.0001
History of dyslipidaemia‡	6370 (78.0%)	6327 (81.8%)	1098 (86.8%)	<0.0001
History of hypertension§	7133 (87.4%)	7088 (91.7%)	1205 (95.3%)	<0.0001
Cardiovascular drugs used				
Antiplatelet drugs	4813 (59.0%)	4790 (62.0%)	884 (69.9%)	<0.0001
ACE inhibitors or ARBs	6434 (78.8%)	6418 (83.0%)	1097 (86.7%)	<0.0001
β blockers	3978 (48.7%)	4235 (54.8%)	816 (64.5%)	<0.0001
Statins or ezetimibe	5934 (72.7%)	5903 (76.3%)	1031 (81.5%)	<0.0001
Diuretics	2752 (33.7%)	3442 (44.5%)	773 (61.1%)	<0.0001
Mineralocorticoid receptor antagonists	262 (3.2%)	386 (5.0%)	114 (9.0%)	<0.0001
Glucose-lowering drugs used				
Metformin	6961 (85.3%)	6263 (81.0%)	843 (66.6%)	<0.0001
Insulin	3018 (37.0%)	3284 (42.5%)	711 (56.2%)	<0.0001
Sulfonylureas	3671 (45.0%)	3205 (41.5%)	445 (35.2%)	<0.0001
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	1366 (16.7%)	1331 (17.2%)	191 (15.1)	0.17
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists	347 (4.3%)	331 (4.3%)	72 (5.7%)	0.058
Laboratory and clinical measurements				
HbA _{1c} (%)	8.5 (1.2)	8.1 (1.1)	8.2 (1.2)	<0.0001
HbA _{1c} (mmol/mol)	68.9 (13.6)	65.3 (12.5)	66.5 (12.9)	<0.0001
eGFR* (mL/min per 1.73 m ²)	98.3 (6.5)	77.0 (8.5)	51.4 (7.2)	<0.0001
UACR group (mg/g)				
N¶	8026	7582	1234	..
<30	5691 (70.9%)	5267 (69.5%)	686 (55.6%)	<0.0001
30–300	1887 (23.5%)	1761 (23.2%)	381 (30.9%)	..
>300	448 (5.6%)	554 (7.3%)	167 (13.5%)	..
Blood pressure (mm Hg)				
Systolic	134.9 (15.0)	135.3 (15.6)	133.5 (16.6)	0.0012
Diastolic	78.9 (8.8)	77.5 (9.2)	75.3 (9.4)	<0.0001
Lipids (mg/dL)				
LDL cholesterol	90.3 (35.9)	85.4 (34.5)	83.5 (36.4)	<0.0001
HDL cholesterol	47.4 (13.1)	47.4 (13.0)	44.2 (12.0)	<0.0001
Triglycerides	179.4 (141.8)	173.9 (121.7)	197.4 (155.3)	<0.0001

Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise specified. eGFR=estimated glomerular filtration rate. ACE=angiotensin-converting enzyme. ARBs=angiotensin receptor blockers. UACR=urine albumin-to-creatinine ratio. *eGFR (measured in mL/min per 1.73m²) was calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula. †p values were calculated for comparison of all 3 categories; p values for continuous variables were calculated with the Kruskal-Wallis test and for categorical variables with the χ^2 test. ‡History of dyslipidaemia was defined as LDL cholesterol concentration >130 mg/dL (3.36 mmol/L) within the past 12 months or on lipid-lowering therapy prescribed by a physician for hypercholesterolemia (documented LDL cholesterol >130 mg/dL [3.36 mmol/L]) for more than 12 months. §History of hypertension was defined as blood pressure $>140/90$ mm Hg at enrollment visit (with both an elevated systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg and an elevated diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg) at both measurements) or antihypertensive therapy prescribed by a physician for blood pressure lowering at any time. ¶UACR was not measured at baseline for all patients, so N values are smaller for UACR group than for the overall population.

Table: Baseline characteristics by eGFR categories at baseline

Figure 2: Kaplan-Meier curves for the composite cardiorenal outcome (A), the composite renal-specific outcome (B), and sustained decrease in eGFR by at least 40% to less than 60 mL/min per 1.73 m² (C)
 The composite cardiorenal outcome consisted of a sustained decrease in eGFR by at least 40% to less than 60 mL/min per 1.73 m², end-stage renal disease, or cardiovascular or renal death. The composite renal-specific outcome consisted of a sustained decrease in eGFR by at least 40% to less than 60 mL/min per 1.73 m², end-stage renal disease, or renal death. eGFR was calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. The Kaplan-Meier curve for the composite cardiorenal outcome (A) was previously reported in reference 14. HR=hazard ratio. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

Như đã công bố trước đây,¹⁴ tỷ lệ xuất hiện phức hợp tiêu chí phụ trên tim thận trong nhóm dapagliflozin thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm placebo trong toàn bộ dân số nghiên cứu (HR 0,76 [95%CI 0,67-0,87]; $p<0,0001$; xem hình 1, 2A), và phức hợp tiêu chí kết cục riêng trên thận giảm 47% ở nhóm dapagliflozin so với nhóm placebo (HR 0,53 [95%CI 0,43-0,66]; $p<0,0001$; hình 1, 2B). Phân tích độ nhạy của việc sử dụng kết quả xét nghiệm 1 lần về giảm liên tục eGFR ít nhất 40% xuống dưới 60 mL/phút/1.73m² để xác định giảm eGFR, mà không cần làm lại xét nghiệm khẳng định, cũng thấy phức hợp tiêu chí kết cục trên tim thận ở nhóm điều trị dapagliflozin giảm có ý nghĩa thống kê so với

nhóm placebo (HR 0,69 [95% CI 0,62-0,78]; $p<0,0001$), và phức hợp tiêu chí kết cục riêng trên thận ở nhóm dapagliflozin giảm 47% so với nhóm placebo (HR 0,53 [95%CI 0,43-0,66]; $p<0,0001$; hình 1, 2B).

Đánh giá các thành phần của phức hợp tiêu chí trên thận, nguy cơ giảm eGFR liên tục trên 40% xuống dưới 60 mL/phút/1.73m² ở nhóm điều trị dapagliflozin cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm placebo (HR 0,54 [95% CI 0,43-0,67]; $p<0,0001$; hình 1, 2C). Bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong do bệnh thận xuất hiện ở 11/8582 bệnh nhân điều trị dapagliflozin và 27/8578 bệnh nhân điều trị placebo (HR 0,41 IC 95% CI 0,20-0,82]; $p=0.012$; hình 1).

Figure 1: Composite cardiorenal and renal-specific outcomes and their individual components for dapagliflozin versus placebo in the overall trial population

The composite cardiorenal outcome consisted of a sustained decrease in eGFR by at least 40% to less than 60 mL/min per 1.73 m², end-stage renal disease, or cardiovascular or renal death. The composite renal-specific outcome consisted of a sustained decrease in eGFR by at least 40% to less than 60 mL/min per 1.73 m², end-stage renal disease, or renal death. eGFR was calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. Data for the composite cardiorenal and renal-specific outcomes and cardiovascular death were previously reported in reference 14. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

Chúng tôi thấy không có sự ảnh hưởng có ý nghĩa của hầu hết các yếu tố đầu vào như đặc điểm nhân khẩu, tiền sử bệnh, các thuốc đang điều trị hay kết quả các xét nghiệm ban đầu, và dapagliflozin tác động có lợi so với placebo lên cả hai phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận và phức hợp tiêu chí kết cục riêng trên thận (hình 3; phụ lục p 3-4). Không có sự khác biệt giữa các tầng bệnh nhân đã có

bệnh tim mạch do xơ vữa hay chỉ có đa yếu tố nguy cơ tim mạch, cả cho phức hợp tiêu chí kết cục riêng trên thận ($p_{\text{tương tác}}=0,72$; hình 3) và phức hợp tiêu chí kết cục tim-thận ($p_{\text{tương tác}}=0,67$; phụ lục p 3).

Chúng tôi cũng không thấy ảnh hưởng của eGFR ban đầu (cho kết cục riêng trên thận $p_{\text{tương tác}}=0,87$ [hình 3]; và kết cục trên tim - thận $p_{\text{tương tác}}=0,97$ [phụ lục p 4]). Một ngoại lệ

là sự tương tác giữa điều trị và UCAR lên phức hợp tiêu chí kết cục tim-thận ($p_{\text{tương tác}}=0,020$; phụ lục p 4), và tương tác giữa điều trị và sử dụng thuốc lợi tiểu lên phức hợp tiêu chí kết cục riêng trên thận ($p_{\text{tương tác}}=$

0,0021; hình 3) – mặc dù lợi ích xuất hiện ở cả bệnh nhân có và không điều trị thuốc lợi tiểu lúc ban đầu, tác dụng của dapagliflozin dường như tốt hơn ở bệnh nhân không điều trị thuốc lợi tiểu.

Figure 3: Subgroup analyses of dapagliflozin versus placebo for the composite renal-specific outcome

The composite renal-specific outcome consisted of a sustained decrease in eGFR by at least 40% to less than 60 mL/min per 1.73 m², end-stage renal disease, or renal death. eGFR was calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. ACE=angiotensin-converting enzyme. ARB=angiotensin receptor blocker. eGFR=estimated glomerular filtration rate. UACR=urine albumin-to-creatinine ratio.

Hình 4 biểu diễn sự thay đổi eGFR theo thời gian ở hai nhóm điều trị trong toàn bộ dân số nghiên cứu và từng phân nhóm eGFR. Ở thời điểm 6 tháng sau điều trị, eGFR giảm nhiều hơn ở nhóm dapagliflozin so với nhóm placebo. Mức giảm này trở về bằng nhau sau 2 năm và ở thời điểm 3 năm và 4 năm thì eGFR ở nhóm dapagliflozin giảm ít hơn so với nhóm placebo. Sự thay đổi ở các phân nhóm theo mức eGFR ban đầu cũng tương tự.

Figure 4: Change in mean eGFR in the overall population (A) and in patients with baseline eGFRs ≥ 90 mL/min per 1.73 m^2 (B), of 60 to < 90 mL/min per 1.73 m^2 (C), and < 60 mL/min per 1.73 m^2 (D)

eGFR means were adjusted for the stratification variables in a mixed-effects model. Error bars represent 95% CIs. eGFR was calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

4. BÀN LUẬN

Trong thử nghiệm DECLARE-TIMI 58, tỷ lệ xuất hiện phức hợp biến cố tim-thận và phức hợp biến cố riêng trên thận ở nhóm bệnh nhân được điều trị dapagliflozin giảm có ý nghĩa so với nhóm điều trị placebo.¹⁴ Các biến cố thành phần trong phức hợp này cũng giảm có ý nghĩa ở nhóm điều trị dapagliflozin, bao gồm giảm liên tục eGFR ít nhất 40% xuống dưới 60 mL/phút/1.73m². Bệnh thận giai đoạn cuối, mặc dù là một biến cố dự kiến là hiếm gặp vì quần thể nghiên cứu có eGFR ban đầu gần như bình thường, cũng giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị dapagliflozin so với nhóm điều trị placebo.

Những lợi ích này xuất hiện ở một quần thể bệnh nhân ĐTĐ típ 2 lớn, không phụ thuộc vào việc đã có bệnh lý tim mạch do xơ vữa hay chưa. Chỉ 7,4% số bệnh nhân trong nghiên cứu có giảm vừa phải chức năng thận (eGFR <60 mL/phút/1.73m²), chứng tỏ hiệu quả của dapagliflozin không chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Tựu chung lại, những dữ liệu này gợi ý rằng điều trị thuốc ức chế SGLT-2 có thể hữu ích cho việc ngăn ngừa sớm bệnh thận mạn ở các bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

Có một số điểm khác biệt quan trọng giữa dữ liệu về kết cục thận của thử nghiệm DECLARE-TIMI 58 với những dữ liệu từ các thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)^{8,9} và CANVAS (canagliflozin)¹⁰⁻¹². Quần thể dân số ban đầu trong DECLARE-TIMI 58 có tỷ lệ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa thấp hơn (40,6% so với 100% trong EMPA-REG OUTCOME và 65,6% trong CANVAS) và có chức năng thận tốt hơn (eGFR trung bình là 85,2 so với 74,1 trong EMPA-REG OUTCOME và 76,5 mL/phút/ 1.73m² trong CANVAS). Trung vị thời gian theo dõi của DECLARE-TIMI 58 là 4,2 năm, so với 3,1 năm của EMPA-REG OUTCOME và 2,4 năm của CANVAS.

Phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận và kết cục riêng trên thận trong DECLARE-

TIMI 58 chỉ dựa trên sự giảm liên tục eGFR và các kết cục lâm sàng, mà không dựa trên sự thay đổi albumin niệu, không như kết cục chính trên thận trong EMPA-REG OUTCOME⁸ và trong CANVAS.¹⁰ Nhưng chính việc chỉ dựa trên sự thay đổi eGFR (ie, với hai xét nghiệm liên tiếp cách nhau > 4 tuần) làm cho các phân tích thêm vững chắc.

CREDENCE¹³, thử nghiệm lâm sàng lớn đầu tiên của một thuốc ức chế SGLT-2 (canagliflozin) với tiêu chí chính là kết cục trên thận đã hoàn thành, cùng với những thử nghiệm đang tiến hành khác (NCT03036150, NCT 03315143) sẽ giúp xác định vai trò của thuốc ức chế SGLT-2 trong điều trị bệnh thận đái tháo đường và có thể cả những bệnh lý thận khác, do có tuyển chọn cả những người không mắc đái tháo đường, nhưng đều đang mắc bệnh lý thận (NCT03594110, NCT03190694).

Tiêu chuẩn lựa chọn vào CREDENCE là bệnh thận mạn có albumin niệu. Ngược lại, phần lớn bệnh nhân trong DECLARE-TIMI 58 không có giảm eGFR lúc ban đầu, và 69,1% số bệnh nhân có albumin niệu âm tính, nên quần thể này có nguy cơ rất thấp bị các biến cố trên thận.

Vì vậy, những kết quả về lợi ích của dapagliflozin lên kết cục thận có ý nghĩa quan trọng trong việc phòng ngừa sớm bệnh thận đái tháo đường. Điều đáng chú ý là lợi ích trên thận của dapagliflozin được thấy ở hầu hết các phân nhóm, nhấn mạnh hơn nữa lợi ích nhất quán trên thận này.

Cơ chế về hiệu quả của thuốc ức chế SGLT-2 trên các kết cục thận vẫn chưa được biết rõ, tuy nhiên có thể bao gồm cơ chế về huyết động, và chuyển hóa, và có thể cả những cơ chế khác.²³⁻²⁷

Lợi ích của dapagliflozin trên phức hợp kết cục riêng trên thận dường như có hiệu quả cao hơn ở phân nhóm bệnh nhân chưa được điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào (p_{tương tác}=0,0021) - mặc dù kết quả này có thể là ngẫu nhiên và nên được diễn giải một cách thận trọng, nó có thể liên quan đến

nhóm bệnh nhân đã được điều trị thuốc lợi tiểu, hoặc liên quan đến cơ chế tiềm tàng bảo vệ thận của thuốc ức chế SGLT-2.

Thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin được dùng nhiều trong DECLARE-TIMI 58, nhưng không làm giảm lợi ích của dapagliflozin trên thận ($p_{\text{tương tác}}=0,16$). Hiệu quả tốt của dapagliflozin trên thận khi được phối hợp với thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin ủng hộ thêm cho giả thuyết về cơ chế huyết động bảo vệ thận của thuốc ức chế SGLT-2, ví dụ làm giảm áp lực nội cầu thận, cả do ức chế SGLT-2 làm co tiểu động mạch đến, và ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin làm giãn tiểu động mạch đi.²³⁻²⁷

Tại thời điểm 6 tháng, eGFR giảm nhiều hơn ở nhóm dapagliflozin so với nhóm placebo, nhưng eGFR ở hai nhóm sẽ trở về cân bằng tại thời điểm 2 năm, còn tại thời điểm 3 và 4 năm, thì eGFR giảm ít hơn ở nhóm dapagliflozin so với nhóm placebo. Kết quả này có thể do sự khác nhau giữa tác dụng cấp tính và tác dụng lâu dài của thuốc ức chế SGLT-2 trên chức năng thận, liên quan đến ảnh hưởng lên huyết động của các thuốc ức chế SGLT-2 này.²³⁻²⁷

Dân số trong thử nghiệm DECLARE-TIMI 58 có chức năng thận còn được bảo tồn nên tỷ lệ suy giảm chức năng thận trong cả hai nhóm điều trị đều thấp, điều đó có nghĩa là cần thời gian dài hơn để có thể thấy lợi ích của dapagliflozin trên eGFR so với những lợi ích trên tim mạch.⁸⁻¹⁰ Tần xuất thấp xét nghiệm chức năng thận trong quá trình thử nghiệm đã hạn chế khả năng ước tính chính xác thời điểm có thay đổi eGFR. Sự khác biệt về eGFR giữa các nhóm điều trị là thấp, và có thể không phải là nguyên nhân của sự khác biệt lớn về phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận và riêng trên thận giữa các nhóm điều trị - đặc biệt tỷ lệ có giảm eGFR ít nhất 40% xuống dưới 60 mL/phút/1.73m² trong nhóm điều trị dapagliflozin thấp hơn rõ rệt so với nhóm placebo ở thời điểm sau 2 năm. Tuy nhiên sự khác biệt này cũng xảy ra

ở các nghiên cứu khác.

Trong CREDENCE,¹³ sự chênh lệch về mức giảm eGFR giữa hai nhóm chỉ là 1,52 mL/phút/1.73m² mỗi năm (95% CI 1,11-1,93), trong khi phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận giữa hai nhóm đã khác biệt có ý nghĩa thống kê sau 1 năm theo dõi. Khi đánh giá sự khác biệt về eGFR giữa các nhóm điều trị, cũng cần xem xét đến cỡ mẫu: ở phân nhóm eGFR nhỏ nhất trong DECLARE-TIMI 58 (eGFR <60), sự khác biệt giữa nhóm điều trị dapagliflozin và nhóm placebo không có ý nghĩa thống kê mặc dù cũng có xu hướng tương tự kết quả ở các phân nhóm eGFR khác, lớn hơn (hình 4).

Dựa trên các báo cáo hậu mãi, Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra cảnh báo²⁸ về nguy cơ tổn thương thận cấp ở các bệnh nhân điều trị thuốc ức chế SGLT-2.

Tuy nhiên, trong DECLARE-TIMI 58,¹⁴ nguy cơ tổn thương thận cấp giảm 31% ở nhóm điều trị dapagliflozin so với nhóm điều trị placebo. Tương tự, tỷ lệ tổn thương thận cấp cũng giảm trong EMPA-REG OUTCOME⁸ và CREDENCE,¹³ và không thấy sự gia tăng tổn thương thận cấp liên quan đến sử dụng thuốc ức chế SGLT-2 trong CANVAS¹⁰ hoặc ở các nghiên cứu thuần tập hồi cứu quan sát khác.^{29,30}

Hạn chế trong phân tích của chúng tôi là phức hợp tiêu chí kết cục trên tim-thận chỉ là một tiêu chí phụ trong thử nghiệm DECLARE-TIMI 58, và vì một trong hai đồng tiêu chí chính đã không ưu việt hơn so với placebo, nên tất cả các tiêu chí đánh giá khác chỉ được xem như là giả thuyết.

Tuy nhiên, sự chắc chắn nhất quán trên qui mô lớn các dữ liệu về thận từ tất cả các thử nghiệm dự hậu tim mạch và các nghiên cứu thuần tập hồi cứu của thuốc ức chế SGLT-2^{29,30} ủng hộ mạnh mẽ cho kết luận rằng thuốc ức chế SGLT-2 có tác dụng bảo vệ thận hiệu quả. Một hạn chế khác là các bệnh nhân chỉ được xét nghiệm creatinine máu và UACR niệu tại thời điểm sàng lọc,

lúc bắt đầu phân nhóm, 6 tháng, 12 tháng và sau đó là mỗi năm một lần, trừ khi có yêu cầu đặc biệt xét nghiệm lại sớm hơn; do đó có thể bỏ sót những thay đổi nhỏ về chức năng thận.

Cuối cùng, lựa chọn chỉ sử dụng những kết cục đã được khẳng định chắc chắn chứ không phải bất kỳ thay đổi nào của eGFR (giống như trong các thử nghiệm dự hậu tim mạch của thuốc ức chế SGLT-2 trước đó^{8,10}) có thể làm giảm số lượng biến cố, nhưng lại củng cố sự chắc chắn của những kết quả của chúng tôi và giúp phân biệt những tổn thương thận cấp tính thoáng qua với sự thay đổi vĩnh viễn chức năng thận.

Kết luận lại, trong thử nghiệm DECLARE-TIMI 58, điều trị dapagliflozin làm giảm đáng kể nguy cơ tổn thương thận trên lâm sàng ở một quần thể lớn và đa dạng bệnh nhân ĐTD typ 2.

Những kết quả này nhấn mạnh vai trò của thuốc ức chế SGLT-2 như là một thành tố quan trọng trong cả phòng ngừa và điều trị bệnh thận mạn ở các bệnh nhân ĐTD typ 2.

Cảm ơn AstraZeneca đã hỗ trợ cho mục đích cập nhật và giáo dục y khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Roscioni SS, Heerspink HJL, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 77–87.
2. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2015; 87: 20–30.
3. Schievink B, Kropelin T, Mulder S, et al. Early renin-angiotensin system intervention is more beneficial than late intervention in delaying end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 64–71.
4. De Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011; 305: 2532–39.
5. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 302–08.
6. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385: 1975–82.
7. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–34.
9. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 610–21.
10. 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.
11. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691–704.
12. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function. *Circulation* 2018; 138: 1537–50.

13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; published online April 14. DOI:10.1056/NEJMoa1811744.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)–TIMI 58 Trial. *Am Heart J* 2018; 200: 83–89.
16. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1102–10.
17. Schwandt A, Denking M, Fasching P, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with \ diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 1376–83.
18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
19. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813–21.