



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
CÂU LẠC BỘ SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG

THUỐC HẠ GLUCOSE MÁU
ĐƯỜNG UỐNG

NHÓM THUỐC SGLT2-I

NỘI DUNG

I Tình hình bệnh và thuốc điều trị ĐTĐ hiện nay

II Quá trình khám phá ra SGLT2-i

III SGLT2-i

IV Một số cập nhật mới về SGLT2-i

V Tổng kết

I. Tình hình bệnh và thuốc điều trị T2DM hiện nay

1

Dịch tễ ĐTĐ trên thế giới và Việt Nam

2

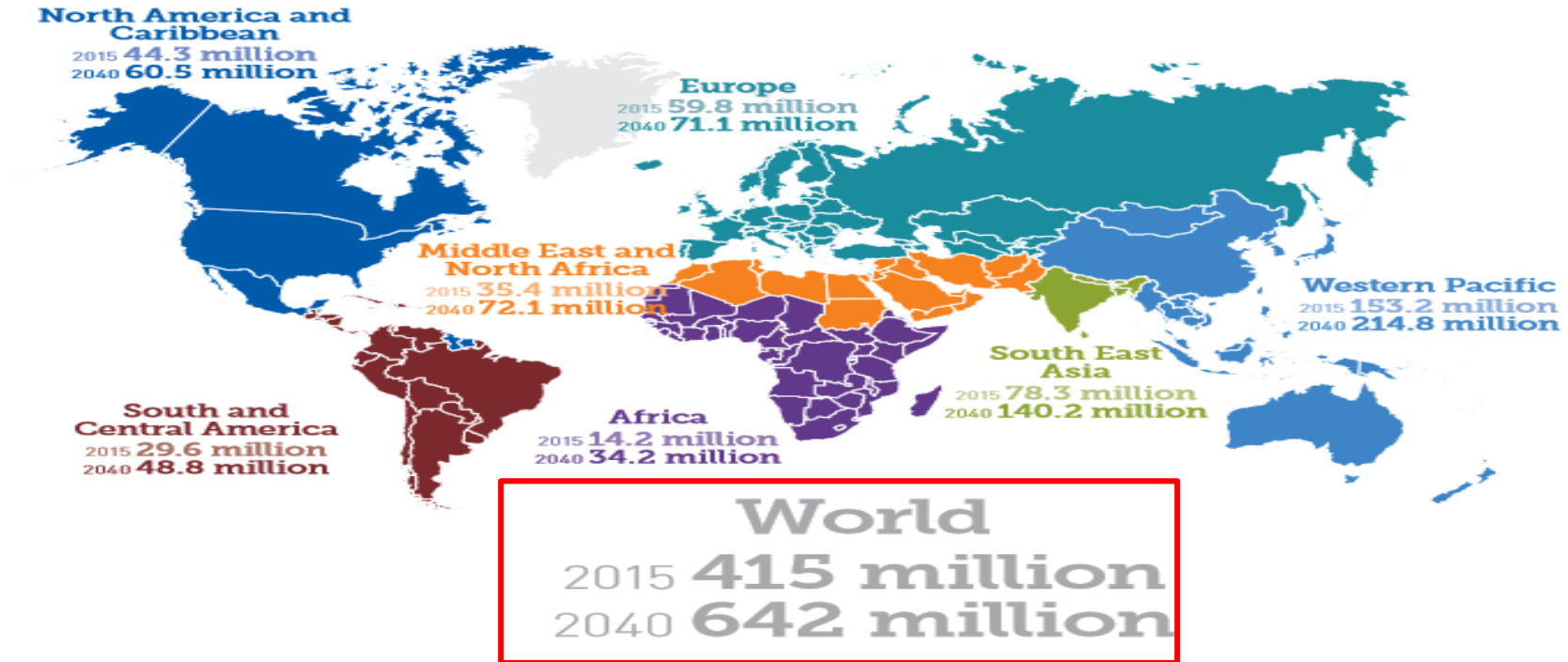
Diễn tiến tự nhiên T2DM

3

Các thuốc điều trị T2DM hiện nay

1. Dịch tễ ĐTĐ trên thế giới và Việt Nam

Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)



1. Dịch tễ ĐTĐ trên thế giới và Việt Nam

Viet Nam

Total population: 93 448 000

Income group: Lower middle

Mortality*

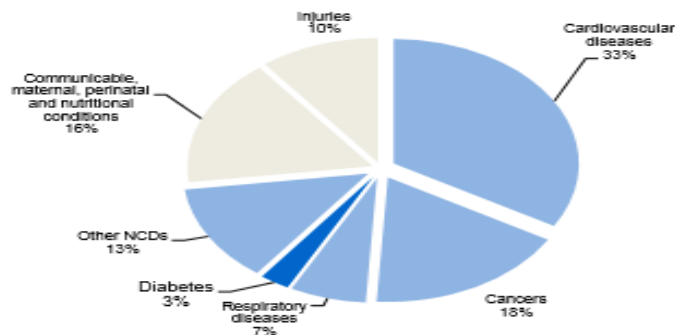
Number of diabetes deaths

	males	females
ages 30–69	2 530	2 060
ages 70+	2 860	6 010

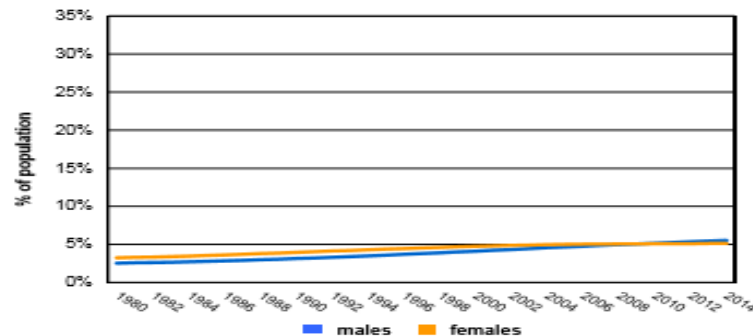
Number of deaths attributable to high blood glucose

	males	females
ages 30–69	4 660	2 880
ages 70+	6 230	14 400

Proportional mortality (% of total deaths, all ages)*



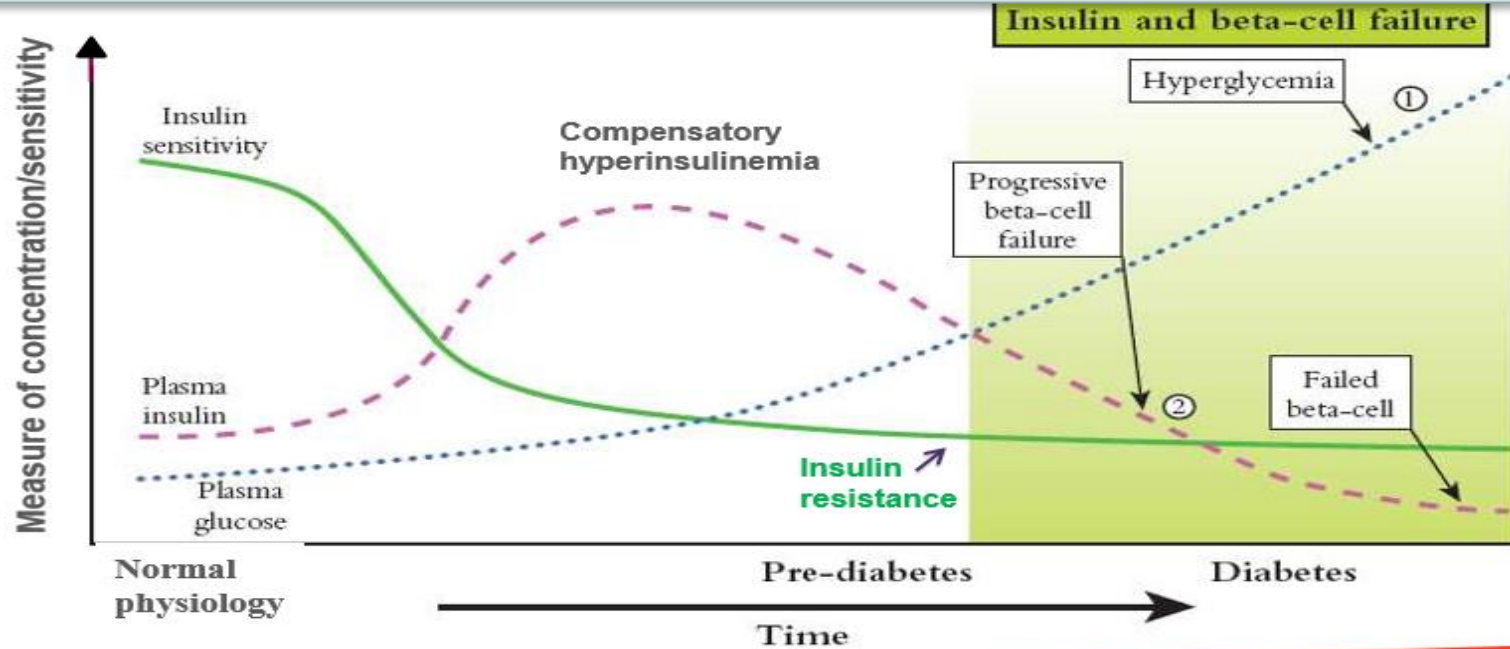
Trends in age-standardized prevalence of diabetes



Prevalence of diabetes and related risk factors

	males	females	total
Diabetes	4.7%	5.0%	4.9%
Overweight	17.2%	23.5%	20.4%
Obesity	2.3%	4.8%	3.5%
Physical inactivity	21.0%	26.0%	23.6%

2. Diễn tiến tự nhiên của T2DM



Biến chứng mạch máu lớn

Biến chứng mạch máu nhỏ

Adapted from Harmel AP, et al. *Davidson's Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2004.

3. Các thuốc điều trị T2DM hiện nay

Cơ chế phụ thuộc insulin

1

Hoạt động Insulin

- Thiazolidinediones
- Metformin



Mô mỡ, cơ và gan

2

Tiết Insulin

- Sulphonylureas
- GLP-1R agonists*
- DPP4 inhibitors*
- Meglitinides



Tụy

3

Thay thế Insulin

- Insulin



Sử dụng Glucose

Cơ chế độc lập Insulin

Chất ức chế SGLT2



Thải trừ Glucose/mất năng lượng

*via exfoliation in transcription factor-mediated cascade, which is the major mechanism of action. GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors also act in diabetes disease cascade.

II. Quá trình khám phá ra SGLT2-i

1

Vai trò của thận trong điều hòa Glucose máu

2

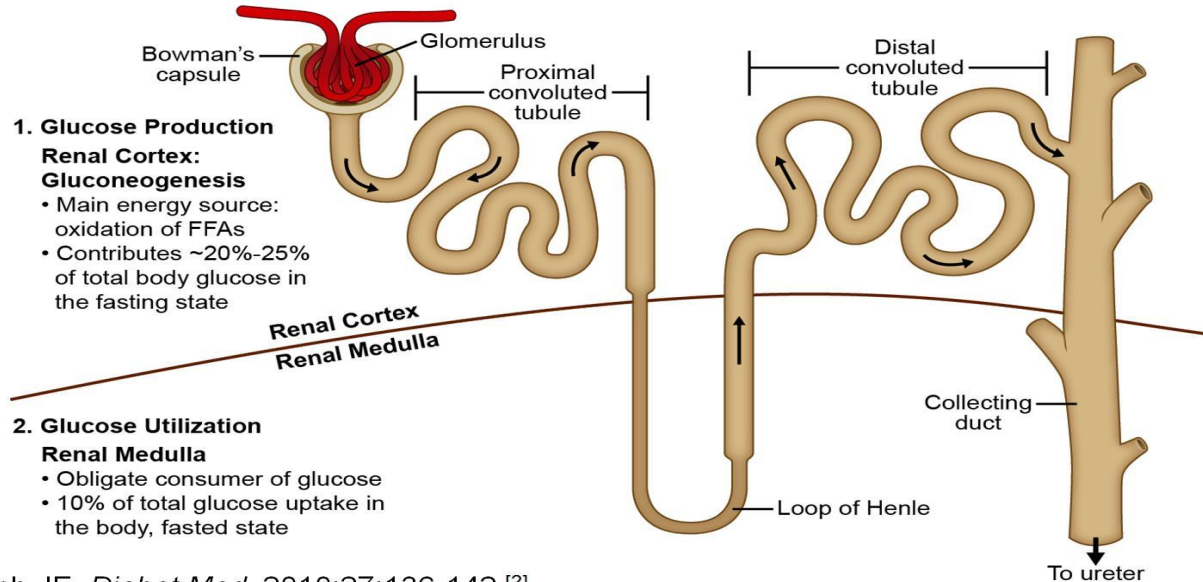
SGLT & GLUT

3

Từ Phlorizin đến SGLT2-i

1. Vai trò của thận trong điều hòa Glucose máu

The Kidney Handles Glucose By Two Key Mechanisms



• Sản xuất

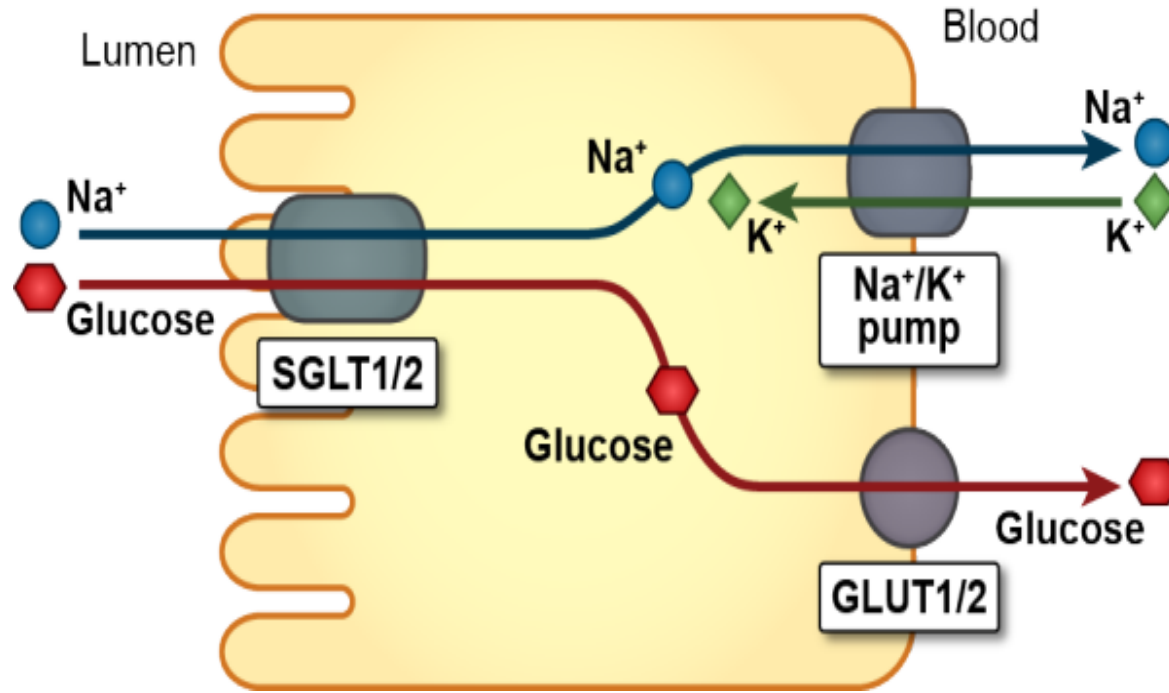
• Tiêu thụ

• Lọc

• Tái hấp thu

Gerich JE. *Diabet Med.* 2010;27:136-142.^[2]

Tortora GJ, et al. In: Tortora GJ, Derrickson B, eds. *Principles of Anatomy and Physiology*. 13th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2009:977-1061.^[3]



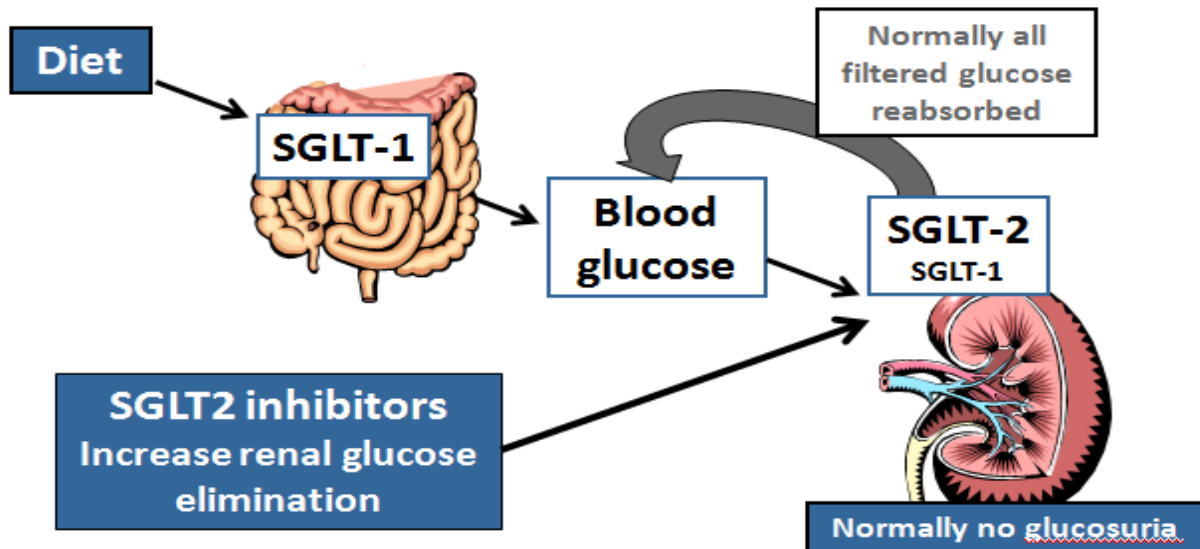
Cơ chế tái hấp thu glucose ở thận

2. SGLT & GLUT

SGLT

SGLT-2 - in proximal tubules *reabsorbs most of filtered glucose*

SGLT-1 - also in proximal tubules, normally *reabsorbs remaining filtered glucose*



Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors

Courtesy of Clifford Bailey, PhD

2. SGLT & GLUT

SGLT

Table 1. Comparisons of SGLT1 and SGLT2

	SGLT1	SGLT2
Renal location	S3 segment of proximal tubule	S1 segment of proximal tubule
Gene encoding	SCL5A1	SLC5A2
Substrate	Glucose or galactose	Glucose
Extrarenal location	Gut, heart, red blood cells	Brain, liver
Affinity for glucose	High	Low
Capacity for glucose transport	Low	High
Percentage of renal glucose absorption	10%	90%
Clinical syndrome resulting from mutation	Diarrhea	Glucosuria

Modified from Chao et al. Nat Rev Drug Discov 2010;9:551-9 [7], Abdul-Ghani et al. Endocr Rev 2011;32:515-31 [12], and Misra, J Pharm Pharmacol 2013;65:317-27 [70].
SGLT, sodium-glucose cotransporter.

2.SGLT & GLUT

GLUT

■ Table. Distribution of Several Major GLUT and SGLT Transporters¹³

Transporter (Gene)	Distribution
SGLT1 (SLC5A1)	Intestine, renal proximal tubule (S3), brain, heart, trachea
SGLT2 (SLC5A2)	Renal proximal tubule (S1 and S2-S1 segment is where a majority of glucose reabsorption is mediated)
GLUT1 (SLC2A1)	Widespread; highest levels in erythrocytes and vascular endothelium
GLUT2 (SLC2A2)	Liver, pancreas, intestine, renal proximal tubule
GLUT indicates facilitated glucose transporter; SGLT, sodium-coupled glucose cotransporter. Adapted from Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. <i>J Int Med</i> . 2007;261(1):32-43.	

3. Từ phlorizin đến SGLT2-i

1935

- Phlorizin lần đầu tiên được phân lập từ vỏ cây táo

1950s

- Chứng minh khả năng ức chế SGLT ở thận và ruột non



- Trở thành chất dẫn đường để tổng hợp các SGLT2-i

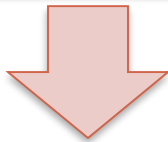


Phlorizin không được sử dụng để điều trị T2DM?

1. Ức chế SGLT2 không chọn lọc

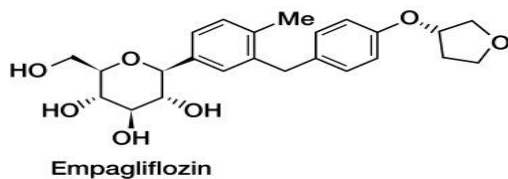
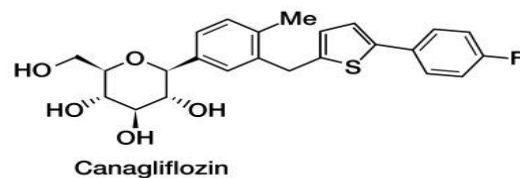
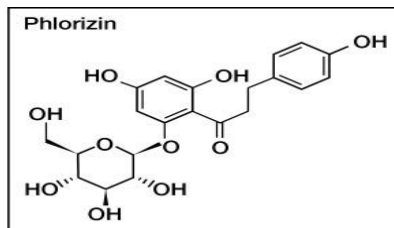
2. Sinh khả dụng đường uống thấp

3. Chất chuyển hóa có hoạt tính (Phloretin)



Chất dẫn đường

Các thuốc SGLT2-i hiện nay



Các thuốc SGLT2-i hiện nay

Thuốc	Tình trạng chấp thuận	Chọn lọc SGLT ₁ : SGLT ₂
Canagliflozin	FDA: 3/2013 EMA: 11/2013	1: 414
Dapagliflozin	FDA : 1/2014 EMA: 11/2012	1: 1200
Empagliflozin	FDA: 8/2014 EMA: 5/2014	1: 2500
Ipragliflozin	Nhật : 1/2014	
Tofogliflozin	Đang đăng kí ở Nhật	
Luseogliflozin		
Ertugliflozin	Phase III	

III. SGLT2-i

1

Cơ chế tác dụng

2

Dược động học

3

Lợi ích và nguy cơ

4

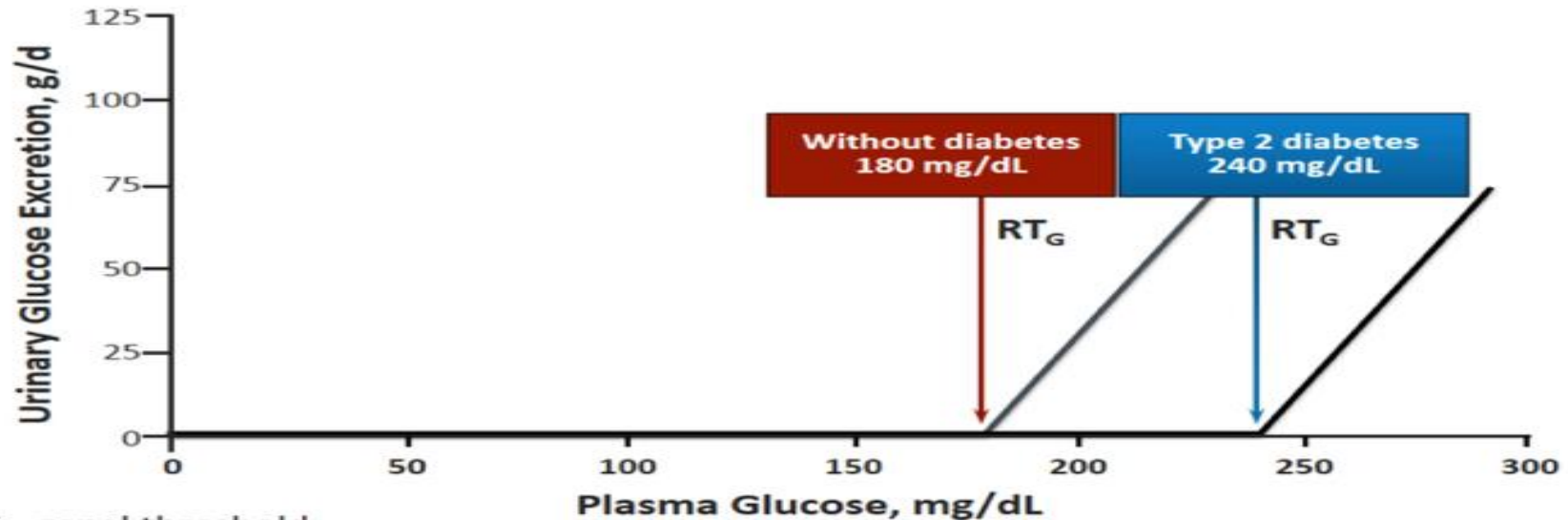
Sử dụng SGLT2-i trong điều trị T2DM

5

Tương tác thuốc

1. Cơ chế tác dụng

Renal Threshold for Glucose Excretion



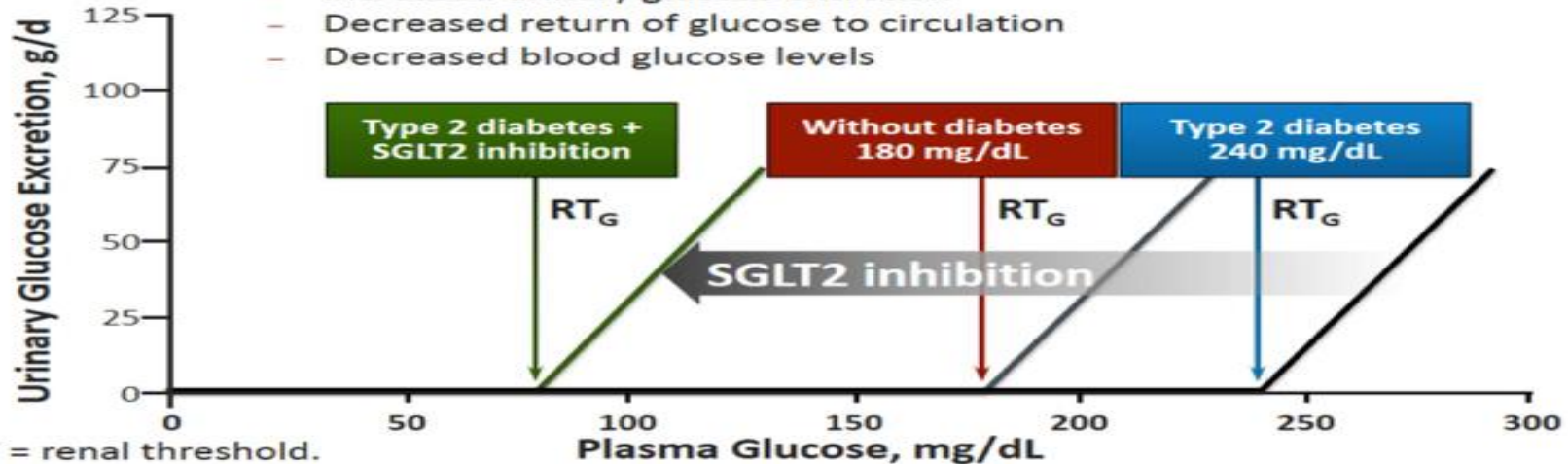
RT = renal threshold.

Nair S, Wilding JP. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:34-42^[6]; Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. *Endocr Pract.* 2008;14:782-790.^[10]

1. Cơ chế tác dụng

Inhibiting SGLT2 Promotes Urinary Glucose Excretion

- SGLT2 inhibitors lower the threshold at which glucose is excreted, leading to
 - Increased urinary glucose excretion
 - Decreased return of glucose to circulation
 - Decreased blood glucose levels



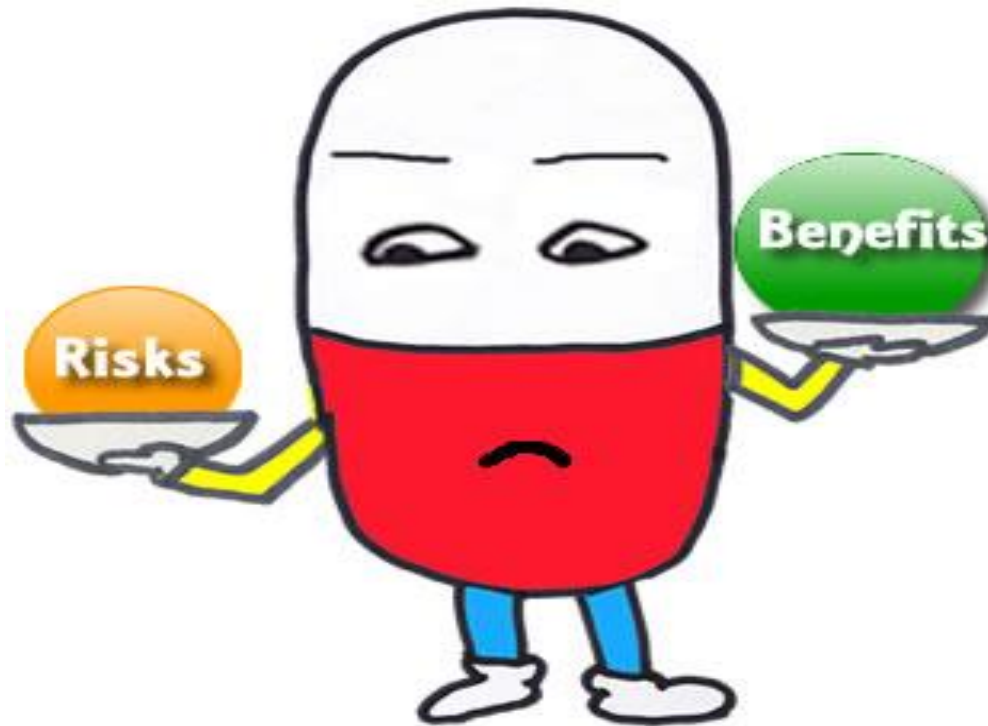
RT = renal threshold.

Nair S, Wilding JP. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:34-42^[6]; Abdul-Ghani MA, et al. *Endocr Pract*. 2008;14:782-790^[10]; Chao EC, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:551-559.^[11]

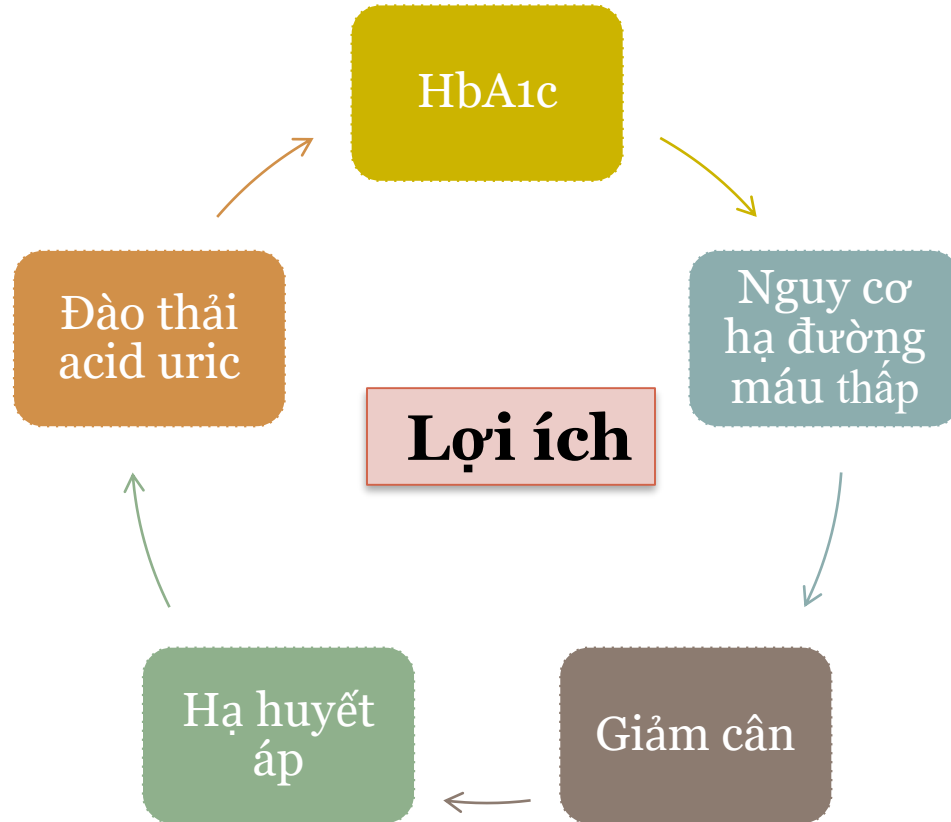
2. Dược động học

Thuốc	Sinh khả dụng	Gắn protein	Tmax (giờ)	T _{1/2} (giờ)	Chuyển hóa
Dapagliflozin	78%	91%	1–1.5	12.9	Glucuronyl hóa bởi UGT
Canagliflozin	65% (300mg dose)	99%	1–2	10.6 (100mg dose) 13.1 (300mg dose)	Glucuronyl hóa bởi UGT (Major) Oxy hóa bởi CYP3A4 (7%)
Empagliflozin	90–97% (mice) 89% (dogs) 31% (rats)	86.20%	1.5	13.2 (10mg dose) 13.3h (25mg dose)	Glucuronyl hóa bởi UGT

3. Lợi ích và nguy cơ

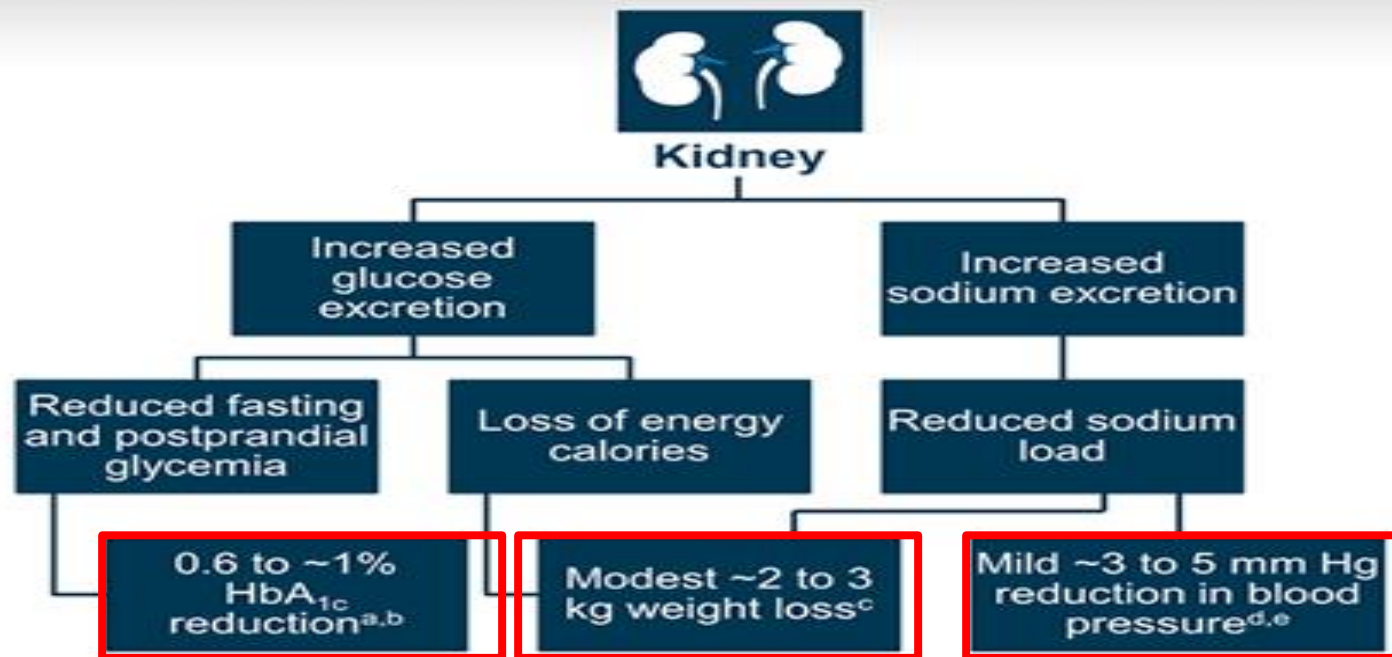


3.1 Lợi ích



3.1 Lợi Ích

SGLT2 Therapy: Clinical Benefits

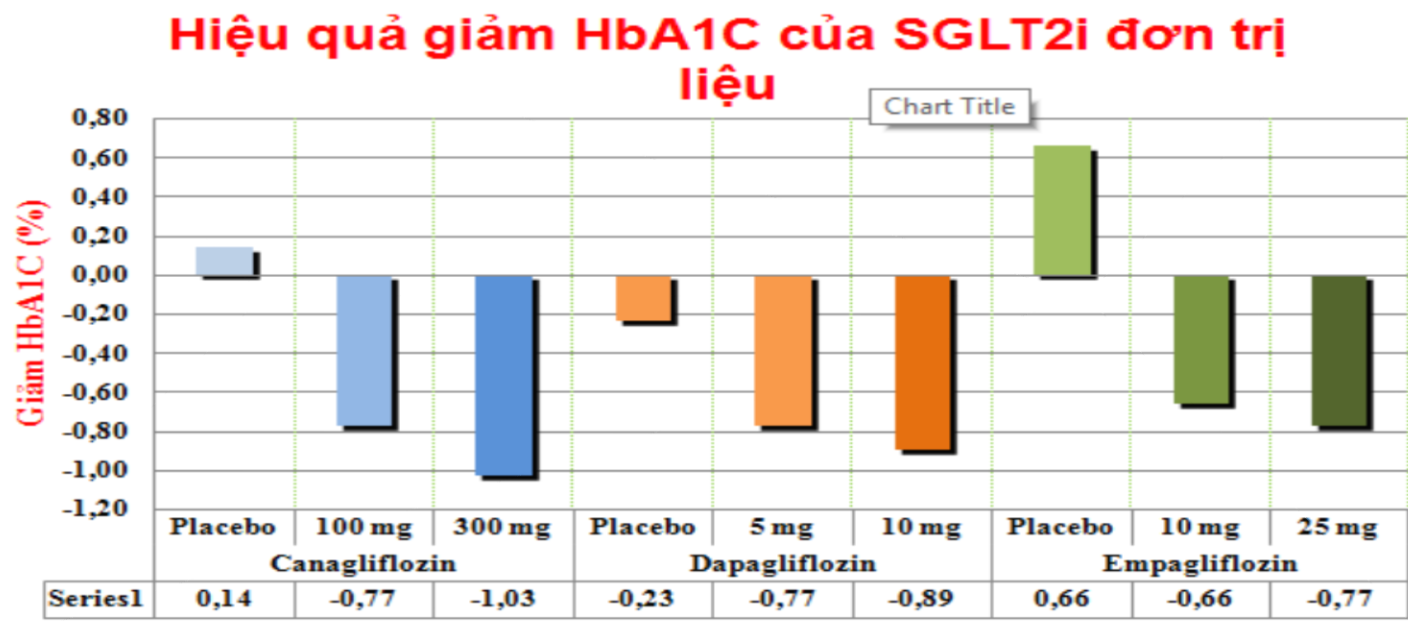


a. Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:124-136^[5]; b. Forst T, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:467-477^[6]; c. Valentine V. *Clin Diabetes*. 2012;30:151-155^[9]; d. Rosenstock J, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;15:1154-1160^[7]; e. Goring S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:433-442.^[8]

3.1.1 Giảm HbA1c

Oral Antidiabetic Medications	HgbA1C Reduction (%)*
SGLT2 inhibitors	0.7-1.0
Biguanides	1.0-1.5
Sulfonylureas	1.0-1.5
Meglintides	0.5-1.0
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	0.5-1.0
Thiazolidinediones	1.0-1.5
Alpha-glucosidase inhibitors	0.5-1.0

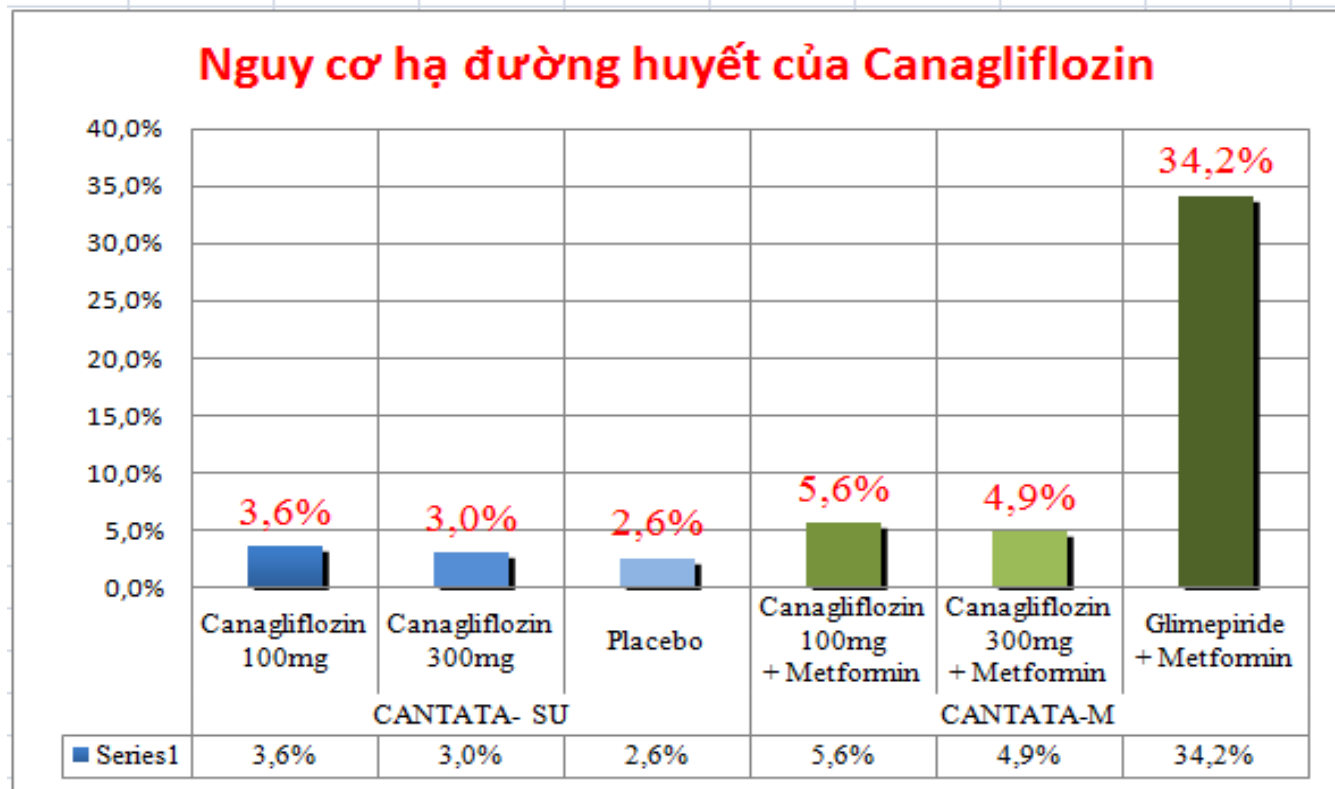
3.1.1 Giảm HbA1c



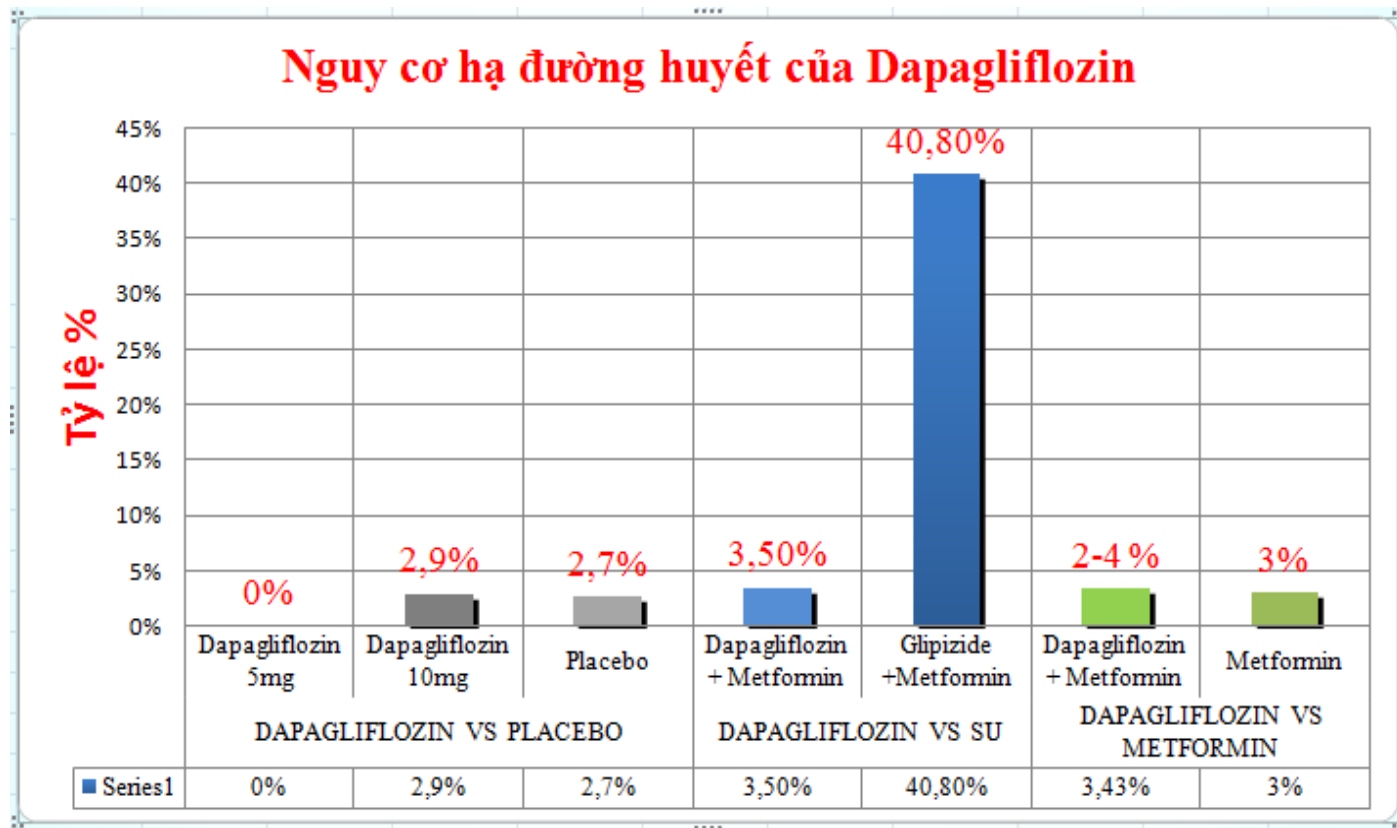
3.1.2 Nguy cơ hạ đường huyết thấp

- Cơ chế độc lập với insulin
- Hiệu quả của thuốc phụ thuộc vào nồng độ glucose máu
- Ưc chế chọn lọc trên SGLT2
- **Canagliflozin** làm giảm ngưỡng bài tiết Glucose xuống còn 70-90mg/dl > ngưỡng gây hạ đường huyết (70mg/dl)

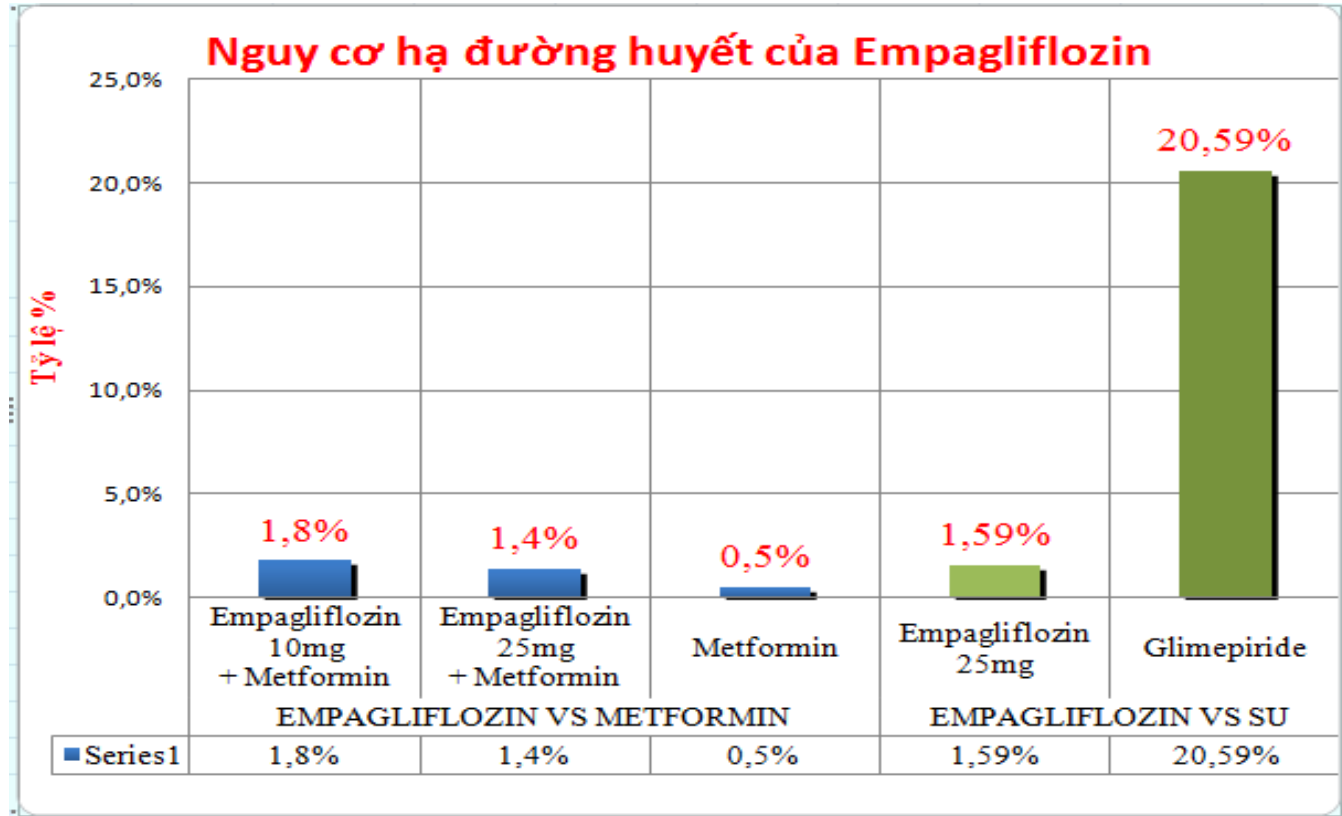
3.1.2 Nguy cơ hạ đường huyết thấp



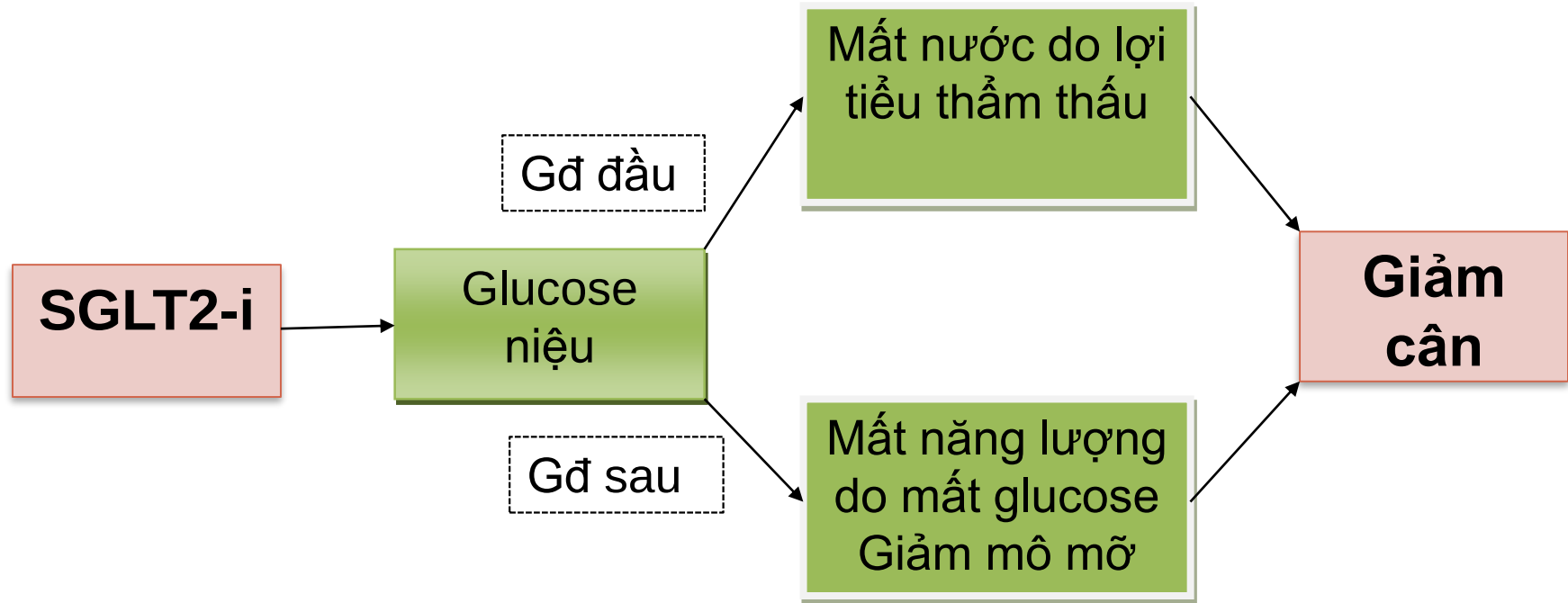
3.1.2. Nguy cơ hạ đường huyết thấp



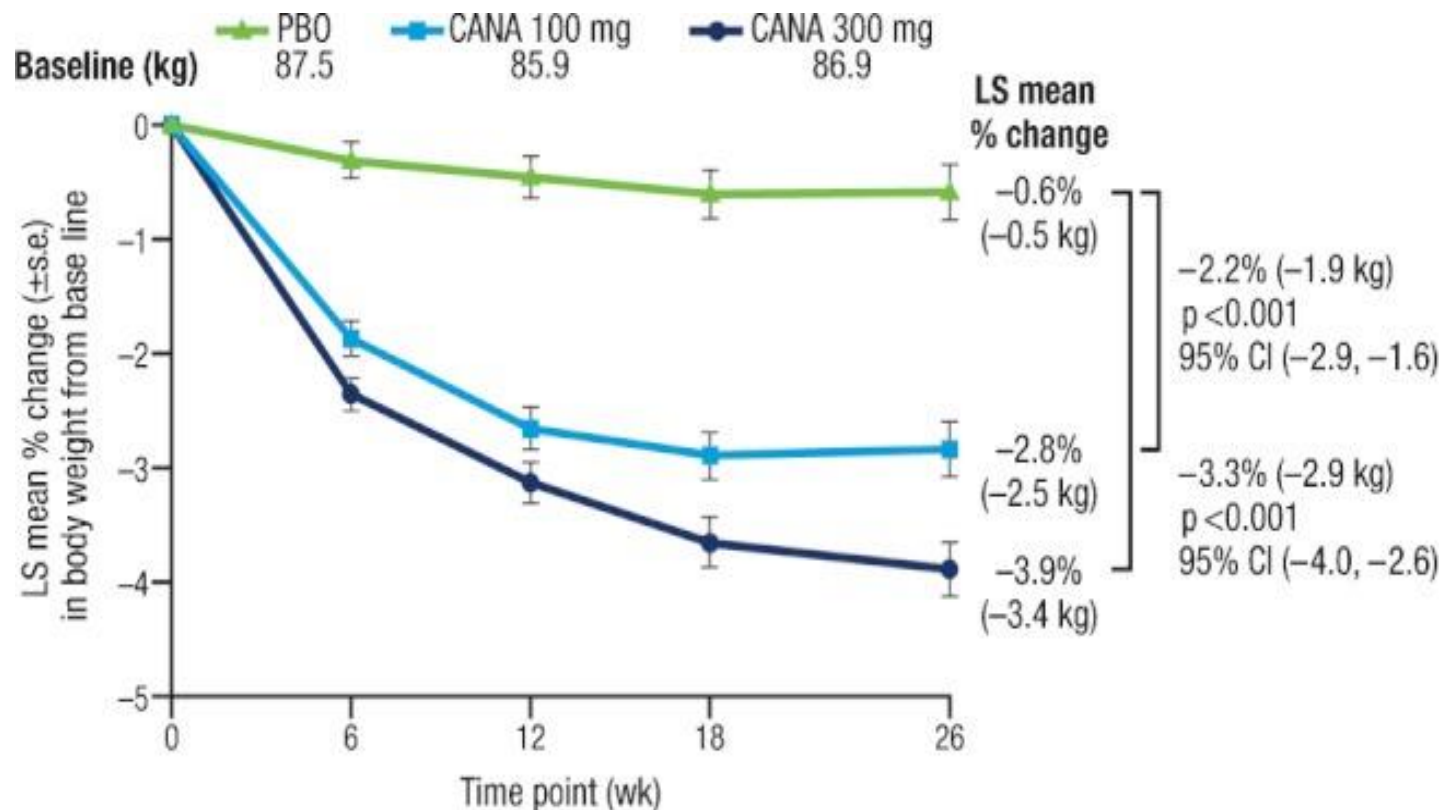
3.1.2. Nguy cơ hạ đường huyết thấp



3.1.3 Giảm cân



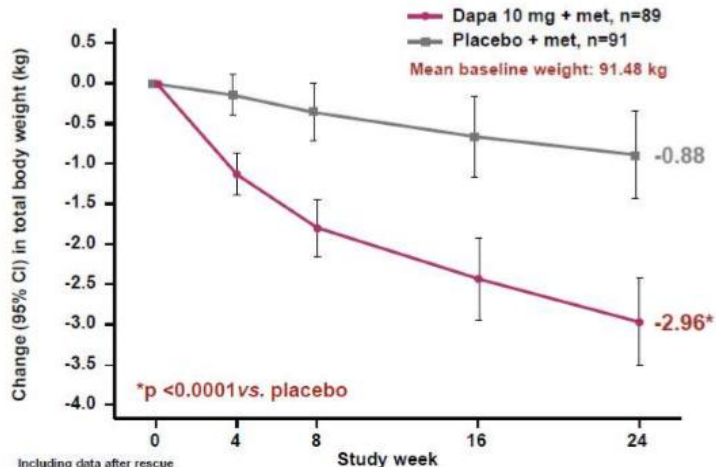
3.1.3 Giảm cân



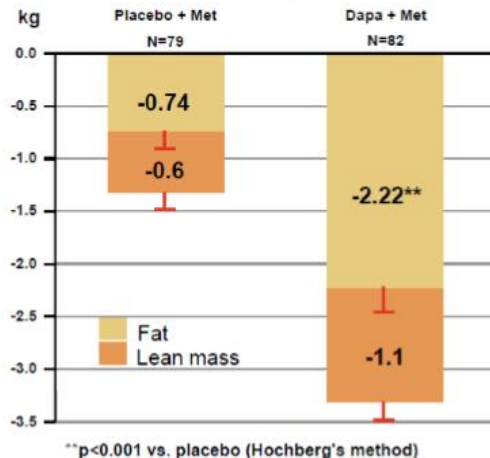
3.1.3 Giảm cân

DXA: dual X-ray absorptiometry

Mean change in total body weight at week 24
(primary efficacy endpoint)



Mean (SE) change in fat and lean mass
at week 24 by DXA

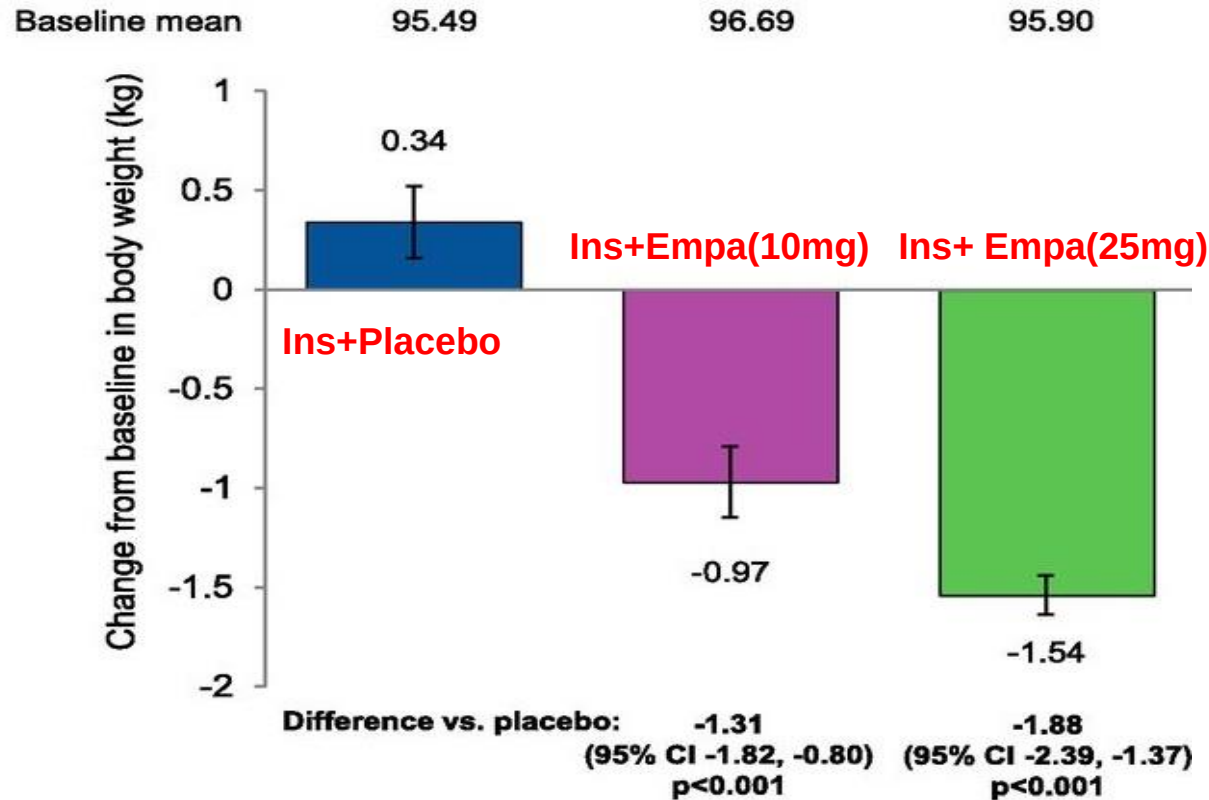


Giảm khối lượng
mỡ > khối lượng
nạc

Mô mỡ tạng
giảm > mô mỡ
dưới da

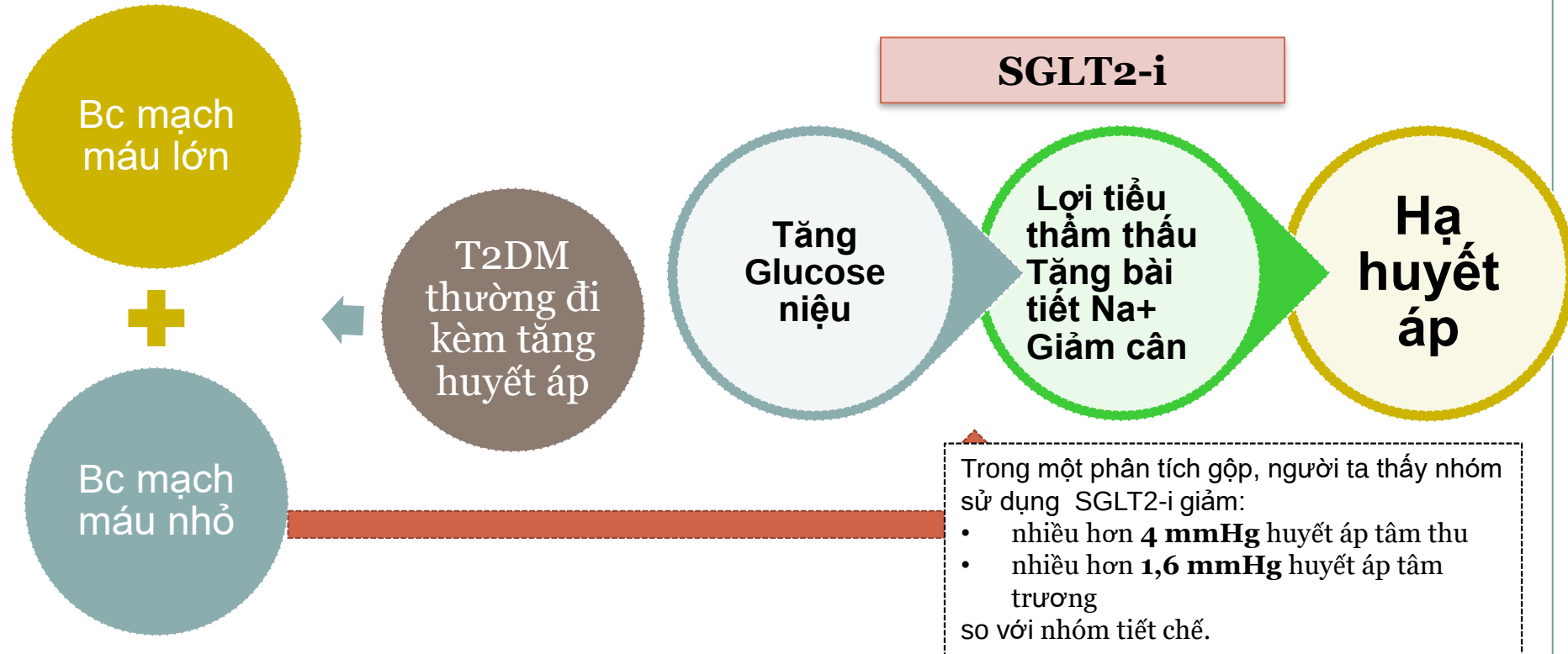
Sử dụng tia X định lượng mô mỡ giữa
nhóm sử dụng **Dapa** và **giả dược**

3.1.3 Giảm cân

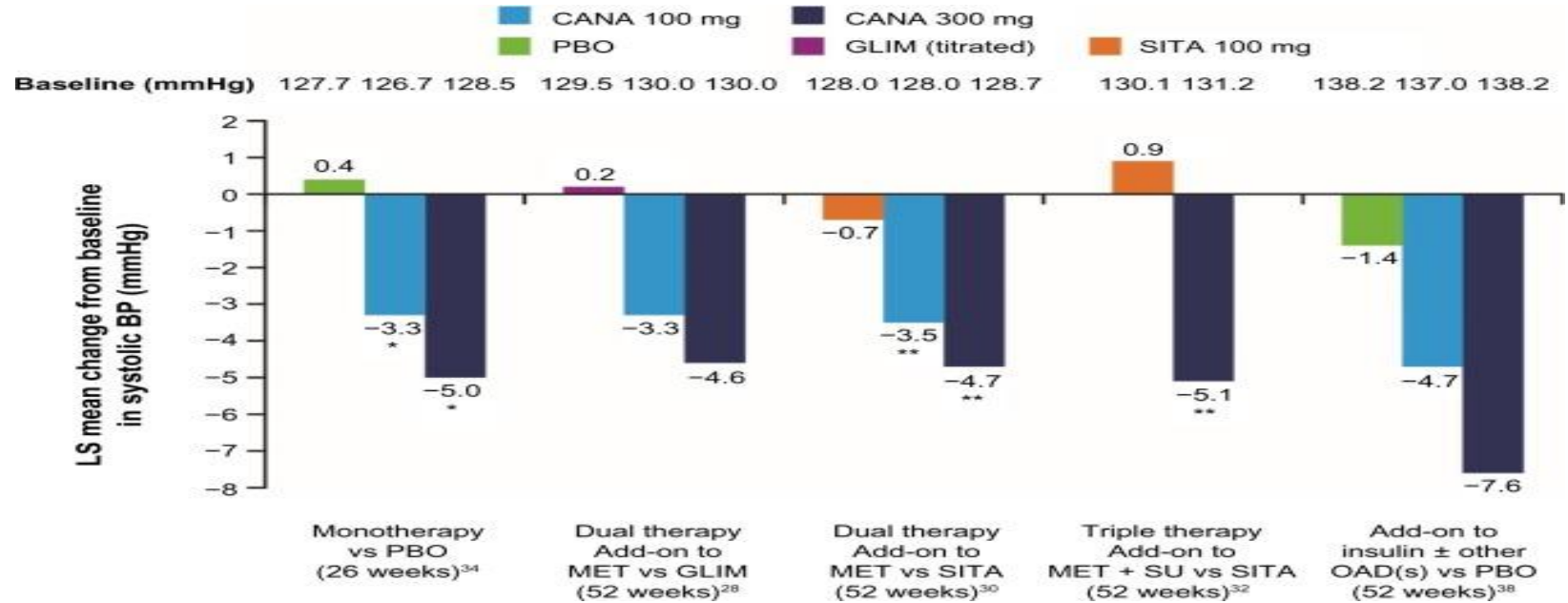


SGLT2-i:
Giảm nguy cơ
tăng cân của
các thuốc khác

3.1.4. Hạ huyết áp



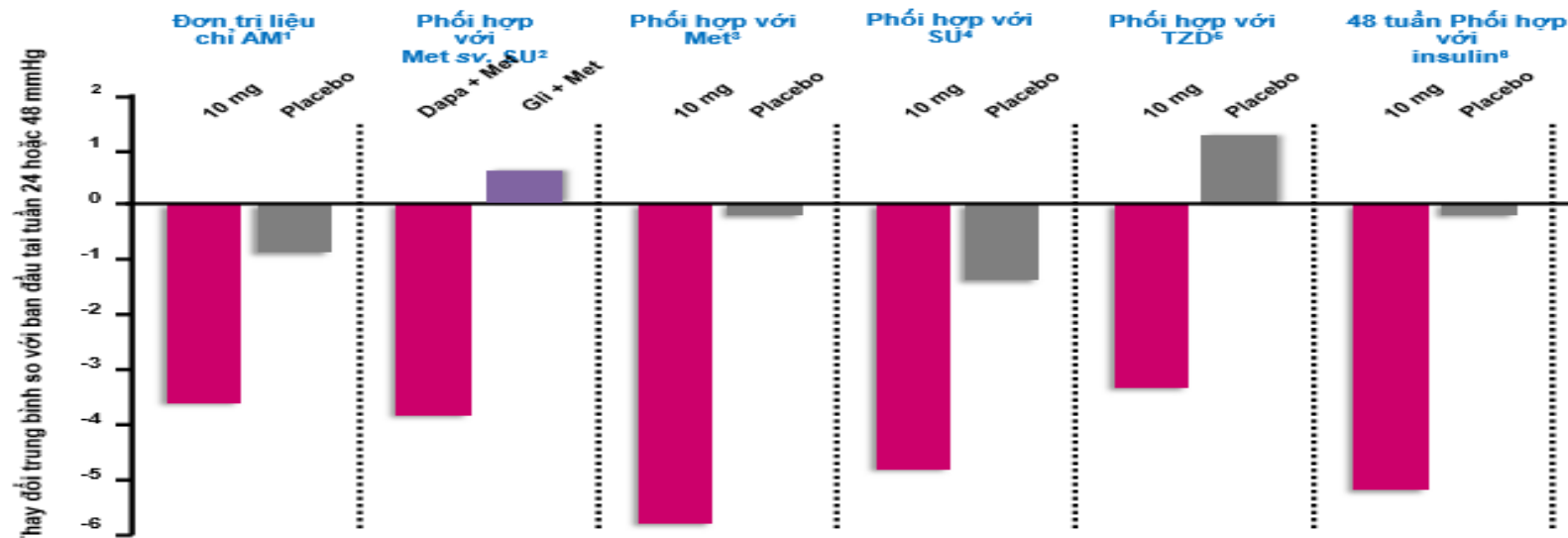
3.1.4. Hạ huyết áp



3.1.4. Hạ huyết áp

Hiệu quả giảm huyết áp của dapagliflozin nhất quán trong các nghiên cứu pha 3

Thay đổi huyết áp tâm thu trung bình (mmHg)



¹Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217-2224; ²Nauck MA, et al. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22; ³Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;375:2223-33;

⁴Strojek K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928-38; ⁵Rosenstock J, et al. 71st ADA Scientific Sessions, San Diego, 24-28 June, 2011 [Abstract 0986-P];

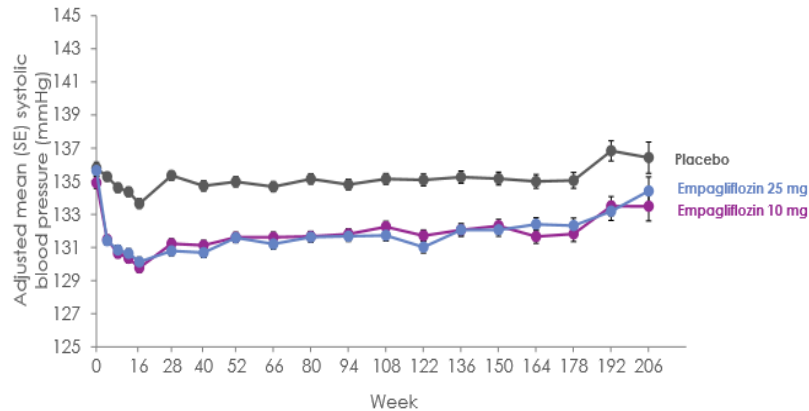
⁶Wilding J, et al. *Diabetes* 2010;59 (Suppl 1):A21-A22 [Abstract 0078-OR].

3.1.4. Hạ huyết áp

Empagliflozin làm giảm huyết áp tâm thu (4-6 mmHg so với giả dược tại tuần thứ 16)

Tại cuối thời gian nghiên cứu, huyết áp tâm trương không có khác biệt so với giả dược

Systolic blood pressure

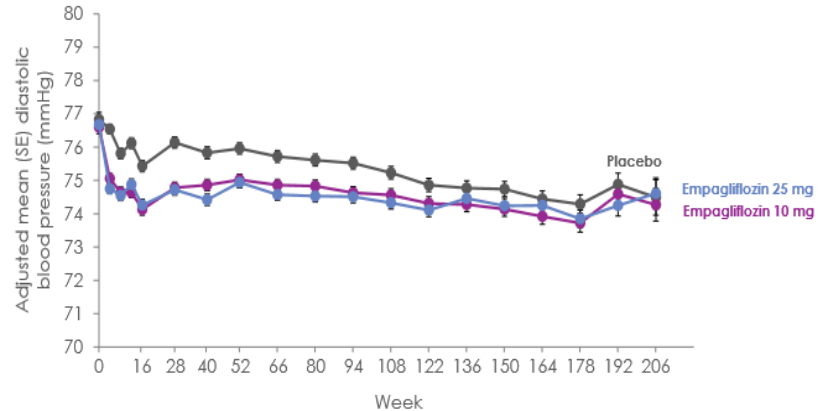


Placebo 2322 2235 2203 2161 2133 2073 2024 1974 1771 1492 1274 1126 981 735 450 171
Empagliflozin 10 mg 2322 2250 2235 2193 2174 2125 2095 2072 1853 1556 1327 1189 1034 790 518 199
Empagliflozin 25 mg 2323 2247 2221 2197 2169 2129 2102 2066 1878 1571 1351 1212 1070 842 528 216

All patients (including those who discontinued study drug or initiated new therapies) were included in this mixed model repeated measures analysis (intent-to-treat)
X-axis: timepoints with reasonable amount of data available for pre-scheduled measurements



Diastolic blood pressure



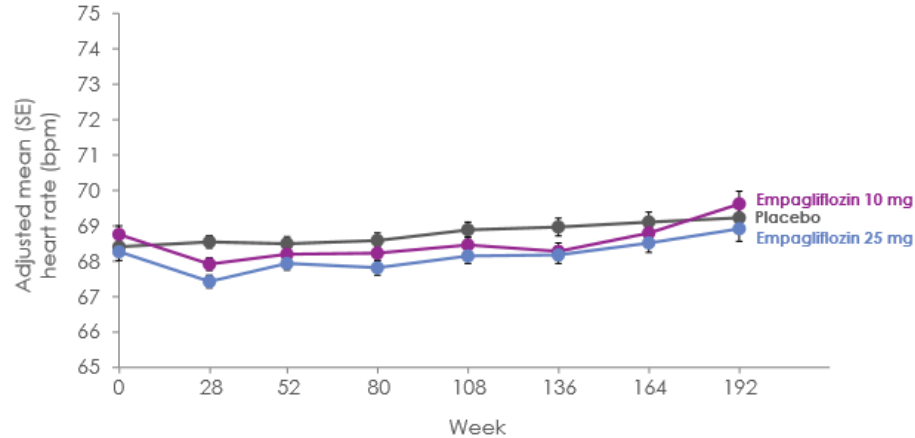
Placebo 2322 2235 2203 2161 2133 2073 2024 1974 1771 1492 1274 1126 981 735 450 171
Empagliflozin 10 mg 2322 2250 2235 2193 2174 2125 2095 2072 1853 1556 1327 1189 1034 790 518 199
Empagliflozin 25 mg 2323 2247 2221 2197 2169 2129 2102 2066 1878 1571 1351 1212 1070 842 528 216

All patients (including those who discontinued study drug or initiated new therapies) were included in this mixed model repeated measures analysis (intent-to-treat)
X-axis: timepoints with reasonable amount of data available for pre-scheduled measurements



3.1.4. Hạ huyết áp

Heart rate (ECG)



Không có sự khác biệt về nhịp tim

Placebo	2174	2127	2032	1928	1796	1300	1002	552
Empagliflozin 10 mg	2205	2137	2064	2006	1877	1366	1045	597
Empagliflozin 25 mg	2192	2127	2066	2006	1907	1383	1086	633

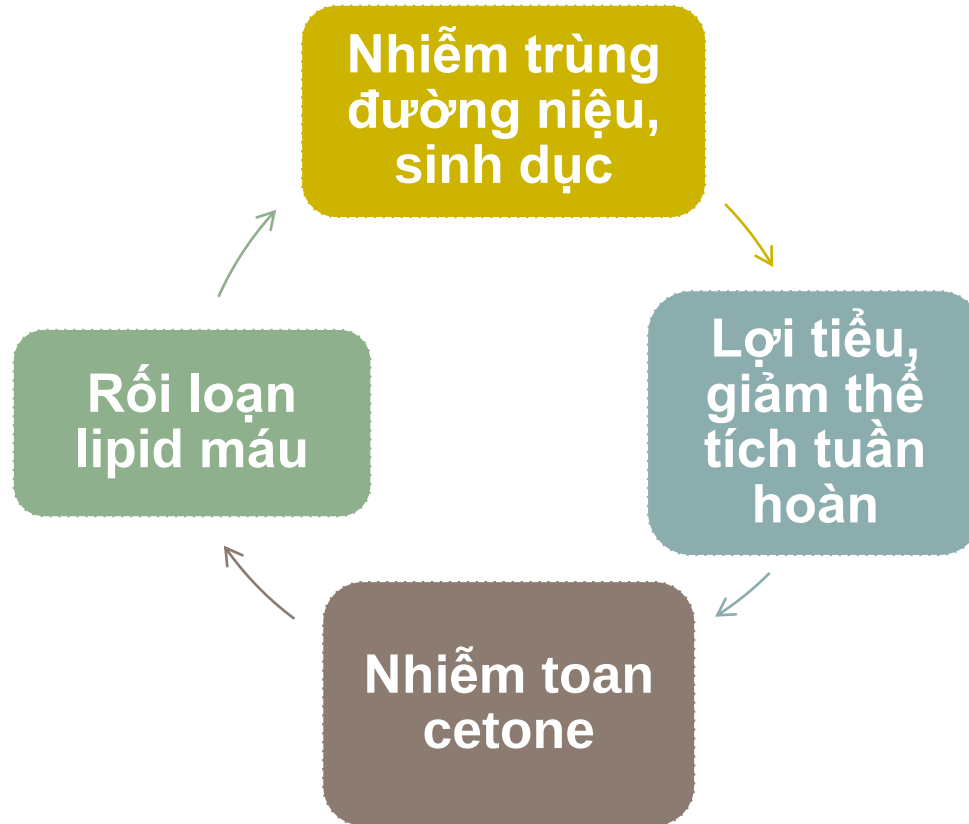
All patients (including those who discontinued study drug or initiated new therapies) were included in this mixed model repeated measures analysis (intent-to-treat)

X-axis: timepoints with reasonable amount of data available for pre-scheduled measurements

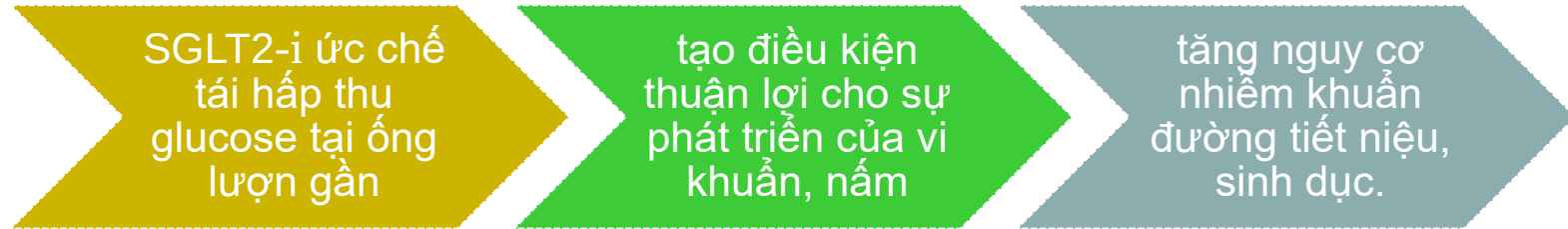


3.1.5. Tăng thanh thải acid uric

3.2. Nguy cơ

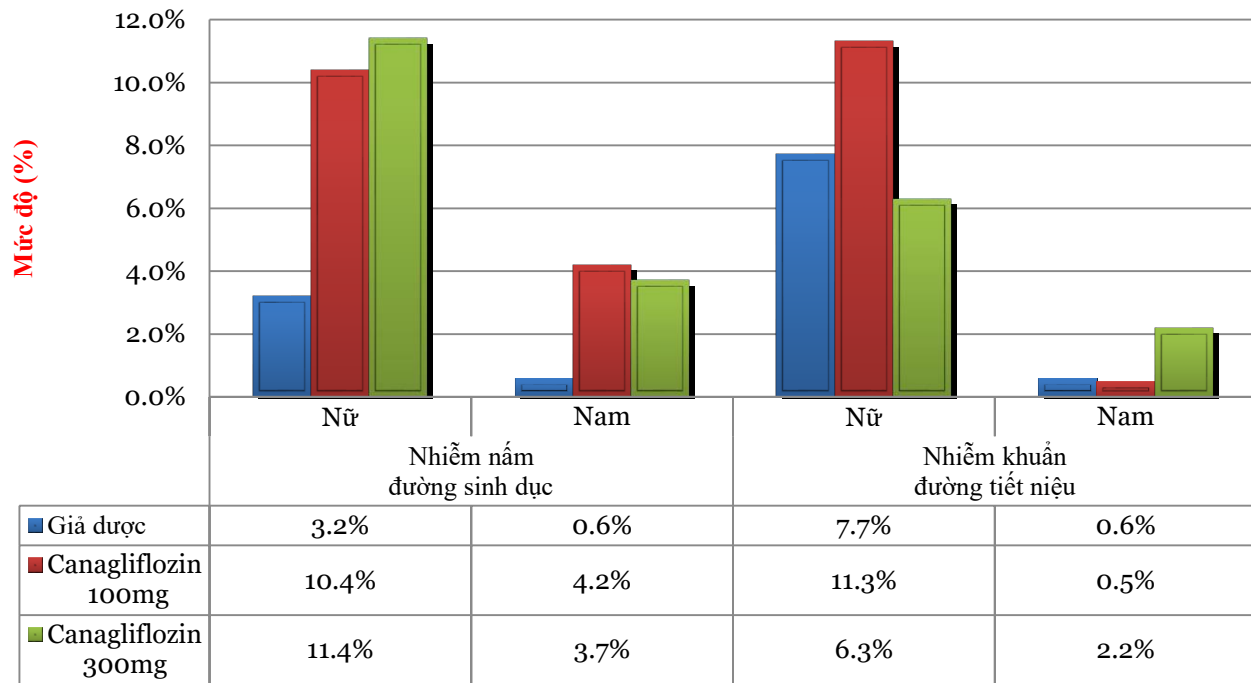


3.2.1 Nguy cơ nhiễm trùng đường niệu dục



3.2.1 Nguy cơ nhiễm trùng đường niệu dục

Mức độ nhiễm trùng của Canagliflozin



Nữ > Nam

Đặc biệt:

- Nữ giới có tiền sử nhiễm nấm sinh dục
- Nam giới chưa cắt bao quy đầu.

3.2.2 Nguy cơ nhiễm toan ceton

**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Search FDA 

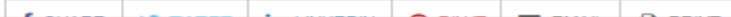
 Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Tobacco Products

Drugs

Home > Drugs > Drug Safety and Availability

Drug Safety and Availability
Drug Alerts and Statements
Medication Guides

FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood



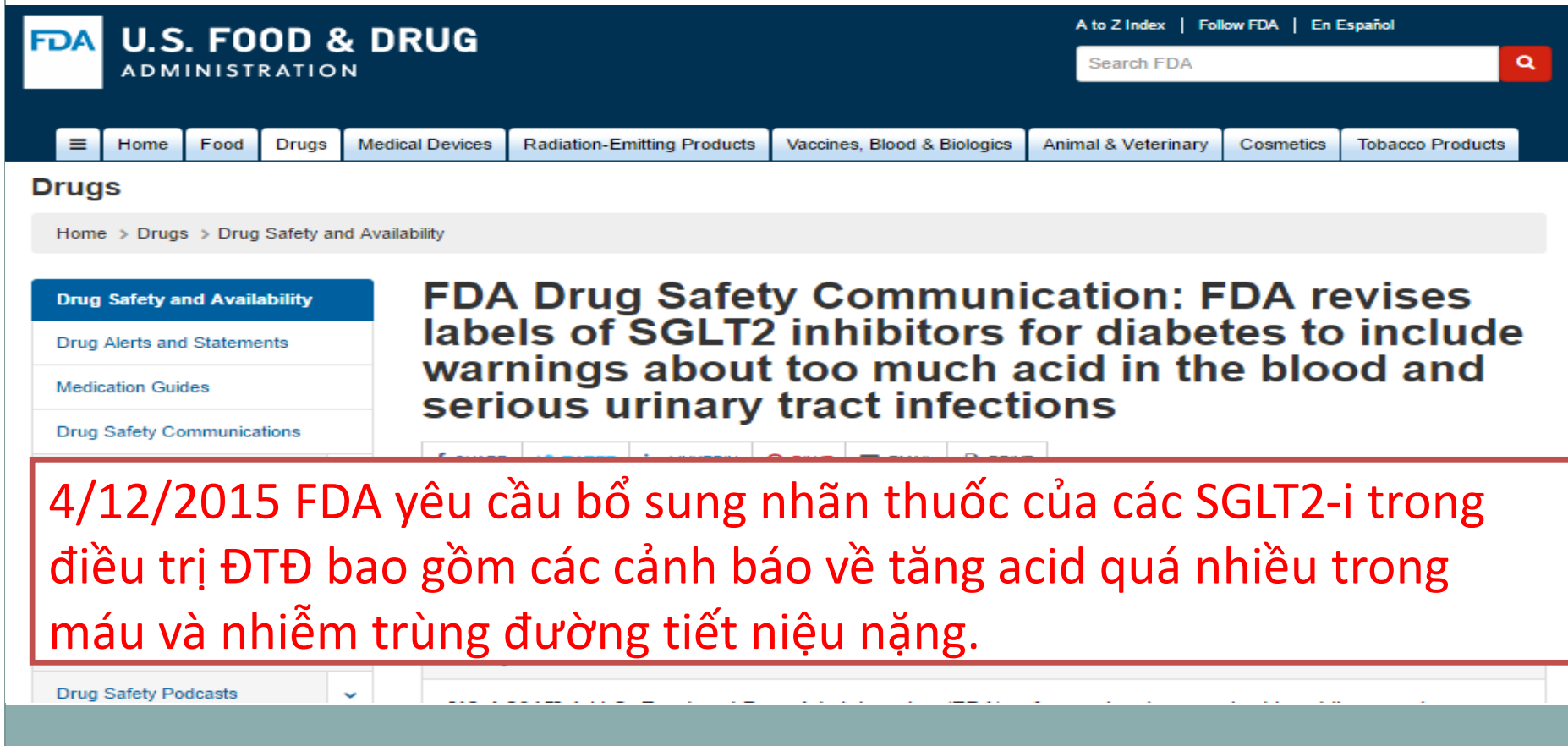
15/5/2015 FAD đưa ra cảnh báo: các thuốc ức chế SGLT2 trong điều trị ĐĐ có thể gây ra tình trạng nặng của tăng acid quá nhiều trong máu.

Information by Drug Class
Medication Errors

[05-15-2015]

Safety Announcement 

3.2.2 Nguy cơ nhiễm toan ceton



The screenshot shows the FDA website with the following elements:

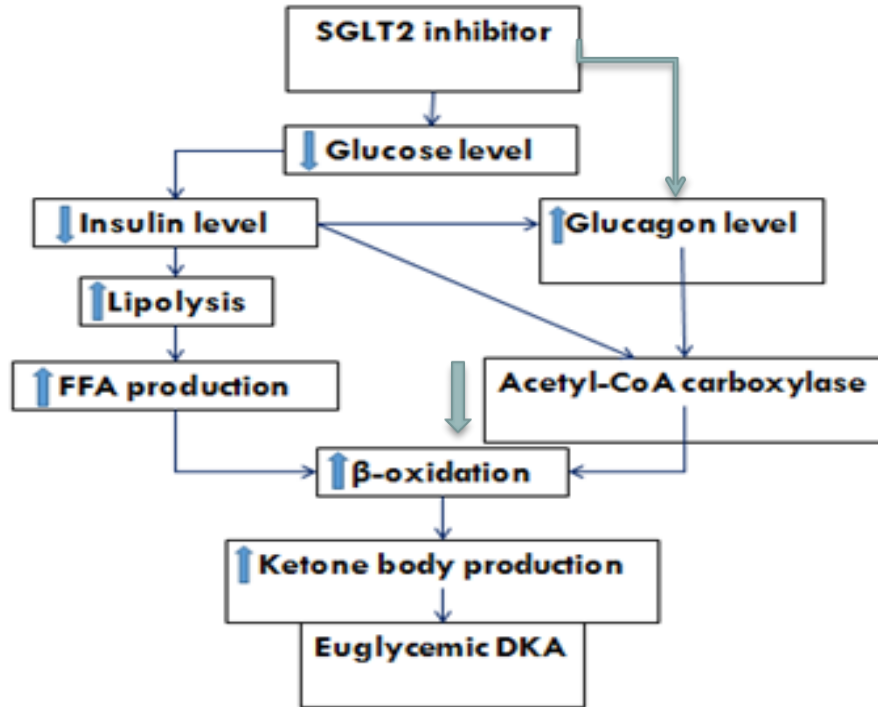
- Header:** FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Navigation links: A to Z Index, Follow FDA, En Español. Search bar: Search FDA.
- Menu:** Home, Food, Drugs, Medical Devices, Radiation-Emitting Products, Vaccines, Blood & Biologics, Animal & Veterinary, Cosmetics, Tobacco Products.
- Section:** Drugs.
- Breadcrumbs:** Home > Drugs > Drug Safety and Availability.
- Left Sidebar:**
 - Drug Safety and Availability (selected)
 - Drug Alerts and Statements
 - Medication Guides
 - Drug Safety Communications
- Main Content:**

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

4/12/2015 FDA yêu cầu bổ sung nhãn thuốc của các SGLT2-i trong điều trị ĐTĐ bao gồm các cảnh báo về tăng acid quá nhiều trong máu và nhiễm trùng đường tiết niệu nặng.
- Footer:** Drug Safety Podcasts.

3.2.2. Nguy cơ nhiễm toan cetone

Cơ chế gây euglycemic DKA



Bệnh nhân sử dụng SGLT2-i cần được đánh giá nguy cơ nhiễm toan cetone **bất kể mức đường huyết nào**

Xem xét yếu tố nguy cơ gây nhiễm toan cetone như: thiếu hụt insulin, lạm dụng rượu, ăn kiêng,...

3.2.3. Nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn

Lợi tiểu, tăng đào thải Na



Giảm thể tích tuần hoàn



Hạ huyết áp thể đứng
(Hoa mắt, choáng, ngất)

Trước khi bắt đầu điều trị bằng SGLT2-i, đánh giá trạng thái thể tích và điều trị giảm thể tích máu
Đặc biệt:

- thuốc lợi tiểu, ACEi, ARB
- người già, giảm HA tâm thu

Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng trong suốt quá trình điều trị.

3.2.4. Nguy cơ rối loạn lipid máu

Tất cả SGLT2-i đều làm tăng LDL-C vừa phải từ 3-8%

Chưa có nghiên cứu nào chứng minh đầy đủ về ảnh hưởng của sự tăng LDL-C này trên bệnh tim mạch ở bệnh nhân T2DM.

4. SGLT2-i trong điều trị T2DM



4.1 Chỉ định và cách sử dụng

ADA 2017

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA
or Insulin*	or Insulin*		or Insulin*		



GLY

AAACE 2017



LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGI
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months
proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGI
 - ⚠ SU/GLN
- MET**
or other
1st-line
agent
+

If not at goal
in 3 months
proceed to
Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGI
 - ⚠ SU/GLN
- MET**
or other
1st-line
agent +
2nd-line
agent
+

If not at goal in
3 months proceed
to or intensify
Insulin therapy

SYMPTOMS

NO YES

DUAL
Therapy

OR

TRIPLE
TherapyINSULIN
±
Other
Agents

**ADD OR INTENSIFY
INSULIN**

Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage;
length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE

4.1 Chỉ định và cách sử dụng

Hoạt chất	Canagliflozin INVOKANA®	Dapagliflozin FARXIGA™	Empagliflozin JARDIANCE®
Thời gian phê duyệt	3/2013(FDA) 2013(EMA)	2014(FDA) 2012(EMA)	2014(EMA)
Liều	Khởi đầu: 100mg/ngày Tối đa: 300mg/ngày	Khởi đầu: 5mg/ngày Tối đa: 10mg/ngày	Khởi đầu: 10mg/ngày Tối đa: 25mg/ngày
Cách dùng	Trước bữa ăn đầu tiên trong ngày	Vào buổi sáng, kèm hoặc không kèm thức ăn	
Suy thận hoặc suy gan	Hiệu chỉnh liều hoặc ngưng thuốc		
Chi phí	470 \$/chai/30 viên		
<u>eGFR</u>	≥45 ml/min/1,73 m ²	≥ 60 ml/min/1.73 m ²	≥45 ml/min/1,73 m ²
Khả năng chọn lọc SGLT2/SGLT1(*)	>250 lần	>1200 lần	>2500 lần

24

4.2 SGLT2-i trên đối tượng đặc biệt

Đối tượng	Khuyến cáo
Phụ nữ có thai	Cân nhắc nguy cơ và lợi ích
Phụ nữ cho con bú	Cân nhắc nguy cơ và lợi ích
Trẻ em	Chưa nghiên cứu đầy đủ ở trẻ dưới 18 tuổi
Người già	Dễ xảy ra các ADR liên quan đến giảm thể tích máu và suy thận
Suy gan	Chống chỉ định với suy gan nặng
Suy thận	Không khuyến cáo: • Canagliflozin & Empagliflozin: $\text{eGFR} < 45\text{ml/phút}/1.73\text{m}^2$ • Dapagliflozin : $\text{eGFR} < 60\text{ml/phút} / 1.73\text{m}^2$

SGLT2-i trên bệnh nhân suy thận

TABLE 2. SGLT2 INHIBITOR DOSAGE ADJUSTMENTS BASED ON RENAL FUNCTION

eGFR mL/min/1.73 m ²	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
≥60	No dosage adjustment 100-300 mg/day	No dosage adjustment 5-10 mg/day	No dosage adjustment 10-25 mg/day
45-60	100 mg daily	Not recommended eGFR <60	No dosage adjustment 10-25 mg/day
30-45	Not recommended eGFR <45	N/A	Not recommended eGFR <45
<30	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated

eGFR - estimated glomerular filtration rate; SGLT2 - sodium-glucose cotransporter-2.

4.3 Chống chỉ định – Thận trọng



Quá mẫn
Suy thận cấp
ESRD (End-Stage Renal Disease)
Thầm tách máu



- Người cao tuổi – nguy cơ mất nước
- T2DM ở phụ nữ có tiền sử nhiễm trùng
- Chức năng thận suy giảm (giai đoạn 3,4)

5. Tương tác thuốc

SGLT2-i

Thuốc kết hợp	Tương tác
Thuốc cảm ứng UGT	Giảm hiệu quả của SGLT2-i
Digoxin	Tăng AUC và Cmax của Digoxin
Thuốc lợi tiểu	Tăng tác dụng của thuốc lợi tiểu
Insulin và thuốc kích thích Insulin	Hạ đường huyết

V. Một số cập nhật về SGLT2-i



- 01 Nguy cơ gãy xương của Canagliflozin
- 02 Nguy cơ đoạn chi của Canagliflozin
- 03 Nguy cơ suy thận cấp của Canagliflozin và Dapagliflozin
- 04 Nguy cơ ung thư của SGLT2-i
- 05 Empagliflozin giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân T2DM

1. Canagliflozin tăng nguy cơ gãy xương



FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and

Canagliflozin làm tăng nguy cơ gãy xương và giảm mật độ chất khoáng trong xương.

[09-10-2015]

2. Canagliflozin tăng nguy cơ đoạn chi



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

Search FDA

Home > Safety > MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program > Safety Information > Safety Alerts for Human Medical Products

Canagliflozin (Invokana, Invokamet): Drug Safety Communication - Clinical Trial Results Find Increased Risk of Leg and Foot Amputations

f SHARE

t TWEET

in LINKEDIN

p PIN IT

✉ EMAIL

🖨 PRINT

Print this page

[Posted 05/18/2016]

Kết quả thử nghiệm lâm sàng tạm thời cho thấy Canagliflozin làm tăng nguy cơ đoạn chi

3. Nguy cơ suy thận cấp của Cana & Dapa



 **U.S. FOOD & DRUG**
ADMINISTRATION

Search FDA

Home > Drugs > Drug Safety and Availability

FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR)

 SHARE  TWEET  LINKEDIN  PIN IT  EMAIL  PRINT

[06-14-2016]

FDA tăng cường cảnh báo hiện có về nguy cơ gây suy thận cấp của 2 thuốc: canagliflozin và dapagliflozin

3. Nguy cơ suy thận cấp của Cana & Dapa

Tuy nhiên vấn đề này vẫn còn rất nhiều **tranh cãi** và chưa có một nghiên cứu nào **đủ lớn, đủ dài** để khẳng định chính xác tác dụng của SGLT2-i trên thận.

Chưa có cảnh báo về tổn thương thận ở bệnh nhân sử dụng Empagliflozin.

Trong một nghiên cứu **EMPA – REG OUTCOME** được báo cáo tại hội nghị ADA 2016 cho thấy **Empagliflozin làm giảm đáng kể tiến triển của bệnh thận** ở nhóm đối tượng nghiên cứu bị T2DM có nguy cơ tim mạch cao.

Một số lập luận tác dụng có lợi của SGLT2-i trên thận

Thay đổi “**điều hòa ngược cầu- ống**”
(tubuloglomerular feedback).

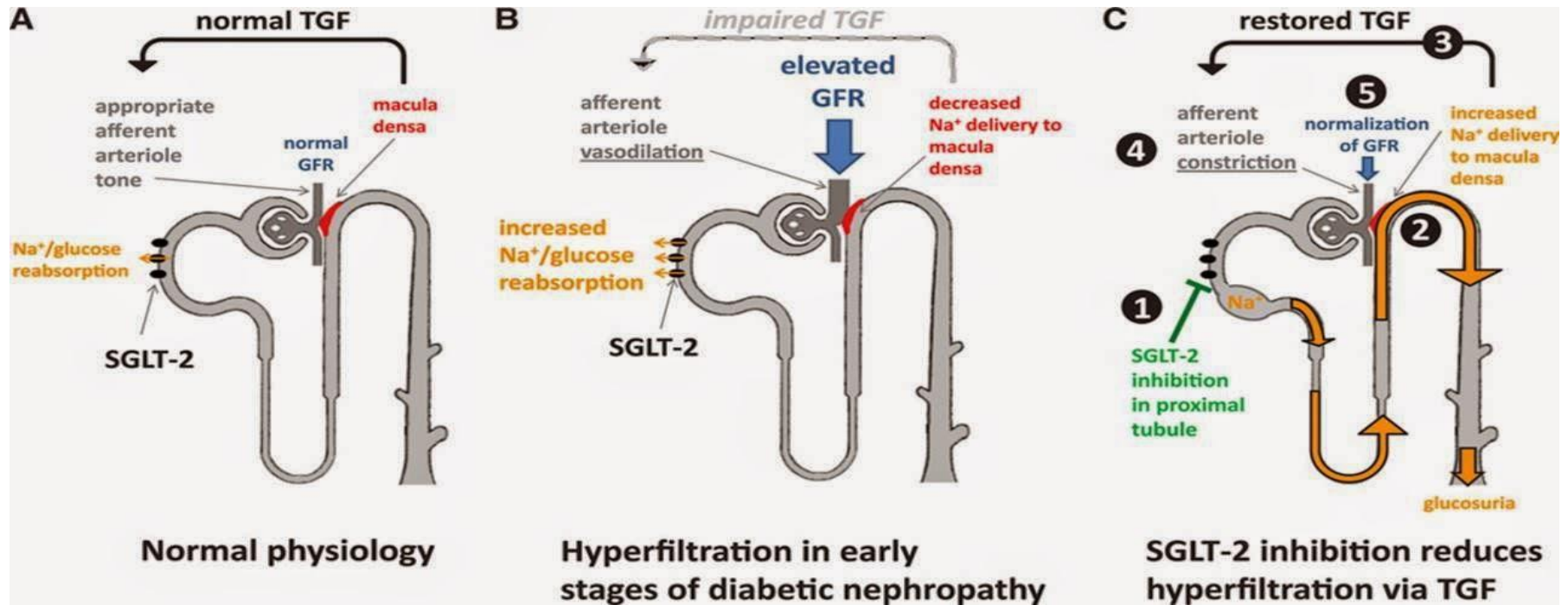


Cải thiện **đường huyết** => Bảo vệ thận

Hạ **HA** => Bảo vệ thận

Điều hòa ngược cầu - ống

Lập luận chứng minh SGLT2-i tác dụng tốt trên thận



5. Empagliflozin giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân T2D



**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**

Search FDA

[Home](#) > [News & Events](#) > [Newsroom](#) > [Press Announcements](#)

FDA News Release

FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes

FDA chấp thuận chỉ định mới của Jardiance (empagliflozin) trong việc giảm nguy cơ tử vong do tim mạch ở người trưởng thành mắc T2DM kèm các bệnh mạch vành.

For Immediate Release

December 2, 2016

5. Empagliflozin giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân T2D

Ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2)

Canagliflozin

Dapagliflozin

Empagliflozin

Chưa rõ:

Canagliflozin

Dapagliflozin

Kết quả cải thiện:

Empagliflozin

Canagliflozin: Thử nghiệm CANVAS (NCT01032629) đang tiếp tục đánh giá tác động của canagliflozin lên nguy cơ CV về những biến cố CV có hại nghiêm trọng.²⁰

Dapagliflozin: Thử nghiệm DECLARE-TIMI58 (NCT01730534) đang tiếp tục đánh giá tác động của việc thêm dapagliflozin vào trị liệu ĐTĐ hiện tại lên các nguy cơ MI, đột quỵ do thiếu máu cục bộ và tử vong do CV.²⁶

Empagliflozin: Thử nghiệm EMPAG-REG OUTCOME [Bảng chứng mức độ A; RCT chất lượng cao] cho thấy việc sử dụng empagliflozin trong khoảng 3 năm, khi thêm vào liệu pháp hạ đường huyết tiêu chuẩn ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 và tiềm ẩn bệnh tim mạch, có thể làm giảm:⁷

- Nhập viện do suy tim, NNT = 71.
- Tỷ lệ tử vong do CV, NNT = 45.
- Tỷ lệ tử vong tổng thể, NNT = 39.
- Empagliflozin không làm giảm tỷ lệ riêng của MI hoặc đột quỵ.

4. SGLT2-i và nguy cơ ung thư

Dapagliflozin và K bàng quang

Trong dữ liệu mới nhất trình FDA, 10 ca (0.17%) trong nhóm Dapagliflozin (n= 6045) và 1 ca (0.03%) trong nhóm giả dược (n=3512) được chẩn đoán K bàng quang.

Đáng chú ý trong 10 trường hợp ở nhóm Dapagliflozin, những người mắc K bàng quang trong quá trình điều trị, 6 người đã có triệu chứng đi tiểu máu trước đó, 3 người khác phát hiện tiểu máu trong 6 tháng điều trị đầu tiên.

Tất cả các trường hợp trên đều được ghi nhận trong vòng 2 năm đầu tiên sử dụng thuốc, không có thêm trường hợp nào được báo cáo trong khoảng thời gian từ năm thứ 2 đến năm thứ 4.

Điều này cho thấy, dường như Dapagliflozin không phải nguyên nhân gây ra các khối u, các trường hợp được báo cáo có thể đã mắc ung thư trước khi tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, vấn đề này vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu.

4. SGLT2-i và nguy cơ ung thư

Dapagliflozin và K bàng quang

- Dapagliflozin không nên sử dụng ở bệnh nhân đang mắc K bàng quang.
- Bệnh nhân có tiền sử mắc K bàng quang, lợi ích hạ đường huyết và nguy cơ tái phát ung thư nên được cân nhắc.
- Phối hợp dapagliflozin và pioglitazone không được khuyến cáo tại châu Âu. [[European Medicines Agency, 2014a](#)]

Empagliflozin và K bàng quang

EMA



- 2 ca K_{bàng quang} / nhóm **Empagliflozin**
- **Không** có trường hợp nào/ nhóm **giả dược**



**Quá nhỏ => Để ngừng cấp phép lưu hành
trên thị trường cho Empagliflozin**

Tổng kết

