

Kết quả và tính an toàn của liệu pháp bổ sung dapagliflozin trên người bệnh đái tháo đường típ 2

Efficacy and safety of add-on dapagliflozin therapy in patients with type 2 diabetes

Nguyễn Mạnh Tuấn*, Nguyễn Văn Triệu*,
Vũ Thị Lệ*, Nguyễn Lê Hà Ly*, Mai Thị Kiều Oanh*,
Nguyễn Thị Hoa*, Nguyễn Minh Núi**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và tính an toàn của liệu pháp bổ sung dapagliflozin 10mg ở người bệnh đái tháo đường típ 2. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc trong 12 tuần, so sánh trước và sau điều trị trên 124 người bệnh đái tháo đường típ 2, điều trị ngoại trú tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12/2021 đến tháng 4/2022, có mức HbA1c 7%-10%, đang điều trị ít nhất 1 thuốc hạ glucose máu đường uống trước đó mà chưa kiểm soát được glucose máu, được bổ sung dapagliflozin 10mg. Tất cả người bệnh được khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng tại thời điểm bổ sung thuốc và sau 12 tuần. **Kết quả:** Sau 12 tuần điều trị bổ sung: HbA1c giảm 0,54% (KTC 95%: -0,64, -0,44; p<0,001), glucose máu lúc đói giảm 1,12 mmol/l (KTC 95%: -0,77, -1,44, p<0,001); trọng lượng cơ thể giảm 1,0kg (KTC 95%: -1,35, -0,69; p<0,001), và huyết áp tâm thu/tâm trương giảm 4,5 / 2,7mmHg. Tỷ lệ người bệnh đạt mục tiêu HbA1c < 7% là 13,7%, tỷ lệ kiểm soát kém (HbA1c > 8%) giảm từ 62,1% lúc ban đầu xuống 33,1% sau 12 tuần điều trị, 62,3% người bệnh vừa giảm cân và giảm HbA1c. Tác dụng không mong muốn ghi nhận được: 6,5% có triệu chứng hạ glucose máu nhẹ, 6,5% ngứa bộ phận sinh dục, nữ giới nhiều gấp đôi nam giới, 8,1% có nhiễm trùng đường tiểu, nam giới và nữ giới như nhau, không có trường hợp nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu, hoặc cắt cụt chi. **Kết luận:** Liệu pháp bổ sung dapagliflozin 10mg cải thiện đáng kể việc kiểm soát glucose máu, trọng lượng cơ thể và huyết áp ở người bệnh đái tháo đường típ 2.

Từ khóa: Dapagliflozin, SGLT2i.

Summary

Objective: To evaluate the efficacy and safety of add-on dapagliflozin 10mg in type 2 diabetes. **Subject and method:** A cross-sectional study, follow-up for 12 weeks, comparing before and after treatment on 124 patients with type 2 diabetes, outpatient treatment at 108 Military Central Hospital from 12/2021 to 4/2022, with HbA1c level 7%-10%, on at least 1 OAD previous, supplemented with dapagliflozin 10mg. All patients were clinically examined and tested at the time of drug supplementation and after 12 weeks. **Result:** After 12 weeks of additional treatment: HbA1c by -0.54% (95% confidence interval [CI]: -0.64, -0.44, p<0.001), FPG was -1.12mmol/l (CI 95%: -0.77, -1.44; p<0.001) body weight was -1.0kg (CI 95%: -1.35, -0.69, p<0.001), and systolic/diastolic blood pressure by -3.6/-1.4mmHg. The proportion of patients achieving HbA1c < 7% target was 13.7%, the proportion of

Ngày nhận bài: 15/7/2022, ngày chấp nhận đăng: 23/11/2022

Người phản hồi: Nguyễn Mạnh Tuấn, Email: tuan.manh.287@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

patients who were poorly controlled (HbA1c > 8%) decreased from 62.1% at baseline to 33.1% at 3 months, 62.3% of patients showed simultaneous reductions in HbA1c and body weight. Adverse events: 6.5% patients had mild symptoms of hypoglycemia, mainly in patients taking > 3 hypoglycemic drugs, 6.5% had genital tract infection, twice as many women as men, 8.1% had urinary tract infections. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity, or amputation did not occur during the treatment period. *Conclusion:* Add-on therapy with dapagliflozin 10mg significantly improves glycemic control, body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes.

Keywords: Dapagliflozin, SGLT2i.

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 là một bệnh rối loạn chuyển hóa mạn tính với tỷ lệ ngày càng gia tăng trên toàn thế giới. Ở Việt Nam, theo Liên đoàn Đái tháo đường thế giới-IDF năm 2019, tỉ lệ hiện mắc ĐTĐ là 6% [1]. Sự bùng nổ của bệnh ĐTĐ típ 2 và những biến chứng của bệnh đã làm giảm chất lượng cuộc sống, giảm tuổi thọ, tăng gánh nặng chi phí điều trị, đã và đang là thách thức lớn cho cả cộng đồng [2]. Thay đổi lối sống (chế độ ăn, tập luyện) và thuốc hạ glucose máu dạng uống thường là liệu pháp điều trị đầu tiên cho người bệnh ĐTĐ típ 2. Thuốc ức chế kênh đồng vận natri-glucose (SGLT-2) là thuốc hạ glucose máu dạng uống mới, với cơ chế hoạt động ức chế tái hấp thu glucose ở ống thận, tạo điều kiện bài tiết qua nước tiểu. Hiệp hội Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chấp thuận bốn loại thuốc trong nhóm này: Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin và ertugliflozin [2]. Dapagliflozin đã được chứng minh là có hiệu quả, an toàn và khả năng dung nạp mà không có nguy cơ hạ glucose máu đáng kể. Ngoài việc cải thiện việc kiểm soát glucose máu, dapagliflozin còn có tác động lên trọng lượng cơ thể, huyết áp, acid uric máu, rối loạn lipid máu và bệnh gan nhiễm mỡ [9]. Thuốc được dùng như một loại thuốc hạ glucose máu hàng thứ hai hoặc thứ ba trong điều trị ĐTĐ típ 2, nhưng chúng cũng có thể được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu khi metformin bị chống chỉ định [1]. Các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện ở Mỹ và Châu Âu đã cho thấy sự an toàn thuận lợi của dapagliflozin đối với bệnh tim mạch và thận [3]. Tuy nhiên, ở châu Á, trong đó có Việt Nam, dữ liệu để đánh giá tính hiệu quả, an toàn của thuốc còn hạn chế. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị của liệu pháp bổ sung dapagliflozin trên người bệnh ĐTĐ típ 2.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

124 người bệnh được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 điều trị và theo dõi tại Khoa Khám bệnh cán bộ cao cấp và Viện Điều trị cán bộ cao cấp Quân đội – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12/2021 đến tháng 04/2022.

Tiêu chuẩn chọn người bệnh

HbA1c từ 7-10%, glucose máu < 16mmol/L.

Đang điều trị ít nhất 1 thuốc hạ glucose máu dạng uống (liều ổn định > 2 tháng trước khi tuyển chọn) mà chưa kiểm soát được glucose máu.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh mắc các bệnh mạn tính: eGFR < 30mL/phút, suy gan mạn (xơ gan).

Người bệnh đang bị các bệnh lý cấp tính nặng (shock, nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn huyết, suy tim cấp,...).

Mắc các bệnh lý ác tính.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc, so sánh trước-sau điều trị 12 tuần.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Tất cả các đối tượng nghiên cứu được hỏi, khám lâm sàng, phát hiện các yếu tố nguy cơ, các biến chứng của ĐTĐ, tư vấn sử dụng thuốc và tuân thủ thuốc. Xét nghiệm lần 1 cho các đối tượng tham gia nghiên cứu, cấp thuốc điều trị. Theo dõi và tái khám: thời gian theo dõi tối thiểu là 12 tuần, người bệnh

được khám định kỳ gồm thăm khám toàn thân, tình trạng sử dụng thuốc, các biến cố và lĩnh thuốc điều trị 1 tháng/ lần tại bệnh viện, hoặc liên lạc qua điện thoại nếu không tái khám định kỳ hoặc khám đột xuất khi có các biến cố lâm sàng. Khám lâm sàng và xét nghiệm lần 2, ghi nhận kết quả sau 12 tuần điều trị.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng chương trình Excel 2010, SPSS 22. Các thuật toán: Tính số trung bình (\bar{X}), độ lệch chuẩn (SD), tính tỷ lệ phần trăm (%); so sánh giá trị trung bình của 2 mẫu ghép cặp, với biến phụ thuộc được đo 2 lần cho hai mẫu và cả hai mẫu đều có phân phối chuẩn bằng thuật toán Paire Sample T

Test; so sánh phân bố mẫu của 2 lần đo với biến phụ thuộc liên tục có phân phối bất kỳ được đo 2 lần bằng thuật toán Wilcoxon signed-rank Test; so sánh 2 tỷ lệ bằng thuật toán χ^2 .

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Tất cả các người bệnh tham gia nghiên cứu sẽ được giải thích cụ thể về mục đích, nội dung của nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Tất cả các người bệnh đều được tư vấn và hướng dẫn cách tự theo dõi, điều trị bệnh, được chỉ định điều trị theo các khuyến cáo hiện hành của Bộ Y tế và Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm cơ bản của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Giá trị
Tuổi (năm)		65,7 ± 7,2
Giới	Nam (%)	75 (60,5%)
	Nữ (%)	49 (39,5%)
Trọng lượng (kg)		62,3 ± 8,8
BMI (kg/m ²)		23,5 ± 2,4
Phân loại BMI (%)	< 23 (kg/m ²)	50 (40,3%)
	≥ 23 -< 25 (kg/m ²)	43 (34,7%)
	≥ 25 -< 30 (kg/m ²)	29 (23,4%)
	≥ 30 (kg/m ²)	2 (1,6%)

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 65,7 ± 7,2 tuổi, trong đó nam giới chiếm (60,5%) cao hơn so với nữ giới (39,5%), trọng lượng trung bình là 62,3 ± 8,8kg, BMI 23,5 ± 2,4 (kg/m²), với 25% người bệnh được phân loại là béo phì (BMI ≥ 25kg/m²).

Bảng 2. Đặc điểm điều trị đái tháo đường típ 2

Đặc điểm		Giá trị
HbA1c (%)	Chung	8,37 ± 0,73
	≥ 7 -< 8 (%)	37,9 (%)
Phân loại HbA1c (%)	≥ 8 -< 9 (%)	44,4 (%)
	≥ 9 -< 10 (%)	17,7 (%)
Glucose máu lúc đói (mmol/l)		9,1 ± 2,2
Số năm mắc đái tháo đường típ 2 (năm)		7,2 ± 3,7

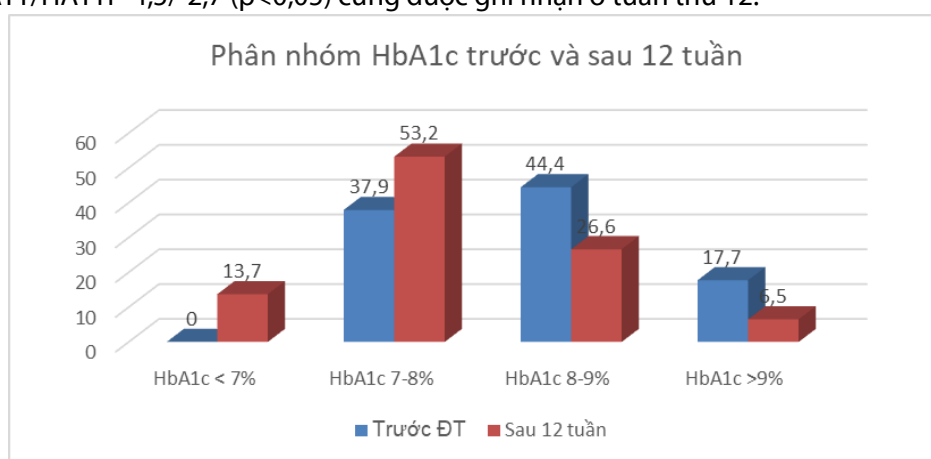
Đặc điểm		Giá trị
Thuốc điều trị	Metformin	95 (76,6%)
	Sulfonylure	67 (54%)
	Ức chế α-glucosidase	12 (9,7%)
	Ức chế DPP-IV	70 (56,5%)
Số thuốc đang dùng	1	40 (32,3%)
	2	50 (40,3%)
	>2 thuốc	34 (27,4%)

Nhận xét: Ở thời điểm bắt đầu, HbA1c trung bình của nhóm nghiên cứu là $8,37 \pm 0,73\%$, với số năm mắc ĐTD típ 2 trung bình là $7,2 \pm 3,7$ năm, glucose máu lúc đói là $9,1 \pm 2,2$ mmol/L. Metformin là thuốc được kê nhiều nhất với 76,6%, tiếp đó là DPP-IV với 56,5% và SU là 54%. Hơn 67% số người bệnh phải kết hợp thuốc khi điều trị.

Bảng 3. Thay đổi glucose máu lúc đói, HbA1c, cân nặng, BMI trước và sau điều trị

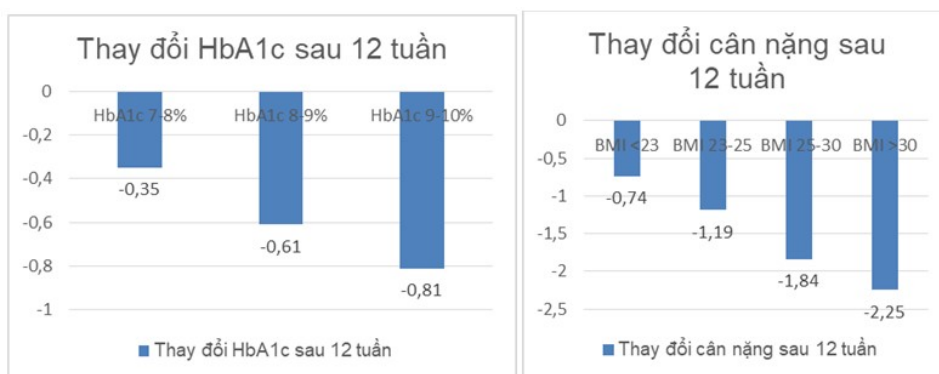
Thông số	Trước điều trị	Sau 12 tuần	Thay đổi (KTC 95%)	p
FPG (mmol/l)	$9,1 \pm 2,2$	$8,00 \pm 1,55$	- 1,11 (-1,45, -0,77)	<0,001
HbA1c (%)	$8,37 \pm 0,73$	$7,82 \pm 0,76$	- 0,54 (-0,64, -0,45)	<0,001
Cân nặng (kg)	$62,3 \pm 8,8$	$61,28 \pm 8,15$	- 1,02 (-1,35, -0,69)	<0,001
BMI (kg/m ²)	$23,5 \pm 2,4$	$23,17 \pm 2,18$	- 0,39 (-0,51, -0,26)	<0,001
HATT (mmHg)	$133,6 \pm 13,4$	$129,1 \pm 14,7$	- 4,5 (-7,1, -1,9)	0,001
HATTr (mmHg)	$79,9 \pm 10,5$	$77,1 \pm 11,8$	-2,7 (-4,7, 0,7)	0,008

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị bổ sung, dapagliflozin 10mg làm giảm đáng kể mức HbA1c xuống -0,54% (KTC 95%: -0,64, -0,45, p<0,001), glucose máu lúc đói giảm -1,11mmol/L (KTC 95%: -1,45, -0,77, p<0,001). Sự cải thiện về cân nặng -1,02kg (KTC 95%: -1,35, -0,69, p<0,001), BMI -0,39 kg/m² (KTC 95%: -0,51; -0,26, p<0,001) và HATT/HATTr -4,5/-2,7 (p<0,05) cũng được ghi nhận ở tuần thứ 12.



Biểu đồ 1. So sánh tỷ lệ HbA1c trước và sau 12 tuần

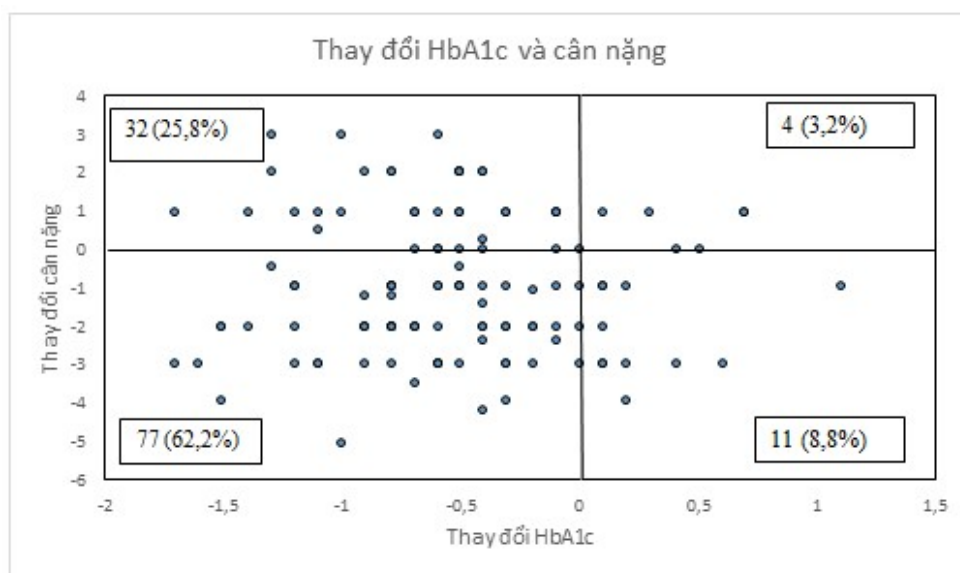
Nhận xét: Tỷ lệ người bệnh đạt được mục tiêu kiểm soát HbA1c < 7% ở tuần thứ 12 tăng lên 13,7%, tỷ lệ người bệnh có HbA1c > 8% giảm từ 62,1% xuống còn 33,1% (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 2. Thay đổi HbA1c và cân nặng theo nhóm

Mức giảm -0,81% được thấy ở nhóm HbA1c từ 9-10%, mức giảm ít hơn -0,61% và -0,35% được ghi nhận ở nhóm HbA1c 8-9% và 7-8%.

Ở những người bệnh béo phì, mức giảm sau 12 tuần là -2,25kg với nhóm có BMI > 30kg/m² và -1,84kg ở nhóm BMI từ 25-30kg/m². Nhóm BMI 23-25kg/m² và BMI < 23kg/m² thì mức giảm ít hơn -1,19kg và -0,74kg sau 12 tuần điều trị.



Biểu đồ 3. Phân phối sự thay đổi HbA1c và cân nặng

Sự thay đổi HbA1c và cân nặng sau 12 tuần điều trị được trình bày trong biểu đồ phân tán (Biểu đồ 3). 71% người bệnh có giảm cân, 88% người bệnh có giảm HbA1c, trong đó 62,2% người bệnh vừa giảm cân, vừa giảm HbA1c sau 12 tuần điều trị.

Bảng 4. Thay đổi lipid, acid uric máu trước và sau điều trị (n = 124)

	Trước điều trị	Sau 12 tuần	Thay đổi	p
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	4,15 ± 0,94	4,24 ± 0,92	0,09 (-0,08, 0,26)	0,301
LDL-C (mmol/L)	2,3 ± 0,76	2,38 ± 0,65	0,08 (-0,06, 0,22)	0,269
HDL-C (mmol/L)	1,06 ± 0,32	1,10 ± 0,30	0,04 (0,01, 0,06)	0,005
Triglycerid (mmol/L)	1,83 ± 1,51	1,72 ± 2,07	0,11 (-0,40, 0,18)	0,464
Uric (μmol/l)	373,2 ± 76,5	337,1 ± 72,6	- 36,1 (-46,89, -25,26)	< 0,001

Ở tuần thứ 12, sự thay đổi về HDL-C và uric trong huyết thanh cũng được ghi nhận. Dapagliflozin làm tăng mức HDL-C khoảng 0,04mmol/L và làm giảm uric máu khoảng 36,1 μ mol/L có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra mức thay đổi cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-C không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. So sánh các xét nghiệm trước và sau điều trị (n = 124)

	Trước điều trị	Sau 12 tuần	Thay đổi	p
Creatinin (μ mol/L)	86,2 \pm 21,7	84,7 \pm 17,7	-1,43 (-4,70, 1,84)	0,388
eGFR (ml/ph/1,73m ²)	80,8 \pm 21,0	79,3 \pm 18,1	-1,5 (-3,5, 2,5)	0,432
AST (U/L)	29,8 \pm 13,18	29,1 \pm 12,75	-0,84 (-3,45, 1,78)	0,529
ALT (U/L)	29,9 \pm 36,01	29,8 \pm 13,34	-0,16 (-6,46, 6,17)	0,961
Na ⁺ (mmol/L)	135,4 \pm 6,3	136,2 \pm 6,6	0,9 (-0,7, 2,4)	0,277
K ⁺ (mmol/L)	4,1 \pm 0,62	3,9 \pm 0,65	-0,13 (-0,28, 0,03)	0,110
BC (G/L)	8,26 \pm 2,25	8,23 \pm 2,35	- 0,01 (-0,6, 0,6)	0,962
HC (T/L)	4,56 \pm 0,52	4,59 \pm 0,60	0,04 (-0,08, 0,16)	0,507
TC (G/L)	238 \pm 75	251 \pm 71	13 (-4, 31)	0,556

Không có sự thay đổi nào so với ban đầu ở tuần thứ 12 khi điều trị bổ sung bằng dapagliflozin ở các chỉ số creatinin, AST, ALT, điện giải đồ (Na⁺, K⁺) hay số lượng hồng cầu, bạch cầu trong máu.

Bảng 6. Các tác dụng không mong muốn của thuốc (n = 124)

		n	Tỷ lệ %
Hạ glucose máu		8	6,5
Viêm sinh dục	Chung	8	6,5
	Nam	3	4
	Nữ	5	10,2
Viêm đường tiết niệu	Chung	10	8,1
	Nam	6	8
	Nữ	4	8,2

Hạ glucose máu xảy ra ở 8 người bệnh (6,5%). Viêm bộ phận sinh dục xảy ra thường xuyên ở nữ (10,2%) hơn nam giới (4%). Viêm đường tiết niệu xảy ra ở 10 người bệnh, 8% ở nam giới và 8,2% ở nữ giới. Nghiên cứu cũng không ghi nhận trường hợp phải cắt cụt chi hay nhiễm toan ceton, hoặc tăng áp lực thẩm thấu máu.

4. Bàn luận

Nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, giai đoạn 3 với dapagliflozin dưới dạng đơn trị liệu và liệu pháp phối hợp đã chứng minh hiệu quả của nó trong việc cải thiện kiểm soát glucose máu và giảm trọng lượng cơ thể và huyết áp ở người bệnh đái tháo đường típ 2 được kiểm soát không đầy đủ [4, 5]. Mặc dù có sự khác biệt về chủng tộc, địa lý và

các yếu tố lâm sàng khác, tác dụng của dapagliflozin đối với việc kiểm soát glucose máu, trọng lượng cơ thể và huyết áp là nhất quán trong các nghiên cứu này: Giảm HbA1c dao động từ 0,5%-1,5% trong 3 đến 12 tháng theo dõi, giảm trọng lượng cơ thể theo tỷ lệ phần trăm dao động 1,75%-3,83%, và giảm HATT và HATT_r tương ứng là 2,3-6,5mmHg và 1,1-4,5mmHg [4, 5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, HbA1c giảm -0,54% (KTC 95%: -0,64, -0,44, p<0,001), glucose máu lúc đói giảm -1,12mmol/l (KTC 95%: -0,77, -1,44, p< 0,001) trọng lượng cơ thể giảm -1,0kg (KTC 95%: -1,35, -0,69, p<0,001), và huyết áp tâm thu/tâm trương giảm -4,5/-2,7mmHg.

Dapagliflozin bổ sung làm giảm trọng lượng cơ thể phần lớn bằng cách giảm khối lượng chất béo so với giả dược, với khối lượng chất béo chiếm khoảng

2/3 tổng trọng lượng giảm [6]. Tuy nhiên, trọng lượng cơ thể giảm nhanh ban đầu ở những người nhận dapagliflozin một phần có thể là do mất dịch [6].

Ngoài HbA1c, chúng tôi quan sát thấy sự cải thiện về HDL-C (tăng 0,04mmol/L) và acid uric máu (giảm 36,1 μ mol/L), trong khi cholesterol toàn phần, triglycerid và LDL-C không khác nhau giữa ban đầu và 12 tuần sau khi điều trị. Bởi vì phần lớn người bệnh đã được điều trị bằng statin nên điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2 có thể không dẫn đến những thay đổi có ý nghĩa mức lipid máu. Kể từ khi một số thử nghiệm về kết quả tim mạch của thuốc ức chế SGLT2 đã được công bố, tác dụng của chúng đối với việc bảo vệ tim mạch đã được chú ý. Các nghiên cứu chỉ ra rằng dapagliflozin làm giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim và tỷ lệ tử vong do tim mạch ở người bệnh ĐTĐ típ 2 có sẵn hoặc có nguy cơ mắc bệnh tim mạch [3]. Mặc dù chúng tôi không thể đánh giá tỷ lệ các biến cố tim mạch chính do thời gian điều trị ngắn, nhưng những cải thiện đáng kể quan sát được về các yếu tố nguy cơ tim mạch cho thấy lợi ích tiềm năng của thuốc ức chế SGLT2 này.

Các cơ chế mà chất ức chế SGLT2 làm giảm nồng độ axit uric trong huyết thanh cho đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Giả định hiện tại liên quan đến tác dụng hạ acid uric máu của thuốc ức chế SGLT2 là đường niệu làm tăng bài tiết acid uric trong nước tiểu [7]. Không có tương tác trực tiếp nào được quan sát thấy giữa các chất ức chế SGLT2 và các chất vận chuyển acid uric chính trong một nghiên cứu invitro. Các nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ glucose niệu tăng lên do điều trị với SGLT2 có thể gây ra tăng đào thải acid uric vào lòng mạch thông qua chất vận chuyển glucose 9 (GLUT9). GLUT9 được cho là làm trung gian cho sự tái hấp thu acid uric trong điều kiện không có đường niệu [7]. Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa có bằng chứng rõ ràng nào được tìm thấy trên các mô hình người bệnh và động vật của bệnh ĐTĐ típ 2.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ chung của các trường hợp hạ glucose máu tự báo cáo, nhiễm trùng sinh dục, nhiễm trùng tiết niệu là tương tự so với tỷ lệ được báo cáo trong các RCTs (6,3-15,1% hạ glucose máu; 2,2-10% nhiễm trùng sinh dục, 5-12%

viêm đường tiết niệu) [8]. Tất cả các trường hợp được báo cáo về hạ glucose máu và các triệu chứng ở bộ phận sinh dục đều nhẹ trong nghiên cứu của chúng tôi, đều được xử lý đơn giản, không có trường hợp nào phải ngừng thuốc. Điều trị bằng dapagliflozin cũng không làm tăng enzym gan hoặc biến đổi chức năng thận, điện giải và các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trong máu. Nghiên cứu cũng không ghi nhận trường hợp phải cắt cụt chi hay nhiễm toan ceton, hoặc tăng áp lực thẩm thấu máu trong suốt thời gian điều trị. Điều này hỗ trợ thêm cho các tính an toàn của chất ức chế SGLT2 trong thực hành lâm sàng.

5. Kết luận

Liệu pháp bổ sung dapagliflozin 10mg cải thiện đáng kể việc kiểm soát glucose máu (glucose máu lúc đói giảm 1,11mmol/L, HbA1c giảm 0,54%), trọng lượng cơ thể giảm 1,02kg và huyết áp tâm thu giảm được 4,5mmHg, HATTr giảm 2,7mmHg ở người bệnh đái tháo đường típ 2. Điều trị bổ sung dapagliflozin giúp tăng tỷ lệ người bệnh kiểm soát glucose máu và huyết áp theo mục tiêu. Dapagliflozin làm tăng mức HDL-C 0,04mmol/L và làm giảm acid uric 36,1 μ mol/L.

Thuốc tương đối an toàn, các tác dụng không mong muốn của thuốc ghi nhận được: Hạ glucose máu (6,5%), viêm sinh dục ở nữ (10,2%) gấp đôi nam giới (4%), viêm đường tiết niệu (8%) ở cả 2 giới. Các tác dụng không mong muốn từ 4-10% nên cần phải tư vấn cho người bệnh trước khi điều trị. Điều trị bằng dapagliflozin không làm tăng men gan, biến đổi chức năng thận, điện giải và các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trong máu. Nghiên cứu cũng không ghi nhận trường hợp phải cắt cụt chi hay nhiễm toan ceton, hoặc tăng áp lực thẩm thấu máu trong suốt thời gian theo dõi.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn và chẩn đoán điều trị đái tháo đường năm 2020*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. American Diabetes Association (2022) *Standards of medical care in diabetes 2022*. Diabetes care.

3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al (2018) *Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. N Engl J Med 380(4): 347-357.
4. Skolnik N, Bonnes H, Yeh H et al (2016) *Dapagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes presenting with high baseline A1C*. Postgrad Med 128(4): 356-363.
5. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A et al (2016) *Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase IIb/III studies*. Drugs Aging 33(7): 511-522.
6. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L et al (2014) *Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin*. Diabetes Obes Metab 16(2): 159-169.
7. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L (2018) *Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Diabetes Obes Metab 20(2): 458-462.
8. Jabbour S, Seufert J, Scheen A et al (2018) *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials*. Diabetes Obes Metab 20(3): 620-628.
9. Tokushige K, Ikejima K et al (2021) *Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020*. J Gastroenterol 56(11): 951-963.