

## Hiệu quả và an toàn của thuốc ức chế protetin đồng vận chuyển natri glucose 2 trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2

Efficiency and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes

Nguyễn Xuân Tiến

Trường đại học quốc tế Hồng Bàng

E-mail: dsxuantien313@gmail.com

**Abstract: Tóm tắt:** Đái tháo đường tuýp 2 là tình trạng rối loạn chuyển hóa mạn tính. Ở các bệnh nhân không được điều trị, đái tháo đường có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng trên tim, mạch máu, mắt, thận và thần kinh. Tỷ lệ người bị đái tháo đường ngày một gia tăng, phần lớn sống ở các nước có thu nhập thấp và trung bình. Thuốc ức chế protein đồng vận chuyển Natri-glucose 2 (Sodium Glucose cotransporter 2 inhibitor- SGLT2i) làm giảm lượng đường trong máu bằng cách loại bỏ đường ra khỏi cơ thể qua nước tiểu. FDA (Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ) phê duyệt cho các thuốc nhóm SGLT2i bao gồm canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin và ertugliflozin. So với giả dược, SGLT2i làm giảm nồng độ hemoglobin A1c (HbA1c) trung bình 0,5% -1,0% khi dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp. SGLT2i làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch nghiêm trọng (MACE), tử vong do tim mạch, giúp bảo vệ thận. Ngoài ra, SGLT2i có tác dụng giảm cân 2-3 kg, nguy cơ hạ đường huyết thấp và giảm huyết áp khoảng 4 mmHg tâm thu và 2 mmHg tâm trương. Các tác dụng không mong muốn của SGLT2i bao gồm nhiễm trùng đường tiết niệu, sinh dục, và nhiễm toan ceton. Người ta cũng lo ngại về mối liên quan của SGLT2i với hoại thư Fournier, cắt cụt chi dưới và nguy cơ gãy xương.

**Từ khóa:** Ức chế protein đồng vận chuyển Natri-glucose 2; đái tháo đường tuýp 2; hiệu quả; an toàn.

**Abstract:** Diabetes is a chronic, metabolic disease characterized by elevated levels of blood glucose. Diabetes can lead over time to serious damage to the hearts, blood vessels, eyes, kidneys and nerves in untreated patients with diabetes. The prevalence of diabetes has been steadily increasing, the majority living in low-and middle-income countries. SGLT2i (Sodium Glucose cotransporter 2 inhibitor- SGLT2i) lower blood sugar by causing kidneys to remove sugar from the body through urine. FDA (U.S. Food and Drug Administration) approval for SGLT2i including: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin. Compared with placebo SGLT2i reduces glycated hemoglobin by 0.5%–1.0% when used as monotherapy or in combination. SGLT2i reduces the risk of Major adverse cardiovascular events (MACE), heart and kidney protection. In addition, SGLT2i induce weight loss 2-3 kg, a low risk of hypoglycemia, and a reduction in blood pressure of about 4 mmHg systolic and 2 mmHg diastolic. Adverse effects of SGLT2i include urinary tract infections, genitourinary infections, and ketoacidosis. Concerns have also been raised about the association of SGLT2i with Fournier gangrene, lower limb amputations, risk of bone fractures, and acute kidney injury.

**Keywords:** Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; diabetes; efficiency; safety.

## 1. Tổng quan

Đái tháo đường là một bệnh chuyển hóa mạn tính, đặc trưng bởi lượng glucose trong máu tăng cao theo thời gian, dẫn đến tổn thương nghiêm trọng trên tim, mạch máu, mắt, thận và thần kinh. Phổ biến nhất là đái tháo đường tuýp 2 thường xảy ra ở người trưởng thành, khi cơ thể trở nên đề kháng với insulin hoặc không tạo đủ insulin. Năm 2021, IDF (Liên đoàn đái tháo đường quốc tế) ước tính có 537 triệu người trưởng thành (20-79 tuổi) đang sống chung với đái tháo đường. Trong đó, có 6,7 triệu ca tử vong. Như vậy, trung bình cứ 5 giây lại có 1 trường hợp tử vong do đái tháo đường. Trong 4 người lớn mắc bệnh đái tháo đường thì có hơn 3 người sống ở các nước có thu nhập thấp và trung bình [1]. Trong điều kiện sinh lý bình thường, tất cả glucose đã được lọc ở cầu thận sẽ trải qua quá trình tái hấp thu ở ống thận nên không có glucose trong nước tiểu. SGLT2 nằm ở đoạn S1 đầu của ống lượn gần chịu trách nhiệm tái hấp thu 80% –90% glucose đã lọc, trong khi SGLT1 nằm ở đoạn S2 / S3 của ống lượn gần tái hấp thu 10% –20% còn lại. Do đó, glucose thoát ra khỏi SGLT2 sẽ được SGLT1 tái hấp thu ở các đoạn ống xa hơn. Tuy nhiên, khi nồng độ glucose trong huyết tương vượt quá 180 mg/dL, glucose đã lọc sẽ được bài tiết qua nước tiểu [2]:[3]:[4]. Dapagliflozin ức chế SGLT2 cao hơn 1200 lần so với SGLT1. Canagliflozin là một dẫn xuất phlozin khác có hoạt tính ức chế SGLT2 cao gấp 400 lần so với SGLT1. Thuốc thứ ba của nhóm này là empagliflozin, có tính chọn lọc cao nhất đối với SGLT2 so với SGLT1 (khoảng 2700 lần). Dẫn xuất phlorizin thứ tư là ertugliflozin, có độ chọn lọc đối với SGLT2 cao gấp

2200 lần so với SGLT1 [5]:[6]:[7]. Dapagliflozin đã được EMA (cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu) phê duyệt vào năm 2012 và được FDA phê duyệt vào năm 2014. EMA và FDA phê duyệt canagliflozin vào năm 2013 và empagliflozin vào năm 2014. Ertugliflozin đã được FDA phê duyệt vào năm 2017 và bởi EMA vào năm 2018 [3]:[4]:[8]. Ở nhiều quốc gia đã có viên nén dapagliflozin 5 mg và 10 mg, canagliflozin 100 mg và 300 mg, empagliflozin 10 mg và 25 mg, ertugliflozin 5 mg và 15 mg [3]:[4]:[8]. Mục đích của tổng quan này là trình bày thông tin của thuốc điều trị đái tháo đường SGLT2i về hiệu quả và an toàn dựa trên các thử nghiệm an toàn, thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT), phân tích gộp, nghiên cứu thuần tập lớn và hướng dẫn điều trị.

## 2. Hiệu quả của thuốc SGLT2i

### 2.1 Kiểm soát đường huyết

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 24 tuần sử dụng dapagliflozin 1 mg, 2,5 mg và 5 mg một lần mỗi ngày làm giảm HbA1c lần lượt là 0,68%, 0,72% và 0,82% [9]. Tương tự khi sử dụng 2,5 mg, 5 mg và 10 mg dapagliflozin giảm HbA1c tương ứng 0,58%, 0,77% và 0,89% [10]. Khi bệnh nhân có HbA1c ban đầu cao hơn (10,1% –12,0%) được điều trị bằng dapagliflozin, mức HbA1c giảm nhiều hơn (2,88% với 5 mg và 2,66% với 10 mg). Do đó, mức độ thay đổi của HbA1c có liên quan với giá trị HbA1c ban đầu [10]. Một phân tích gộp năm 2014 cho thấy khi phối hợp dapagliflozin với các thuốc trị đái tháo đường khác như metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione, insulin giảm thêm 0,52% HbA1c [11]. Tương tự, một phân tích gộp khác dapagliflozin

trong liệu pháp kép hoặc ba làm giảm thêm HbA1c 0,54% [12]. Sau 26 tuần sử dụng canagliflozin 100 mg và 300 mg giảm HbA1c lần lượt là 0,77% và 1,03% [13]. Một phân tích gộp của 6 nghiên cứu ngẫu nhiên đã đánh giá hiệu quả của canagliflozin 100 mg và 300 mg khi được thêm vào ở những bệnh nhân được điều trị bằng metformin giảm HbA1c tương ứng 0,59% và 0,74% [14]. Sau 24 tuần sử dụng empagliflozin 10 mg và 25 mg giảm HbA1c tương ứng 0,74% và 0,85% [15]. Khi phối hợp empagliflozin 10 mg và 25 mg với metformin giảm HbA1C là 0,70% và 0,77% [16]. Sau 26 tuần sử dụng ertugliflozin 5 mg và 15 mg, HbA1c đã giảm so với ban đầu lần lượt là 0,99% và 1,16%. Hiệu quả của ertugliflozin 5 mg và 15 mg khi phối metformin giảm HbA1C là 0,7% và 0,9% [17]. SGLT2i làm giảm HbA1C 0,5% –1,0%. SGLT2i được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu kết hợp với chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Ngoài ra, SGLT2i được sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác như metformin, sulfonyleurea, thiazolidinedione, chất ức chế DPP-4, đồng vận GLP-1, insulin [18].

## 2.2 Bảo vệ tim mạch

FDA (2008) và EMA (2012) đã yêu cầu các thử nghiệm an toàn tim mạch đối với tất cả các loại thuốc trị đái tháo đường mới. Kết quả từ nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME trên 7020 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 cho thấy empagliflozin giúp bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 kèm nguy cơ tim mạch cao giảm 38% tử vong do nguyên nhân tim mạch, giảm 32% tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào và giảm 35% tỷ lệ

nhập viện do suy tim [19]. Nghiên cứu CANVAS và CREDENCE đã chứng minh canagliflozin giảm đáng kể (14%) kết cục tổng hợp chính 3P-MACE (tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc đột quy không tử vong). SGLT2i làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quy không gây tử vong, cũng như nhập viện vì suy tim, nhưng làm tăng nguy cơ cắt cụt chi [20]. Nghiên cứu DECLARE-TIMI 58 cho kết quả dapagliflozin giúp giảm 17% kết quả tổng hợp là tử vong do tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim [21]. VERTIS-CV ghi nhận ertugliflozin tỷ lệ biến cố tim mạch tương đương giả dược (11.9%), tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim khác biệt không có ý nghĩa [22]. Một phân tích gộp từ ba thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 bao gồm 34322 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. SGLT2i làm giảm 11% các biến cố tim mạch nghiêm trọng, giảm 23% nguy cơ tử vong do tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim, với lợi ích tương tự ở những bệnh nhân có và không mắc bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch và có và không có tiền sử suy tim. SGLT2i làm giảm nguy cơ tiến triển của bệnh thận tới 45%, với lợi ích tương tự ở những người có và không mắc bệnh tim mạch xơ vữa động mạch [23].

Đối với những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết bằng liệu pháp metformin đơn trị liệu, việc lựa chọn thuốc nên được cân nhắc dựa trên các yếu tố như bệnh đi kèm của bệnh nhân (ví dụ: bệnh tim mạch do xơ vữa [ASCVD], bệnh thận, suy tim), nguy cơ hạ đường huyết, ảnh hưởng đến cân

năng, chi phí, nguy cơ tác dụng phụ và sở thích của bệnh nhân khi lựa chọn thuốc phối hợp. Trường hợp bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có bệnh tim mạch do xơ vữa hoặc nguy cơ tim mạch cao, bệnh nhân, suy tim nên được sử dụng đồng vận GLP-1 hoặc SGLT2i vì lợi ích tim mạch đã được chứng minh, giảm nguy cơ tiến triển thận mạn, giảm biến cố tim mạch độc lập với hiệu quả hạ HbA1C [24]

### 2.3 Bảo vệ thận

Đối với bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận do đái tháo đường, nên sử dụng hoặc phối hợp SGLT2i ở những bệnh nhân có eGFR  $\geq 25$  mL / phút /  $1,73$  m<sup>2</sup> và albumin niệu  $\geq 300$  mg / g creatinin được khuyến cáo để giảm tiến triển suy thận mạn và biến cố tim mạch. Bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và suy thận, cần nhắc sử dụng thêm thuốc SGLT2i để giảm nguy cơ tim mạch khi eGFR và creatinin albumin niệu lần lượt là  $\geq 25$  mL / phút /  $1,73$  m<sup>2</sup> hoặc  $\geq 300$  mg / g. SGLT2i nên được dùng cho tất cả bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 3 trở lên bị đái tháo đường tuýp 2 mà chưa kiểm soát đường huyết, vì chúng làm chậm tiến triển suy thận mạn và giảm nguy cơ suy tim độc lập với kiểm soát đường huyết. Empagliflozin và dapagliflozin được FDA chấp thuận để sử dụng với eGFR 25–45 mL / phút /  $1,73$  m<sup>2</sup> đối với các kết quả về thận và suy tim. Empagliflozin có thể được bắt đầu với eGFR  $> 30$  mL / phút /  $1,73$  m<sup>2</sup> (mặc dù các thử nghiệm quan trọng cho mỗi người tham gia được bao gồm với eGFR  $\geq 30$  mL / phút /  $1,73$  m<sup>2</sup> và đã chứng minh lợi ích trong các phân nhóm có eGFR thấp). Canagliflozin được chấp thuận để bắt đầu sử dụng với

mức eGFR là 30 mL / phút /  $1,73$  m<sup>2</sup> [25].

## 3. Dữ liệu an toàn

### 3.1 Nguy cơ hạ đường huyết quá mức thấp

SGLT2i ít có nguy cơ gây hạ đường huyết quá mức. Trong một phân tích tổng hợp, nguy cơ hạ đường huyết do SGLT2i tương đương hoặc tăng không đáng kể so với giả dược, metformin, DPP4i, nhưng thấp hơn 7-11 lần so với sulfonylurea (SU), insulin. Nguyên nhân là do các thuốc này làm giảm ngưỡng đường huyết của thận đến một phạm vi gần 76-90 mg / dL, nên nồng độ glucose huyết tương vẫn cao hơn ngưỡng bắt đầu xuất hiện các triệu chứng hạ đường. Tuy nhiên, nguy cơ hạ đường huyết tăng lên nếu SGLT2i phối hợp với insulin và / hoặc SU, trong bệnh thận mãn tính (CKD) và ở người cao tuổi. [26][27][28][29].

### 3.2 Hạ huyết áp

Trong thử nghiệm EMPAREG-OUTCOME, empagliflozin đã giảm được cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương mà không làm tăng nhịp tim [19]. Trong một phân tích tổng hợp của 27 thử nghiệm ngẫu nhiên, việc sử dụng SGLT2i khác nhau có liên quan đến việc giảm trung bình huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương lần lượt là 4,0 mmHg và 1,6 mmHg so với ban đầu. Mặc dù tất cả các SGLT2i đều làm giảm huyết áp nhưng dữ liệu gián tiếp từ một phân tích tổng hợp đã chứng minh chỉ có canagliflozin giảm huyết áp tâm thu nhiều hơn so với các SGLT2i khác, trong khi không có sự khác biệt về mức độ giảm huyết áp tâm trương. Việc giảm huyết áp rất có thể là do bài niệu thẩm thấu, nhưng giảm cân nhẹ có thể là một yếu tố góp phần khác. Ngoài ra, tác dụng

có lợi của SGLT2i đối với độ cứng động mạch có thể ảnh hưởng đến huyết áp [4][30][31].

### 3.3. Cân nặng

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc sử dụng SGLT2i giảm được cân nặng 2–3 kg so với giả dược. Kết quả này được nhìn thấy ngay từ những tuần đầu điều trị, đạt mức ổn định sau 6 tháng và được duy trì trong thời gian dài [25][32]. Giải thích cho việc giảm cân là do mất glucose trong nước tiểu nhiều hơn, ước tính khoảng 100 g glucose mỗi 24 giờ [33]. Vì mỗi gam glucose bài tiết trong nước tiểu chuyển thành mất 4 kcal, nên mất khoảng 400 kcal /ngày với thuốc ức SGLT2i [34]. Hai nghiên cứu sử dụng phương pháp đo hấp thụ tia X năng lượng kép cho thấy rằng khoảng hai phần ba mức giảm trọng lượng cơ thể liên quan đến việc sử dụng dapagliflozin và canagliflozin bắt nguồn từ khối lượng chất béo, trong khi một phần ba còn lại là từ khối lượng cơ thể nạc [35][36]. Một yếu tố góp phần khác vào việc giảm cân có thể là mất nước do tác dụng lợi tiểu của thuốc ức chế SGLT2, đặc biệt trong giai đoạn giảm nhanh trọng lượng ban đầu [35].

### 3.4. Nhiễm toan ceton

Nhiễm toan ceton khi sử dụng thuốc SGLT2i đã được báo cáo. Nhiều trường hợp nhiễm toan ceton liên quan đến thuốc SGLT2i nhưng bệnh nhân không tăng đường huyết đáng kể (đường huyết < 250 mg / dL), có thể dẫn đến vấn đề trì hoãn việc nhận biết và điều trị tình trạng bệnh[31]. Nguy cơ nhiễm toan ceton khi sử dụng SGLT2i thay đổi theo từng nghiên cứu [32]. Tuy nhiên, hệ thống Báo cáo Sự kiện Có hại của FDA (FAERS; giai đoạn: Quý 1 năm 2014 đến Quý 3 năm 2016) đã thu thập hơn

2500 báo cáo về nhiễm toan ceton do SGLT2i. Tỷ lệ báo cáo nhiễm toan ceton có dùng SGLT2i cao gấp 7,9 lần so với các trường hợp không dùng SGLT2i và cao gấp 7 lần trường hợp bệnh nhân dùng DPP4i [33]. Tỷ lệ nhiễm toan ceton trong nghiên cứu ngẫu nhiên thấp hơn so với phân tích dữ liệu cảnh giác dược có thể được giải thích bởi sự hiện diện của các điều kiện kiểm soát và lựa chọn thận trọng những người tham gia nghiên cứu [9]. FDA (2015) và EMA (2016) khuyến nghị : nhiễm toan ceton là một phản ứng có hại hiếm gặp (ảnh hưởng đến 1 trong 1.000 bệnh nhân) của SGLT2i [29] [30]. Để giảm nguy cơ nhiễm toan ceton sau phẫu thuật, FDA khuyến cáo nên ngưng sử dụng dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin ít nhất 3 ngày và ertugliflozin ít nhất bốn ngày trước khi phẫu thuật.

### 3.5. Nhiễm nấm đường tiết niệu, sinh dục và nhiễm trùng, viêm bề thận

Nhiễm nấm âm đạo là tác dụng phụ thường gặp nhất của thuốc ức chế SGLT2 được báo cáo bởi 11% -14% bệnh nhân dùng canagliflozin hoặc dapagliflozin so với 2% -4% ở đối tượng ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc chất so sánh như glimepiride hoặc sitagliptin. Sự gia tăng nguy cơ nhiễm nấm có thể liên quan đến sự gia tăng bài tiết glucose trong nước tiểu do thuốc ức chế SGLT2 gây ra. Thời gian chẩn đoán trung bình là 19 ngày sau khi bắt đầu sử dụng canagliflozin, và các loài *Candida* được phân lập thường xuyên nhất là *Candida albicans* (51%) và *Candida glabrata* (37%). Nhiễm nấm thường xuyên tái phát và những bệnh nhân có tiền sử trước đây. Tỷ lệ lây nhiễm tương đối cao hơn ở những người đàn ông

không cắt bao quy đầu và những người có tiền sử viêm bao quy đầu. Nhìn chung, các biến cố nấm sinh dục ở cả hai giới được coi là mức độ nhẹ đến trung bình, được điều trị bằng thuốc chống nấm tại chỗ hoặc đường uống mà không phải ngưng thuốc SGLT2i. Có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng (ví dụ: nhiễm trùng tiểu, viêm bể thận cần nhập viện). Trước khi bắt đầu điều trị bằng SGLT2i, bệnh nhân cần được xem xét các yếu tố có thể dẫn đến làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiết niệu nghiêm trọng (ví dụ: tiền sử đi tiểu khó; nhiễm trùng bàng quang, thận hoặc đường tiết niệu) [37].

### 3.6. Hoại thư Fournie

FDA (29/8/2018) cảnh báo hoại thư Fournier (viêm cân hoại tử vùng đáy chậu và bộ phận sinh dục), Tình trạng cực kỳ hiếm gặp nhưng có khả năng gây tử vong này, được đặc trưng bởi viêm cân hoại tử của các mô mềm đáy chậu, chủ yếu ảnh hưởng đến nam giới trung niên và cao tuổi. Từ 1/2004 đến 9/2019 từ cơ sở dữ liệu của FAERS (Hệ thống Báo cáo Sự kiện Có hại của FDA ) ghi nhận có 542 trường hợp hoại thư Fournier ở những bệnh nhân có dùng thuốc SGLT2i. Trong đó, số lượng báo cáo liên quan đến empagliflozin là cao nhất (232 báo cáo), tiếp theo là canagliflozin ( với 199 báo cáo), dapagliflozin (108 báo cáo), và ertugliflozin (3 báo cáo) [38].

### 3.7. Cắt cụt chi

Năm 2017, FDA đã yêu cầu thêm thông tin canagliflozin gây tăng nguy cơ cắt cụt chi vào hộp cảnh báo quan trọng trong

thông tin kê toa. Dữ liệu an toàn từ các thử nghiệm lâm sàng gần đây cũng cho thấy nguy cơ cắt cụt chi của canagliflozin vẫn tăng nhưng thấp hơn so với mô tả trước đây, đặc biệt là khi được theo dõi thích hợp. Dựa trên những cân nhắc này, năm 2020 FDA loại bỏ hộp cảnh báo về nguy cơ bị cắt cụt chi của canagliflozin. Nhưng trong phần cảnh báo và thận trọng của thông tin kê đơn vẫn còn mô tả nguy cơ cắt cụt chi do canagliflozine [34]. Các trường hợp cắt cụt ngón chân và giữa bàn chân là phổ biến nhất; tuy nhiên, những trường hợp cắt cụt liên quan đến chân, bên dưới và phía trên đầu gối, cũng đã xảy ra. Một số bệnh nhân bị cắt cụt nhiều hơn một chi, một số bị cắt cụt cả hai chi [35].

Ngoài ra, nghiên cứu VERTIS-CV ghi nhận ertugliflozin 5mg và 15mg tỷ lệ cắt cụt chi tương ứng 54 bệnh nhân (2,0%) và 57 bệnh nhân (2,1%) so với 45 bệnh nhân (1,6%) dùng giả dược [22].

### 3.8. Nguy cơ gãy xương

Sử dụng SGLT2i làm giảm mật độ khoáng của xương và tăng nguy cơ gãy xương. Trường hợp gãy xương được ghi nhận sớm nhất là 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng canagliflozin, nhiều khả năng ảnh hưởng đến phần xa của xương chi trên và chi dưới và có liên quan đến chấn thương nhẹ (ví dụ: té ngã). Mật độ khoáng xương giảm liên quan đến liều lượng cũng được mô tả ở người lớn tuổi (tuổi trung bình: 64 tuổi) dùng canagliflozin. Với dapagliflozin, nguy cơ gãy xương chỉ được xác định ở những bệnh nhân có vấn đề về thận [32].

<https://diabetesatlas.org/>

### Tài liệu tham khảo

[1] S. Webber, "IDF Diabetes Atlas 10th edition," 2021. [Online]. Available:

[2] H. P. Himsworth, "The relation of glycosuria to glycaemia and the

- determination of the renal threshold for glucose,” *Biochem. J.*, pp. 25:1128–1146, 1931, doi: 10.1042/bj0251128.
- [3] R. A. DeFronzo, L. Norton, and M. Abdul-Ghani, “Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition,” *Nat. Rev. Nephrol.*, pp. 13:11–26, 2017, doi: 10.1038/nrneph.2016.170.
- [4] M. J. B. Van Baar, C. C. Van Ruiten, M. H. A. Muskiet, L. Van Bloemendaal, R. G. IJzerman, and D. H. Van Raalte, “SGLT2 inhibitors in combination therapy: From mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management,” *Diabetes Care*, vol. 41, pp. 1543–1556, 2018, doi: 10.2337/dc18-0588.
- [5] W. Meng *et al.*, “Discovery of dapagliflozin: A potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes,” *J. Med. Chem.*, vol. 51, pp. 51:1145–1149, 2008, doi: 10.1021/jm701272q.
- [6] S. Nomura *et al.*, “Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus (1),” *J. Med. Chem.*, vol. 53, no. 17, pp. 6355–6360, 2010, doi: 10.1021/jm100332n.
- [7] T. K. & P. E. R. Grempler<sup>1\*</sup>, L. Thomas<sup>1\*</sup>, M. Eckhardt<sup>2</sup>, F. Himmelsbach<sup>2</sup>, A. Sauer<sup>3</sup>, D. E. Sharp<sup>4</sup>, R. A. Bakker<sup>1</sup>, M. Mark<sup>1</sup>, “Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors,” *Diabetes, Obes. Metab.* 14, pp. 14: 83-90, 2012.
- [8] C. I. Choi, “Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors from natural products: Discovery of next-generation antihyperglycemic agents,” *Molecules*, vol. 21, no. 9, 2016, doi: 10.3390/molecules21091136.
- [9] C. T. F. L. C. J. Bailey, N. Iqbal, “Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range,” pp. 1–9, 2021.
- [10] E. Ferrannini, S. J. Ramos, A. Salsali, W. Tang, and J. F. List, “Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Diabetes Care*, pp. 33:2217–2224, 2010, doi: 10.2337/dc10-0612.
- [11] Y. N. Sun, Y. Zhou, X. Chen, W. S. Che, and S. W. Leung, “The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomised controlled trials,” *BMJ Open*, p. 4:e004619, 2014, doi: 10.1136/bmjopen-2013-004619.
- [12] C. Clar, J. A. Gill, R. Court, and N. Waugh, “Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes,” *BMJ Open*, no. 2, 2012, doi: 10.1136/bmjopen-2012-001007.
- [13] K. Stenlöf *et al.*, “Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise,” *Diabetes, Obes. Metab.*, pp. 15 : 372–382, 2013, doi: 10.1111/dom.12054.
- [14] T. Yang, M. Lu, L. Ma, Y. Zhou, and Y. Cui, “Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in

- the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis,” *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, pp. 71 : 1325–1332, 2015, doi: 10.1007/s00228-015-1923-y.
- [15] M. Roden *et al.*, “Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, pp. 1 : 208–219, 2013, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
- [16] H. U. Häring *et al.*, “Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Diabetes Care*, pp. 36 : 3396–3404, 2013, doi: 10.2337/dc13-2105.
- [17] J. Rosenstock, J. Frias, D. Páll, and B. Charbonnel, “Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET),” *Diabetes Obes. Metab.*, pp. 20 : 1453–1460, 2018, doi: 10.1111 / dom.13103.
- [18] A. J. Garber *et al.*, “Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary,” *Endocr. Pract.*, vol. 26, no. 1, pp. 107–139, 2020, doi: 10.4158/CS-2019-0472.
- [19] D. P. H. Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins and M. D. Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, “Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 373:2117–2128, 2015, doi: 10.1056/nejmoa1504720.
- [20] B. Neal *et al.*, “Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 377:644–657, 2017, doi: 10.1056/nejmoa1611925.
- [21] S. D. Wiviott *et al.*, “Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, 2018, doi: 10.1056/nejmoa1812389.
- [22] C. P. Cannon *et al.*, “Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, no. 15, pp. 1425–1435, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2004967.
- [23] T. A. Zelniker *et al.*, “SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials,” *Lancet*, pp. 31–39, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
- [24] S. See, D. Care, and S. S. Suppl, “9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2020,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. June, pp. S98–S110, 2020, doi: 10.2337/dc20-S009.
- [25] J. P. H. Wilding, V. Woo, K. Rohwedder, J. Sugg, and S. Parikh, “Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: Efficacy and safety over 2 years,” *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 16, no. 2, pp. 124–136, 2014, doi: 10.1111/dom.12187.
- [26] C. J. Bailey, J. L. Gross, A. Pieters, A. Bastien, and J. F. List, “Effect of



- dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial,” *Lancet*, vol. 375, pp. 97:1020–1031, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.
- [27] R. R. Henry, A. V. Murray, M. H. Marmolejo, D. Hennicken, A. Ptaszynska, and J. F. List, “Dapagliflozin, metformin XR, or both: Initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 66, pp. 446–456, 2012, doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x.
- [28] M. A. Nauck *et al.*, “Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 9, pp. 2015–2022, 2011, doi: 10.2337/dc11-0606.
- [29] J. H. Y. Wu *et al.*, “Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 4, no. 5, pp. 411–419, 2016, doi: 10.1016/S2213-8587(16)00052-8.
- [30] M. Mazidi, P. Rezaie, H. K. Gao, and A. P. Kengne, “Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 6, no. 6, 2017, doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
- [31] W. L. Baker *et al.*, “Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 6, pp. 1–13, 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.005686.
- [32] A. G. Tsai and D. H. Bessesen, “Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis,” *Ann. Intern. Med.*, 2013, doi: 10.7326/AITC201903050.
- [33] D. Devineni *et al.*, “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus,” *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 53, no. 6, pp. 601–610, 2013, doi: 10.1002/jcph.88.
- [34] J. Rosenstock *et al.*, “Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, pp. 35:1232–1238, 2012, doi: 10.2337/dc11-1926.
- [35] J. Bolinder *et al.*, “Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, pp. 1020–1031, 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2260.
- [36] A. Tentolouris, P. Vlachakis, E. Tzeravini, I. Eleftheriadou, and N. Tentolouris, “SGLT2 inhibitors: A review of their antidiabetic and cardioprotective effects,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, no. 16, pp. 1–27, 2019, doi: 10.3390/ijerph16162965.

Hiệu quả và an toàn của thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri glucose 2 trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2

- [37] W. T. Cefalu *et al.*, “Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial,” *Lancet*, vol. 382, no. 9896, pp. 941–950, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2.
- [38] Y. Hu *et al.*, “Fournier Gangrene Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study with Data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System,” *J. Diabetes Res.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/3695101.

**Ngày nhận bài: 19/4/2022**

**Ngày hoàn thành sửa bài: 15/6/2022**

**Ngày chấp nhận đăng: 20/6/2022**