

CẬP NHẬT VỀ NHÓM THUỐC ỨNG CHẾ KÊNH ĐỒNG VẬN CHUYỂN SGLT - 2 TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đinh Thị Thu Ngân*

Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Thuốc ức chế SGLT – 2 là một nhóm thuốc mới được Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ FDA (U.S. Food & Drug Administration) phê duyệt để điều trị đái tháo đường typ 2. Trong các thử nghiệm lâm sàng, nhóm thuốc này tỏ ra rất có hiệu quả trong việc giảm glucose máu và HbA1c, ngoài ra còn làm giảm cân nặng, huyết áp tâm thu và acid uric máu. Tuy nhiên, có một số tác dụng không mong muốn hay gặp như nhiễm nấm sinh dục, nhiễm khuẩn tiết niệu, lợi niệu và giảm dịch ngoại bào. Gần đây, FDA và EMA (European Medicines Agency – Cơ quan quản lý thuốc Châu Âu) có đưa ra một số cảnh báo liên quan đến tác dụng không mong muốn của nhóm thuốc này. Nhóm thuốc ức chế SGLT – 2 có một tương lai đầy hứa hẹn, khi không chỉ được sử dụng trong điều trị đái tháo đường typ 2 mà còn cho thấy tiềm năng kết hợp với insulin trong điều trị đái tháo đường typ 1. Tuy nhiên, cần thêm thời gian để đánh giá một cách chính xác về hiệu quả và độ an toàn của nhóm thuốc này.

Từ khóa: Đái tháo đường, thuốc ức chế SGLT – 2, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường là một căn bệnh hiện đang được rất nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới quan tâm do tỷ lệ mắc gia tăng nhanh chóng và những hậu quả mà nó gây ra cho cuộc sống của người bệnh. Trên toàn cầu, năm 2014 ước tính có 422 triệu người mắc đái tháo đường, so với chỉ 108 triệu người trong năm 1980. Chỉ tính riêng năm 2012, đái tháo đường gây tử vong cho 1,5 triệu người. Không chỉ có thế, đái tháo đường còn gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm như bệnh tim mạch, tổn thương mắt, suy thận, cụt chi dưới... [13]

Mặc dù đã có nhiều nhóm thuốc được sử dụng trong điều trị đái tháo đường. Nhưng trong những năm vừa qua, các nhà nghiên cứu vẫn tiếp tục nghiên cứu tìm ra những nhóm thuốc mới trong điều trị đái tháo đường sao cho đảm bảo hiệu quả, an toàn, chi phí thấp, đem lại nhiều lợi ích cho người bệnh và cộng đồng. Vào năm 2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ FDA (the US Food and Drug Administration) đã phê duyệt một nhóm thuốc mới trong điều trị đái tháo đường, có tên gọi là nhóm thuốc ức chế kênh

đồng vận chuyển SGLT - 2. Nhóm thuốc mới này ngay lập tức đã chiếm được sự quan tâm của giới y học. Những năm gần đây, có rất nhiều nghiên cứu về hiệu quả cũng như độ an toàn của nhóm thuốc ức chế SGLT - 2. Chính vì thế, bài báo này cung cấp một cái nhìn tổng quan, cũng như cập nhật những vấn đề mới được phát hiện gần đây về nhóm thuốc này.

NỘI DUNG

Kể từ sự chấp thuận thuốc đầu tiên trong nhóm ức chế SGLT - 2 bởi FDA vào năm 2013, các thuốc ức chế SGLT - 2 giữ một vai trò then chốt trong việc quản lý bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Có 3 chất ức chế SGLT - 2, bao gồm canagliflozin, dapagliflozin, và empagliflozin đã được FDA chấp thuận và được đưa vào khuyến cáo của ADA (American Diabetes Association) để sử dụng cùng với chế độ ăn uống và tập luyện để cải thiện điều khiển đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 [2].

Cơ chế tác dụng

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển SGLT – 2 làm giảm glucose máu mà không phụ thuộc vào tác dụng của insulin bằng cách ngăn chặn tái hấp thu glucose ở ống thận bởi ức chế kênh SGLT – 2. SGLT - 2 là kênh vận chuyển ở ống lượn gần có vai trò trong tái hấp

* Tel: 0986 519345

thu glucose từ ống thận. Khi ức chế kênh vận chuyển này, glucose sẽ không được tái hấp thu từ ống thận và sẽ tăng cường thải trừ qua nước tiểu, do đó làm giảm nồng độ glucose trong máu [2].

Những thuốc này được dùng đường uống 1 lần 1 ngày. Liều khởi đầu của canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin lần lượt là 100 mg, 5 mg, 10 mg. Liều có thể tăng đến 300 mg, 10 mg và 25 mg một ngày nếu không đạt HbA1c mục tiêu. Bởi cơ chế tác dụng trên thận và sự hoạt động độc lập với chức năng của tế bào β , nhóm thuốc này có thể sử dụng ở bất kì giai đoạn nào của đái tháo đường typ 2, ngay cả khi sự bài tiết insulin đã giảm đáng kể [2], [5].

Tác dụng và hiệu quả

Việc sử dụng nhóm thuốc ức chế SGLT - 2 trong điều trị đái tháo đường typ 2 được dựa trên kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi. Khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với metformin, nhóm thuốc này làm giảm đáng kể HbA1c so với giả dược. Trong các nghiên cứu đầu tiên so sánh với sulfonylurea, thuốc ức chế SGLT - 2 cho kết quả làm hạ glucose máu tương đương trong 52 tuần, thậm chí canagliflozin liều 300 mg còn làm giảm rõ rệt HbA1c khi so sánh với glimepirid. Sự giảm đáng kể chỉ số HbA1c còn được ghi nhận với canagliflozin khi so sánh với sitagliptin 100 mg kết hợp với metformin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2

[5]. Qua các phân tích meta để so sánh tác dụng giữa các thuốc ức chế SGLT - 2, người ta thấy rằng canagliflozin là thuốc ức chế SGLT - 2 có tác dụng hạ HbA1c mạnh nhất (mức liều 300 mg) [12].

Khi dùng như liệu pháp đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong phác đồ 2 thuốc và phác đồ 3 thuốc, thuốc ức chế SGLT - 2 làm giảm HbA1c và glucose máu lúc đói, glucose máu sau ăn 2 giờ trên những bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Ngoài ra, canagliflozin 300 mg uống sau ăn cho thấy sự giảm hấp thu glucose ở ruột và giảm glucose máu sau ăn. Sử dụng thêm một thuốc ức chế SGLT - 2 với liệu pháp insulin nền - thêm vào làm giảm mạnh HbA1c. Liều insulin yêu cầu có thể giảm, đặc biệt trên những bệnh nhân trước đây cần sử dụng liều cao insulin [5].

Những lợi ích khác của thuốc ức chế SGLT - 2 bao gồm giảm cân (từ 2 – 4 kg, giảm huyết áp tâm thu 2 – 5 mm Hg, và giảm nồng độ acid uric huyết 13 – 15% so với trước điều trị) [2], [5].

Tác dụng không mong muốn

Những phân tích trên cả 3 thuốc thuộc nhóm ức chế SGLT - 2 cho thấy chúng đều được dung nạp tốt, với tỷ lệ ít các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị khi so với nhóm giả dược, việc ngừng sử dụng thuốc do tác dụng không mong muốn với nhóm thuốc ức chế SGLT - 2 là thấp và tương đương với nhóm giả dược [5].

Bảng 1. Các tác dụng của thuốc ức chế SGLT - 2 [5]

Chỉ số	Tác dụng của SGLT - 2 (so sánh với giả dược)
HbA1c	Giảm 0,3 – 1,2%
Đường máu lúc đói	Giảm 12 – 36 mg/dl
Đường máu sau ăn	Giảm 36 – 59 mg/dl
Cân nặng	Giảm 1,9 – 4 kg
Huyết áp tâm thu	Giảm 2,1 – 5,2 mm Hg
Lipid	HDL: Tăng 13%
	LDL: Tăng 8%
	Triglycerids: Giảm 10%

Cơ chế tác dụng hạ glucose máu của nhóm thuốc này thông qua tăng bài xuất glucose qua đường niệu có liên quan với một số tác dụng không mong muốn đặc biệt, bao gồm nhiễm nấm sinh dục và nhiễm trùng đường niệu, cũng như lợi niệu thẩm thấu và giảm dịch ngoại bào. Nguy cơ hạ

đường huyết khi dùng thuốc ức chế SGLT- 2 là thấp, ngoại trừ khi dùng thuốc ức chế SGLT - 2 với insulin hoặc sulfonyleurea. Như vậy, liều insulin và sulfonyleurea nên giảm đi khi phối hợp chung với thuốc ức chế SGLT - 2 [2], [5].

Nguy cơ tim mạch, nguy cơ gãy xương

Kết quả của nghiên cứu EMPA – REG OUTCOME (nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về những lợi ích tim mạch của empagliflozin trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2, hoàn thiện năm 2015) chỉ ra rằng empagliflozin không những không hề làm tăng tỷ lệ những biến cố tim mạch nghiêm trọng, mà còn hơn hẳn nhóm giả dược trong việc làm giảm một cách có ý nghĩa các yếu tố tim mạch (tỷ lệ nguy cơ 0,86; 95% khoảng tin cậy 0,74 - 0,99). Những kết quả này dẫn đến sự chấp thuận rằng empagliflozin làm giảm tử vong do tai biến tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có bệnh tim mạch. Những lợi ích khác của empagliflozin quan sát được trong thử nghiệm EMPA – REG OUTCOME còn bao gồm giảm đáng kể nguy cơ nhập viện vì suy tim và bệnh liên quan đến thận. Kết quả của thử nghiệm này thúc đẩy các nghiên cứu khác về tác dụng của các thuốc trong nhóm trên bệnh nhân đái tháo đường có bệnh tim mạch [5].

Thử nghiệm CANVAS được thực hiện bởi ADA trên 10.000 bệnh nhân, được trình bày tại hội nghị khoa học lần thứ 77 của ADA cho thấy: Canagliflozin làm giảm 14% tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ, và giảm 33% nguy cơ phải nhập viện vì suy tim khi so với nhóm giả dược. Trong nghiên cứu CVD – REAL, ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới điều trị bằng thuốc ức chế SGLT – 2, tỷ lệ tử vong do tai biến tim mạch và nhập viện do đau tim đều giảm khi so với các thuốc hạ glucose máu khác. Ngoài ra, thuốc ức chế SGLT – 2 còn làm giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim ở bệnh nhân không có bệnh tim mạch [4].

Thử nghiệm CANVAS cho thấy canagliflozin làm tăng tỷ lệ gãy xương, tỷ lệ này có liên

quan đến tuổi, chức năng thận và vị trí của xương. Do vậy, FDA yêu cầu cảnh báo về vấn đề này lên nhãn của thuốc để khuyến khích việc xem xét trước khi điều trị bằng canagliflozin. Trong khi đó, dapagliflozin và empagliflozin không làm tăng tỷ lệ gãy xương, trừ trường hợp bệnh nhân có giảm chức năng thận [2], [4].

Trên bệnh nhân cao tuổi

Hiệu quả và độ an toàn của SGLT - 2 trên bệnh nhân cao tuổi đã được đánh giá trong các phân tích gộp thử nghiệm lâm sàng pha 3. Với canagliflozin, tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn cao hơn bình thường dẫn đến việc ngừng điều trị xảy ra ở nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi khi so sánh với nhóm bệnh nhân < 65 tuổi ở cả hai mức liều 100 mg và 300 mg. Nhóm tác dụng không mong muốn không liên quan đến tuổi tác khi dùng canagliflozin bao gồm nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm nấm sinh dục, lợi niệu thẩm thấu và giảm dịch ngoại bào. Trong khi đó, tỷ lệ gặp tai biến hạ đường huyết khi dùng canagliflozin không liên quan đến tuổi tác [5].

Qua các phân tích gộp, có thể thấy tác dụng không mong muốn của dapagliflozin có liên quan đến tuổi, tuổi càng cao tỷ lệ gặp tai biến càng tăng. Các tai biến tăng theo lứa tuổi là: Nhiễm khuẩn đường niệu, giảm dịch ngoại bào, rối loạn chức năng thận. Trong khi đó, tai biến hạ đường huyết không tăng theo tuổi. Với empagliflozin, tai biến tăng theo tuổi là giảm dịch ngoại bào với cả hai mức liều 10 và 25 mg [5].

Cảnh báo liên quan đến thuốc ức chế SGLT – 2

Ngày 15/05/2015, FDA cảnh báo việc sử dụng thuốc ức chế SGLT – 2 cho bệnh nhân đái tháo đường có thể gây nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Ngày 4/12/2015, FDA yêu cầu nhãn của thuốc ức chế SGLT – 2 cần phải thêm cảnh báo về nguy cơ nhiễm toan ceton do đái tháo đường và nhiễm trùng tiết niệu nghiêm trọng. Ngày 26/02/2016, Cơ quan quản lý thuốc Châu Âu (EMA) đề xuất bổ

sung thêm tác dụng phụ gây nhiễm toan ceton do đái tháo đường của thuốc ức chế SGLT – 2 [6], [9].

Ngày 10/09/2015, FDA yêu cầu nhãn của canagliflozin phải bổ sung nguy cơ gãy xương và giảm mật độ khoáng của xương [8].

Ngày 18/05/2016, FDA cảnh báo nguy cơ cắt cụt chân và bàn chân (chủ yếu là ngón chân) với canagliflozin. Năm 2016, EMA cũng đã đưa ra thông tin này. Tuy nhiên tháng 02/2017, EMA đưa ra cảnh báo này cho cả 3 thuốc trong nhóm gồm: Canagliflozin, empagliflozin và dapagliflozin. Ngày 16/05/2017, FDA xác nhận nguy cơ cắt cụt chân và bàn chân (chủ yếu là ngón chân) với canagliflozin. Đến tháng 07/2017, FDA yêu cầu đưa thông tin này vào tờ nhãn thuốc của canagliflozin [3], [7], [11].

Ngày 14/06/2016, FDA tăng cường cảnh báo về nguy cơ tổn thương thận cấp do canagliflozin và dapagliflozin. Chưa có cảnh báo về nguy cơ này với empagliflozin. Thậm chí, nghiên cứu EMA – REG – OUTCOME còn khẳng định empagliflozin làm giảm đáng kể tiến triển bệnh thận ở nhóm đối tượng bị đái tháo đường có nguy cơ tim mạch cao [5], [10].

Chi phí – Hiệu quả

Là thuốc mới, nên giá thành của các thuốc ức chế SGLT – 2 còn tương đối cao. Tuy nhiên, các phân tích cho thấy SGLT - 2 rất hiệu quả và chi phí thấp khi so sánh với sulfonylurea hoặc DPP – 4 I khi dùng ở liều pháp hàng thứ 2 và thứ 3 ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng khi được thêm vào liệu pháp 2 thuốc uống điều trị đái tháo đường, canagliflozin thậm chí còn có hiệu quả hơn insulin NPH [4].

Tương lai

Hiện nay, ngoài 3 thuốc trên, có nhiều thuốc ức chế SGLT -2 đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng hoặc chờ cấp số đăng ký. Với hiệu quả như hiện tại, nhóm thuốc này có một tương lai đầy hứa hẹn. Hiện nay, đã có những biệt dược phối hợp thuốc ức chế SGLT

– 2 với metformin hoặc linagliptin và cho kết quả điều trị tốt. Mặc dù nhóm thuốc này chưa được FDA phê duyệt cho điều trị đái tháo đường typ 1, nhưng mới đây một nghiên cứu tổng quan hệ thống đã chỉ ra rằng: Canagliflozin, empagliflozin và dapagliflozin, khi kết hợp với insulin, đều cho kết quả giảm HbA1c (đến 0,49%), giảm liều insulin hàng ngày, và làm giảm cân nặng (đến 2,7 kg). Điều đó chỉ ra tiềm năng của sự kết hợp giữa insulin và thuốc ức chế SGLT2 để cải thiện điều chỉnh đường huyết mà không làm tăng nguy cơ hạ đường huyết, đặc biệt trên bệnh nhân đái tháo đường typ 1 [1].

KẾT LUẬN

Nhóm thuốc ức chế SGLT – 2 là một nhóm thuốc mới, tuy nhiên tỏ ra có hiệu quả và dung nạp tốt khi dùng đơn trị và kể cả khi dùng kết hợp với thuốc hạ glucose máu khác ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Nhóm thuốc này có một tương lai đầy hứa hẹn. Tuy nhiên, cần thêm thời gian để đánh giá một cách chính xác về hiệu quả và độ an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahmed Sarwar S. N., Nagel A. K., Leistman S., Heacock K. (2017), *SGLT-2 Inhibitors: Is There a Role in Type 1 Diabetes Mellitus Management?* *Annals of Pharmacotherapy*, Retrieved from http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1060028017710481?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&
2. American Diabetes Association (2017), “Standard of medical in Diabetes”, *Diabetes Care*, 40(1), pp. 565 – 574.
3. European Medicines Agency (2017), “SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information”, *News and press releases*, Retrieved July 31, 2017, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
4. Lee S. (2017), “Update on SGLT2 Inhibitors- New Data Released at the American Diabetes Association”, *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine*, 16(3), pp. 93 – 95.

5. Miller M. E. (2017), "Elements for Success in Managing Type 2 Diabetes With SGLT-2 Inhibitors: Overview of the Efficacy and Safety of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus", *The journal of family practice*, 66(2), pp. 53 – 58.
6. U.S. Food & Drug Administration (2015), "FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood", *In Drug Safety and Availability*, Retrived July 31, 2017, from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>
7. U.S. Food & Drug Administration (2015), "FDA Drug Safety Communication: Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet); FDA to investigate", *In Drug Safety and Availability*, Retrived July 31, 2017, from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500965.htm>
8. US. Food & Drug Administration (2015), "FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density", *In Drug Safety and Availability*. Retrived July 31, 2017, from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>
9. US. Food & Drug Administration (2015), "FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections", *In Drug Safety and Availability*. Retrived July 31, 2017, from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>
10. US. Food & Drug Administration (2016), "FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR)", *In Drug Safety and Availability*. Retrived July 31, 2017, from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>
11. US. Food & Drug Administration (2017), "FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR)", *In Drug Safety and Availability*, Retrived July 31, 2017, from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>
12. Shyangdan S. D., Uthman A. O., Waugh N. (2015), *SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis*, Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769433/>.
13. World health organization (2016), *Global report on diabetes*, Retrieved July 25, 2017 from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

SUMMARY

UDATING ABOUT SGLT – 2 INHIBITORS IN TREATING DIABETES

Dinh Thi Thu Ngan*

TNU - University of Medicine and Pharmacy

SGLT – 2 inhibitors are new drugs that have been recently approved by FDA ((U.S. Food & Drug Administration) for treating type 2 diabetes. In clinical trials, these drugs have demonstrated their effects in lowering blood glucose level as well as HbA1c. In addition, they also have reduced weight, systolic blood pressure and blood uric acid. Nevertheless, there have been some common adverse effects of these drugs, like genital mycotic infection, urinary tract infection, osmotic diuresis and volume depletion. Recently, FDA and EMA (European Medicines agency) have showed some warnings associating with common adverse effects of these drugs. SGLT – 2 inhibitors have been proven that they not only can be used in type 2 diabetes, but also have potential in combining with insulin in type 1 diabetes. However, researchers need more time to evaluate exactly about effects and safety of these drugs.

Key words: Diabetes, SGLT – 2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin

Ngày nhận bài: 29/8/2017; **Ngày phản biện:** 23/11/2017; **Ngày duyệt đăng:** 30/01/2018

* Tel: 0986 519345