

Quản lý toàn diện bệnh nhân Tim mạch - Thận - Chuyển hóa

TS.BS Nguyễn Đức Lộc

Quyền Giám đốc điều hành – Bệnh viện Gia An 1115

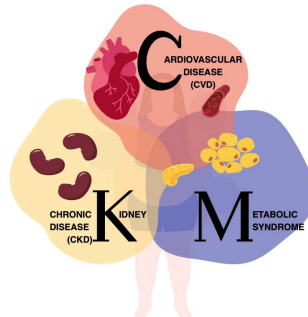
1 Hội chứng tim mạch – thận – chuyển hóa & những con số biết nói

2 Bước tiến nền tảng của SGLT2i trong lĩnh vực tim mạch – thận – chuyển hóa

Hội chứng tim mạch – thận – chuyển hóa (CKM)

Định nghĩa từ AHA 2023:

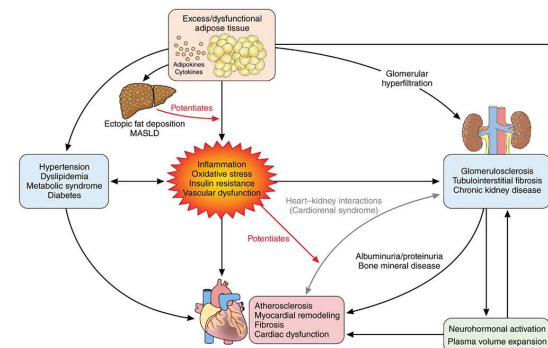
“Hội chứng tim mạch-thận-chuyển hóa (CKM) được định nghĩa là một rối loạn sức khỏe có liên quan đến béo phì, tiểu đường, bệnh thận mạn tính (CKD) và bệnh tim mạch (CVD), bao gồm suy tim, rung nhĩ, bệnh mạch vành, đột quỵ và bệnh động mạch ngoại biên. Hội chứng CKM bao gồm những người có nguy cơ mắc bệnh tim mạch và những người đã mắc bệnh tim mạch.”



Ndumele et al. Circulation. 2023;148:1606–1635

Sơ đồ khái niệm hội chứng Tim mạch – Thận – Chuyển hóa

Khởi nguồn từ tích lũy mô mỡ và tình trạng viêm

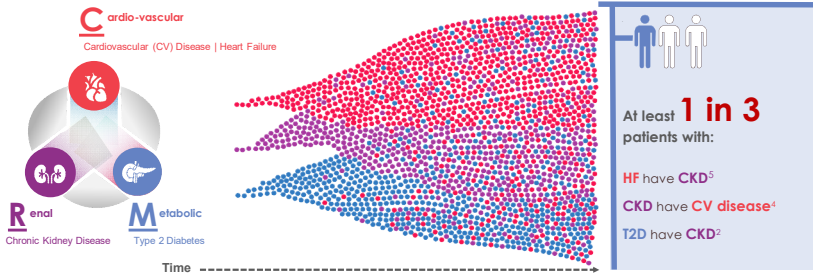


- CKM syndrome results in excess morbidity and mortality beyond the sum of its parts
- Metabolic risk factors cause end-organ damage in the heart, kidneys, and vasculature
- Mechanisms of end-organ injury are hemodynamic, metabolic, inflammatory and fibrotic

Circulation. 2023;148:1636–1664

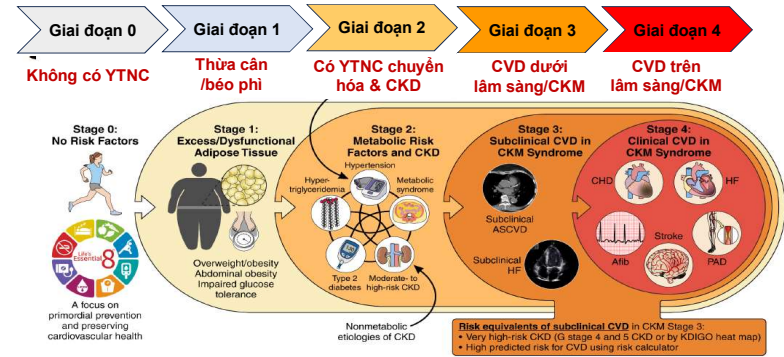
Mối liên hệ mật thiết của chuỗi tim mạch – thận – chuyển hoá

- Các bệnh lý tim mạch – thận – chuyển hóa ảnh hưởng hơn 1 tỉ người trên toàn thế giới
- Mắc một bệnh lý này làm tăng nguy cơ mắc các bệnh còn lại



1. Einarson TR et al. Cardiovasc Diabetol 2018;17:83; 2. Murphy D et al. Ann Intern Med 2018;165:473; 3. Thomas MC et al. Curr Cardiol Rev 2016;12:249; 4. Lovre D et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47(1):237-257. 5. Ahmed A, et al. Heart Fail Clin 2008;4(4):387-399

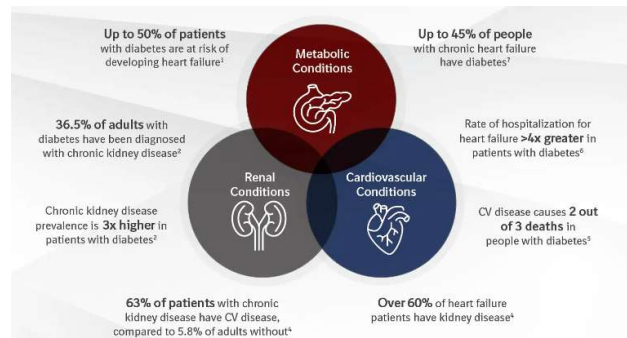
AHA 2023: 5 giai đoạn của hội chứng CKM



6

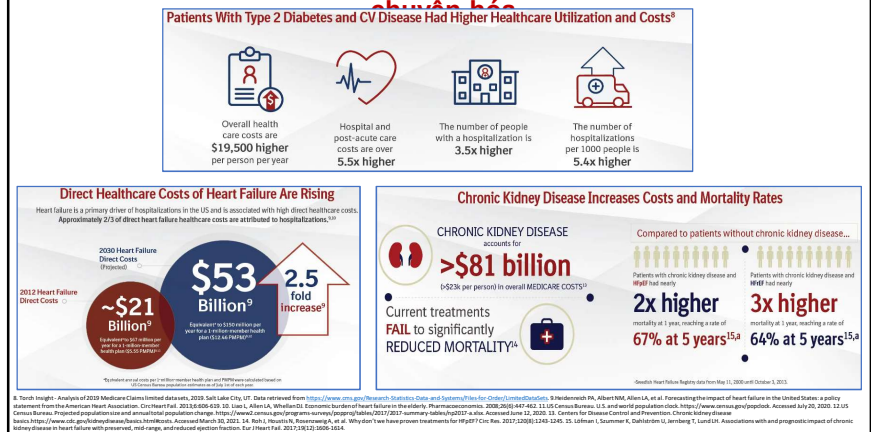
Ndumele et al. Circulation. 2023;148:1606–1635

Gánh nặng lâm sàng chồng lấp các rối loạn tim mạch – thận – chuyển hóa

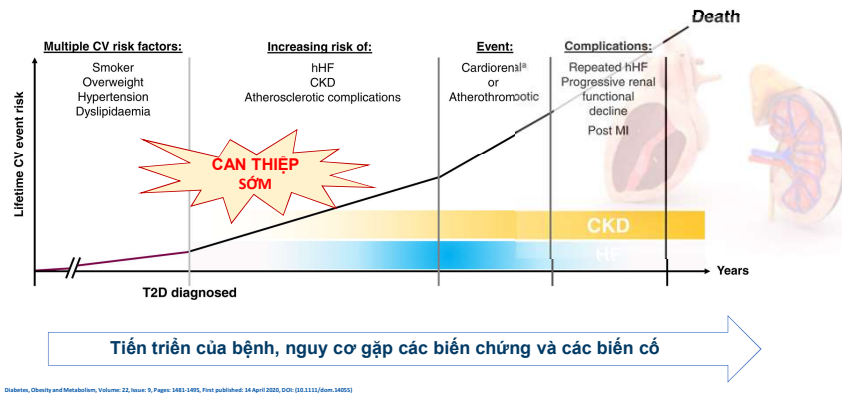


1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care. 2021;44(suppl 1):S1-S22. 2. Murphy D, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. Ann Intern Med. 2020;165(7):473-481. 3. Love D, Shah S, Shrivastava A, Ferrucci VA. Managing diabetes and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(1):237-257. 4. Borraes M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in heart failure. Heart Fail Clin. 2008;4(4):387-399. 5. Ahmed A, et al. Heart Fail Clin 2008;4(4):387-399. 6. Thomas MC et al. Curr Cardiol Rev 2016;12:249.

Gánh nặng trên biến cố & kinh tế y tế của bn tim mạch – thận – chuyển hóa



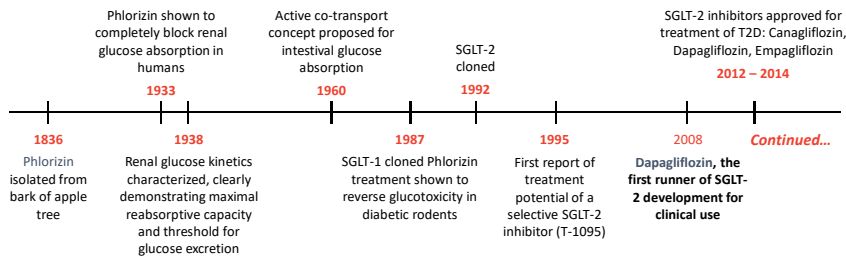
CAN THIỆP SỚM giúp phòng ngừa tiến triển của bệnh và giảm tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân



1 Hội chứng tim mạch - thận - chuyển hóa & những con số biết nói

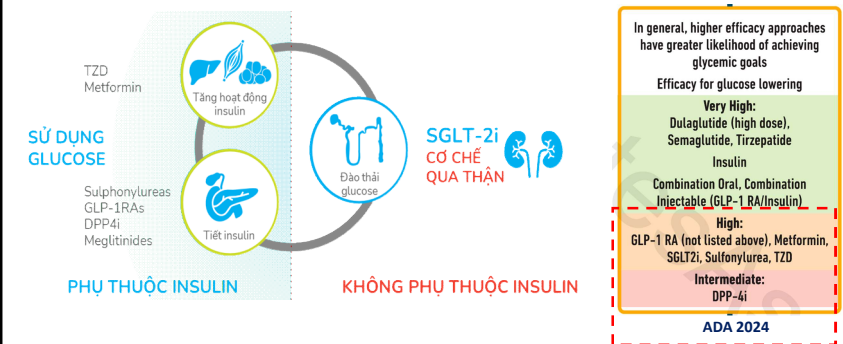
2 Bước tiến nền tảng của SGLT2i trong lĩnh vực tim mạch - thận - chuyển hóa

SGLT2i - Quá trình phát triển thành 1 thuốc hạ đường huyết



1. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Diabetes Care 2015;38:2344-2353 | DOI: 10.2337/ac15-0642. 2. Isaji M. Kidney Int 2011; 79 (Suppl 120): S14-S19.

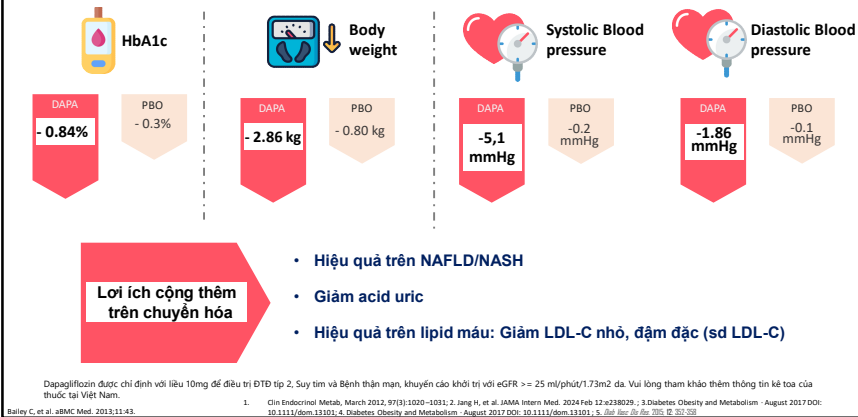
SGLT2i - cơ chế kiểm soát đường huyết DUY NHẤT không phụ thuộc insulin



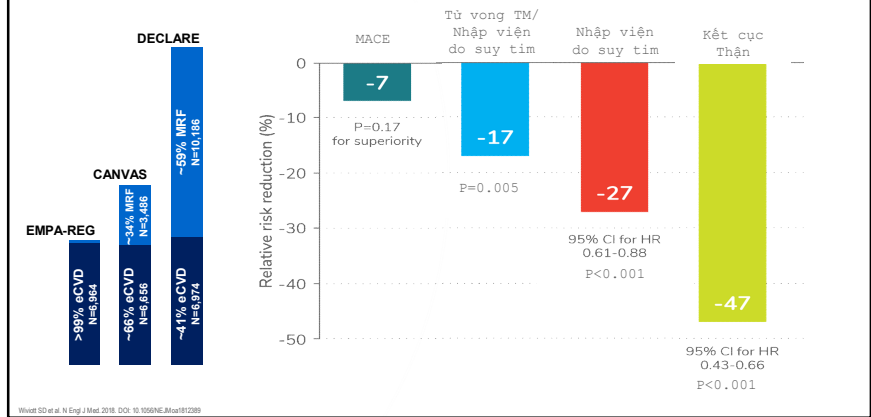
1. Clark A, et al. Diabetes Res. 1988;9:151-159. 2. UKPDS 36. Diabetes. 1996;44(11):1249-1258. 3. Bruntton SA. Int J Clin Pract. October 2015, 69, 10, 1071-1087.

2. Diabetes Care 2024;47(Supplement_1):S5-S10. <https://doi.org/10.2337/1624-S05>

Dapagliflozin cho thấy lợi ích đáng kể về chuyển hóa

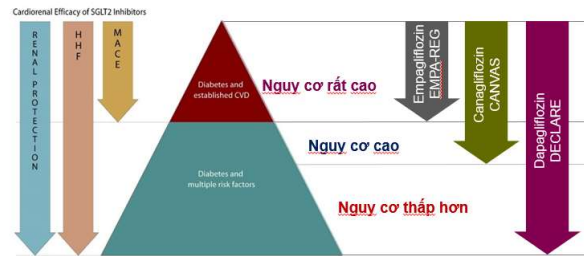


DECLARE TIMI 58 (2018): Phận ngừa ột Giảm kết cục Tim – Thận cho phổ rộng BN ĐTD typ 2



Lợi ích ngời mong đợi của SGLT2i trên Tim mạch ột Thận

Giảm được kết cục MACE/HHF/Thận từ 3 nghiên cứu dự hậu lớn trên các phân tầng nguy cơ



N Engl J Med 2017;377:644-57.
N Engl J Med 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

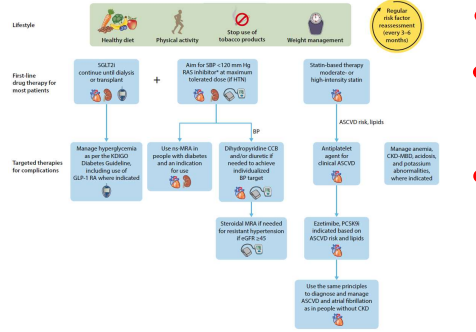
N Engl J Med 2015;373:2117-28.
N Engl J Med 2016;375:323-34.

Các nghiên cứu trên suy tim của SGLT2i

		Có hay Ko có ĐTD EF ≤ 40%	Có hoặc Ko có ĐTD EF >50%	Có ĐTD All EF			
		Tiêu chí	DAPA-HF (Dapagliflozin)	EMPEROR-Reduced (Empagliflozin)	EMPEROR- Preserved (Empagliflozin)	DELIVER (Dapagliflozin)	SOLOIST-WHF (Sotagliflozin)
Giảm tỉ lệ tử vong	Tử vong tim mạch	18% p=0.029	Not significant	Not significant	Not significant	Not significant	
	Tử vong do mọi nguyên nhân	17% p=0.022	Not significant	Not significant	Not significant	Not significant	
Giảm tần suất nhập viện	Nhập viện (lần đầu & tái nhập viện)	30% p=0.00003	30% p=0.003	29% P<0.05	23% P<0.05	36% P<0.05	
Cải thiện triệu chứng cơ năng/ CLCS	Thay đổi KCCQ	KCCQ +2.8	KCCQ +1.7	KCCQ +2.4	KCCQ +1.3	KCCQ +4.1	

1. Volume 133, Issue 25, 21 June 2016, Pages 2671-2686; 2. N Engl J Med 2011; 364:11-2; 3. N Engl J Med 2014; 371:993-1004
4. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023515>; 5. doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1; 5. N Engl J Med 2021;384:117-28.
Dữ liệu từ các nghiên cứu độc lập, không dùng để so sánh trực tiếp.

KDIGO 2024: Các nhóm thuốc nền tảng trong điều trị bệnh thận mạn



Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4S):S117–S314.

Thay đổi lối sống

Điều trị nền tảng:

- SGLT2i, RASi, Statin cường độ trung bình hoặc cao

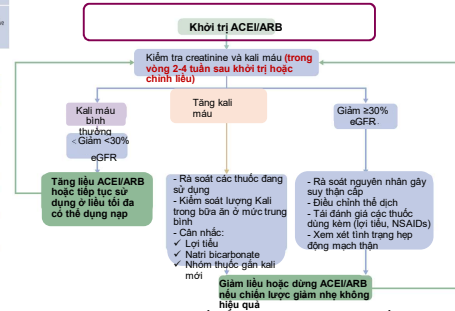
Các liệu pháp thứ phát:

- GLP-1 RA, NS-MRA, CCB, nhóm thuốc gần kali mới...

RASi có nguy cơ cao tăng kali máu và suy thận cấp - Cần theo dõi kali máu và eGFR sau khởi trị ACEi/ARB

Practice Point 1.5.5	Monitor labs frequently if on ACEi or ARB	• Stopping of ACEi or ARB may cause acute kidney injury or hyperkalemia
Practice Point 1.5.6	Correct patients to hold ACEi or ARB and diuretics when at risk for volume depletion	• Increased risk for acute kidney injury and hyperkalemia • Counsel patients according to level of education in a culturally sensitive manner • Consider temporarily stopping NSAIDs during sick days

The most common side effects of each antihypertensive drug class for patients with CKD include: for both ACEi and ARBs, hyperkalemia as well as AKI, the latter when compounded by volume depletion or renal artery stenosis; for diuretics, hypokalemia; for dihydropyridine CCBs, edema; for non-dihydropyridine CCBs, constipation and bradyarrhythmias when used in conjunction with beta-blockers; cough with ACEi; fatigue and limited exercise tolerance with beta-blockers; somnolence or dry mouth with central alpha-agonists; rebound hypertension if clonidine is stopped suddenly without taper; dizziness with hydralazine; hyperkalemia with MRA; headache with hydralazine; and edema and hirsutism with minoxidil, to name some examples.



Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4S):S117–S314.

Hình 21 | Lưu đồ kiểm tra kali máu và mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) sau khởi trị ức chế hệ RAS

Tuy nhiên, RASi chưa chứng minh dc giảm tỉ lệ tử vong

Effect of renin–angiotensin–aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis

Ionut Nistor^{1,2}, Johan De Sutter³, Christiane Drechsler^{3,4}, David Goldsmith⁵, Maria Jose Soler⁶, Charles Tomson⁷, Andrzej Wieck⁸, Mihaela-Dora Donciu⁹, Davide Bolignano^{2,9}, Wim Van Biesen¹⁰ and Adrian Covic¹

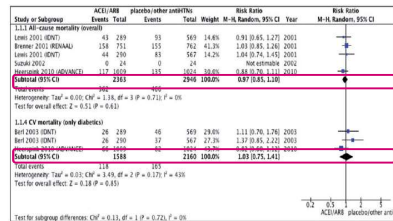


FIGURE 2: All-cause mortality and CV mortality: ACEi/ARBs versus placebo/other antihypertensive treatment.

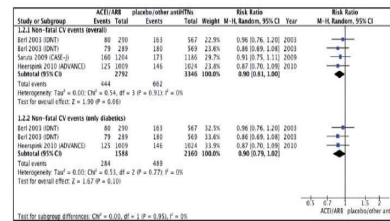


FIGURE 3: Non-fatal CV events: ACEi/ARBs versus placebo/other antihypertensive treatment.

Dapagliflozin là thuốc đầu tiên chứng minh giảm tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở BN BTM

	DAPA-CKD ¹ (282 BN Việt Nam)	CREDENCE ²	EMPA KIDNEY ³
Biến cố thận /Tim mạch*	HR 0.61 (0.51, 0.72), p=0.000000028	0.70 (0.59–0.82), p=0.00001	0.72 (0.64–0.82) P<0.001
Nhập viện do mọi NN (lần đầu và tái nhập viện)	0.84 (0.75 – 0.94)*	Không đánh giá	0.86 (0.78–0.95) P=0.003
Tử vong tim mạch/ Nhập viện do suy tim	HR 0.71 (0.55, 0.92), p=0.009	0.69 (0.57–0.83), p<0.001	0.84 (0.67–1.07) P=0.15
Tử vong do mọi nguyên nhân	HR 0.69 (0.53, 0.88), p=0.0035	0.83 (0.68–1.02)	0.87 (0.70–1.08) P=0.21

Dữ liệu từ các nghiên cứu độc lập, không nhằm mục đích so sánh.

* Outcome consisted of sustained ≥50% eGFR decline, ESKD, renal, or CV death in DAPA-CKD and doubling of serum creatinine, ESKD, renal, or CV death in CREDENCE.

1. Heerspink HJL, et al. New Engl J Med 2020;383:1436-2. Perkovic V et al. New Engl J Med 2019;380:2295. 3. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. [Published online ahead of print March 3 2022] 4. Ann Intern Med. doi:10.7326/M22-2115

Ionut Nistor et al. Nephrol Dial Transplant (2018) 33: 12–22 doi: 10.1093/ndt/gfx072 Advance Access publication 2 July 2017

Thuốc ức chế SGLT2 được ứng dụng rộng rãi trong việc làm chậm tiến triển bệnh thận mạn



Điều trị làm chậm tiến triển của BTM đến giai đoạn cuối

- Dùng thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Na-Glucose 2 (SGLT2): Khởi trị SGLT2 (Dapagliflozin 10mg/ngày, Empagliflozin 10mg/ngày), cho **BN BTM** kèm hoặc không kèm ĐTĐ vào **BN MCT**>20ml/p/1,73 m² và tiếp tục dùng cho đến khi **BN lọc máu hoặc ghép thận**.
- Sử dụng SGLT2 chỉ được khuyến cáo 1A cho các **BN MCT**, **BN B/TM** và **BN BTM** có mức C_{cr} >30 ml/p/1,73 m² và UACR >20mg/g (<20 mg/mmol), hoặc **BN suy tim** theo **MICUT** >20ml/p/1,73 m² với mọi mức albumin niệu. Nên dùng thuốc ức chế SGLT2 cho các **BN** có MICUT từ 20-45ml/p/1,73 m² và các **UACR** <20mg/g (<20mg/mmol) (2B).
- Tạm ngừng thuốc khi BN phát hiện ăn keto đái, phải thuốc hoặc trong tình trạng nguy kịch.

Recommendation 3.7.1: We recommend treating patients with type 2 diabetes (T2D), CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m^2 with an SGLT2i (1A).

Practice Point 3.7.1: Once an SGLT2i is initiated, it is reasonable to continue an SGLT2i even if the eGFR falls below 20 ml/min per 1.73 m², unless it is not tolerated or KRT is initiated.

Recommendation 3.7.2: We recommend treating adults with CKD with an SGLT2i for the following (1A):

- eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m^2 with urine ACR $\geq 200 \text{ mg/g}$ ($\geq 20 \text{ mg/mmol}$), or
 - heart failure, irrespective of level of albuminuria.
- Recommendation 3.7.3:** We suggest treating adults with eGFR 20 to 45 ml/min per 1.73 m^2 with urine ACR $< 200 \text{ mg/g}$ ($< 20 \text{ mg/mmol}$) with an SGLT2i (2B).

Đapagliflozin được chỉ định với liều 10mg để điều trị T2DT cấp 2, Suy tim và Bệnh thận mạn, khuyến cáo khởi trị với eGFR ≥ 25 ml/phút/1.73m² da. Với lòng tham khảo thêm thông tin kê toa của thuốc tại Việt Nam

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4): S117-S314

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn và một số bệnh lý liên quan. BYT 2024

NC OPTIMISE CKD: Dapagliflozin làm chậm sự suy giảm eGFR trên BN bệnh thận mạn có UACR < 200 mg/g

PEER-REVIEWED
FEATURE

Dapagliflozin Utilization in Chronic Kidney Disease and its Real-World Effectiveness Among Patients with Lower Levels of Albuminuria in the USA and Japan

Navdeep Tangri
Anjay Rastogi
Cassandra Nekerman-Nar
Lai San Hong
Asuka Ozaki
Stefan Franzén
Tadashi Sofue

Ở bệnh nhân BTM UACR < 200mg/g, khởi trị dapagliflozin 10mg giúp hạn chế việc giảm eGFR có ý nghĩa lâm sàng so với nhóm không khởi trị

Mặc dù các nghiên cứu trước đó cho thấy lợi ích tương tự ở những nhóm nhỏ có UACR < 200mg/g không kèm ĐTĐ, cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để đánh giá hiệu quả này một cách chính xác



eGFR trung bình ở nhóm khởi trị dapagliflozin 10mg tốt hơn ở nhóm không khởi trị

Ở tất cả các bệnh nhân có UACR < 200mg/g
(n = 2972 dapagliflozin initiators and 2972 matched non-initiators)

eGFR slope difference:

1.07 (95% CI 0.40–1.74) mL/min/1.73m²/year

Ở các bệnh nhân UACR < 200mg/g không kèm ĐTĐ
(n = 275 dapagliflozin initiators and 275 matched non-initiators)

 eGFR slope difference:

1.28 (95% CI -1.56–4.12) mL/min/1.73m²/year

Tại Việt Nam, Dapagliflozin được chỉ định đầu tư để điều trị đái tháo đường tip 2, suy tim và bệnh thận mạn. Khởi từ khi eGFR > 25ml/phút và duy trì đến khi suy thận. Tham khảo TTKT của các thuốc trên tại Việt Nam

Hiệu quả bảo vệ thận hiện diện rõ trên bệnh nhân chưa có bệnh thận mạn

Kết điểm gộp: giảm eGFR 40%/tăng gấp đôi creatinine máu, suy thận gđ cuối phải điều trị thay thế, tử vong do thận

Patients		Events	Events per 1000 patient-years		Weight (%)	HR	HR (95% CI)
Treatment (n/N)	Placebo (n/N)		Treatment	Placebo			
aGFR < 60							
EMPA-REG OUTCOME	1196/1801	605/1801	NA	NA	33.5		0.56 (0.41-0.77)
CANVAS Program	NA/2039	NA/2039	83	11.4	15.1	39.6	0.74 (0.48-1.15)
DECLARE-TIMI 58	606/1265	659/1265	59	8.9	15.2	27.0	0.60 (0.35-1.02)
Fixed effects model for eGFR <60 (p<0.0054)							0.67 (0.51-0.89)
eGFR 60 to < 90							
EMPA-REG OUTCOME	2406/3638	1232/3638	NA	NA	16.8		0.61 (0.37-1.03)
CANVAS Program	NA/5625	NA/5625	118	4.6	7.4	34.4	0.58 (0.41-0.84)
DECLARE-TIMI 58	3838/7732	3894/7732	186	4.2	7.8	48.9	0.54 (0.40-0.73)
Fixed effects model for eGFR 60 to <90 (p<0.0001)							0.56 (0.46-0.70)
eGFR > 90							
EMPA-REG OUTCOME	1043/1529	486/1529	NA	NA	11.7		0.21 (0.09-0.53)
CANVAS Program	NA/2476	NA/2476	48	3.8	8.1	27.5	0.44 (0.25-0.78)
DECLARE-TIMI 58	4137/8162	4025/8162	120	2.5	4.9	60.8	0.50 (0.34-0.73)
Fixed effects model for eGFR ≥90 (p<0.0001)							0.44 (0.32-0.59)

Lợi ích bảo vệ thận quan sát thấy ở mọi phân nhóm eGFR; có xu hướng hiệu quả hơn khi eGFR còn bảo tồn

Zelniker TA 2018. *Lancet*; Published online November 10, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)

SGLT2i giúp giảm tỷ lệ tổn thương thận cấp, tăng kali máu

DAPAGLIFLOZIN giúp giảm nguy cơ tăng kali máu cho BN dù có hay không có sử dụng MRA¹

**DAPAGLIFLOZIN giúp giảm 32% nguy cơ
tổn thương thận cấp²**

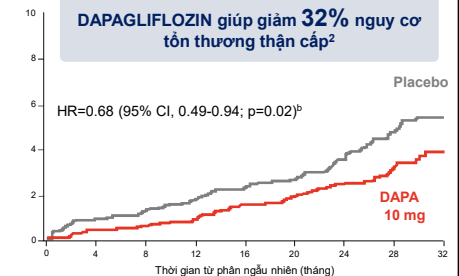
HR (95% CI)

Dân số chung	0.87 (0.70-1.09)
--------------	------------------

BN có sử dụng MRA	0.94 (0.41-2.20)
-------------------	------------------

BN không sử dụng MRA	0.87 (0.69-1.10)
----------------------	------------------

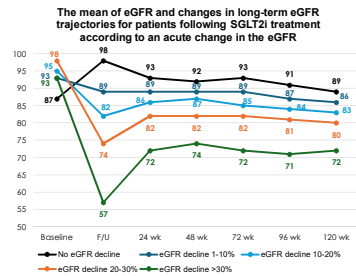
Interaction p-value=0.96



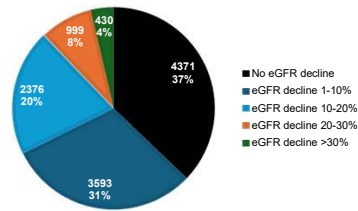
1. Provenzano M et al. *Kidney Int Rep.* 2022;7(3):436-443.
2. Heerspink HJL et al. *Kidney Int.* 2022;101:174-184.

Không phải tất cả BN đều có giảm eGFR khi khởi trị

A total of 11,769 T2D patients who were treated with SGLT2 inhibitors from 1 June 2016 to 31 December 2018 in CGMH research database



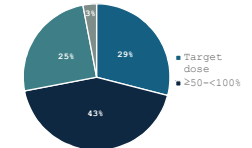
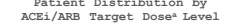
Distribution of eGFR decline after SGLT2i treatment



Exclusion of AF patients if diagnosed before T2D
Chan YH, et al. *Diabetes Obes Metab* 2021 Sep;23(9):2077-2089.

Hiệu quả của dapagliflozin là đồng nhất không phụ thuộc vào liều thuốc RASi ban đầu

DAPA-CKD					
	Events/100 patient-years		Hazard ratio (95% CI)	P-value for interaction	
	Doxagliflozin	Placebo			
Primary outcome: aGFR decline -50%, ESKD, or kidney or CV death					
Target dose	4.6	7.1	0.67 (0.49, 0.94)	0.76	
≥50 to <100% target dose	4.6	8.1	0.56 (0.43, 0.73)		
>70 to <90% target dose	4.2	8.0	0.68 (0.34, 1.01)		
None	6.0	13.2	0.54 (0.20, 1.46)		
Secondary outcome: aGFR decline ≥50%, ESKD or kidney death					
Target dose	3.6	5.6	0.61 (0.42, 0.90)	0.86	
≥50 to <100% target dose	3.3	6.3	0.52 (0.38, 0.70)		
>70 to <90% target dose	2.8	4.3	0.61 (0.38, 0.97)		
None	6.0	11.6	0.69 (0.24, 1.93)		
Secondary outcome: Hospitalization for heart failure or CV death					
Target dose	2.1	3.4	0.60 (0.38, 0.97)	0.38	
≥50 to <100% target dose	2.1	3.0	0.72 (0.48, 1.06)		
>70 to <90% target dose	2.3	2.5	1.02 (0.63, 1.75)		
None	0.9	4.5	NC		
Secondary outcome: All-cause mortality					
Target dose	2.1	2.5	0.81 (0.49, 1.32)	0.77	
≥50 to <100% target dose	2.0	3.5	0.59 (0.40, 0.86)		
>70 to <90% target dose	2.4	3.3	0.70 (0.45, 1.10)		
None	2.7	3.6			



Hiệu quả của Dapagliflozin trên tiêu chí chính/tiêu chí phụ là **thống nhất** không phụ thuộc vào liều thuốc RASI ban đầu

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; NC = not calculable.

TÓM TẮT

- Bệnh lý tim, thận, chuyển hóa trên đài tháo đường có mối liên hệ cùng yếu tố nguy cơ cần được quan tâm.
- Các nghiên cứu đã chứng minh của vai trò **SGLT2i lợi ích trong kiểm soát đa yếu tố tim mạch – thận – chuyển hóa.**