PHỐI HỢP THUỐC TỐI ƯU TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 KÈM BỆNH THẬN MẠN

TTƯT BS.CKII TẠ Phương Dung
PGĐ Trung tâm Tiết niệu- Thận học
BV Đa khoa Tâm Anh Tp.HCM

Disclaimer:

- *Information provided in this educational presentation may contain recommendations outside the approved labeling of the drugs under discussion. It is intended to provide healthcare professional audience with pertinent scientific data to form your own conclusions and make your own decisions. This information is not intended to be promoting or recommending any indication, dosage or other claims not covered in the licensed prescribing information.*
- *Please refer to the VN MoH-approved prescribing information for these therapies for a complete list of approved indications and dosing, contraindications and warnings.*
- *This presentation is financially supported by Boehringer Ingelheim*

NỘI DUNG

1. MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG & LỢI ÍCH CỦA PHỐI HỢP THUỐC SỚM TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG CƯỜNG

2. LỢI ÍCH KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT CỦA VIÊN PHỐI HỢP EMPAGLIFLOZIN/ LINAGLIPTIN

3. NHỮNG LỢI ÍCH VƯỢT NGOÀI HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT KHI PHỐI HỢP EMPAGLIFLOZIN VÀ LINAGLIPTIN

1. MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG & LỢI ÍCH CỦA PHỐI HỢP THUỐC SỚM TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG CƯỜNG

Khuyến cáo điều trị ĐTĐ – Thay đổi theo thời gian

< 2008

Kiểm soát đường huyết tích cực

2008

Kiểm soát đường huyết
Không tăng cân, hạ đường huyết và tác dụng phụ

2018

Kiểm soát đường huyết, tránh hạ đường huyết
Ngừa biến cố tim mạch

2020

Kiểm soát đường huyết, tránh hạ ĐH
Ngừa biến cố tim mạch, **giảm tiến triển suy tim/ bệnh thận mạn**

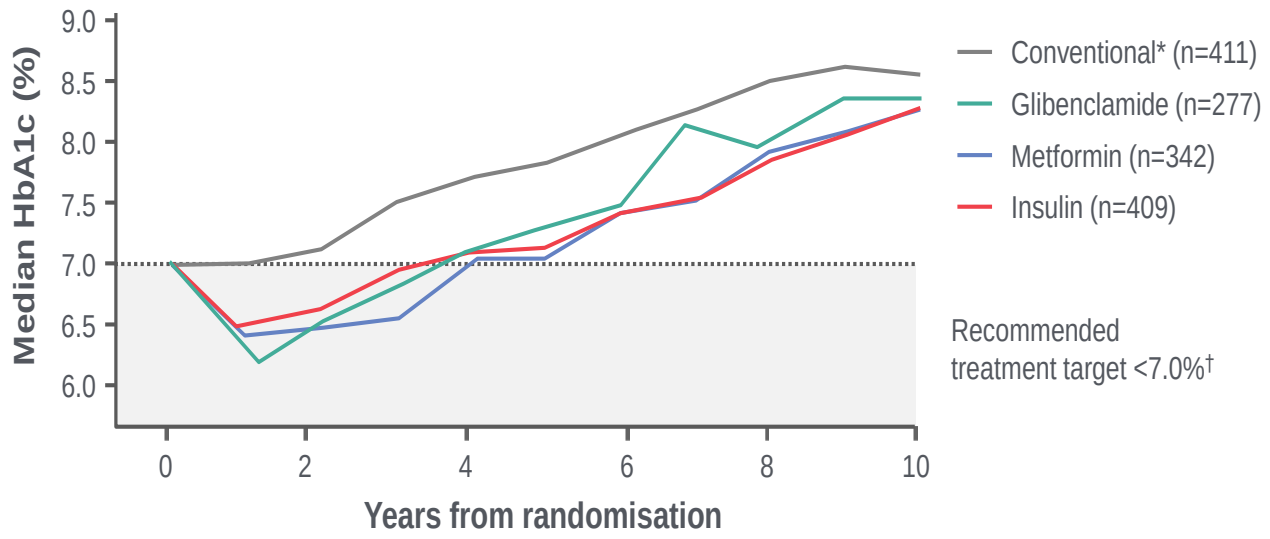
2023

Song hành 2 mục tiêu:
- Giảm nguy cơ TM – Thận
- Đạt và duy trì KS ĐH – cân nặng

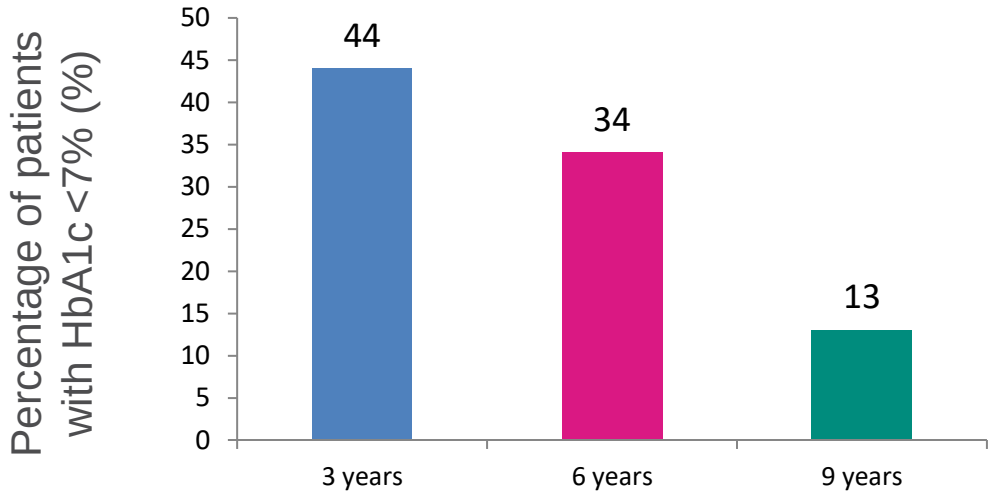
Diabetes Care 2023

Đái tháo đường típ 2 là bệnh tiến triển, bệnh nhân thường không duy trì được mục tiêu đường huyết với đơn trị liệu theo thời gian

UK Prospective Diabetes Study 34: median HbA1c over time by assigned treatment



Adequately controlled on metformin

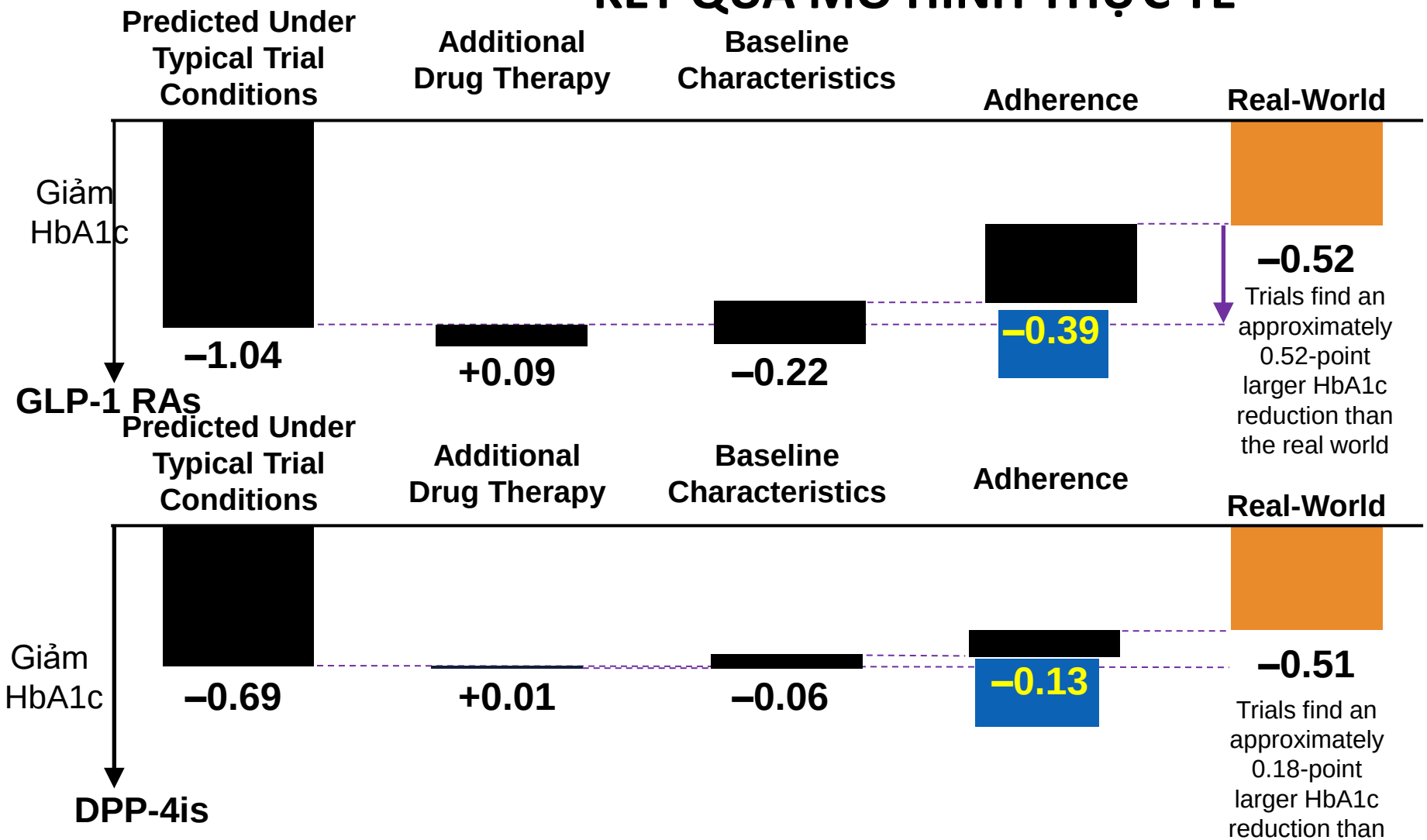


Treatment intensification is therefore necessary in T2D

*Change in diet, then treatment with sulphonylureas, insulin and/or metformin if FPG >15 mmol/l; †ADA clinical practice recommendation; target may be personalised
ADA, American Diabetes Association; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated haemoglobin; T2D, type 2 diabetes
UKPDS Group. Lancet 1998:352:854. Malaysia Clinical Practice Guidelines for Management of T2DM 2021 (6th Editon), .
Ramlo-Halsted BA et al. Prim Care. 1999;26:771–789. Kahn SE. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4047–4058.

Tuân trị kém là nguyên nhân quan trọng giảm hiệu quả

KẾT QUẢ MÔ HÌNH THỰC TẾ



TUÂN TRỊ KÉM LÀ NGUYÊN NHÂN CHO

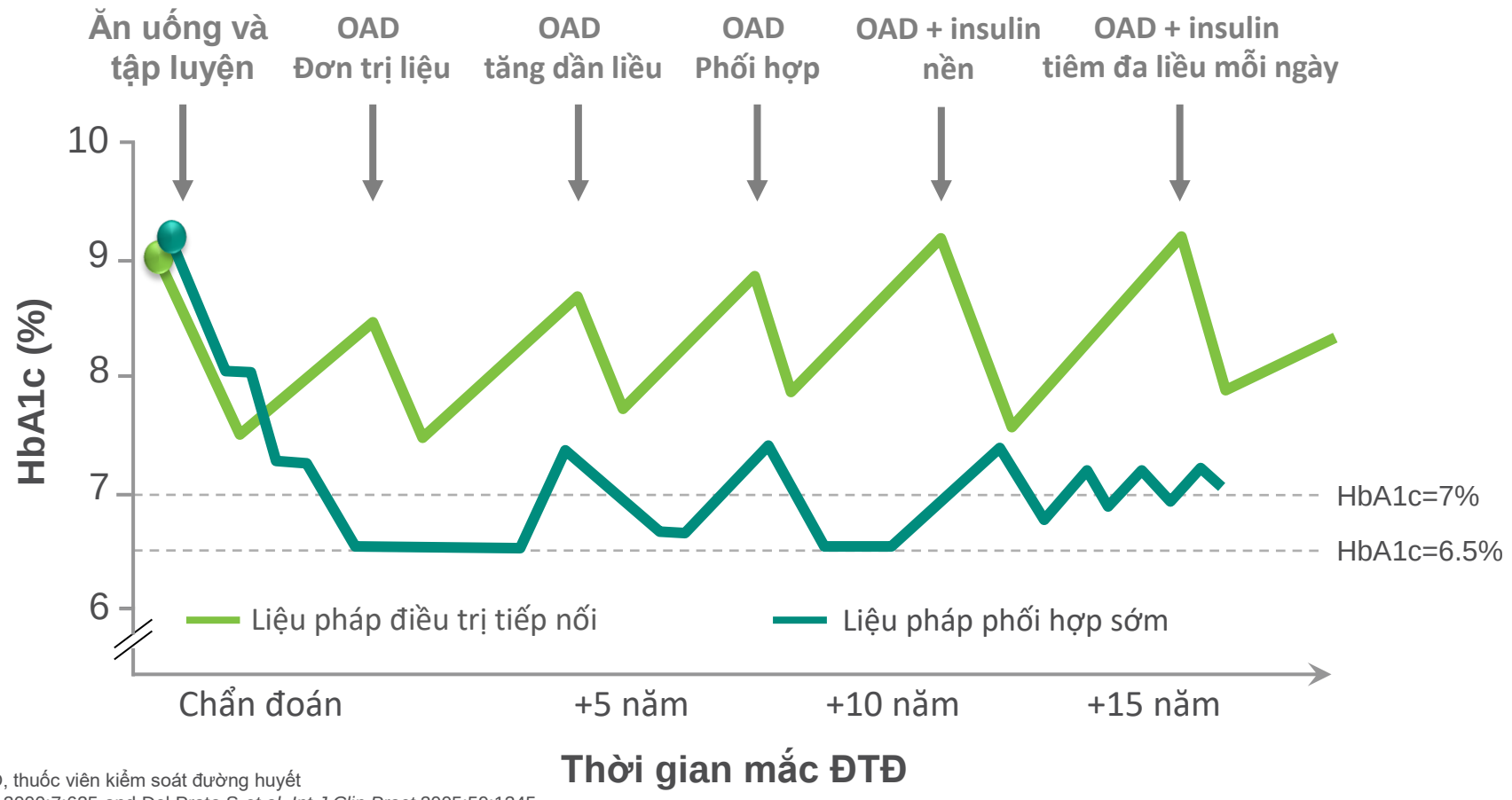
75%

KHOẢNG CÁCH VỀ HIỆU QUẢ GIỮA THỬ NGHIỆM VÀ THỰC TẾ.

Abstract submitted to 76th ADA Scientific Sessions. June 10-14, 2016.

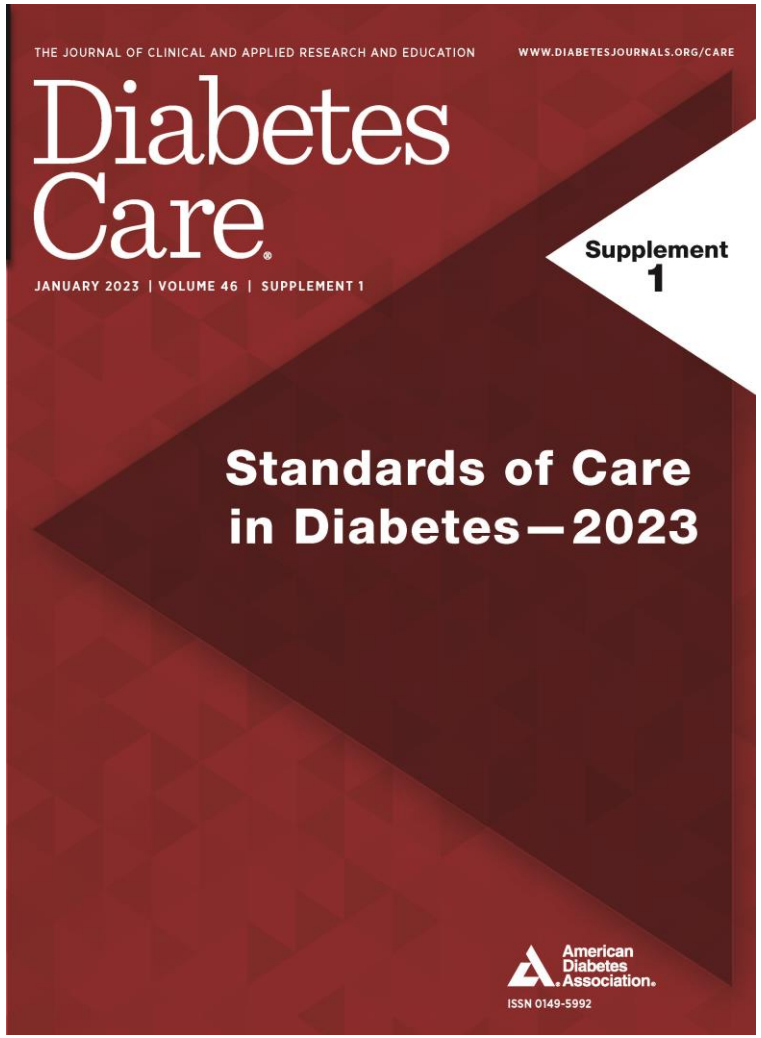
Phối hợp sớm cho phép kiểm soát đường huyết chủ động

- Tương tự can thiệp tiếp nối, tuy nhiên mỗi bước điều trị được thực hiện sớm hơn nhằm cung cấp lợi ích kiểm soát đường huyết tốt hơn và nhanh chóng hơn



HbA1c, haemoglobin glycate hóa; OAD, thuốc viên kiểm soát đường huyết
Phỏng theo: Campbell IW. *Br J Cardiol* 2000;7:625 and Del Prato S *et al. Int J Clin Pract* 2005;59:1345

ADA Standards of Medical Care in Diabetes - 2023



"Glycaemic treatment targets should be individualised"

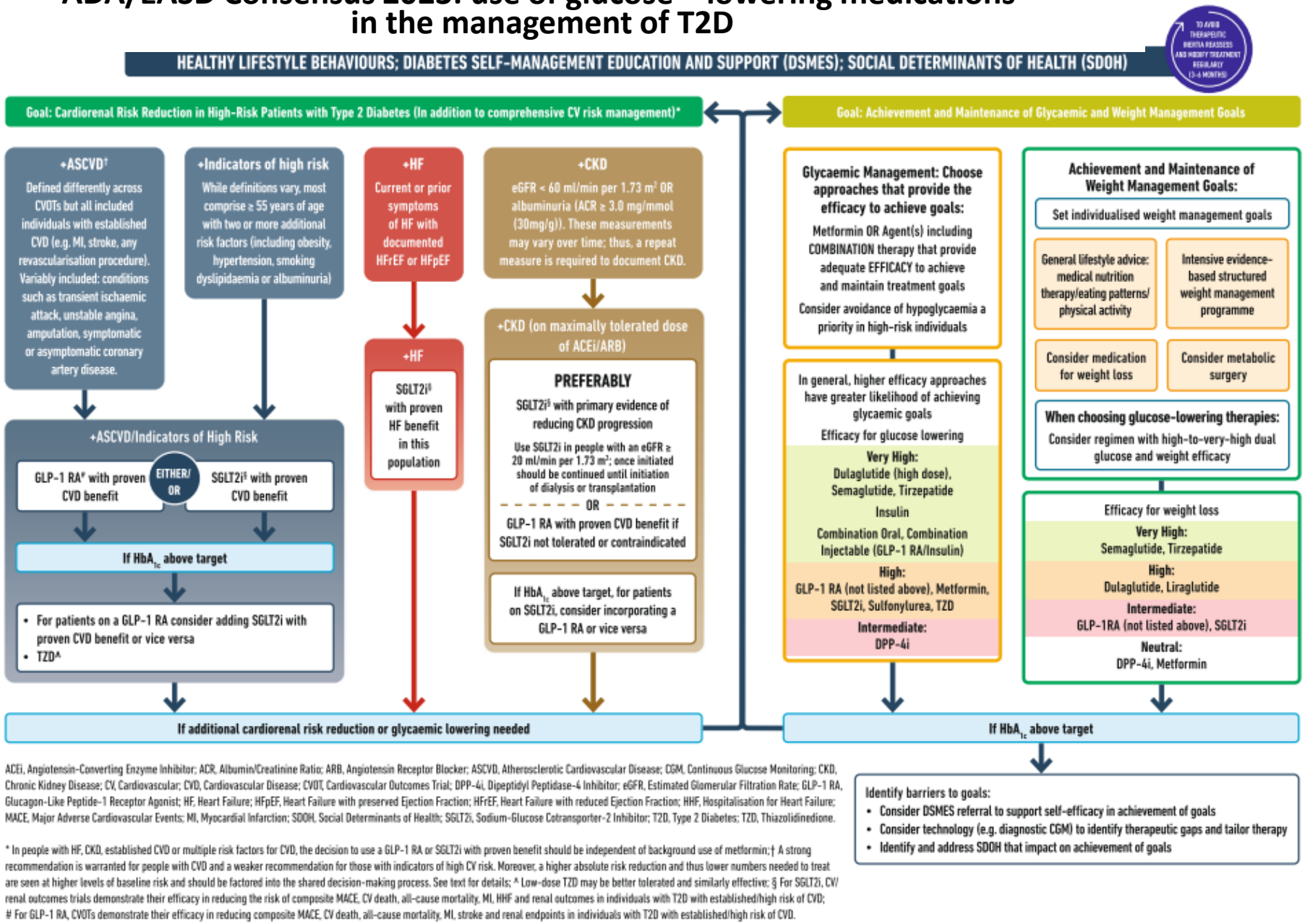
Initial combination therapy

should be considered in patients presenting with A1C levels

1.5–2.0% above target

Diabetes Care January 2023 volume 46, supplement 1

ADA/EASD Consensus 2023: use of glucose – lowering medications in the management of T2D



ACEi, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACR, Albumin/Creatinine Ratio; ARB, Angiotensin Receptor Blocker; ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; CGM, Continuous Glucose Monitoring; CKD, Chronic Kidney Disease; CV, Cardiovascular; CVD, Cardiovascular Disease; CVOT, Cardiovascular Outcomes Trial; DPP-4i, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; HF, Heart Failure; HFpEF, Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HHF, Hospitalisation for Heart Failure; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; MI, Myocardial Infarction; SDOH, Social Determinants of Health; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; T2D, Type 2 Diabetes; TZD, Thiazolidinedione.

* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HHF and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Fig. 3 Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes

ADA/EASD Consensus 2023: Lựa chọn thuốc theo mục tiêu điều trị

Liệu pháp hành vi; Hỗ trợ và giáo dục tự quản lý ĐTĐ (DSMES); Đánh giá điều kiện kinh tế xã hội CSSK (SDOH)

Giảm nguy cơ ở NB nguy cơ cao, kiểm soát toàn diện đa yếu tố nguy cơ tim mạch

+ ASCVD
Bệnh lý cụ thể

+ Nguy cơ cao
≥55t kèm >2 yếu tố nguy cơ

GLP-1RA hoặc SGLT2i đã được chứng minh lợi ích

HbA1c vẫn cao

Phối hợp GLP-1RA + SGLT2i hoặc thêm TZD

+ Suy tim
Hiện tại hoặc tiền sử HFrEF hay HFpEF

+ Suy tim
SGLT2i với lợi ích đã được chứng minh

+ CKD
eGFR<60ml/p hoặc ACR>30mg/g

+ CKD
Ưu tiên SGLT2i với lợi ích đã được chứng minh với eGFR>20 ml/p, dùng cho tới khi lọc máu hay thay thế thận GLP-1RA nếu không dung nạp SGLT2i

Điều chỉnh theo nguy cơ tim mạch hoặc nhu cầu hạ glucose

Kiểm soát glucose máu và cân nặng lý tưởng

Kiểm soát glucose máu theo hiệu lực hay phối hợp để đạt mục tiêu và tránh hạ glucose

Hiệu lực rất cao: GLP-1, Insulin, FRC, Combine OHAs

Hiệu lực cao: GLP-1, Metformin, SGLT2i, SU, TZD

Hiệu lực trung bình: DPP4i

Kiểm soát và duy trì cân nặng lý tưởng

Dinh dưỡng, vận động

Chương trình kiểm soát cân nặng

Thuốc giảm cân

Phẫu thuật giảm cân

Chọn thuốc điều trị ĐTĐ có hiệu lực giảm cân

Hiệu lực rất cao: Semaglutide, Tirzepatide

Hiệu lực cao: Dulaglutide, Liraglutide

Hiệu lực trung bình: GLP-1RA, SGLT2i

Trung tính: DPP4i, Metformin

Điều chỉnh theo mục tiêu HbA1c

American Diabetes Association

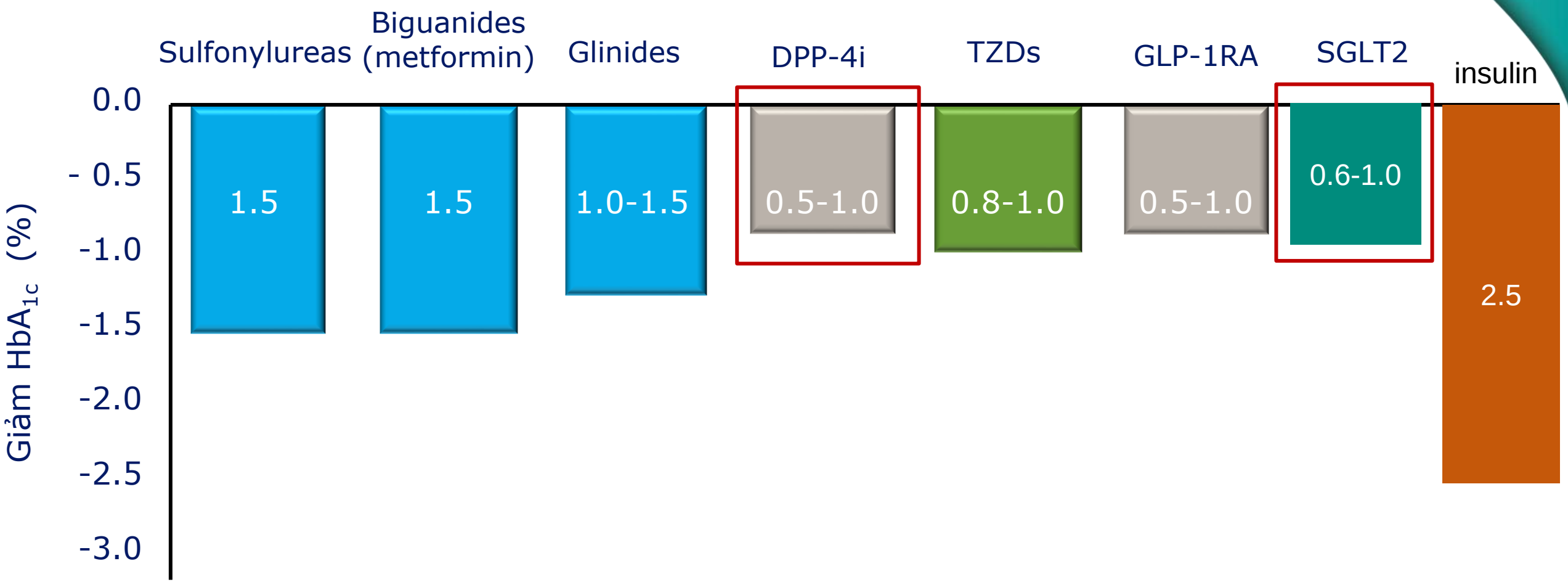
Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB

Diabetes Care 2022; https://doi.org/10.2337/dci22-0034. *Diabetologia* 2022; https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2.

Copyright ADA/EASD 2022

EASD European Association for the Study of Diabetes

HIỆU QUẢ GIẢM HbA1c CỦA CÁC NHÓM THUỐC



Nathan DM. N Engl J Med. 2007;356:437-40 and Nathan et al. Diabetes Care. 2009;32:193-203
J Clin Med Res. 2017 Jun; 9(6): 499–507.

Company Logo

Phối hợp SGLT2i & DPP4i: giải quyết 5/8 cơ chế bệnh sinh ĐTĐ típ 2 thông qua 3 con đường: tăng sản xuất insulin, giảm sản xuất đường và đào thải đường qua nước tiểu

SGLT2 inhibitors

Ức chế tái hấp thu glucose, đào thải đường qua nước tiểu

DPP-4 inhibitors

Phục hồi đáp ứng GLP-1

Cải thiện tiết insulin (tế bào β) và giảm tiết glucagon (tế bào α)

Metformin

Giảm tân tạo đường

Tăng hấp thu glucose

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GI, gastrointestinal; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2

1. DeFronzo RA. *Diabetes* 2009;58:773–795; 2. Tahrani AA, et al. *Lancet* 2011;378:182–197

2. LỢI ÍCH KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT CỦA VIÊN PHỐI HỢP EMPAGLIFLOZIN/ LINAGLIPTIN

Sử dụng phối hợp Empagliflozin/ Linagliptin– Dựa vào đường huyết

(a)

Sử dụng Viên phối hợp liều cố định SGLT2i/ DDP4i
Dựa trên mức Đường huyết

Quản lý Đái tháo đường típ 2

Khởi trị với lựa chọn
Điều chỉnh lối sống

1. Bệnh nhân mới chẩn đoán	Bệnh nhân không dung nạp/ chống chỉ định với Metformin & HbA1c >8%
2. Bệnh nhân mới chẩn đoán (điều trị với Metformin)	Phối hợp với Metformin trên bệnh nhân có mức HbA1c ban đầu cao (>9%)
3. Bệnh nhân không kiểm soát được với đơn trị liệu Metformin	Trên bệnh nhân chưa đạt được mục tiêu với Metformin có mức HbA1c>8.5%

Sử dụng phối hợp Empagliflozin/ Linagliptin– Dựa vào đường huyết

Diabetes Ther (2022) 13:1097–1114

1. Bệnh nhân mới chẩn đoán	Bệnh nhân không dung nạp/ chống chỉ định với Metformin & có HbA1c >8%
2. Bệnh nhân mới chẩn đoán (điều trị với Metformin)	Phối hợp với Metformin trên bệnh nhân có mức HbA1c ban đầu cao (>9%)
3. Bệnh nhân không kiểm soát được với đơn trị liệu Metformin	Trên bệnh nhân chưa đạt được mục tiêu với Metformin có mức HbA1c>8.5%

(b)

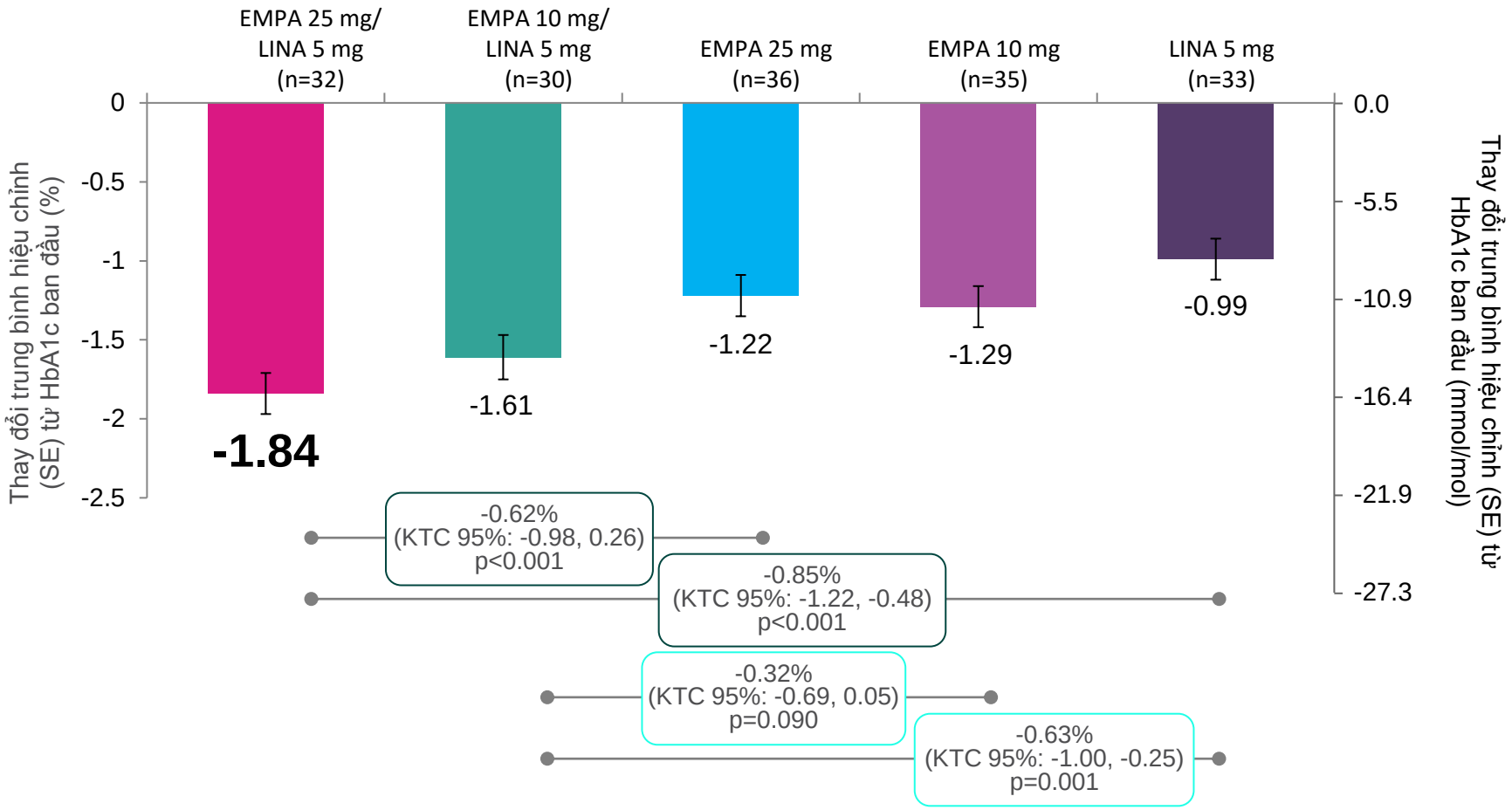
Sử dụng Viên phối hợp liều cố định SGLT2i/ DDP4i
Dựa trên lựa chọn điều trị kiểm soát đường huyết

Quản lý Đái tháo đường típ 2

Không kiểm soát với Metformin+ lựa chọn 2

Insulin± các lựa chọn điều trị khác

Phối hợp Empagliflozin/Linagliptin giúp giảm 1.8% HbA1c ở Tuần 24 trên bệnh nhân có HbA1c ban đầu ≥8.5%*

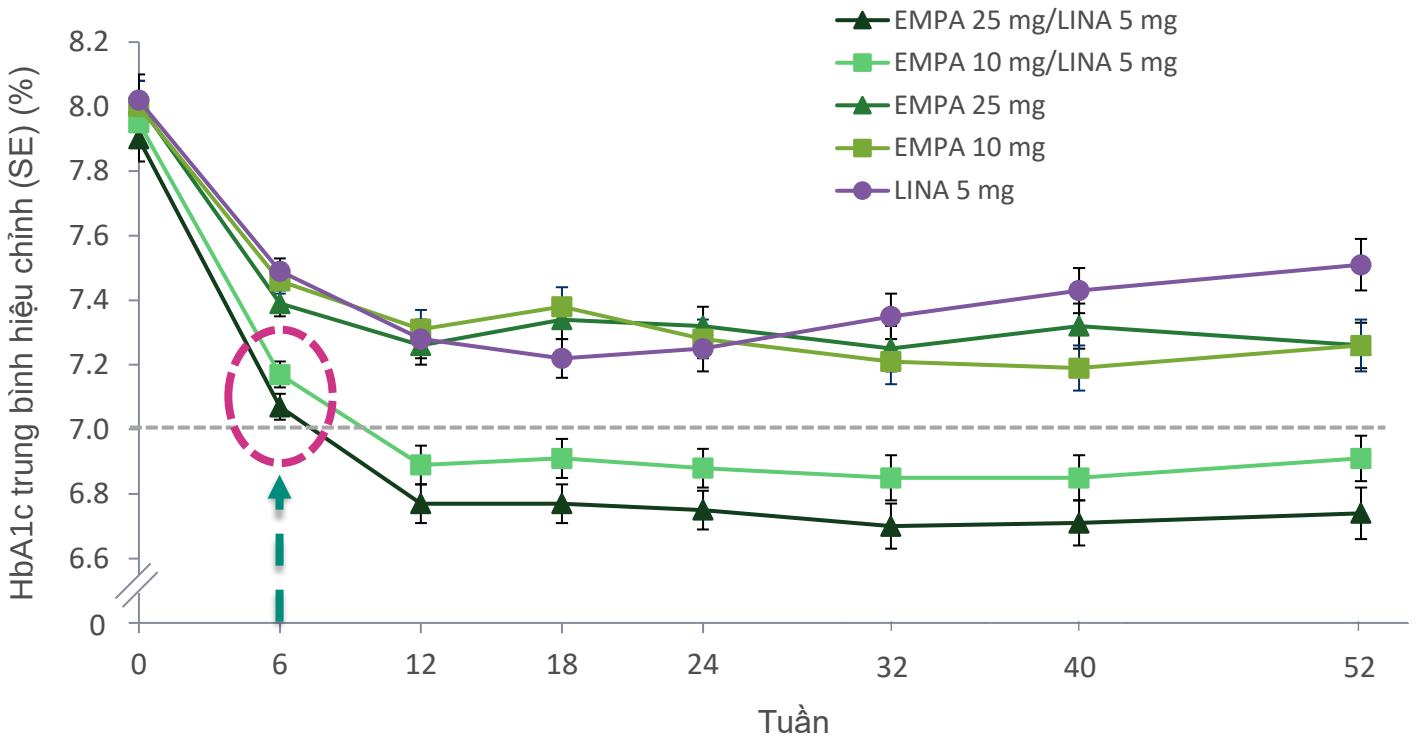


HbA1c ban đầu trung bình (% [mmol/mol])				
9.06 [76]	9.13 [76]	9.17 [77]	9.29 [78]	9.26 [78]

1275.1 dùng metformin nền

*69 mmol/mol. Phân tích hiệp phương sai trong bộ phân tích trọn (LOCF)
KTC, khoảng tin cậy; EMPA, empagliflozin; HbA1c, glycosylated haemoglobin - haemoglobin glycosylate hóa ; LINA, linagliptin; LOCF, last observation carried forward - giá trị quan sát cuối; SE, standard error - sai số chuẩn
DeFronzo RA *et al. Diabetes Care* 2015;38:384

Empagliflozin/Linagliptin giúp đạt mục tiêu ĐH SỚM

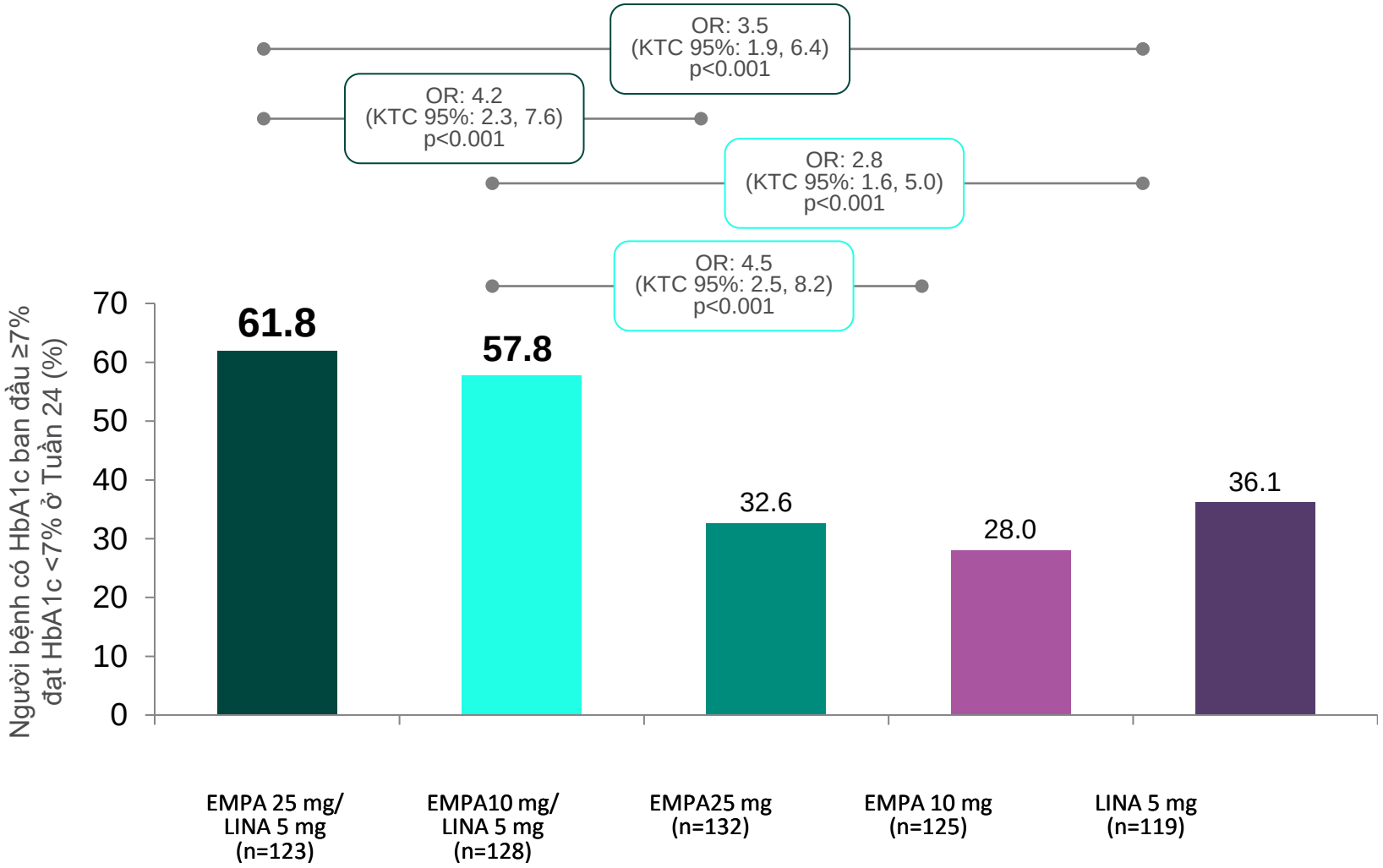


	Bệnh nhân được phân tích, n							
EMPA 25 mg/LINA 5 mg	133	132	131	128	123	121	120	116
EMPA 10 mg/LINA 5 mg	135	135	134	131	127	125	120	117
EMPA 25 mg	139	138	136	132	128	122	116	111
EMPA 10 mg	137	137	128	128	126	122	118	112
LINA 5 mg	128	128	124	123	117	111	96	90

1275.1 dùng metformin nền

MMRM phân tích sử dụng những ca quan sát
EMPA, empagliflozin; HbA1c, glycosylated haemoglobin - haemoglobin glycosylate hóa ; LINA, linagliptin; MMRM, mô hình hỗn hợp các lần đo lặp lại (mixed model repeated measures; SE, standard error - sai số chuẩn
DeFronzo RA *et al. Diabetes Care* 2015;38:384

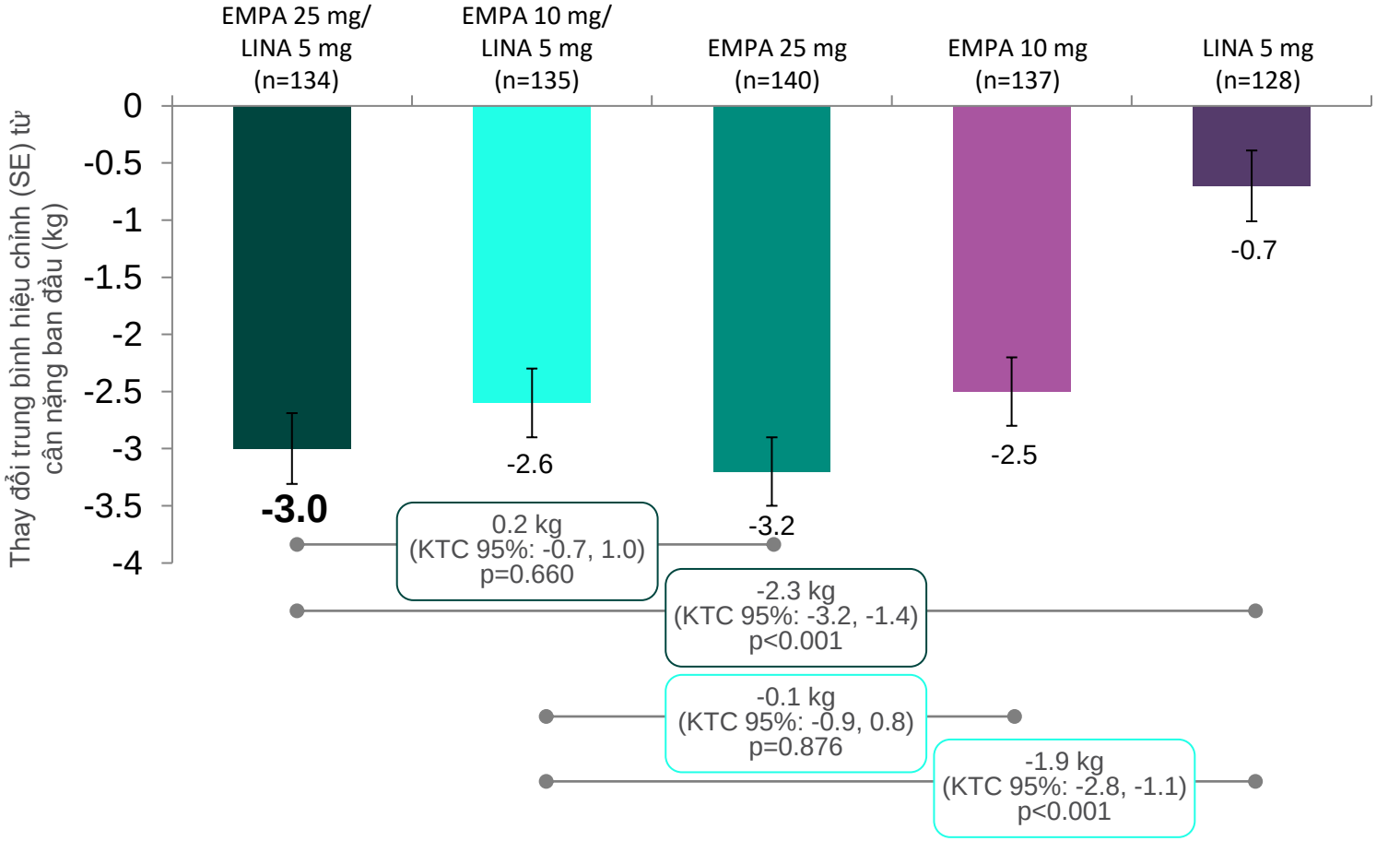
Đến 62% người bệnh có HbA1c ban đầu ≥7% đạt HbA1c <7% ở Tuần 24



1275.1 dùng metformin nền

Hồi quy Logistic
EMPA, empagliflozin; HbA1c, glycosylated haemoglobin - haemoglobin glycosylate hóa ; LINA, linagliptin
DeFronzo RA *et al. Diabetes Care* 2015;38:384

Empagliflozin/Linagliptin giúp thay đổi tích cực cân nặng sv. ban đầu (kg) ở Tuần 24



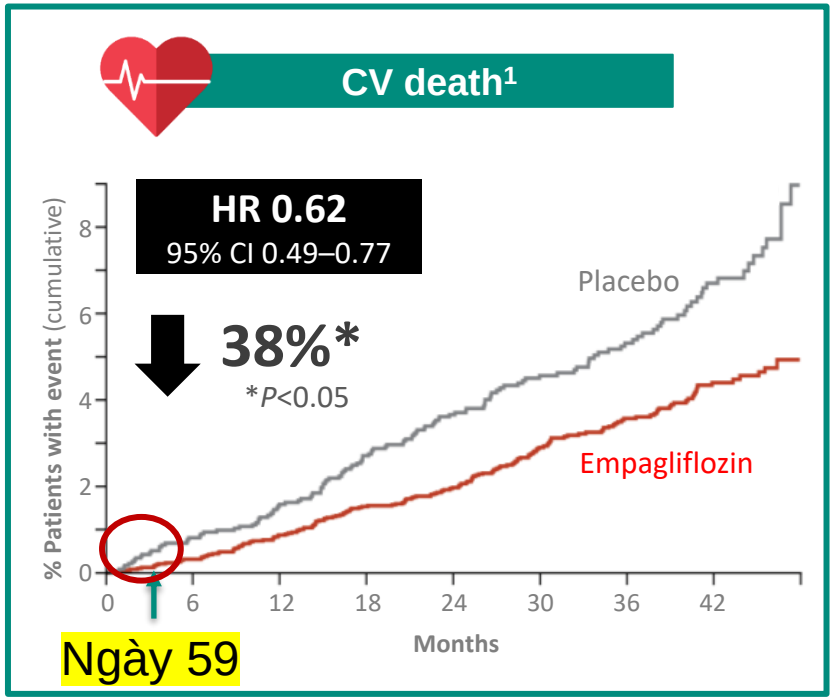
Cân nặng ban đầu trung bình (kg)				
85.5	86.6	87.7	86.1	85.0

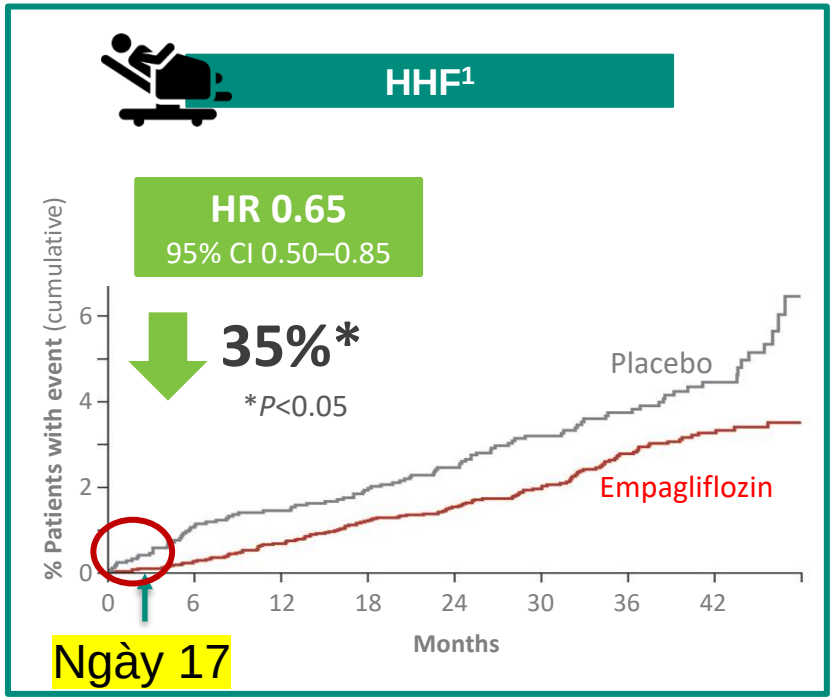
1275.1 dùng metformin nền

ANCOVA trong bộ phân tích trọn (LOCF)
KTC, khoảng tin cậy; EMPA, empagliflozin; LINA, linagliptin; LOCF, last observation carried forward - giá trị quan sát cuối; SE, standard error - sai số chuẩn
DeFronzo RA *et al. Diabetes Care* 2015;38:384

3. NHỮNG LỢI ÍCH VƯỢT NGOÀI HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT KHI PHỐI HỢP EMPAGLIFLOZIN VÀ LINAGLIPTIN

Empagliflozin - thuốc ức chế SGLT-2[1,3,4,5] cho thấy lợi ích trên tim mạch – thận - Bước tiến đột phá trong điều trị ĐTĐ típ 2





3P-MACE[1]
14%*
*P<0.05

Death by any cause[1]
32%*
*P<0.05

Nephropathy*[2]
39%*
*P<0.05

Renal composite†[2]
46%*
*P<0.05

*New or worsening nephropathy, a composite of: progression to macroalbuminuria, doubling of serum creatinine, initiation of RRT, or renal death †≥40% decline in eGFR, RRT, or renal death

3P-MACE, 3-point major adverse CV event; CV, cardiovascular; CVOT, CV outcomes trial; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HHF, hospitalisation for heart failure; RRT, renal replacement therapy; T2D, type 2 diabetes. 1. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28. 2. Wanner et al. N Engl J Med 2016;375:323–4. 3. Neal B et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-657. 4. Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2019;380:347-357. 5. Cannon CP. *ADA* 2020; oral presentation.

SGLT2i/DPP4i FDC – Dựa vào đường huyết

(a)

Sử dụng Viên phối hợp liều cố định SGLT2i/ DDP4i
Dựa trên mức Đường huyết

Quản lý Đái tháo đường típ 2

Khởi trị với lựa chọn
Điều chỉnh lối sống

1. Bệnh nhân mới chẩn đoán	Bệnh nhân không dung nạp/ chống chỉ định với Metformin & HbA1c >8%
2. Bệnh nhân mới chẩn đoán (điều trị với Metformin)	Phối hợp với Metformin trên bệnh nhân có mức HbA1c ban đầu cao (>9%)
3. Bệnh nhân không kiểm soát được với đơn trị liệu Metformin	Trên bệnh nhân chưa đạt được mục tiêu với Metformin có mức HbA1c>8.5%

Tóm tắt kết quả CVOTs của SGLT2i: Empagliflozin chứng minh giảm tử vong tim mạch

	EMPA REG OUTCOME[1] (Empagliflozin)	CANVAS Program[2] (Canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58[3] (Dapagliflozin)	VERTIS CV[4] (Ertugliflozin)
MACE	**HR 0.86** (95% CI 0.74, 0.99) *p*=0.04	**HR 0.86** (95% CI 0.75, 0.97) *p*=0.02*	**HR 0.93** (95% CI 0.84, 1.03) *p*=0.17	**HR 0.97** (95% CI, 0.85, 1.11)
CV Death	**HR 0.62** (95% CI 0.49, 0.77) *p*<0.001†	**HR 0.87** (95% CI 0.72, 1.06)‡	**HR 0.98** (95% CI 0.82, 1.17)‡	**HR 0.92** (95% CI, 0.77–1.11) p=0.39
HHF	**HR 0.65** (95% CI 0.50, 0.85) *p*=0.002†	**HR 0.67** (95% CI 0.52, 0.87)‡	**HR 0.73** (95% CI 0.61, 0.88)‡	**HR 0.70** (95% CI, 0.54, 0.90) p = 0.006†
Kidney outcomes§	**HR 0.61** (95% CI 0.53, 0.70) *p*<0.001†	**HR 0.60** (95% CI 0.47, 0.77)‡	**HR 0.53** (95% CI 0.43, 0.66) *p*<0.0001†	**HR 0.81** (95% CI, 0.63, 1.04) p=0.08†

Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

p-values are for superiority. *Testing for superiority for 3P-MACE was part of the statistical analysis plan but was not part of the hierarchical testing strategy; p-value for superiority in VERTIS-CV was not tested. †Nominal p-value; ‡Exploratory outcome, no p-value is reported; §EMPA-REG OUTCOME: progression to macroalbuminuria (UACR >300 mg/g), doubling of serum creatinine (accompanied by eGFR [MDRD] ≤45 ml/min/1.73 m2), initiation of RRT or death from kidney disease; CANVAS Program: Sustained ≥40% reduction in eGFR, RRT or renal death; DECLARE-TIMI 58: Sustained ≥40% reduction in eGFR to <60 ml/min/1.73 m2, ESKD, or renal death

; §EMPA-REG OUTCOME: progression to macroalbuminuria (UACR >300 mg/g), doubling of serum creatinine (accompanied by eGFR [MDRD] ≤45 ml/min/1.73 m2), initiation of RRT or death from kidney disease; CANVAS Program: Sustained ≥40% reduction in eGFR, RRT or renal death; DECLARE-TIMI 58: Sustained ≥40% reduction in eGFR to <60 ml/min/1.73 m2, ESKD, or renal death

Adapted from Oral Presentation during ADA Virtual 80th Scientific Sessions, June 16,2020 (VERTIS-CV Trial)

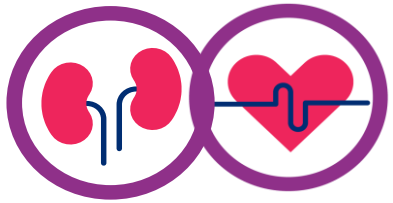
SGLT2, sodium–glucose transporter 2; CV, cardiovascular; CVOT, CV Outcomes Trial, MACE, major adverse cardiovascular events; HHF, heart failure hispitalisation.

1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128. 2. Neal B et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-657. 3. Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
4. VERTIS CV Trial, Presented during ADA Virtual 80th Scientific Sessions, June 16 2020

Tóm tắt kết quả nghiên cứu EMPA-KIDNEY

Phổ rộng bệnh nhân CKD:

- eGFR ≥20 ml/min/1.73 m^2
- +/- UACR
- +/- T2D



28%
RRR
***P*<0.001**

NNT=28*

14%
RRR
***P*=0.003**

Empagliflozin **giảm 28% nguy cơ tiến triển bệnh thận hoặc tử vong do tim mạch trên phổ rộng bệnh nhân bệnh thận mạn** (thường gặp trên lâm sàng nhưng chưa được đánh giá trong các thử nghiệm trước đây)

Hiệu quả điều trị **nhất quán** trên **phổ rộng** bệnh nhân bệnh thận mạn bất kể:

- **Nguyên nhân** bệnh thận mạn ban đầu
- Mức **eGFR**
- Có hoặc không kèm **ĐTĐ**

EMPA-KIDNEY là NC **đầu tiên của SGLT2i** đã chứng minh empagliflozin **giảm 14% nguy cơ nhập viện do mọi nguyên nhân** (lần đầu và tái nhập viện) trên **phổ rộng** bệnh nhân bệnh thận mạn.

EMPA-KIDNEY

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2204233*

Empagliflozin is not indicated for the treatment of Chronic Kidney Disease currently.

Trong các SGLT2i, Empagliflozin được duyệt cho chỉ định giảm tử vong tim mạch ở BN ĐTĐ kèm bệnh tim mạch

Chỉ định:

Empagliflozin FDA APPROVED	FDA NEWS RELEASE FDA approves Empagliflozin to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes and cardiovascular disease
Empagliflozin VN APPROVED	Giảm tử vong tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có bệnh tim mạch

1. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes
2. Thông tin kê toa Empagliflozin tại VN

Chỉ định của Empagliflozin tại Việt Nam

	ĐTĐ típ 2	Suy tim (bất kể EF)
Chỉ định	**Kiểm soát đường huyết**	**Giảm nguy cơ tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim** ở bệnh nhân trưởng thành suy tim
	Giảm nguy cơ tử vong tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành đái tháo đường típ 2 và có sẵn bệnh lý tim mạch	
Liều dùng	**Không cần chỉnh liều:** Ở bệnh nhân với **eGFR ≥30 ml/phút/1.73m²**	**Không cần chỉnh liều:** Ở bệnh nhân với **eGFR ≥20 ml/phút/1.73m²**
	• Liều khởi đầu: empagliflozin là 10 mg 1 lần/ngày • Có thể tăng liều lên 25 mg 1 lần/ngày nếu cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn	10 mg 1 lần/ngày

Chống chỉ định empagliflozin trên bệnh nhân phải lọc thận

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc empagliflozin tại Việt Nam, 05/2023

CARMELINA® và CAROLINA® thực hiện >13,000 bệnh nhân, cùng với nhau khẳng định tính an toàn lâu dài trên tim mạch của linagliptin

CARMELINA®[1]

N=6979

Bệnh nhân có **bệnh tim mạch và/hoặc bệnh thận đã thiết lập**

HbA_{1c} 6.5–10%

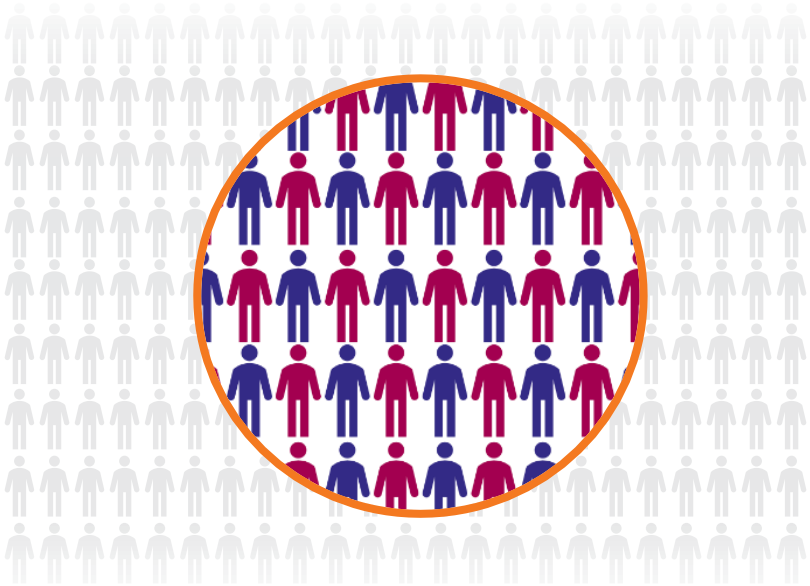
CAROLINA®[2]

N=6041

Bệnh nhân **ĐTĐ týp 2 giai đoạn sớm với nguy cơ tim mạch tăng**

HbA_{1c} 6.5–8.5%

Một chương trình nghiên cứu kết cục tim mạch (CVOT) mạnh mẽ thiết lập đặc tính an toàn lâu dài của Trajenta®



Với một phổ rộng các bệnh nhân

1. Rosenstock J *et al. JAMA* 2019;321:69; 2. Marx N *et al. Diab Vasc Dis Res* 2015;12:164

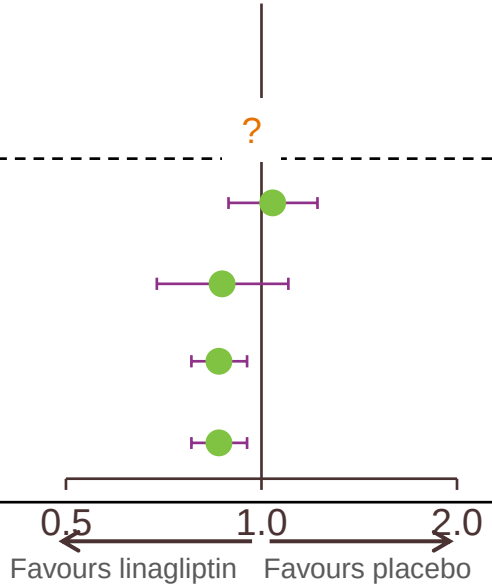
CARMELINA® – CVOT đánh giá tính an toàn trên tim mạch – thận của linagliptin

	SAVOR-TIMI 53[1] (saxagliptin) N=16,492	EXAMINE[2] (alogliptin) N=5380	TECOS[3] (sitagliptin) N=14,671	CARMELINA®[4] (linagliptin) N=6980
Primary endpoint	3P-MACE	3P-MACE	4P-MACE	3P-MACE
Secondary endpoints*	5P-MACE	4P-MACE	3P-MACE	Composite kidney endpoint

1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317; 2. White WB et al. N Engl J Med 2013;369:1327; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232; 4. Rosenstock J et al. Cardiovasc Diabetol 2018;17:39

CARMELINA® khẳng định tính an toàn trên thận dài hạn của Linagliptin

	HR (95% CI)	HR (95% CI)	*p*-value
Prespecified adjudicated kidney composite outcome			
Other DPP-4 CVOTs[1-3]	Not studied	?	
ESKD, renal death or ≥40% eGFR decrease[4]	1.04 (0.89, 1.22)		0.6164
ESKD or renal death	0.87 (0.69, 1.10)		0.2371
Prespecified microvascular composite outcome†	0.86 (0.78, 0.95)		0.0032
Albuminuria progression	0.86 (0.78, 0.95)		0.0034



CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; VEGF, vascular endothelial growth factor

†ESKD, renal death, ≥50% decrease in eGFR, albuminuria progression, use of retinal photocoagulation or intravitreal injections of an anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy, or vitreous haemorrhage or diabetes-related-blindness

1. Scirica BM *et al. N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. White WB *et al. N Engl J Med* 2013;369:1327; 3. Green JB *et al. N Engl J Med* 2015;373:232; 4. Rosenstock *J et al. JAMA* 2018; doi: 10.1001/jama.2018.18269

Linagliptin có chứng cứ lâm sàng trên phổ rộng BN

Increasing comorbidities and disease burden

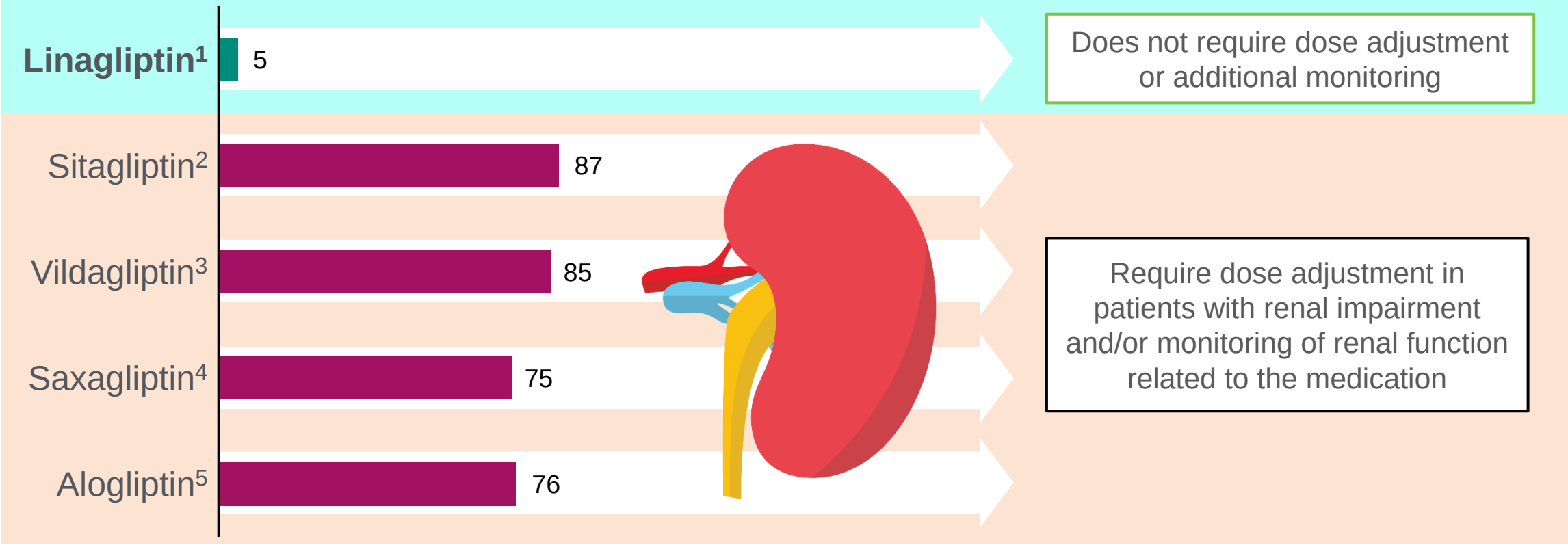
	Monotherapy	+ MET	+ MET + SU	MRF	CVD	HHF	CKD
Saxagliptin[1,2]	✓	✓	✓*	Proven safety	Proven safety	Safety signal	Limited evidence
Alogliptin[3,4]	✓	✓	✓†	No CVOT data§	Proven safety	Uncertain‡	Limited evidence
Sitagliptin[5–7]	✓	✓	✓	No CVOT data§	Proven safety	Proven safety	Limited evidence
Linagliptin[8,10-11]	✓	✓	✓	Proven safety	Proven safety	Proven safety	Proven CV/Renal safety up to severe RI
Vildagliptin[9]	✓	✓	✓*	No CVOT data§	No CVOT data§	No CVOTdata§	No CVOT data§

*Not studied in combination with metformin and thiazolidinedione(s); †Not studied in combination with metformin and sulphonylurea(s); ‡Numerical, non-significant increase in hospitalisation for heart failure; §No CVOT has been conducted CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

1. Scirica B *et al. N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. AstraZeneca. Onglyza® (saxagliptin) summary of product characteristics. 2017; 3. White W *et al. N Engl J Med* 2013;369:1327; 4. Takeda. Vipidia® (alogliptin) summary of product characteristics. 2015; 5. Green J *et al. N Engl J Med* 2015;373:232; 6. Engel SE *et al. Diabetes Obes Metab* 2017;19:1587; 7. Merck. Januvia® (sitagliptin) summary of product characteristics. 2016; 8. Rosenstock J *et al. JAMA* 2018; doi: 10.1001/jama.2018.18269 ; 9. Novartis. Galvus® (vildagliptin) summary of product characteristics. 2016 10. Trajenta Local Product Insert, 18 August 2017; 11. Rosenstock J.et al.JAMA 2019.doi:10.1001/jama.2019.13772

Với cơ chế đào thải độc đáo, linagliptin là DPP4i hiện có mà không cần điều chỉnh liều cho bất kỳ giai đoạn suy thận nào

Proportion of renal excretion, %*



*Including metabolites and unchanged drug; excretion after single-dose administration of C14-labelled drug. DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

1. Boehringer Ingelheim and Eli Lilly. Trajenta® (linagliptin) summary of product characteristics. 2017; 2. Merck. Januvia® (sitagliptin) Prescribing Information. 2017;
3. Novartis. Galvus® (vildagliptin) summary of product characteristics. 2017; 4. AstraZeneca. Onglyza® (saxagliptin) summary of product characteristics. 2016;
5. Takeda. Nesina® (alogliptin) Prescribing Information. 2016

Viên phối hợp Empagliflozin/ Linagliptin có thể được lựa chọn điều trị cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình*

	Bình thường	Nhẹ	Trung bình		Nặng
eGFR	≥90 ml/min/1.73m²	<90 to 60 ml/min/1.73m²	<60 to 45 ml/min/1.73m²	<45 to 30 ml/min/1.73m²	<30 ml/min/1.73m²
Empagliflozin/ Linagliptin	✓	✓	✓	✓	✗

*Thông tin kê toa sản phẩm Glyxambi

Hồ sơ an toàn của viên phối hợp Empagliflozin&Linagliptin

Viên phối hợp empagliflozin/linagliptin có dữ liệu an toàn tương tự của từng thuốc thành phần empagliflozin và linagliptin (*)

Viên phối hợp empagliflozin/linagliptin khi điều trị khởi đầu hoặc thêm vào với metformin, an toàn và được dung nạp tốt với nguy cơ hạ đường huyết thấp

Kết quả an toàn của Viên phối hợp empagliflozin/linagliptin phù hợp với thông tin an toàn đã biết của từng thành phần, với không thông tin an toàn mới nào được xác định

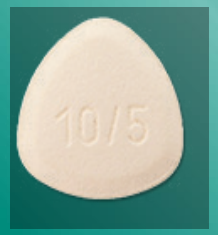
(*)Chưa có các nghiên cứu lâm sàng đưa ra bằng chứng kết luận về ảnh hưởng của Viên phối hợp empagliflozin/linagliptin đến tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch

Viên phối hợp Empagliflozin/Linagliptin ĐƠN GIẢN hơn cho bệnh nhân với viên thuốc nhỏ, liều dùng 1 lần/ngày†‡

8 mm

10/5 mg

10 mg empagliflozin
5 mg linagliptin



25/5 mg

25 mg empagliflozin
5 mg linagliptin

Kích thước viên thuốc không đổi.

- **Dùng bất kỳ thời điểm nào trong ngày**
- **Dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn**
- **Dễ dàng bảo quản và sử dụng**

Ở các bệnh nhân dung nạp với Empagliflozin/Linaglitpin 10/5 mg, liều có thể tăng để gia tăng kiểm soát đường huyết[1]

Thông tin kê toa tại Việt Nam, Tài liệu đăng kí thuốc

Tóm tắt: Phối hợp empagliflozin-linagliptin

Giải quyết nhiều nhu cầu trong điều trị ĐTĐ típ 2:

Kiểm soát đường huyết tốt

Sử dụng đường uống
Cải thiện tính tuân trị

Phối hợp thuốc
Giải quyết nhiều cơ chế sinh lý bệnh ĐTĐ típ 2

Nguy cơ hạ đường huyết thấp & không tăng (hoặc giảm cân)

Lợi ích tim mạch-thận
Lợi ích tim mạch-thận của SGLT2i & an toàn tim mạch của DPP4i

Kết luận (1/2)

Giảm đường huyết → Giảm đáng kể biến cố mạch máu nhỏ, và có thể giảm biến cố mạch máu lớn, nếu can thiệp tích cực sớm và thời gian đủ dài

Từ 2018: Bên cạnh kiểm soát HbA1c, ngăn ngừa biến cố tim mạch – thận là mục tiêu điều trị quan trọng nhất đối với bệnh nhân đái tháo đường

Empagliflozin: Kiểm soát ĐH và các thông số chuyển hóa, cải thiện kết cục tim mạch – thận, giảm tử vong tim mạch (EMPA-REG OUTCOME)

Kết luận (2/2)

Phối hợp empagliflozin/linagliptin: cơ chế bổ sung, hiệp đồng tác dụng => hiệu quả KSĐH mạnh mẽ, BN đạt và duy trì mục tiêu điều trị sớm hơn

Lợi ích trên TM – thận của empagliflozin/linagliptin từ 3 CVOTs cho phép bệnh nhân được bảo vệ toàn diện tim mạch – thận – chuyển hóa

1. Davies MJ et al. Diabetologia 2018;61:2461–2498; 2. Cosentino F et al. Eur Heart J 2020;41:255; 3. Diabetes Management Algorithm, Endocr Pract. 2020;26 (No. 1) 107-139; 4. Jardiance® (empagliflozin) Malaysia PI, 2018; 5. Trajenta® (linagliptin) Malaysia PI, 2017; 6. Del Prato S *et al. Diabetes Obes Metab* 2011;13:258; 7. Barnett AH *et al. Diabetes Obes Metab* 2012;14:1145; 8. Roden M *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208; 9. Zinman B *et.al.* N Engl J Med 2015; 373:2117-2128; 10. Rosenstock J *et al.* Cardiovasc Diabetol 2018;17:39.

CHÂN THÀNH CẢM ƠN