

Tổng quan về thuốc Bexagliflozin

Bexagliflozin: A review

Đinh Thị Hồng Tâm, Huỳnh Lôi

Viện Đào tạo và Nghiên cứu Dược học, Trường Đại học Bình Dương

Tác giả liên hệ: Huỳnh Lôi. Email: huynhloi@bdu.edu.vn

Tóm tắt: Đái tháo đường (ĐTĐ) type 2 là một trong những bệnh mạn tính không lây nhiễm (NND) phổ biến nhất, là một trong những nguyên nhân gây bệnh hàng đầu và tử vong trên toàn thế giới. Tính đến năm 2021, ĐTĐ type 2 được xếp vào danh sách những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong sớm và là nguyên nhân gây ra hơn 6,5 triệu ca tử vong. Thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose-2 (SGLT-2) là một nhóm thuốc trị ĐTĐ đường uống khá mới có tác dụng ức chế tái hấp thu natri và glucose ở thận bằng cách hạ ngưỡng hấp thu glucose của thận ở ống lượn gần, do đó gây ra chứng glucose niệu và natri niệu. Vào ngày 20 tháng 1 năm 2023, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt bexagliflozin để điều trị ĐTĐ type 2 như một liệu pháp hỗ trợ cùng với chế độ ăn kiêng và tập thể dục. Bexagliflozin trở thành chất ức chế vận chuyển natri-glucose 2 thứ năm dùng đường uống sau khi dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin và ertugliflozin được chấp thuận. Bài tổng quan này nhằm mục đích tóm tắt cấu trúc, cơ chế, tính chất dược lý, hiệu quả, chỉ định và chống chỉ định, tương tác thuốc, độc tính của bexagliflozin.

Từ khóa: *Bexagliflozin; Sodium – glucose cotransporter – 2; Tiểu đường type 2*

Abstract: Type 2 diabetes is one of the most common chronic noncommunicable diseases (NND), its is one of the leading causes of illness and death worldwide. As of 2021, type 2 diabetes ranked among the top causes of premature death and was responsible for more than 6.5 million deaths. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are a rather new type of oral antidiabetic medicines that inhibit renal sodium and glucose reabsorption by lowering the renal threshold for glucose absorption in the proximal tubule, thereby causing glycosuria and natriuresis. On 20 January 2023, the US FDA approved bexagliflozin for the treatment of type 2 diabetes as an adjunct therapy to diet and exercise. Bexagliflozin became the fifth orally administered SGLT-2 inhibitor after canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin approved. This review aims to summarize the structure, mechanism, pharmacological properties, efficacy, indications and contraindications, drug interactions, toxicity of bexagliflozin.

Keywords: *Bexagliflozin; Sodium – glucose cotransporter – 2; Type 2 diabetes*

1. Giới thiệu

Bexagliflozin là chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (sodium-glucose co-transporter 2 - SGLT2) có độ đặc hiệu cao và tác dụng mạnh. Tương tự như các chất ức chế SGLT2 khác, bexagliflozin có cấu trúc ba thành phần cơ bản bao gồm glucose, hai vòng

benzene và một cầu nối methylene. SGLT2 chịu trách nhiệm từ 60% đến 90% sự tái hấp thu glucose ở thận và không giống như các dạng đồng phân khác như SGLT1, SGLT2 chủ yếu được xuất hiện ở thận. Bằng cách ức chế SGLT2, bexagliflozin làm giảm sự tái hấp thu glucose đã lọc ở thận và làm

tăng bài tiết glucose qua nước tiểu, làm giảm lượng glucose trong máu mà không phụ thuộc vào độ nhạy insulin. Vào tháng 1 năm 2023, bexagliflozin đã được FDA chấp thuận để điều trị cho người trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) type 2. Không khuyến cáo sử dụng thuốc này cho những bệnh nhân (BN) mắc bệnh ĐTĐ type 1 vì thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan ceton do ĐTĐ [1].

2. Cấu trúc bexagliflozin và các chất ức chế SGLT2 khác

Hiện nay có 8 hợp chất thuộc nhóm SGLT2 đang sử dụng hay nghiên cứu để sử dụng. Cấu trúc các SGLT2 thể hiện ở Hình 1.

a. Ipragliflozin: Ipragliflozin đang được nghiên cứu cho sử dụng cho bệnh ĐTĐ type 2.

b. Ertugliflozin: Chất ức chế SGLT2 (SGLT2I), điều trị bệnh ĐTĐ type 2,

đơn độc hoặc kết hợp với các loại thuốc chống ĐTĐ khác.

c. Empagliflozin: SGLT2I, điều trị bệnh ĐTĐ type 2.

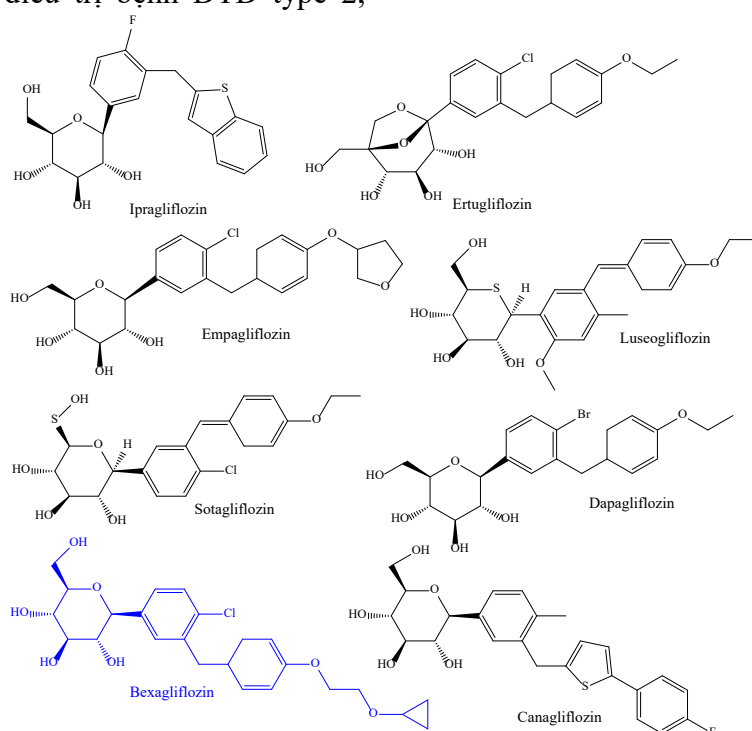
d. Luseogliflozin: SGLT2I, điều trị bệnh ĐTĐ type 2.

e. Sotagliflozin: Chất ức chế SGLT1/2 kép được sử dụng cùng với insulin để cải thiện kiểm soát đường huyết ở BN bị ĐTĐ type 1.

f. Dapagliflozin: SGLT2I, điều trị bệnh ĐTĐ type 2.

g. Bexagliflozin: SGLT2I, điều trị bệnh ĐTĐ type 2.

h. Canagliflozin: SGLT2I, điều trị bệnh ĐTĐ type 2, cũng được sử dụng để giảm nguy cơ các biến cố tim mạch chính ở BN có bệnh tim mạch và ĐTĐ type 2 đã được xác định [2]

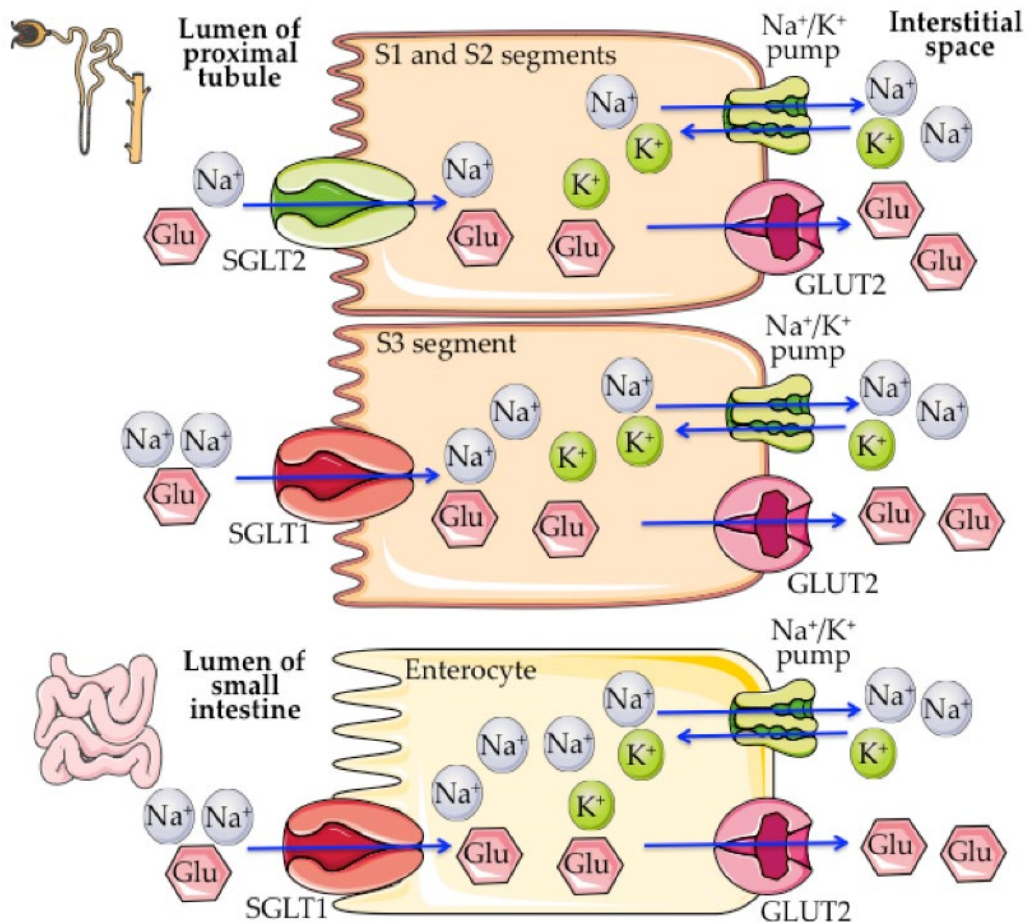


Hình 1. Cấu trúc các hợp chất ức chế SGLT2

3. Cơ chế tác dụng

SGLT2 là protein có trong các ống lượn gần của thận, thực hiện chức năng sinh lý bằng nơi diễn ra hầu hết quá trình tái hấp thu và chúng vận chuyển glucose và natri từ lòng ống đến biểu mô. Các chất ức chế SGLT2 đều làm giảm tái hấp thu glucose đã lọc, giảm ngưỡng glucose của thận (RTG) và thúc đẩy bài tiết glucose qua nước tiểu. Chất ức chế SGLT2 làm giảm HbA1c 0,7% [3] [1]. Bexagliflozin là chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 có tính chọn lọc cao. Bằng cách ức chế SGLT2,

bexagliflozin làm giảm quá trình tái hấp thu glucose ở thận và thúc đẩy quá trình bài tiết glucose qua nước tiểu. Do đó, ở những BN mắc bệnh ĐTD type 2, bexagliflozin làm giảm lượng đường trong máu mà không phụ thuộc vào độ nhạy insulin. Ngoài việc cải thiện kiểm soát đường huyết, bexagliflozin cũng có thể làm giảm cân, huyết áp tâm thu và albumin niệu, nhưng cơ chế này vẫn chưa rõ, có thể chúng phụ thuộc vào tình trạng natri niệu ban đầu do bexagliflozin gây ra, sau đó là sự thay đổi trong quá trình xử lý natri của mô [1]. Cơ chế SGLT2 thể hiện ở Hình 2.



Hình 2. Các điểm tác động và chức năng chính của SGLT1 và SGLT2.

Glu: glucose; GLUT2: Chất vận chuyển Glucose 2

Nguồn tham khảo [4].

4. Dược động học

4.1. Hấp thu

Hai nhóm đối tượng bao gồm người trưởng thành khỏe mạnh và BN trưởng thành mắc bệnh ĐTĐ type 2 dùng bexagliflozin có số dữ liệu dược động học giống nhau. Ở trạng thái đói, Cmax và AUC_{0-∞} trung bình của bexagliflozin lần lượt là 134 ng/mL và 1.162 ng·h/mL. Bexagliflozin không tuân theo dữ liệu dược động học phụ thuộc thời gian và sau nhiều liều, khoảng 20% được tích lũy trong huyết tương. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của bexagliflozin đạt được trong khoảng từ 2 đến 4 giờ sau khi uống. Thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể bị chậm lại nếu bexagliflozin được dùng sau bữa ăn hoặc với các thuốc làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày. Giữa liều đơn 3 mg và 90 mg (gấp 0,15 đến 4,5 lần liều khuyến cáo), Cmax và AUC trong huyết tương của bexagliflozin tăng theo tỷ lệ liều dùng. So với liều dùng khi đói, việc ăn nhiều chất béo, nhiều calo tiêu chuẩn dẫn đến Cmax và AUC cao hơn lần lượt là 31% và 10%. Trong những điều kiện này, Tmax trung bình tăng lên 5 giờ. Tác động của thức ăn lên dược động học của

bexagliflozin không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng [1]. Bexagliflozin ít tan trong môi trường nước và không dễ dàng hấp thụ độ ẩm từ môi trường [5], [6].

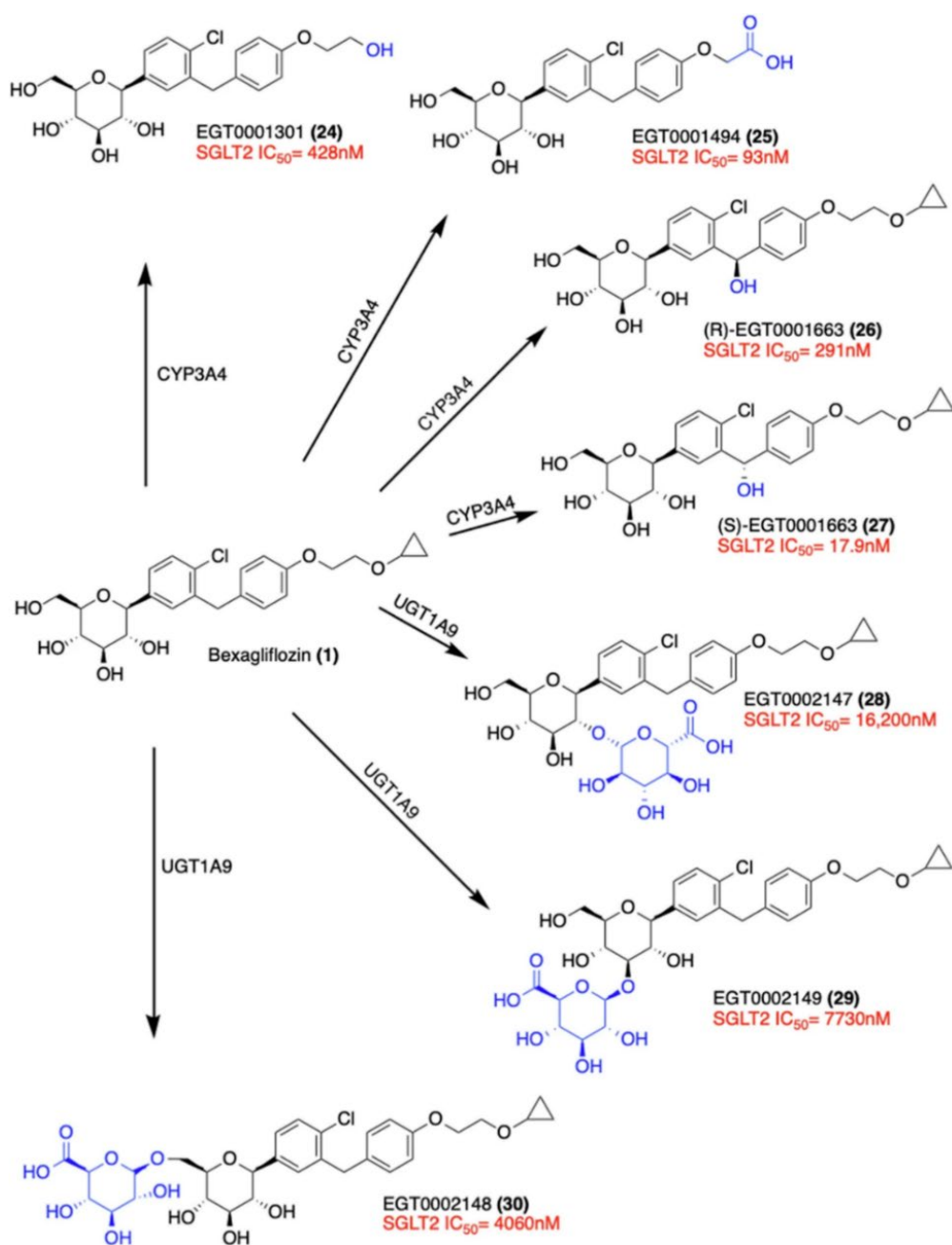
4.2. Phân bố

Khoảng 93% bexagliflozin liên kết với protein huyết tương. Bexagliflozin có thể tích phân bố biểu kiến là 262 L [1].

4.3. Chuyển hóa

Bexagliflozin được chuyển hóa ở gan chủ yếu bởi UGT1A9 và ở mức độ ít hơn là CYP3A. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh được dùng dung dịch [¹⁴C]-bexagliflozin (dạng phóng xạ) dạng uống, 3'-O-glucuronide, một chất chuyển hóa không hoạt tính về mặt dược lý, chiếm 32,2% AUC của hợp chất gốc. Các chất chuyển hóa còn lại của bexagliflozin đóng góp ít hơn 10% AUC của hợp chất gốc. Không có chất chuyển hóa nào được dự kiến có tác dụng dược lý có liên quan về mặt lâm sàng [1].

Chuyển hóa Bexagliflozin qua enzym thận UGT1A9 và enzym gan CYP3A4 thể hiện ở Hình 3.



Hình 3. Chuyển hóa Bexagliflozin qua enzym thận UGT1A9 và enzym gan CYP3A4. Giá trị SGLT2 IC_{50} liên quan đến từng chất chuyển hóa được hiển thị bằng màu đỏ

Nguồn tham khảo: [7], [5]

4.4. Thải trừ

Bexagliflozin chủ yếu được đào thải qua phân và nước tiểu. Hai nghiên cứu lâm sàng trên người đã chỉ ra rằng bexagliflozin có thời gian bán hủy là 12 giờ và độ thanh thải tổng thể là 19,1 L/giờ, với riêng hợp chất gốc là 28,7%

được bài tiết qua phân và 1,5% qua thận. Cả hợp chất gốc và các chất chuyển hóa liên quan được bài tiết 51,1% qua phân và 40,5% qua thận. Thời gian đạt nồng độ tối đa (T_{max}) là từ 2 đến 4 giờ nếu không có thức ăn. Khi có thức ăn, T_{max}

tăng lên 5 giờ với nồng độ tối đa cũng tăng 31% [1].[8], [9][1].

5. Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả của bexagliflozin

Cơ quan quản lý thực phẩm dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) gần đây đã phê duyệt bexagliflozin dựa trên dữ liệu từ một chương trình nghiên cứu đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc, bao gồm hơn 23 nghiên cứu lâm sàng, trong đó có hơn 5.000 người mắc tiểu đường type 2 (Bảng 1). Theo kết quả của các thử

ng nghiệm này, thuốc bexagliflozin làm giảm nồng độ hemoglobin glyated (HbA1c) so với giả dược. Hơn nữa, thuốc này đã được chứng minh là không kém hơn glimepiride và sitagliptin. Tuy nhiên, bexagliflozin không được phát hiện là vượt trội hơn giả dược trong việc làm giảm các biến cố tim mạch bất lợi lớn (major adverse cardiac events - MACE), bao gồm tử vong do tim mạch, đột quỵ không gây tử vong, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, và nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định [10].

Bảng 1. Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II và giai đoạn III của bexagliflozin do FDA phê duyệt

Bexagliflozin	Thuốc so sánh	Thời gian	Pha lâm sàng	Số lượng mẫu (N)
Đơn trị	placebo	12 tuần	II	292 BN T2D (inadequately controlled)
Đơn trị	placebo	24 tuần	III	207 BN T2D (inadequately controlled)
Đơn trị	placebo	96 tuần	II	288 T2D patients (inadequately controlled)
Điều trị phối hợp với metformin	placebo	24 tuần	III	317 BN T2D (inadequately controlled)
Điều trị bổ trợ (add-on) với metformin	glimepiride (Sulphonylurea)	96 tuần	III	426 BN T2D (inadequately controlled)
Điều trị bổ trợ (add-on) với metformin	sitagliptin (DPP-4i)	24 tuần	III	384 BN T2D (inadequately controlled)
Đơn trị hay bổ trợ	placebo	24 tuần	III	312 BN T2D có suy thận trung bình (giai đoạn 3a/3b)
Điều trị bổ trợ với thuốc tiểu đường khác hay insulin	placebo	30 tháng	III	1701 BN T2D có bệnh tim mạch hay nguy cơ tim mạch
Điều trị bổ trợ (add-on) với metformin	dapagliflozin	24 tuần	III	290 BN T2D (inadequately controlled)

Ghi chú: Inadequately controlled: đối chứng không đầy đủ, BN T2D: Bệnh nhân tiểu đường type 2

6. Chỉ định và liều dùng

Bexagliflozin được chỉ định như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết ở người lớn mắc bệnh ĐTĐ type 2 [11].

Hạn chế sử dụng: Bexagliflozin không được khuyến cáo ở BN ĐTĐ type 1. Nó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan ceton ở những BN này [11].

Liều dùng:

Thuốc bào chế dưới dạng viên dùng cho đường uống có hàm lượng 20mg.

Về thay đổi liều lượng:

+ Suy thận

Nhẹ đến trung bình (Tỷ lệ lọc cầu thận ước tính (eGFR) 30-89 mL/phút/1,73 m²): Không cần điều chỉnh liều.

Nặng (Tỷ lệ lọc cầu thận ước tính (eGFR) <30 mL/phút/1,73 m²): Không khuyến cáo do làm giảm tác dụng hạ glucose và giảm lượng nước tiểu.

+ Suy gan

Nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A hoặc B): Không cần điều chỉnh liều.

Nặng (Child-Pugh C): Chưa nghiên cứu [11].

+ Cân nhắc về liều lượng

Đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu và định kỳ sau đó theo chỉ định lâm sàng.

Đánh giá tình trạng thể tích; ở những BN bị mất thể tích, điều chỉnh tình trạng trước khi bắt đầu.

Trước khi bắt đầu điều trị, hãy xem xét tiền sử BN có thể dẫn đến nhiễm toan ceton, bao gồm tình trạng thiếu hụt insulin tuyến tụy do bất kỳ nguyên nhân nào, hạn chế calo và lạm dụng rượu.

Trước khi bắt đầu, hãy xem xét tiền sử BN có thể dẫn đến nhu cầu cắt cụt chi (ví dụ: tiền sử cắt cụt chi trước đó, bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh thần kinh, loét bàn chân do ĐTĐ) [11].

+ Giới hạn sử dụng

Không khuyến cáo ở những BN mắc bệnh ĐTĐ type 1.

Có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan ceton do ĐTĐ ở BN ĐTĐ type 1 [12] [11].

7. Chống chỉ định và thận trọng

7.1. Chống chỉ định

Các chống chỉ định bao gồm quá mẫn với bexagliflozin hoặc tá dược, bệnh nhân thâm phân (lọc máu), ĐTĐ type 1, chạy thận nhân tạo, suy thận nặng [11].

7.2. Thận trọng

Đã có báo cáo về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng như phù mạch; nếu có xảy ra, ngừng điều trị.

Nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng, bao gồm nhiễm trùng huyết và viêm bể thận, đã được báo cáo [11].

7.2.1. Nhiễm toan ceton

Nhiễm toan ceton đã được báo cáo ở những BN được điều trị bằng chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2).

Đánh giá tình trạng nhiễm toan ceton ở những BN có các dấu hiệu và triệu chứng chuyển hóa nặng, bất kể nồng độ glucose trong máu.

Nhiễm toan ceton có thể xảy ra ngay cả khi lượng đường trong máu <250 mg/dL.

Bắt đầu lại khi lượng thức ăn đưa vào cơ thể BN trở lại mức cơ bản và mọi yếu tố nguy cơ khác gây nhiễm toan ceton (ví dụ, tích tụ axit trong máu) được giải quyết.

Bệnh ĐTĐ type 2 và các rối loạn tuyến tụy [11].

7.2.2. Giảm thể tích

Sự suy giảm thể tích nội mạch, có thể biểu hiện dưới dạng hạ huyết áp triệu chứng hoặc những thay đổi cấp tính về creatinine, đã xảy ra.

Đã báo cáo tổn thương thận cấp tính, một số phải nhập viện và chạy thận nhân tạo.

BN suy giảm chức năng thận (eGFR <60 mL/phút/1,73 m²), BN cao tuổi hoặc BN dùng thuốc lợi tiểu quai có thể có nguy cơ cao bị mất dịch hoặc hạ huyết áp.

Trước khi bắt đầu điều trị ở những BN có một hoặc nhiều đặc điểm này, hãy đánh giá tình trạng thể tích và chức năng thận [11].

7.2.3. Viêm cân hoại tử

Viêm cân hoại tử tăng sinh môn được báo cáo với chất ức chế SGLT2.

Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm đau hoặc nhạy cảm, ban đỏ hoặc sưng ở vùng sinh dục hoặc tăng sinh môn, cùng với sốt hoặc khó chịu.

Nếu nghi ngờ, hãy ngừng thuốc ức chế SGLT2 và bắt đầu điều trị ngay bằng kháng sinh phổ rộng và phẫu thuật cắt bỏ nếu cần thiết [11].

7.2.4. Nhiễm trùng nấm

Nhiễm trùng nấm sinh dục có thể xảy ra. BN có tiền sử nhiễm trùng nấm sinh dục và nam giới chưa cắt bao quy đầu dễ mắc bệnh hơn [12].

8. Tương tác thuốc

8.1. Chất cảm ứng enzym UGT

Cần nhắc thêm một thuốc chống tăng đường huyết khác ở những BN cần kiểm soát đường huyết.

Thuốc gây cảm ứng UGT có thể làm giảm đáng kể nồng độ của bexagliflozin và dẫn đến giảm hiệu quả [11].

8.2. Insulin và chất kích thích tiết insulin

Nguy cơ hạ đường huyết tăng lên khi dùng insulin và thuốc kích thích tiết insulin (ví dụ, sulfonylurea); có thể cần liều insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin thấp hơn [11].

8.3. Litium

Theo dõi nồng độ lithium thường xuyên hơn khi bắt đầu và ngừng thuốc ức chế SGLT2.

Chất ức chế SGLT2 có thể làm giảm nồng độ lithium huyết thanh [11].

9. Độc tính

Trong trường hợp quá liều bexagliflozin, nhãn sản phẩm của FDA khuyến cáo nên liên hệ với đường dây trợ giúp về chất độc hoặc bác sĩ chuyên khoa độc chất để được khuyến nghị thêm về cách xử lý quá liều. Nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường dựa trên tình trạng lâm sàng của BN. Việc loại bỏ bexagliflozin bằng thẩm phân máu chưa được đánh giá. Tính gây ung thư đã được đánh giá ở chuột nhắt

và chuột cống, và không có phát hiện tân sinh liên quan đến thuốc nào được báo cáo ở liều cao nhất, tương ứng với 156 lần (chuột nhắt) và 68 lần (chuột cống) liều lâm sàng của bexagliflozin (20 mg) dựa trên AUC. Các nghiên cứu trong ống nghiệm và trên cơ thể sống cho thấy bexagliflozin không gây đột biến hoặc đứt gãy nhiễm sắc thể. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện trên chuột đực và chuột cái cho thấy bexagliflozin không ảnh hưởng đến khả năng giao phối, khả năng sinh sản hoặc

sự phát triển phôi sớm ở liều lên đến 200 mg/kg/ngày, tương ứng với 280 lần và 439 lần liều lâm sàng của bexagliflozin ở chuột đực và chuột cái [1].

10. Tương tác với thức ăn

Dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của bexagliflozin có thể bị chậm lại nếu dùng sau bữa ăn; tuy nhiên, tác động của thức ăn lên được động học của bexagliflozin không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng [1].

Tài liệu tham khảo

- [1] DrugBank Online. (accessed date: 2025, 03-Jan). *Bexagliflozin*. Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12236>
- [2] DrugBank. (accessed date 19-Feb-2025). *Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors*. [Online] Available. <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT003772>
- [3] G. L. Plosker, "Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus," (in eng), *Drugs*, vol. 74, no. 7, pp. 807-24, 2014.
- [4] S. Feijóo-Bandín et al., "Role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the regulation of inflammatory processes in animal models," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 10, p. 5634, 2022.
- [5] W. Zhang et al., "Metabolism and disposition of the SGLT2 inhibitor bexagliflozin in rats, monkeys and humans," (in eng), *Xenobiotica*, vol. 50, no. 5, pp. 559-569, May 2020.
- [6] D. Dalal et al., "A Systematic Overview of Bexagliflozin: A Type 2 Diabetic Drug," *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care*, vol. 15, no. 2, pp. 109-114, 2023.
- [7] A. Gumieniczek and A. Berecka-Rycerz, "Metabolism and Chemical Degradation of New Antidiabetic Drugs: A Review of Analytical Approaches for Analysis of Glutides and Gliflozins," (in eng), *Biomedicines*, vol. 11, no. 8, 2023.
- [8] The Medical Letters, "Bexagliflozin (Brenzavvy) - A fifth SGLT2 inhibitor for type 2 diabetes," (in eng), *The Medical letter on drugs and therapeutics*, (accessed date 19-Feb-2025). Available <https://secure.medicalletter.org/TML-article-1683b>.
- [9] K. Cowart, S. Coon, and N. W. Carris, "A Review of the Safety and Efficacy of Bexagliflozin for the Management of Type 2 Diabetes," *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 58, no. 5, pp. 514-522, 2024.
- [10] P. Stachteas, D. Patoulas, D. S. Popovic, P. Athanasiadou, and N.

- Fragakis, "Bexagliflozin as an Adjunct Therapy to Diet and Exercise to Improve Glycaemic Control in Adults with Type 2 Diabetes," (in eng), *touchREV Endocrinol*, vol. 20, no. 1, pp. 19-24, 2024.
- [11] FDA. (2023). *Information for BRENZAVVY [Online]* (accessed date 19-Feb-2025) Available. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214373s000lbl.pdf
- [12] Medscape. (accessed date 14-Jul-2024). *Bexagliflozin*. Available: <https://reference.medscape.com/drug/brenzavvy-bexagliflozin-4000358#0>

Ngày nhận bài: 03/01/2025

Ngày hoàn thành sửa bài: 06/3/2025

Ngày chấp nhận đăng: 07/3/2025