HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA DAPAGLIFLOZIN TRÊN NGƯỜI CAO TUỔI: MỘT PHÂN TÍCH TỪ THỬ NGHIỆM DECLARE TIMI 58

Lược dịch và hiệu đính: *Nguyễn Khoa Diệu Vân*

DOI: 10.47122/vjde.2020.39.13

Bài báo gốc: “Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study”

Tạp chí: Diabetes Care, published online December 16, 2019

Link: <https://doi.org/10.2337/dc19-1476>

Các tác giả: Avivit Cahn, Ofri Mosenzon, Stephen D. Wiviott, Aliza Rozenberg, Ilan Yanuv, Erica L. Goodrich, Sabina A. Murphy, Deepak L. Bhatt, Lawrence A. Leiter, Darren K. McGuire, John P.H. Wilding, Ingrid A.M. Gause-Nilsson, Martin Fredriksson, Peter A. Johansson, Anna Maria Langkilde, Marc S. Sabatine, and Itamar Raz.

MỤC TIÊU

Dữ liệu liên quan đến hiệu quả của chất ức chế kênh đồng vận chuyển muối đường 2 (sodium - glucose cotransporter 2 inhibitor – ức chế SGLT2) ở người cao tuổi (tuổi ≥ 65 tuổi) và rất cao tuổi (tuổi ≥ 75 tuổi) còn hạn chế.

THIẾT KẾ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thử nghiệm về hiệu quả của dapagliflozin lên các biến cố tim mạch DECLARE-TIMI 58 đánh giá kết cục trên tim mạch và trên thận của dapagliflozin so với giả dược ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Hiệu quả và tính an toàn đã được phân tích trong các phân nhóm độ tuổi để đánh giá tác động của điều trị cũng như ảnh hưởng giữa tuổi với điều trị.

KẾT QUẢ

Trong số 17.160 bệnh nhân, 9.253 người <65 tuổi, 6.811 người từ ≥ 65 tuổi đến <75 tuổi, và 1.096 bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Dapagliflozin giảm phức hợp tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim một cách thống

nhất, với HR là 0,88 (95%CI 0,72-1,07), 0,77 (0,63-0,94), và 0,94 (0,65-1,36) lần lượt trong các phân nhóm tuổi <65 , ≥ 65 đến <75 , và ≥ 75 tuổi, (giá trị P tương tác là 0,5277). Nhìn chung, dapagliflozin không làm giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ các biến cố tim mạch lớn, với HR 0,93 (95%CI 0,81-1,08), 0,97 (0,83-1,13) và 0,8 (0,61-1,15) lần lượt trong các phân nhóm tuổi <65 , ≥ 65 đến <75 , và ≥ 75 tuổi, (giá trị P tương tác là 0,7352). Độ giảm nguy cơ tương đối cho biến cố phức hợp tim thận thứ cấp đã được định trước trải trong khoảng từ 18% đến 28% trong các phân nhóm tuổi khác nhau, không có sự khác biệt giữa các phân nhóm. Biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng thì ít gặp hơn ở dapagliflozin so với giả dược, với HR 0,97 (95% CI 0,58-1,64), 0,50 (0,29-0,84) và 0,68 (0,29-1,57) lần lượt trong các phân nhóm tuổi <65 , ≥ 65 đến <75 , và ≥ 75 tuổi, (giá trị P tương tác là 0,2107). Các kết cục an toàn, bao gồm gãy xương, giảm thể tích tuần hoàn, ung thư, nhiễm trùng tiết niệu, và đoạn chi là cân bằng trong nhóm dapagliflozin so với giả dược, và tổn thương thận cấp tính (Acute kidney injury - AKI) trong nhóm dùng dapagliflozin là giảm hơn, tất cả đều không phụ thuộc vào tuổi. Nhiễm trùng sinh dục nặng mà có thể dẫn tới ngừng thuốc trong thử nghiệm và biến chứng nhiễm toan ceton trong đái tháo đường là hiếm gặp, tuy nhiên thường xuyên hơn trong nhóm dùng dapagliflozin so với giả dược, không có sự khác biệt giữa các phân nhóm (giá trị P tương tác lần lượt là 0,1058 và 0,8433).

KẾT LUẬN

Hiệu quả và tính an toàn nói chung của dapagliflozin là thống nhất, và không phụ thuộc vào tuổi.

Đái tháo đường type 2 (T2DM) là một rối

loạn chuyển hóa thường gặp ở người cao tuổi, với ước tính cứ mỗi bốn người >65 tuổi thì có một người mắc đái tháo đường và tỷ lệ này dự đoán còn tiếp tục tăng trong những năm sắp tới (1). Quản lý đái tháo đường ở người cao tuổi là một thách thức do tỷ lệ cao các bệnh lý đồng mắc, mất chức năng, dễ tổn thương, suy giảm nhận thức và sử dụng kèm nhiều thuốc điều trị. Sự phức tạp của các phác đồ điều trị tác dụng phụ và tương tác thuốc là những cân nhắc đáng lưu tâm khi lựa chọn một loại thuốc hạ đường huyết hợp lý cho người cao tuổi mắc đái tháo đường (1,2). Tuy nhiên, dữ liệu liên quan đến hiệu quả và tính an toàn của các thuốc hạ đường huyết thường không đầy đủ, đặc biệt trên đối tượng người rất cao tuổi, ở độ tuổi ≥ 75 tuổi. Cơ quan Quản Lý Thực Phẩm và Dược Phẩm Hoa Kỳ U.S. FDA cũng như cơ quan quản lý Dược phẩm Châu Âu EMA khuyến cáo cần thu thập dữ liệu có ý nghĩa đặc biệt trên đối tượng người rất cao tuổi mắc đái tháo đường để có được đáp ứng thuốc tối ưu nhất (2,3).

Chất ức chế SGLT2 đã được đưa vào điều trị đái tháo đường từ năm 2012. Nhiều lợi ích lâm sàng vượt ngoài kiểm soát đường huyết đã được biết đến với nhóm thuốc này. Những lợi ích đó bao gồm giảm nhập viện do suy tim, bảo vệ thận và cải thiện cân nặng cũng như huyết áp (4-8). Hơn thế nữa, nhóm thuốc này được dùng đường uống và ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày và cho thấy không có tương tác thuốc đáng kể (8). Cân nhắc những tác động có lợi của nhóm thuốc, tối thiểu khả năng gia tăng nguy cơ hạ đường huyết và cách sử dụng đơn giản, nhóm thuốc này có vẻ như là một lựa chọn điều trị hấp dẫn cho người cao tuổi, giúp giải quyết vấn đề mắc kèm đa bệnh lý ngày càng phổ biến hơn ở nhóm dân số này. Tuy nhiên, đã có một số do dự trong thực hành lâm sàng khi kê đơn nhóm thuốc này cho nhóm người cao tuổi, chủ yếu là do thiếu dữ liệu theo dõi an toàn lâu dài (1). Bệnh nhân lớn tuổi dễ bị tiến triển gãy xương và tổn thương thận cấp tính, và cảnh báo an toàn liên quan đến những rủi ro tiềm ẩn với một số chất ức chế SGLT2 đã được ban hành (9). Hơn nữa, do kinh nghiệm điều trị trên

những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên còn hạn chế, khởi trị với chất ức chế SGLT2 ở lứa tuổi này cho đến nay không được khuyến khích bởi một số cơ quan chức năng (10).

Thử nghiệm DECLARE-TIMI 58 là một thử nghiệm dự hậu tim mạch mà đã chứng tỏ hiệu quả trên tim mạch và trên thận của dapagliflozin trên một quần thể lớn bệnh nhân bao gồm cả có và không có tiền sử bệnh lý tim mạch do xơ vữa, bao gồm cả một đoàn hệ lớn bệnh nhân cao tuổi và rất cao tuổi (4). Trong phân tích hiện tại, chúng tôi nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn của dapagliflozin phân tầng theo tuổi.

THIẾT KẾ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tổng quan về nghiên cứu

Trong thử nghiệm DECLARE-TIMI 58, tổng cộng 17160 bệnh nhân, bao gồm 7907 bệnh nhân ≥ 65 tuổi, và 1096 bệnh nhân ≥ 75 tuổi, mắc T2DM và có tiền sử bệnh lý tim mạch do xơ vữa hoặc có đa yếu tố nguy cơ tim mạch, lần lượt là 41% và 59%, được phân ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng dapagliflozin hay giả dược thêm vào điều trị tiêu chuẩn và được theo dõi trong khoảng thời gian trung vị là 4,2 năm. Nghiên cứu tuyển chọn bệnh nhân ít nhất 40 tuổi, có HbA1c từ 6,5% đến 12% và độ thanh thải creatinine ≥ 60 mL/min. Bệnh nhân thỏa mãn điều kiện sau thời gian chạy thử dùng giả dược từ 4 đến 8 tuần được phân ngẫu nhiên mù đôi theo tỷ lệ 1:1 vào nhóm sử dụng dapagliflozin 10mg hàng ngày hay là giả dược. Tất cả bệnh nhân được điều trị theo các phác đồ tiêu chuẩn của khu vực cho các nguy cơ tim mạch: huyết áp, lipids, điều trị chống huyết khối và HbA1c. Thiết kế, đặc điểm dân số, và kết quả nghiên cứu chính của thử nghiệm này đã được công bố (4,11,12).

Đánh giá kết quả

Phức hợp đồng tiêu chí chính về hiệu quả là tử vong tim mạch hoặc nhập viện do suy tim (CVD/HHF) và các biến cố tim mạch lớn (MACE; tổng hợp của tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Một tiêu chí phụ định trước về phức hợp kết cục tim mạch - thận bao gồm giảm liên tục đến hơn 40% độ

lọc cầu thận ước tính (eGFR) đến 60 mL/min/1,73m², bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc tử vong do bệnh thận.

Tiêu chí an toàn được đánh giá trên tất cả bệnh nhân đã nhận được ít nhất một liều thuốc thử nghiệm (dẫn số đánh giá an toàn). Đối với các biến cố cắt cụt chỉ, gãy xương và bệnh lý ác tính, biến cố xảy ra từ khi dùng liều đầu tiên cho đến khi kết thúc thử nghiệm được bao gồm trong phân tích này. Các kết cục an toàn còn lại được đánh giá trong quá trình điều trị, bao gồm tất cả các biến cố xảy ra sau khi dùng liều đầu tiên của thuốc thử nghiệm đến mốc sớm hơn trong hai mốc là 30 ngày (đối với biến cố ngoại ý nghiêm trọng) hoặc 7 ngày (cho biến cố ngoại ý không nghiêm trọng) sau ngày cuối cùng dùng thuốc thử nghiệm hoặc vào mốc lần thăm khám cuối cùng. Biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng được định nghĩa là biến cố có triệu chứng cần đến sự hỗ trợ bên ngoài do tình trạng suy giảm nghiêm trọng về ý thức với sự phục hồi nhanh chóng sau khi nạp glucose hay được điều trị glucagon. Nhiễm trùng đường tiểu và đường sinh dục thu nhận được chỉ là những trường hợp nghiêm trọng hoặc dẫn tới ngừng sử dụng thuốc nghiên cứu.

Phân tích thống kê

Các nhóm tuổi định trước bao gồm dưới 65 tuổi, ≥65 tuổi và <75 tuổi và ≥75 tuổi. Dữ liệu được trình bày trong bài viết chính là cho ba nhóm tuổi (<65, ≥65 tới <75 và ≥75 tuổi) cho phép mô tả dữ liệu từ tất cả các phân nhóm tuổi, bao gồm từ 65 đến <75 tuổi, phân nhóm chiếm 39,7% toàn dân số nghiên cứu. Dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn giới hạn cho từng phân nhóm tuổi định trước được trình bày trong phần Phụ lục đính kèm.

Đặc điểm dân số được báo cáo theo hình thức tỷ lệ và phần trăm cho các biến danh mục và theo hình thức trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR) cho các biến liên tục. Tỷ lệ mắc bệnh và test log-rank cho giá trị P xu hướng trong phân tích kết cục hiệu quả và an toàn được báo cáo cho ba nhóm tuổi.

Các phân tích được thực hiện theo nguyên lý dự định điều trị, Intention-to-treat. HR và khoảng tin cậy 95% CIs được xác định qua

mô hình Cox regression với các yếu tố phân tầng (tiền sử bệnh lý tim mạch do xơ vữa hay là có đa yếu tố nguy cơ và tình trạng tiểu máu) như đã phân tầng trong các mô hình so sánh điều trị theo nhóm tuổi.

Mô hình hỗn hợp lặp lại “mixed models for repeated measures” trong phân tích HbA1c, cân nặng, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương được dùng để đưa ra ước tính bình phương tối thiểu và khoảng tin cậy 95% theo nhóm điều trị và nhóm tuổi. Việc đạt được mục tiêu đường huyết và mục tiêu cân nặng được so sánh giữa các nhóm sử dụng mô hình hồi qui logistic, logistic regression models. P values cho các tham biến quan tâm được điều chỉnh theo mức HbA1c ban đầu hoặc theo cân nặng tương ứng. Không có điều chỉnh thống kê cho các so sánh nhiều lần. Tất cả các phân tích được thực hiện bằng phần mềm SAS, phiên bản 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) và Stata phiên bản 14.2 (College Station, TX).

KẾT QUẢ

Đặc điểm dân số

Nghiên cứu thu nhận 9253 bệnh nhân <65 tuổi, 6811 bệnh nhân từ ≥65 tới <75 tuổi và 1096 bệnh nhân ≥75 tuổi. Đặc điểm ban đầu của dân số được trình bày trong bảng phụ lục số 1. Bệnh thận mạn và tiền sử suy tim có phổ biến hơn khi tuổi tác tăng cũng như khi có sử dụng thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc chẹn thụ thể angiotensin (ARBs), thuốc lợi tiểu, thuốc lợi tiểu quai và điều trị kháng kết tập tiểu cầu.

Hiệu quả

Tỷ lệ mắc mới chung của đồng tiêu chí chính về hiệu quả và các thành phần đơn lẻ của nó gia tăng theo tuổi tác. Tỷ lệ xuất hiện mới của tử vong tim mạch/nhập viện suy tim là 10,9 14,8 và 26,7 (P=0,0001) và của MACE là 20,9 24,7 và 37,4 ca mắc trên 1000 bệnh nhân-năm lần lượt trong các nhóm tuổi <65, ≥65 tới <75 tuổi và ≥75 tuổi (P=0,0001).

Dapagliflozin làm giảm phức hợp tử vong tim mạch/nhập viện do suy tim một cách thống nhất, với HR=0,88 (95% CI =0,72-1,07), 0,77 (0,63-0,94) và 0,94 (0,65-1,36) lần

lượt trong các nhóm tuổi <65, ≥65 tới <75 tuổi và ≥75 tuổi (giá trị P tương tác =0,5277).

Giá trị HR của dapagliflozin cho MACE là 0,93 (95% CI 0,81-1,08), 0,97 (0,83-1,13) và 0,84(0,61-1,15) lần lượt trong các nhóm tuổi <65, ≥65 tới <75 tuổi và ≥75 tuổi (giá trị P tương tác =0,7352). Tỷ lệ nhập viện do suy tim giảm khi dùng dapagliflozin với HR 0,88 (85% CI 0,68-1,15), 0,69 (0,46-0,79) và 0,81 (0,50-1,30) lần lượt trong các nhóm tuổi <65, ≥65 tới <75 tuổi và ≥75 tuổi (giá trị P tương tác =0,1402). Những thành tố khác của tiêu chí đánh giá kết cục chính cũng như tử vong do mọi nguyên nhân cũng không thay đổi, với hiệu quả thống nhất trên tất cả các nhóm tuổi (Xem Hình 1).

Tiêu chí đánh giá phụ là tiêu chí tổng hợp kết cục trên tim mạch-thận (bao gồm giảm liên tục ít nhất 40% eGFR tới <60mL/min/1,73m², bệnh thận giai đoạn cuối mới hoặc tử vong do bệnh tim mạch-thận) giảm khi dùng dapagliflozin so với giả dược, với HR 0,72 (95% CI 0,59-0,88), 0,80 (0,65-0,98) và 0,82 (0,52-1,29) lần lượt trong các nhóm tuổi <65, ≥65 tới <75 tuổi và ≥75 tuổi (giá trị P tương tác =0,7299). Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy cho tiêu chí gộp riêng trên thận (Hình 1). Đánh giá hiệu quả cuối cùng với biến hai giá trị của nhóm tuổi cho thấy kết quả tương tự, không có ảnh hưởng giữa tuổi với điều trị nhận được (xem phụ lục Hình 1).

Figure 1—Efficacy outcomes by age-groups. CVD, cardiovascular death.

Hình 1. Hiệu quả theo nhóm tuổi
CVD: tử vong do nguyên nhân tim mạch

Kết quả về chuyển hóa

Sự thay đổi về HbA1c, cân nặng và huyết áp theo nhóm tuổi và điều trị nhận được được trình bày trong hình 2. Mức HbA1c ban đầu ở người cao tuổi và rất cao tuổi thì thấp hơn so với dân số trẻ hơn (mức trung vị là 8,2 [IQR 7,5-9,3], 7,9 [7,3-8,7] và 7,8 [7,2-8,5] lần lượt trong các nhóm

tuổi <65, ≥65 tới <75 tuổi và ≥75 tuổi (giá trị P xu hướng <0,0001). Tuy nhiên, sự giảm có ý nghĩa thống kê và tương tự như nhau về mức HbA1c khi sử dụng dapagliflozin so với dùng giả dược được ghi nhận thấy ở trên tất cả các nhóm tuổi (Hình 2).

Figure 2—Changes in metabolic parameters over time. Change in HbA_{1c} (A), weight (B), systolic blood pressure (C), and diastolic blood pressure (D) with dapagliflozin vs. placebo according to age-group. Dapa, dapagliflozin.

Hình 2. Thay đổi các chỉ số chuyển hóa theo thời gian.

Thay đổi HbA1C (A), cân nặng (B), huyết áp tâm thu (C) và huyết áp tâm trương (D) với dapagliflozin so với giả dược placebo theo các nhóm tuổi. (Dapa: dapagliflozin)

Ở thời điểm 1 năm, sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị là -0,58 (95% CI -0,63 đến -0,53), -0,46 (-0,51 đến -0,41) và -0,51 (-0,63 đến -0,40) lần lượt trong các nhóm tuổi <65, ≥65 tới <75 tuổi và ≥75 tuổi (tất cả các giá trị p đều <0,0001). Tại thời điểm 1 năm, 2 và 3 năm, bệnh nhân nhận điều trị dapagliflozin so với giả dược, trên tất cả các nhóm tuổi, đều có nhiều khả năng đạt được HbA1c <7% một cách có ý nghĩa thống kê (trừ ở nhóm ≥75 tuổi ở thời điểm 3 năm) hoặc HbA1c <8% hoặc giảm HbA1c ≥0,5% (Hình 3). Hiệu quả này về một mức độ nào đó giảm đi ở năm thứ 4, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân rất cao tuổi.

Figure 3—Attainment of HbA_{1c} and weight targets. Percentage of patients attaining HbA_{1c} <8 (A), HbA_{1c} <7 (B), reducing HbA_{1c} by >0.5% (C), or reducing weight by >5% (D) with dapagliflozin vs. placebo by age-group. Black bars, dapagliflozin; white bars, placebo. *P < 0.0001; +P < 0.05.

Hình 3. Tỷ lệ đạt được mục tiêu HbA1c và cân nặng.

Phần trăm (%) bệnh nhân đạt được $HbA_{1c} < 8$ (A), $HbA_{1c} < 7$ (B), giảm $HbA_{1c} > 0,5\%$ (C), hoặc giảm cân nặng $> 5\%$ (D) với dapagliflozin so với giả dược placebo theo nhóm tuổi. Các cột màu đen là đại diện nhóm dùng dapagliflozin, cột màu trắng đại diện nhóm bệnh nhân dùng giả dược, $*P < 0,0001$, $+ P < 0,005$.

Dapagliflozin làm giảm cân nhiều hơn so với giả dược, và việc giảm cân này được duy trì trong tất cả các nhóm tuổi trong suốt toàn bộ thời gian nghiên cứu (tất cả các giá trị P đều $< 0,0001$) (Hình 2). Bệnh nhân được phân nhóm sử dụng dapagliflozin so với giả dược có nhiều khả năng đạt được giảm 5% cân nặng hơn ở trên tất cả các nhóm tuổi, điều mà ổn định duy trì trong suốt thời gian nghiên cứu (Hình 3).

Trong năm thứ 4, việc giảm 5% trọng lượng cơ thể được quan sát thấy ở 37,0% so với 23,2%, 40,5% so với 24,6% và 52,9% so với 31,2% khi dùng dapagliflozin so với giả dược lần lượt trong các nhóm tuổi < 65 , ≥ 65 tới < 75 tuổi và ≥ 75 tuổi (tất cả các giá trị p đều $< 0,0001$).

Tính an toàn

Biến cố ngoại ý nghiêm trọng (Serious Adverse Event - SAEs) trong toàn thể dân số nghiên cứu tính an toàn thì thường gặp hơn ở bệnh nhân cao tuổi và rất cao tuổi so với những bệnh nhân trẻ hơn, với tỷ lệ xuất hiện mới là 107,3 131,2 và 191,1 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân - năm lần lượt trong các nhóm tuổi < 65 , ≥ 65 tới < 75 tuổi và ≥ 75 tuổi ($P < 0,0001$). Nhìn chung trong thử nghiệm này, tỷ lệ xuất hiện biến cố ngoại ý nghiêm trọng là thấp hơn khi dùng dapagliflozin so với giả dược, và điều này thống nhất, không phụ thuộc tuổi, với HR 0,93 (95% CI 0,86-1,00), 0,88 (0,81-0,95), và 1,02 (0,85-1,21) lần lượt trong các nhóm tuổi < 65 , ≥ 65 tới < 75 tuổi và ≥ 75 tuổi và không có ảnh hưởng giữa tuổi và điều trị (giá trị P tương tác = 0,2667) (Hình 4). Hơn nữa, không quan sát thấy sự không đồng nhất giữa các nhóm tuổi khác nhau với bất cứ kết cục nào được đánh giá, mặc dù số lượng các biến cố trong

nhóm bệnh nhân rất cao tuổi thường khá nhỏ, dẫn tới khoảng tin cậy 95% CIs khá rộng trên nhóm đối tượng bệnh nhân này.

Biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng gia tăng cùng với tuổi tác trong toàn thể quần thể dân số theo dõi tính an toàn, với tỷ lệ xuất hiện là 1,7 2,6 và 6,5 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân - năm lần lượt trong các nhóm tuổi < 65 , ≥ 65 tới < 75 tuổi và ≥ 75 tuổi ($P < 0,0001$). Biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng thường ít gặp hơn ở nhóm sử dụng dapagliflozin so với giả dược, với hiệu quả chủ yếu quan sát thấy trong nhóm ≥ 65 tuổi so với nhóm < 65 tuổi (lần lượt HR 0,53 [95% CI 0,34-0,83] so với 0,97 [0,58-1,64]; giá trị P tương tác là 0,0896) (Phụ lục hình 2). Nhìn chung biến cố gãy xương thường gặp hơn ở nhóm bệnh nhân cao tuổi và rất cao tuổi, với tỷ lệ mắc mới là 11,2 15,8 và 17,4 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân-năm lần lượt trong các nhóm tuổi < 65 , ≥ 65 tới < 75 tuổi và ≥ 75 tuổi ($P < 0,0001$), và số lượng các biến cố là cân bằng giữa nhóm dùng dapagliflozin và giả dược ở tất cả các phân nhóm tuổi được nghiên cứu, không có sự không đồng nhất. Số lượng biến cố giảm thể tích tuần hoàn gia tăng cùng với tuổi tác trong toàn thể quần thể dân số theo dõi an toàn, với tỷ lệ xuất hiện là 5,6; 7,8 và 14,9 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân - năm lần lượt trong các nhóm tuổi < 65 , ≥ 65 tới < 75 tuổi và ≥ 75 tuổi ($P < 0,0001$). Tương tự, biến cố tổn thương thận cấp được báo cáo nhìn chung với tỷ lệ cao hơn cùng với sự gia tăng tuổi tác, với tỷ lệ xuất hiện là 4,2; 5,4 và 9,3 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân - năm lần lượt trong các nhóm tuổi < 65 , ≥ 65 tới < 75 tuổi và ≥ 75 tuổi ($P = 0,0001$). Biến cố giảm thể tích tuần hoàn là cân bằng giữa nhóm dùng dapagliflozin so với giả dược và biến cố tổn thương thận cấp nhìn chung ít gặp hơn giữa nhóm dùng dapagliflozin so với giả dược, không có ảnh hưởng giữa tuổi với điều trị. Tỷ lệ đoạn chi không có sự khác biệt theo tuổi ($P = 0,3201$) và cân bằng giữa nhóm dùng dapagliflozin và giả dược, không có sự ảnh hưởng giữa thuốc và điều trị. Biến cố nhiễm toan ceton hiếm gặp, nhưng có số lượng biến cố gặp phải quan sát thấy nhiều hơn ở nhóm dùng dapagliflozin

so với giả dược, thống nhất giữa các phân nhóm tuổi. Nhiễm trùng đường sinh dục mà dẫn tới ngừng thuốc nghiêm cứu thường gặp hơn ở trong nhóm dùng dapagliflozin so với giả dược và có hai biến cố nhiễm trùng đường sinh dục nghiêm trọng ở trên mỗi nhánh điều trị, không có heterogeneity. Không có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê trong nhiễm trùng

đường tiết niệu (nghiêm trọng hoặc dẫn tới ngừng thuốc) khi dùng dapagliflozin so với giả dược trên toàn thể dân số hoặc trong từng phân nhóm tuổi (Hình 4).

Đánh giá kết cục an toàn bởi biến hai giá trị nhóm tuổi cho thấy kết quả thống nhất và không có ảnh hưởng giữa tuổi và điều trị cho bất kỳ kết cục nào (Phụ lục hình 2).

Figure 4—Safety outcomes by age-groups. DKA, diabetic ketoacidosis.

Hình 4. Tính an toàn theo nhóm tuổi
DKA: nhiễm toan ceton ở đái tháo đường

KẾT LUẬN

Trong bài viết này, chúng tôi giới thiệu các phân tích từ dữ liệu của thử nghiệm DECLARE-TIMI 58 cho thấy có hiệu quả ích lợi bảo vệ tim mạch-thận trên một số lượng lớn bệnh nhân cao tuổi và rất cao tuổi. Tất cả các thành tố về hiệu quả và tính an toàn của dapagliflozin thống nhất, không phụ thuộc

tuổi tác.

Quản lý bệnh nhân cao tuổi mắc đái tháo đường hiện nay đối mặt với nhiều thách thức. Tỷ lệ nhập viện do suy tim, bệnh lý tim mạch, và nhồi máu cơ tim gia tăng ở đối tượng ≥65 tuổi và đặc biệt gia tăng mạnh ở nhóm bệnh nhân ≥75 tuổi. Sự giảm mạnh tỷ lệ nhập viện do suy tim quan sát thấy trong nhóm dùng

dapagliflozin vì thế có ý nghĩa lâm sàng đáng kể, đặc biệt khi được thấy rõ trên thực tế là ngay cả rất nhiều bệnh nhân trong đó đã được điều trị đầy đủ với các điều trị tiêu chuẩn, bao gồm ức chế men chuyển ACEi, chẹn thụ thể ARBs, β -blockers, và thuốc lợi tiểu. Mặc dù có ít hơn số lượng biến cố MACE quan sát thấy trong nhóm bệnh nhân điều trị với dapagliflozin, nó không đạt được việc giảm có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ xuất hiện mới MACE. Thử nghiệm này đã đạt được tiêu chí chính về tính an toàn là không làm gia tăng kết cục MACE trên toàn bộ các phân nhóm tuổi của nghiên cứu.

Biến cố ngoại ý nghiêm trọng, mặc dù nhìn chung thường gặp hơn ở nhóm bệnh nhân cao tuổi so với các bệnh nhân trẻ hơn, không gia tăng ở nhóm bệnh nhân cao tuổi và rất cao tuổi dùng dapagliflozin so với giả dược, và không có ảnh hưởng giữa tuổi với điều trị cho bất kỳ kết cục an toàn nào được đánh giá. Một vài biến cố ngoại ý được đặc biệt quan tâm ở các bệnh nhân cao tuổi mắc kèm đái tháo đường. Biến cố giảm thể tích tuần hoàn gia tăng theo tuổi tác, và có lo ngại lớn hơn ở bệnh nhân cao tuổi liên quan đến những hậu quả nghiêm trọng của giảm thể tích tuần hoàn như là ngã hay tổn thương thận. Vì vậy, kết quả quan sát thấy việc giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim và lợi ích trên thận của dapagliflozin mà không làm gia tăng nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn và làm giảm số biến cố tổn thương thận cấp giúp yên tâm hơn. Người cao tuổi có nguy cơ cao hơn bị hạ đường huyết do cả điều trị với insulin và sulfonylurea do hậu quả của thiếu hụt insulin, mất chức năng thận tiến triển và tăng tỷ lệ bị suy giảm nhận thức, có thể gây khó khăn trong quản lý bệnh, ví dụ như theo dõi đường máu và hiệu chỉnh liều insulin (1). Hạ đường huyết nên đặc biệt tránh ở bệnh nhân cao tuổi do họ có nguy cơ cao hơn gặp các biến cố bất lợi thứ phát sau hạ đường huyết, ví dụ như ngã hoặc gãy xương (1). Bệnh nhân phân ngẫu nhiên dùng dapagliflozin so với giả dược ngoài chăm sóc điều trị tiêu chuẩn thì đạt được tỷ lệ kiểm soát đường huyết tốt hơn với tỷ lệ thấp hơn biến cố hạ đường huyết, không phân biệt tuổi tác, làm nổi bật lợi

ích của thuốc.

Tỷ lệ có bệnh đồng mắc cao hơn ở quần thể người cao tuổi và người rất cao tuổi ở trong nghiên cứu của chúng tôi, như được phản ánh bởi tỷ lệ suy tim và có bệnh thận mạn ban đầu cao hơn, càng nhấn mạnh ý nghĩa tác động lâm sàng của kết quả nghiên cứu, trong đó đã chứng minh tính hiệu quả và an toàn của dapagliflozin là thống nhất và trải dài trên tất cả các nhóm tuổi. Mô hình của điều trị đái tháo đường đã chuyển từ cách tiếp cận tập trung vào chỉ số đường máu sang theo đuổi một liệu pháp điều trị có thể giúp làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong. Điều này đặc biệt đúng ở người cao tuổi, những người có thời gian sống còn lại ngắn hơn và có tỷ lệ mắc biến cố cao hơn (13). Mục tiêu điều trị đái tháo đường type 2 ở những người cao tuổi nên được cá thể hóa, do đó, ở những bệnh nhân tương đối khỏe mạnh với tình trạng các chức năng còn tốt, có ít bệnh mắc kèm và còn nguyên vẹn chức năng nhận thức, mục tiêu điều trị có thể tương tự như ở những người trưởng thành trẻ hơn. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có thời gian sống còn lại trung bình, mục tiêu nên bớt nghiêm ngặt hơn như là một phần của cá thể hóa điều trị và mục tiêu HbA1c < 8,0% là có thể chấp nhận được (13). Dapagliflozin giúp nhiều bệnh nhân hơn có thể đạt được việc giảm HbA1c rõ rệt có ý nghĩa lâm sàng, cho dù là phần đầu cho mục tiêu tiêu chuẩn hay là một mục tiêu ít nghiêm ngặt hơn.

Giảm cân nhìn chung không phải là mục tiêu điều trị ở dân số người rất cao tuổi, tuy nhiên, trong phân tích này, chúng tôi quan sát thấy việc giảm cân bền vững ở tất cả các nhóm tuổi. Điều này có vẻ như không dẫn đến các tác dụng không mong muốn ở người cao tuổi trong khoảng thời gian của nghiên cứu, mặc dù một điều đáng lưu ý là BMI trung bình ở thời điểm ban đầu lần lượt là 31,1 và 30,2 kg/m² ở người cao tuổi và rất cao tuổi trong nghiên cứu. Thuốc ức chế SGLT2 đã cho thấy khả năng làm giảm khối lượng mô mỡ trong khi giữ nguyên khối lượng mô cơ trong cơ thể (14), đây là sự thay đổi nhiều khả năng là có lợi cho dù ở bất kỳ lứa tuổi nào.

Cho tới nay, có ít các nghiên cứu công bố về

việc sử dụng thuốc ức chế SGLT2 ở người cao tuổi. Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, phân tầng theo tuổi của dapagliflozin so với giả được đã cho thấy hiệu quả có lợi của dapagliflozin trên đường huyết, cân nặng và huyết áp trên tất cả các độ tuổi của nghiên cứu, kèm theo không có các vấn đề đáng lo ngại về tính an toàn trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi và rất cao tuổi, mặc dù không có nhiều bệnh nhân rất cao tuổi được thu nhận vào trong nghiên cứu (15). Các báo cáo nghiên cứu hậu mãi (post marketing report) từ Nhật Bản cho thấy không có các quan ngại về tính an toàn liên quan đến tuổi ở thuốc tofogliflozin, ipragliflozin và canagliflozin, mặc dù các nghiên cứu này còn nhiều hạn chế do thiếu thuốc so sánh và phụ thuộc vào việc các bác sĩ tự báo cáo các biến cố bất lợi (Adverse event - AEs) (16-18).

Hiệu quả và tính an toàn của các thuốc hạ đường huyết khác ở người cao tuổi đã được nghiên cứu. Chất ức chế dipeptidyl peptidase (DPP-4i) cho thấy không có lợi ích tim mạch ở bất kỳ nhóm tuổi nghiên cứu nào, và tính an toàn của DPP-4i cho thấy tương tự nhau giữa các bệnh nhân cao tuổi và các bệnh nhân trẻ hơn (19,20). Đồng vận GLP-1 cho thấy hiệu quả và tính an toàn ở trên người cao tuổi là tương tự so với những người trẻ hơn, và phân tích hậu kiểm post-hoc từ nghiên cứu dự hậu tim mạch của liraglutide LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results trial) đề xuất rằng lợi ích thậm chí còn lớn hơn ở trên người cao tuổi (21). Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên chứng minh hiệu quả và tính an toàn của một chất ức chế SGLT2 ở người cao tuổi và rất cao tuổi, nghiên cứu có thể đặt nền móng cho việc giải tỏa những lo ngại về sử dụng nhóm thuốc này ở dân số già, mặc dù việc cá thể hóa điều trị là then chốt, đặc biệt trong quần thể dân số dễ bị tổn thương này.

Một số hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi cũng nên lưu ý. Độ thanh thải creatinin <60 mL/min là một tiêu chí loại bệnh trong thử nghiệm, và điều này có thể dẫn đến việc bỏ qua những bệnh nhân già và yếu, là đối tượng dễ bị suy giảm thể tích tuần hoàn, tổn thương

thận cấp, gãy xương và các biến cố ngoại ý khác. Hơn nữa, đã không có bất kỳ đánh giá nào về chức năng nhận thức, bảo tồn chức năng hay tình trạng dễ tổn thương tại thời điểm ban đầu hay bất kỳ thời điểm nào trong suốt thử nghiệm; tuy nhiên, như do đây là một thử nghiệm ngẫu nhiên, người ta có thể trông đợi rằng những yếu tố không được đo lường này sẽ có thể cân bằng giữa các nhóm thử nghiệm. Thêm vào đó, phân nhóm bệnh nhân rất cao tuổi bao gồm một phần nhỏ (6,4%) trong toàn bộ dân số của thử nghiệm 17160 bệnh nhân, và số lượng các biến cố là nhỏ, tuy nhiên vẫn chiếm đến 1096 bệnh nhân. Cuối cùng, các phân tích về các kết cục về chuyển hóa chỉ là phân tích hậu kiểm và nên được coi như là các đánh giá thăm dò.

Để kết luận lại, nghiên cứu của chúng tôi chứng tỏ lợi ích trên tim mạch-thận của dapagliflozin ở người cao tuổi và rất cao tuổi. Hiệu quả và tính an toàn nói chung của dapagliflozin là thống nhất không phụ thuộc tuổi, vì vậy, thuốc dapagliflozin có thể được cân nhắc là một thuốc hạ đường huyết có giá trị, không phụ thuộc vào tuổi.

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association. 12. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S139–S147 care.diabetesjournals.org Cahn and Associates 7
2. U.S. Department of Health and Human Services; U.S. Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research; Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. E7 studies in support of special populations: geriatrics - questions and answers [Internet]. 2012. Available from www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf. Accessed 2 December 2019

3. Committee for Human Medicinal Products. Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use. European Medicines Agency [Internet], 2006. Available from [www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500049541 .pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500049541.pdf). Accessed 2 December 2019
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357
5. 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
6. 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
7. 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
8. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33–59
9. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communications [Internet]. Available from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-label-diabetes-drug-canagliflozin-invokana-invokamet>; <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin>. Accessed 10 July 2019
10. AstraZeneca. Summary of product characteristics [Internet]. Available from https://www.ema.europa.eu/en/document/s/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf. Accessed 10 July 2019
11. 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
12. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102–1110
13. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes- 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S61–S70
14. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:46–58
15. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1252–1262
16. Yokote K, Terauchi Y, Nakamura I, Sugamori H. Real-world evidence for the safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): final results of a post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1995–2003
17. Goda M, Yamakura T, Sasaki K, Tajima T, Ueno M. Safety and efficacy of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year post-marketing surveillance in Japan. *Curr Med Res Opin* 2018;34:319–327
18. Utsunomiya K, Shimmoto N, Senda M, et al. Safety and effectiveness of

tofogliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a post-marketing study (J-STEP/EL Study). J Diabetes Investig 2017;8:766–775

19. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al.; SAVORTIMI 53 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. Diabetes Care 2015;38:1145–1153
20. Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al.; TECOS Study Group. Assessing the

safety of sitagliptin in older participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). DiabetesCare 2017; 40:494–501

21. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, et al.; and the LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effect of liraglutide on cardiovascular outcomes in elderly patients: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2019;170: 423–426

PHỤ LỤC

Bảng phụ lục 1. Đặc điểm ban đầu của toàn thể dân số nghiên cứu theo nhóm tuổi

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table 1 – Baseline characteristics of overall population by age groups

Characteristic	Age < 65 (N = 9253)	Age ≥65-<75 (N = 6811)	Age ≥75 (N = 1096)	P-Trend
Age, Median (IQR)	60.0 (57.0, 62.0)	68.0 (66.0, 70.0)	77.0 (75.0, 79.0)	
Male Sex, N (%)	6203 (67.0)	3873 (56.9)	662 (60.4)	<.0001
White, N (%)	7052 (76.2)	5639 (82.8)	962 (87.8)	<.0001
Black, N (%)	351 (3.8)	222 (3.3)	30 (2.7)	0.0203
Asian, N (%)	1493 (16.1)	727 (10.7)	83 (7.6)	<.0001
Other Race, N (%)	357 (3.9)	223 (3.3)	21 (1.9)	0.0007
BMI, Median (IQR)	31.6/9249 (28.0, 35.9)	31.1/6807 (27.8, 35.0)	30.2/1095 (27.4, 33.9)	<.0001
Established ASCVD N (%)	3973 (42.9)	2519 (37.0)	482 (44.0)	<.0001
History of HF, N (%)	886 (9.6)	682 (10.0)	156 (14.2)	0.0002
eGFR, Median (IQR)	94.0/9252 (81.0, 100.0)	84.0 (70.0, 92.0)	75.0 (64.0, 84.0)	<.0001
eGFR < 60, N (%)	403/9252 (4.4)	679 (10.0)	183 (16.7)	<.0001
eGFR ≥60-<90, N (%)	3091/9252 (33.4)	3823 (56.1)	818 (74.6)	<.0001
eGFR ≥90, N (%)	5758/9252 (62.2)	2309 (33.9)	95 (8.7)	<.0001
Duration of diabetes (years), Median (IQR)	10.0/9251 (5.0, 15.0)	12.0 (7.0, 18.0)	14.0 (8.0, 20.0)	<.0001
UACR <30, N (%)	6312/9097 (69.4)	4638/6675 (69.5)	694/1071 (64.8)	0.0592
UACR ≥30-<300, N (%)	2134/9097 (23.5)	1592/6675 (23.9)	304/1071 (28.4)	0.0078
UACR >300, N (%)	651/9097 (7.2)	445/6675 (6.7)	73/1071 (6.8)	0.3007
HbA1c, Median (IQR)	8.2/9251 (7.5, 9.3)	7.9/6809 (7.3, 8.7)	7.8/1094 (7.2, 8.5)	<.0001
Metformin, N (%)	7702 (83.2)	5572 (81.8)	794 (72.4)	<.0001
SU, N (%)	3962 (42.8)	2882 (42.3)	478 (43.6)	0.9301
Insulin, N (%)	3779 (40.8)	2805 (41.2)	429 (39.1)	0.6789
DPP4i, N (%)	1527 (16.5)	1190 (17.5)	171 (15.6)	0.5765
Statin, N (%)	6772 (73.2)	5164 (75.8)	823 (75.1)	0.001
ACE Inhibitor/ARB, N (%)	7404 (80.0)	5629 (82.6)	917 (83.7)	<.0001
Any diuretics, N (%)	3453 (37.3)	3000 (44.0)	514 (46.9)	<.0001
Diuretics - loops, N (%)	832 (9.0)	791 (11.6)	183 (16.7)	<.0001
Antiplatelet Therapy, N (%)	5605 (60.6)	4171 (61.2)	711 (64.9)	0.0203
Beta Blockers, N (%)	4854 (52.5)	3570 (52.4)	606 (55.3)	0.2689

ACE – angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blockers; eGFR – estimated glomerular filtration rate (calculated using the CKD-EPI formula; DPP4i – Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Medications listed are those taken at baseline.

Hình phụ lục 1. Hiệu quả của dapagliflozin theo các nhóm tuổi định trước

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Figure 1 – Efficacy of dapagliflozin by prespecified age categories

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Figure 2 – Safety of dapagliflozin by prespecified age categories