

# PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM DÙNG THUỐC CỦA NHÓM THUỐC ỨNG CHẾ THỤ THỂ SGLT2 Ở BỆNH NHÂN RẤT CAO TUỔI ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN TIM HÀ NỘI

Hoàng Văn, Nguyễn Thị Việt Nga và Trần Thanh Hoa✉

Bệnh viện Tim Hà Nội

Nhằm đánh giá đặc điểm dùng thuốc của nhóm thuốc ức chế thụ thể SGLT2 trên bệnh nhân rất cao tuổi điều trị ngoại trú. Nghiên cứu hồi cứu, quan sát phân tích ở 309 bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên điều trị ngoại trú từ tháng 5/2023 đến tháng 10/2024, tại khoa khám bệnh – Bệnh viện Tim Hà Nội, tuổi trung bình là  $88,05 \pm 3,09$  (85 - 99), nữ chiếm 57,6%; bắt đầu với Empagliflozin 12,5mg + Empagliflozin 10mg (45,7%), Dapagliflozin 10mg (37,2%), Dapagliflozin 5mg (13,6%), Empagliflozin 25mg (1,9%) và Empagliflozin 5mg (1,6%); cân nặng giảm  $4,39 \pm 3,86$ kg; thời gian sử dụng SGLT2i trung bình là  $7,77 \pm 4,39$  tháng; tỉ lệ ngừng thuốc chung chiếm 35,6%; có 11,7% ngưng thuốc cho thấy nguyên nhân liên quan đến thuốc; bao gồm nhiễm trùng tiết niệu (25%), tổn thương thận cấp (30,6%), hạ huyết áp (8,3%), tụt cân (2,8%), viêm phổi (2,7%) và tử vong tim mạch (30,6%); tác dụng phụ chưa cần ngưng thuốc chiếm 13,9%. Như vậy, mặc dù có tỉ lệ phải ngưng thuốc nhưng thời gian sử dụng SGLT2i kéo dài ở bệnh nhân rất cao tuổi.

**Từ khóa:** Bệnh nhân rất cao tuổi, nhóm thuốc ức chế thụ thể SGLT2, an toàn.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường typ 2 (ĐTĐ2) gia tăng theo tuổi với khoảng 18% người > 65 tuổi mắc bệnh đái tháo đường. Điều trị ĐTĐ2 ở người bệnh cao tuổi là một thách thức bởi dễ gặp các tác dụng không mong muốn do tuổi cao, tỷ lệ cao người bệnh đã mắc biến chứng mạch máu lớn/ mạch máu nhỏ, nguy cơ hạ đường huyết, nhiều bệnh lý mắc kèm và thiếu sự hỗ trợ / chăm sóc đầy đủ từ người thân và cộng đồng, suy giảm nhận thức... Đây cũng chính là những yếu tố nguy cơ gia tăng hội chứng lão hóa ở người cao tuổi, giống như tăng băng chìm với bề nổi là ĐTĐ2.<sup>1</sup> Suy tim là một trong các bệnh lý đồng mắc trên đối tượng người cao tuổi. Suy tim (ST) là nguyên nhân hàng đầu gây

tử vong tim mạch và là hậu quả của cuối cùng của các bệnh tim mạch khác.

Thuốc ức chế đồng vận natri - glucose 2 (SGLT2i) là nhóm thuốc mới đường uống được phê duyệt chỉ định điều trị kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân trưởng thành ĐTĐ2, giảm nguy cơ tử vong tim mạch ở người mắc ĐTĐ2 và có sẵn bệnh lý tim mạch. Đồng thời từ kết quả của các nghiên cứu nòng cốt EMPEROR-Reduced, DAPA-HF, EMPEROR-Preserved và DELIVER, 2 hoạt chất Empagliflozin hoặc Dapagliflozin được khuyến cáo mạnh mẽ cho bệnh nhân ST phân suất tống máu giảm, suy tim phân suất tống máu giảm nhẹ, suy tim phân suất tống máu bảo tồn để giảm nguy cơ nhập viện do suy tim và tử vong tim mạch. Hiện tại, Bộ Y tế Việt Nam phê duyệt cho 2 hoạt chất Empagliflozin hoặc Dapagliflozin được cấp phép sử dụng cho các chỉ định điều trị ĐTĐ2, sau đó là suy tim bất kể phân suất tống máu

Tác giả liên hệ: Trần Thanh Hoa

Bệnh viện Tim Hà Nội

Email: tranthanhhoa@timhanoi.vn

Ngày nhận: 16/06/2025

Ngày được chấp nhận: 27/07/2025

vào năm 2022. Thuốc có cách dùng đơn giản, uống 1 lần trong ngày, bất kì thời điểm nào, chưa thấy các vấn đề lớn về tương tác thuốc, ít nguy cơ hạ đường huyết.<sup>2-5</sup>

Trong một nghiên cứu cảnh giác được, hồi cứu, Goldman và cộng sự đã chỉ ra rằng ở những người lớn tuổi trên 75, SGLT2i có liên quan đến nguy cơ cắt cụt chi, hoại thư Fournier, nhiễm toan ceton, nhiễm trùng tiết niệu sinh dục, tiểu đêm, mất nước và gãy xương cao hơn. Tuy nhiên, những tín hiệu này cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân dưới 75 tuổi.<sup>6</sup> Trong một nhóm gồm 29.916 người lớn có độ tuổi trung bình là 72 được kê đơn SGLT2i, nó có liên quan đến tỷ lệ thấp hơn các biến cố tim mạch và hạ đường huyết, tuy nhiên, tỷ lệ toan ceton cao hơn so với chất ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP4i).<sup>7</sup>

Thông thường, “người cao tuổi” được định nghĩa Việt nam, người cao tuổi là  $\geq 60$  tuổi, còn Hoa Kỳ và các quốc gia châu Âu là  $\geq 65$  tuổi, trong khi những người từ 65 đến 74 tuổi được gọi là “người cao tuổi trẻ” và những người trên 75 tuổi là “người rất cao tuổi” hay là đối tượng người bệnh rất cao tuổi. Đối tượng này càng là đối tượng có nhiều thách thức cho quá trình điều trị.<sup>8</sup>

Do vậy, để đánh giá đặc điểm dung nạp, đặc điểm dùng thuốc của nhóm thuốc SGLT2i trên đối tượng bệnh nhân rất cao tuổi Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu:

***Phân tích đặc điểm dùng thuốc của nhóm thuốc ức chế thụ thể SGLT2 trên bệnh nhân rất cao tuổi điều trị ngoại trú tại Bệnh viện tim Hà Nội.***

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### ***Tiêu chuẩn chọn bệnh***

- Bệnh nhân điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Tim Hà Nội.

- Bệnh nhân có độ tuổi  $\geq 85$  bao gồm cả 2 giới nam và nữ.

- Bệnh nhân được sử dụng thuốc ức chế thụ thể SGLT2 cho chỉ định điều trị ĐTĐ2 hoặc suy tim.

- Theo hiệp hội tim mạch châu Âu, chẩn đoán suy tim dựa vào các triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể (dấu hiệu) của suy tim và giá trị EF trên siêu âm tim; Chẩn đoán ĐTĐ typ2 theo tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo ADA.<sup>9,10</sup>

#### ***Tiêu chuẩn loại trừ***

- Bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế thụ thể SGLT2 với thời gian ngắn ( $< 3$  tháng) mà không có nguyên nhân liên quan tới SGLT2i.

- Bệnh nhân không có xét nghiệm đầy đủ.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2. Phương pháp

#### ***Thiết kế nghiên cứu***

Nghiên cứu hồi cứu, quan sát phân tích.

#### ***Thời gian tiến hành nghiên cứu***

Từ tháng 5/2023 đến tháng 10/2024 tại khoa khám bệnh Bệnh viện Tim Hà Nội.

#### ***Phương pháp chọn mẫu***

Cỡ mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi là: **309** bệnh nhân.

#### ***Tiêu chí đánh giá:***

##### ***- Tiêu chí chính:***

+ Biến cố tác dụng phụ nặng cần ngừng thuốc: Nhiễm trùng tiết niệu, đợt cấp nhập viện được nghi do SGLT2i, tổn thương thận cấp, tụt áp, toan ceton, tổn thương gan cấp, hạ đường huyết, tụt cân, viêm phổi, tử vong.

##### ***- Tiêu chí phụ:***

+ Tác dụng phụ chưa phải dùng thuốc: Nhiễm trùng tiết niệu, đợt cấp nhập viện được nghi do SGLT2i, tổn thương thận cấp, tụt áp,

toan ceton, tổn thương gan cấp, hạ đường huyết, tụt cân, cô đặc máu, toan lactic, khám bất thường không rõ nguyên nhân.

+ Tình trạng giảm cân.

Trong đó định nghĩa biến cố ghi nhận trong nghiên cứu như sau:

+ **Tổn thương thận cấp** (acute kidney injury, **AKI**) là sự suy giảm nhanh chức năng thận trong vài ngày tới vài tuần, gây ra sự tích tụ các sản phẩm nitơ trong máu có hoặc không có giảm số lượng nước tiểu. Theo KDIGO, **AKI** được định nghĩa là tình trạng tăng đột ngột creatinin huyết thanh (serume creatinin, **SCr**) ít nhất 0,3 mg/dL (26,5  $\mu$ mol/L) trong vòng 48 giờ hoặc 50% so với **SCr** nền trong vòng 7 ngày, hoặc thể tích nước tiểu ít hơn 0,5 mL/kg/h trong vòng ít nhất 6 giờ.<sup>11</sup>

+ **Tổn thương gan cấp** là sự suy giảm chức năng gan, trong nghiên cứu chúng tôi lựa chọn giới hạn từ tăng GOT/GPT từ 3 lần trở lên tại thời điểm mô tả so với thời điểm ngay trước sử dụng thuốc.

+ **Hạ huyết áp**: có liên quan tới SGLT2i là khi HA < 90/60mmHg mà không có sự thay đổi

bất cứ thuốc nền có ảnh hưởng tới huyết áp và không có biến cố cấp tính ảnh hưởng tới huyết áp.

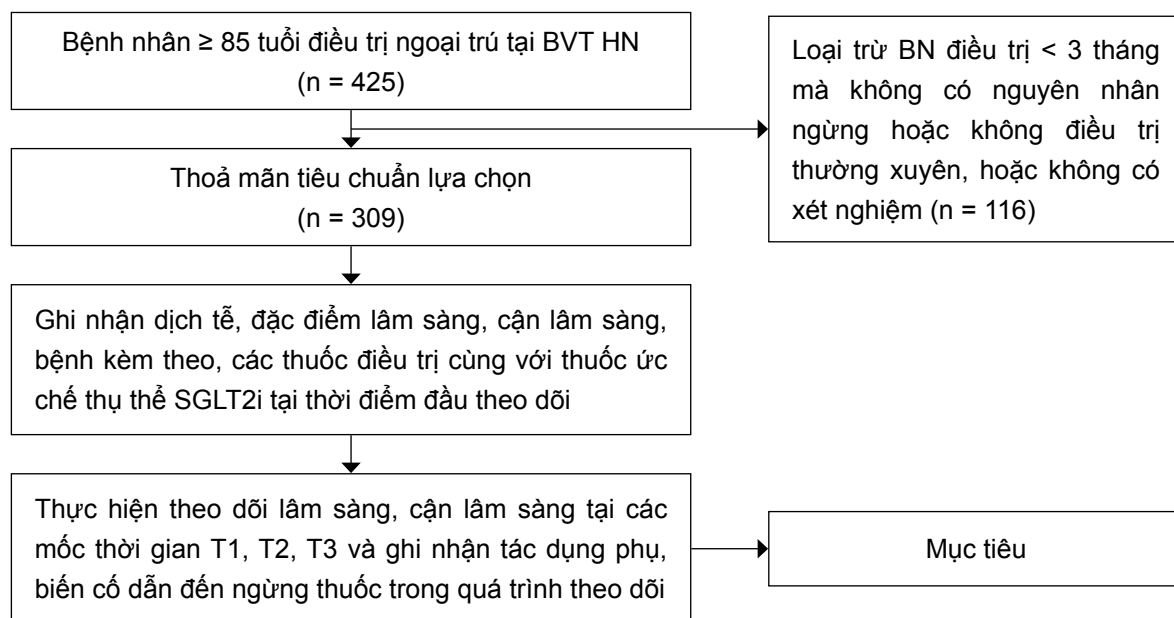
+ **Nhiễm trùng tiết niệu** trong nghiên cứu ghi nhận bệnh nhân có bằng chứng đồng thời của Nitrit niệu dương tính và bạch cầu niệu trên 100, bất kể có hay không có triệu chứng. Xét nghiệm làm tại một thời điểm bất kỳ trong thời gian theo dõi. Xét nghiệm lấy nước tiểu đảm bảo đúng quy trình lấy mẫu sạch.

+ **Hạ đường huyết**: tụt đường huyết là tình trạng xảy ra khi nồng độ đường trong máu quá thấp, dưới 3,9 mmol/l (< 70 mg/dl) dẫn tới cơ thể bị thiếu hụt glucose cho các hoạt động, gây nên các rối loạn cho cơ thể.

+ **Cô đặc máu**: ghi nhận trường hợp có hematocrit > 0,5.

#### Sơ đồ nghiên cứu:

Dữ liệu được thu nhận tại các mốc thời gian: T1: Thời điểm bắt đầu; T2: thời điểm ngưng thuốc hoặc kết thúc nghiên cứu. T3 là thời điểm ghi nhận tác dụng phụ nhưng chưa cần ngưng thuốc.



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

Bệnh nhân ngừng thuốc được ghi nhận trong nghiên cứu là nhóm bệnh nhân đang sử dụng SGLT2i thì ngừng thuốc (bao gồm nhóm bệnh nhân tử vong nên không tiếp tục điều trị) sau đó không dùng lại trong suốt thời gian theo dõi sau đó trong nghiên cứu. Đây là nghiên cứu hồi cứu, do vậy việc ngừng thuốc của bệnh nhân là được ghi nhận và hồi cứu lại theo hồ sơ và trao đổi với bác sĩ điều trị.

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 5/2023 đến tháng 10/2024, thời gian theo dõi và thu tuyển bệnh nhân chỉ từ tháng 5/2023 đến tháng 8/2024, thời gian theo dõi bệnh nhân trong 15 tháng. Với mỗi bệnh nhân sẽ theo dõi từ thời điểm dùng thuốc cho đến thời điểm có biến cố phải ngừng thuốc hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Bảng phân loại mức độ gầy dựa vào chỉ số BMI theo thang phân loại của Hiệp hội đái tháo đường các nước châu Á.<sup>12</sup>

**Bảng 1. Bảng phân loại mức độ gầy**

| Phân độ    | BMI                            |
|------------|--------------------------------|
| Gầy độ III | BMI < 16                       |
| Gầy độ II  | $16 \leq \text{BMI} \leq 16,9$ |
| Gầy độ I   | $17 \leq \text{BMI} \leq 18,4$ |

### Xử lý số liệu

Bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22, dữ liệu được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ % với biến định tính; dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) đối với biến định lượng. So sánh sự khác biệt giữa các nhóm dùng thuật toán MannWhitney U test hoặc t test đối với các biến liên tục và  $\chi^2$  test với các biến phân loại. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị kiểm định  $p < 0,05$ .

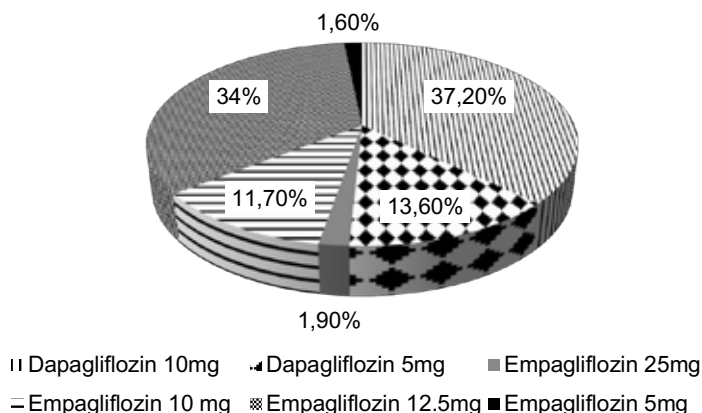
### 3. Đạo đức nghiên cứu

Được sự đồng ý của người bệnh, thông tin của bệnh nhân được bí mật và kết quả nghiên cứu nhằm phục vụ nghiên cứu khoa học, nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức và được nghiệm thu theo quyết định 3605/QĐ –BVT của Bệnh viện Tim Hà Nội ngày 24/10/2024.

## III. KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu 309 bệnh nhân từ 85 tuổi trở lên điều trị SGLT2i trong chương trình ngoại trú, tuổi trung bình là  $88,05 \pm 3,09$  (85 - 99), nữ chiếm 57,6%, nhóm tuổi nhóm tuổi < 90 chiếm tỷ lệ cao gần gấp 3 lần nhóm  $\geq 90$  tuổi; thời gian nghiên cứu từ tháng 5/2023 đến tháng 10/2024, chúng tôi rút ra kết quả như sau:

**Tỷ lệ sử dụng SGLT2i ban đầu**



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ sử dụng SGLT2-i ban đầu**

**Nhận xét:** Tỷ lệ thuốc được sử dụng ban đầu nhiều nhất là Empagliflozin 12,5mg.

**Bảng 2. Đặc điểm cân nặng**

|                                                                                | n                             | %     | Giảm cân nặng sau quá trình theo dõi (Từ thời điểm đầu cho đến kết thúc theo dõi với mỗi bệnh nhân) ( $X \pm SD$ ) |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 35kg                                                                         | 11                            | 3,6%  | -                                                                                                                  |
| $35 \leq$ và < 45kg                                                            | 54                            | 17,5% | <b><math>3,3 \pm 2,7</math></b>                                                                                    |
| $\geq 45$ kg                                                                   | 221                           | 71,5% | <b><math>4,6 \pm 4,1</math></b>                                                                                    |
| Không rõ cân nặng                                                              | 23                            | 7,4%  | -                                                                                                                  |
| Giảm cân nặng sau quá trình điều trị ( $X \pm SD$ ) (min - max) tổng bệnh nhân | $4,39 \pm 3,86$<br>(0,6 - 10) |       |                                                                                                                    |

**Nhận xét:** Cân nặng thay đổi nhiều ở nhóm người bệnh cân nặng ban đầu cao hơn.

**Bảng 3. Thời gian sử dụng thuốc**

|                                                          | < 6 tháng                                        | $6 \leq$ tháng < 9                         | $\geq 9$ tháng |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------|
| n                                                        | 121                                              | 85                                         | 103            |
| %                                                        | 39,2                                             | 27,5                                       | 33,3           |
|                                                          | Tổng                                             | <b><math>7,77 \pm 4,39</math> (1 - 15)</b> |                |
| Thời gian điều trị trung bình ( $X \pm SD$ ) (min - max) | Gầy* độ III (n = 15) (BMI < 16)                  | $6,87 \pm 3,83$ (2 - 15)                   |                |
|                                                          | Gầy độ II (n = 11) ( $16 \leq$ BMI $\leq 16,9$ ) | $5,82 \pm 3,43$ (2 - 14)                   |                |
|                                                          | Gầy độ I (n = 24) ( $17 \leq$ BMI $\leq 18,4$ )  | $8,75 \pm 4,71$ (3 - 15)                   |                |

\* Bảng phân loại mức độ gầy dựa vào chỉ số BMI theo thang phân loại của Hiệp hội đái tháo đường các nước châu Á<sup>12</sup>

**Nhận xét:** Thời gian theo dõi ở nhóm bệnh nhân < 6 tháng và trên 9 tháng có tỉ lệ cao hơn.

**Bảng 4. Tác dụng phụ, chưa cần ngừng thuốc theo nhóm tuổi**

| Tác dụng phụ          | Tổng    |      | < 90 tuổi |     | $\geq 90$ tuổi |      | p    |
|-----------------------|---------|------|-----------|-----|----------------|------|------|
|                       | n = 309 | %    | n = 239   | %   | n = 70         | %    |      |
| Nhiễm trùng tiết niệu | 6       | 13,9 | 3         | 8,3 | 3              | 42,9 | 0,02 |

| Tác dụng phụ                             | Tổng      |             | < 90 tuổi |             | ≥ 90 tuổi |             | p            |
|------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|--------------|
|                                          | n = 309   | %           | n = 239   | %           | n = 70    | %           |              |
| <b>Tổn thương thận cấp</b>               | <b>13</b> | <b>30,2</b> | <b>9</b>  | <b>25,0</b> | <b>4</b>  | <b>57,1</b> | <b>0,04</b>  |
| Tụt áp                                   | 3         | 6,9         | 3         | 8,3         | 0         | 0           | 0,48         |
| Tổn thương gan cấp                       | 2         | 4,8         | 2         | 5,6         | 0         | 0           | 0,47         |
| <b>Tụt cân</b>                           | <b>12</b> | <b>27,9</b> | <b>12</b> | <b>33,3</b> | <b>0</b>  | <b>0</b>    | <b>0,004</b> |
| Viêm phổi                                | 1         | 2,3         | 1         | 2,8         | 0         | 0           | 0,43         |
| Khám bất thường không rõ nguyên nhân     | 2         | 4,8         | 2         | 5,6         | 0         | 0           | 0,44         |
| Tổn thương thận cấp + tụt cân            | 3         | 6,9         | 3         | 8,3         | 0         | 0           | 0,05         |
| Tổn thương thận cấp + Tổn thương gan cấp | 1         | 2,3         | 1         | 2,8         | 0         | 0           | 0,34         |
| <b>Tổng</b>                              | <b>43</b> | <b>13,9</b> | <b>36</b> | <b>15,1</b> | <b>7</b>  | <b>10</b>   | <b>0,008</b> |

**Nhận xét:** Tỷ lệ tác dụng phụ như tổn thương thận cấp và tụt cân ở nhóm chưa cần ngừng thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất.

**Bảng 5. Tỷ lệ biến cố phải ngừng thuốc theo nhóm tuổi**

| Nguyên nhân                                     |                       | Tổng    |             | < 90 tuổi |      | ≥ 90 tuổi |      | p           |
|-------------------------------------------------|-----------------------|---------|-------------|-----------|------|-----------|------|-------------|
|                                                 |                       | n = 309 | %           | n = 239   | %    | n = 70    | %    |             |
| Biến cố phải ngừng thuốc<br>(Có nguyên nhân rõ) | <b>Tổng</b>           | 36      | 11,7        | 18        | 7,5  | 18        | 25,7 | < 0,001     |
|                                                 | Nhiễm trùng tiết niệu | 9       | <b>25</b>   | 5         | 27,8 | 4         | 22,2 | <b>0,01</b> |
|                                                 | Tổn thương thận cấp   | 11      | <b>30,6</b> | <b>5</b>  | 27,8 | <b>6</b>  | 33,3 | <b>0,00</b> |
|                                                 | Tụt áp                | 3       | 8,3         | 3         | 16,7 | 0         | 0    | 0,11        |
|                                                 | Tụt cân               | 1       | 2,8         | 0         | 0    | 1         | 5,6  | 0,06        |
|                                                 | Tử vong               | 11      | 30,6        | 4         | 22,2 | 7         | 38,9 | <b>0,00</b> |
| Viêm phổi                                       |                       | 1       | 2,7         | 1         | 5,5  | 0         | 0    | 0,01        |
| Không rõ                                        |                       | 74      | 23,9        | 67        | 28,0 | 7         | 38,9 | 0,45        |

**Nhận xét:** Tỷ lệ tác dụng phụ như tổn thương thận cấp và nhiễm trùng tiết niệu dẫn đến cần ngừng thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất.

**Bảng 6. So sánh biến cố và tỉ lệ ngừng thuốc hay không ngừng thuốc**

|                       | <b>Biến cố</b> | <b>n (%)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------|----------------|--------------|----------|
| Nhiễm trùng tiết niệu | Có ngừng       | 9 (60%)      | 0,06     |
|                       | Không ngừng    | 6 (40%)      |          |
| Tổn thương thận cấp   | Có ngừng       | 11 (39,3%)   | 0,04     |
|                       | Không ngừng    | 17 (60,7%)   |          |
| Tụt cân               | Có ngừng       | 1 (6,3%)     | 0,01     |
|                       | Không ngừng    | 15 (93,7%)   |          |

**Nhận xét:** Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tỉ lệ tổn thương thận cấp và tụt cân giữa 2 nhóm ngừng thuốc hoặc không ngừng thuốc

#### IV. BÀN LUẬN

##### **Đặc điểm dùng thuốc**

Tại thời điểm ban đầu, tỉ lệ Dapagliflozin 10mg chiếm tỉ lệ 37,2%; Empagliflozin 12,5mg là 34%; tỉ lệ sử dụng Dapagliflozin 5mg và Empagliflozin 10mg lần lượt là 13,6% và 11,7%. Ngoài ra có một tỉ lệ nhỏ sử dụng Empagliflozin 25mg và Empagliflozin 5mg lần lượt là 1,9% và 1,6%. Trong nghiên cứu SOLD, họ sử dụng 37,5% Empagliflozin, 35,7% Dapagliflozin, 26,1% Canagliflozin và 0,7% Ertugliflozin.<sup>13</sup> Còn trong nghiên cứu của Ramón Baeza-Trinidad, SGLT2i được sử dụng nhiều nhất là empagliflozin chiếm 55,7%).<sup>14</sup> Nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Lan Anh có sử dụng thêm Dapagliflozin 5mg chiếm 5% bên cạnh Dapagliflozin 10mg chiếm 71,9%, Empagliflozin 10mg chiếm 18,9% và Empagliflozin 25mg chiếm 4,2%.<sup>15</sup> Các nghiên cứu trong và ngoài nước, không ghi nhận liều khởi đầu Empagliflozin 12,5mg, tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Tim Hà Nội, các bác sĩ đã dùng liều bẻ đôi viên Empagliflozin 25mg, điều đó làm cho tỉ lệ bắt đầu với Empagliflozin 12,5mg cao và khác biệt như vậy, điều này đến từ việc giảm chi phí điều trị. Ngoài ra, tại Việt Nam Bộ Y tế hiện tại chỉ phê duyệt chỉ định cho 2 hoạt chất là Dapagliflozin và Empagliflozin.

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 5/2023 đến tháng 10/2024, thời gian theo dõi và thu tuyển bệnh nhân chỉ từ tháng 5/2023 đến tháng 8/2024, vậy thời gian theo dõi bệnh nhân trong 15 tháng, thời gian sử dụng SGLT2i trung bình là  $7,77 \pm 4,39$  tháng, trong đó có 121 bệnh nhân nhận được điều trị < 6 tháng chiếm 39,2%, có 85 bệnh nhân nhận được điều trị từ 6 tháng tới dưới 9 tháng chiếm 27,5% và có 103 bệnh nhân nhận được điều trị > 9 tháng chiếm 33,3%. Trong đó nhóm gày độ I (24 bệnh nhân, chiếm 7,9%), gày độ II (11 bệnh nhân, chiếm 3,6%), gày độ III (15 bệnh nhân, chiếm 4,9%) có thời gian sử dụng lần lượt là  $8,75 \pm 4,71$  (3 - 15);  $5,82 \pm 3,43$  (2 - 14) và  $6,87 \pm 3,83$  (2 - 15). Điều đó có nghĩa dù ở mức độ gày khác nhau vẫn có những bệnh nhân được sử dụng SGLT2i suốt thời gian theo dõi.

##### **Đặc điểm cân nặng**

Về cân nặng, tổng cộng có 116 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được đưa vào, với nhóm đối chứng kết hợp gồm 98.497 bệnh nhân sử dụng SGLT2i. Nhìn chung, bệnh nhân giảm cân trung bình -1,79kg (95% CI: -1,93 đến -1,66,  $p < 0,001$ ) so với giả dược. Thay đổi BMI trung bình là -0,71 kg/m<sup>2</sup> (95% CI: -0,94 đến -0,47,  $p < 0,001$ ) so với giả dược...<sup>16</sup> Trong

nghiên cứu của chúng tôi, có 39 bệnh nhân tăng cân chiếm 12,6% và có 169 bệnh nhân chiếm 54,7% cân nặng không đổi. Cụ thể, trong nhóm cân nặng không đổi chủ yếu ở nhóm có cân nặng  $\geq 45\text{kg}$ , chiếm tỉ lệ 76,3% và thuộc nhóm  $< 90$  tuổi chiếm 75,1%. Ở nhóm tăng cân, chủ yếu ở nhóm có cân nặng  $\geq 45\text{kg}$ , chiếm tỉ lệ 69,2% và thuộc nhóm  $< 90$  tuổi chiếm 97,1%. Thực tế cân nặng tăng còn phụ thuộc vào việc thuốc dùng kèm, ví dụ bệnh nhân chúng tôi có 5,5% bệnh nhân được điều trị SU đồng thời, ngoài ra còn phụ thuộc việc sử dụng thuốc bổ, thực phẩm chức năng, lối sống và chế độ vận động. Có 101 bệnh nhân chiếm 32,7% giảm cân và giảm trung bình  $4,39 \pm 3,8$  trong thời gian theo dõi. Kết quả này cao hơn nghiên cứu đã nói ở trên.<sup>16</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có bệnh nhân đã giảm 10kg trong vòng 15 tháng theo dõi, có 1 bệnh nhân giảm 7kg trong vòng 2 tháng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có một tỉ lệ không nhỏ đối tượng bệnh nhân có gầy ở các mức độ chia theo BMI, cụ thể: Gầy độ III (BMI  $< 16$ ) chiếm 4,9%; gầy độ II ( $16 \leq \text{BMI} \leq 16,9$ ) chiếm 3,6% và gầy độ I ( $17 \leq \text{BMI} \leq 18,4$ ) chiếm 7,9%; đánh giá trên khía cạnh cân nặng, có 11 bệnh nhân có cân nặng  $< 35\text{kg}$  chiếm 3,6%, trong đó có một bệnh nhân 25kg, tuy nhiên bệnh nhân này được duy trì điều trị suốt 12 tháng, sau 12 tháng cân nặng người bệnh là 28kg. Có 54 bệnh nhân chiếm 17,5% có cân nặng từ 35kg tới dưới 45kg; có 221 bệnh nhân chiếm 71,5% từ 45kg trở lên và có 23 bệnh nhân không rõ cân nặng chiếm 7,4%. Ban đầu cân nặng trung bình là  $51,9 \pm 9,7\text{kg}$ , sau thời gian nghiên cứu là  $50,2 \pm 9,5\text{kg}$ , cân nặng giảm đi và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Khi xét đến việc giảm cân nặng sau quá trình điều trị của bệnh nhân ở các nhóm có cân nặng ban đầu khác nhau, với nhóm cân nặng  $< 35\text{kg}$ , cân nặng sau quá trình điều trị gần như không giảm, với nhóm có cân nặng

ban đầu  $35 \leq$  và  $< 45\text{kg}$  thì cân nặng giảm  $3,3 \pm 2,7\text{kg}$ , với nhóm có cân nặng ban đầu  $\geq 45\text{kg}$  thì cân nặng giảm  $4,6 \pm 4,1\text{kg}$  trong quá trình theo dõi. Như vậy, nếu cân nặng ban đầu cao hơn thì cân nặng sau quá trình điều trị giảm nhiều hơn.

#### **Tác dụng phụ, chưa cần ngừng thuốc**

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 43 bệnh nhân chiếm 13,9% có ghi nhận tác dụng phụ khi điều trị với SGLT2i, tác dụng phụ bao gồm: nhiễm trùng tiết niệu, tổn thương thận cấp, tụt áp, tổn thương gan cấp, tụt cân. Sau khi ghi nhận tác dụng phụ này bệnh nhân được điều trị và sau đó bệnh nhân tiếp tục điều trị với SGLT2i trong phác đồ điều trị. Tác giả Ramón Baeza-Trinidad ghi nhận 94 tác dụng phụ đã được mô tả ở 84 bệnh nhân chiếm 35,5%, tỉ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.<sup>14</sup>

Tỉ lệ tổn thương thận cấp chiếm tỉ lệ cao nhất với 13 bệnh nhân chiếm 30,2%. Trong nghiên cứu DECLARE - TIMI 58 thu nhận tổng số 17.160 BN, biến cố trên thận xảy ra trên nhóm BN dùng dapagliflozin và placebo lần lượt là 4,3% và 5,6% (HR là 0,76; 95%CI từ 0,67 đến 0,87) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.<sup>4</sup> Khi so sánh giữa nhóm người bệnh  $< 90$  tuổi hay nhóm  $\geq 90$  tuổi về việc tổn thương thận cấp cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi mà tỉ lệ gặp phải ở nhóm  $\geq 90$  tuổi cao hơn với  $p < 0,05$ . Và khi so sánh tổn thương thận cấp ở các nhóm cân nặng khác nhau thì thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi tổn thương thận cấp gặp nhiều hơn ở nhóm  $< 35\text{kg}$  và nhóm  $\geq 45\text{kg}$ . Việc chỉ định SGLT2i ở bệnh nhân tiềm ẩn nguy cơ dẫn đến tình trạng tổn thương thận cấp do nhóm thuốc ức chế SGLT2 có thể làm giảm eGFR sau khi sử dụng, trung bình từ 3 - 6 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>. Cơ chế giảm eGFR là kết quả sự ức chế tái hấp thu natri ở ống lượn gần, dẫn đến tăng vận chuyển natri từ ống lượn xa, tăng thể tích tuần hoàn, tăng áp lực động mạch thận dẫn

đến phát tín hiệu gây co tiểu động mạch trung tâm.<sup>17</sup> Do vậy, chúng tôi đề xuất tại thời điểm trước khi kê đơn cần đánh giá yếu tố nguy cơ thiếu dịch, chế độ uống nước, dinh dưỡng của bệnh nhân, để đảm bảo bệnh nhân không có nguy cơ suy thận trước thận.

Trong nghiên cứu có 6 bệnh nhân chiếm 13,9% trong nhóm bệnh nhân có tác dụng phụ. Tác giả Ramón Baeza-Trinidad ghi nhận 63 bệnh nhân nhiễm trùng tiết niệu sinh dục trong tổng số 84 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 75%, tỉ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.<sup>14</sup> Một điều cần làm rõ đó là trong nghiên cứu của chúng tôi định nghĩa nhiễm trùng tiết niệu được định nghĩa là ghi nhận bệnh nhân có bằng chứng đồng thời của Nitrit niệu dương tính và bạch cầu niệu trên 100, bất kể có hay không có triệu chứng; trong khi đó trong nghiên cứu của tác giả Ramón Baeza-Trinidad sự tồn tại đồng thời giảm Nitrit niệu, bạch cầu niệu và triệu chứng lâm sàng như cảm giác rát buốt khi đi tiểu hoặc đi tiểu thường xuyên, tiểu rất. Điều này có thể lý giải cho việc chúng tôi đã dành thời gian tư vấn kĩ lưỡng về chế độ dinh dưỡng và vệ sinh cho người bệnh bắt đầu với liệu pháp SGLT2i. Khi so sánh giữa nhóm người bệnh < 90 tuổi hay nhóm ≥ 90 tuổi về việc tình trạng nhiễm trùng tiết niệu, cho thấy nhóm ≥ 90 tuổi gặp phải nhiễm trùng tiết niệu cao hơn có ý nghĩa thống kê. Điều này lý giải rằng ở nhóm cao tuổi hơn việc dinh dưỡng, chăm sóc vệ sinh và thói quen uống nước kém hơn. Khi so sánh tác dụng phụ nhiễm trùng tiết niệu trên các nhóm có cân nặng khác nhau thì thấy tỉ lệ gặp nhiều hơn ở nhóm có cân nặng ban đầu < 35kg và nhóm ≥ 45kg. Do vậy chúng tôi đề xuất cần đánh giá chế độ chăm sóc, dinh dưỡng, thói quen sinh hoạt trên tất cả các bệnh nhân để hạn chế sử dụng ở đối tượng bệnh nhân chưa có dữ liệu và hiệu quả và an toàn trên lâm sàng, cũng giúp giảm thiểu tác dụng phụ khi được điều trị SGLT2i.

### ***Biến cố cần ngừng thuốc***

Có 110 bệnh nhân ngừng thuốc trong quá trình điều trị, chiếm 35,6%. Tỉ lệ này cao hơn trong nghiên cứu SOLD, nghiên cứu của họ có 23,5% ngừng điều trị do các tác dụng phụ liên quan đến SGLT2i.<sup>13</sup> Hay trong nghiên cứu Ramón Baeza-Trinidad có 22,6% ngừng điều trị.<sup>14</sup> Tuy nhiên cần làm rõ ở đây, có những nguyên nhân cụ thể khiến người bệnh phải ngừng thuốc liên quan trực tiếp tới SGLT2i bao gồm nhiễm trùng tiết niệu, tổn thương thận cấp, hạ huyết áp, tụt cân, viêm phổi và nhóm tử vong, tổng số bệnh nhân này là 36 bệnh nhân chiếm 11,7%. Ngoài ra còn 74 bệnh nhân chiếm 23,9% ngừng thuốc không trực tiếp do biến cố liên quan tới SGLT2i, bao gồm nhóm không tuân trị, nhóm bỏ trị SGLT2i liên quan tới kinh phí, ngoài ra có một nhóm không liên hệ lại được bệnh nhân. Nghiên cứu có 11 bệnh nhân ngừng thuốc do tử vong chiếm 30,6% trong nhóm ngừng thuốc có nguyên nhân cụ thể, mà nguyên nhân tử vong được đánh giá là tử vong do tim mạch. Khi so sánh giữa nhóm tuổi < 90 tuổi hay ≥ 90 tuổi, chúng tôi thấy tỉ lệ tử vong cao hơn ở nhóm ≥ 90 tuổi. Trong khi đó, tác giả Mauro Rigato khi phân tích 130 RCT, tỷ lệ ngừng SGLT2i là khoảng 20%.<sup>18</sup>

Trong nghiên cứu, biến cố phải ngừng thuốc gặp nhiều nhất là tổn thương thận cấp có 11 bệnh nhân chiếm 30,6%, tiếp đến có 9 bệnh nhân nhiễm trùng tiết niệu chiếm 25%. Tương tự, nghiên cứu SOLD ghi nhận tỉ lệ ngừng thuốc chung trong thời gian theo dõi là khác nhau giữa các nhóm tuổi, trong đó nhiễm trùng đường tiết niệu và suy giảm chức năng thận là nguyên nhân phổ biến nhất.<sup>13</sup> Ở nghiên cứu của tác giả Andrea Tumminia, khi so sánh nhóm < 70 tuổi và nhóm > 70 họ ghi nhận nhiễm trùng tiết niệu sinh dục là nguyên nhân thường gặp nhất gây gián đoạn điều trị (15,8% so với 17,2%,  $p = 0,69$ ) ở cả hai nhóm nghiên cứu, trong khi tình trạng suy giảm eGFR dai dẳng (4,4%) và hạ huyết áp

tư thế đứng (1,7%) chỉ xuất hiện ở nhóm tuổi lớn hơn.<sup>19</sup> Trong khi đó, tác giả Mauro Rigato ghi nhận nguy cơ tổn thương thận cấp tính thấp hơn đáng kể ở những người dùng SGLT2i so với giả dược (RR = 0,73; CI 95%: 0,62 - 0,87). SGLT2i có liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng đường sinh dục tăng gấp sáu lần (RR = 6,55; CI 95%: 2,09 - 20,5).<sup>18</sup>

Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 bệnh nhân hạ huyết áp chiếm 8,3%, có 1 bệnh nhân tụt cân chiếm 2,8% và 1 bệnh nhân viêm phổi chiếm 2,7% trong số các biến cố khiến bệnh nhân ngừng thuốc

Có thể thấy tỉ lệ nhiễm trùng tiết niệu, tổn thương thận cấp và tụt cân là các tác dụng phụ, biến cố được ghi nhận nhiều hơn ở cả nhóm ngừng thuốc hay không ngừng thuốc có biến cố. Khi so sánh chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với tác dụng phụ tổn thương thận cấp và tụt cân với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, tỉ lệ biến cố gặp phải nhiều hơn ở nhóm không ngừng thuốc. Do vậy, tổn thương thận cấp và tụt cân dù ghi nhận nhiều nhưng điều đó chưa phải nguyên nhân bắt buộc khiến phải ngừng thuốc. Thêm vào đó nhiễm trùng tiết niệu gặp phải nhiều hơn ở nhóm có ngừng thuốc, tuy nhiên sự khác biệt giữa nhóm có ngừng và không ngừng thuốc ở nhóm này chưa có ý nghĩa thống kê.

## V. KẾT LUẬN

Mặc dù có tỉ lệ phải ngừng thuốc, nhưng tỉ lệ ngừng thuốc cho thấy liên quan tới thuốc không cao, thời gian sử dụng duy trì SGLT2i kéo dài ngay cả ở nhóm bệnh nhân gầy ở các mức độ gầy khác nhau chia theo BMI.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int*. 2009; 9(2): 105-114. doi:10.1111/j.1447-0594.2008.00495.x.

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

3. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(3): 387-393. doi:10.1111/dom.12829.

4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(4): 347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.

5. Voros G, Ector J, Garweg C, et al. Increased Cardiac Uptake of Ketone Bodies and Free Fatty Acids in Human Heart Failure and Hypertrophic Left Ventricular Remodeling. *Circ Heart Fail*. 2018; 11(12): e004953. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004953.

6. Goldman A, Fishman B, Twig G, et al. The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults ( $\geq 75$  years): a retrospective, pharmacovigilance study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023; 22(1): 16. doi:10.1186/s12933-023-01743-5.

7. Fralick M, Colacci M, Thiruchelvam D, Gomes T, Redelmeier DA. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: A nationwide cohort study of older adults with diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(4): 950-960. doi:10.1111/dom.14300.

8. Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M. Reviewing the definition of "elderly." *Geriatrics & Gerontology International*. 2006; 6(3): 149-158. doi:10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x.

9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et

- al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010; 33(Supplement\_1): S11-S61. doi:10.2337/dc10-S011.
  11. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(4): 241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2.
  12. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10; 363(9403): 157-63. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3. Erratum in: *Lancet*. 2004 Mar 13; 363(9412):902. PMID: 14726171.
  13. Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, et al. SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. *Pharmacol Res*. 2022; 183: 106396. doi:10.1016/j.phrs.2022.106396.
  14. Ramón Baeza-Trinidad JDML. Safety of SGLT2 inhibitors in very elderly diabetic type 2 patients in real life. *Safety of SGLT2 inhibitors in very elderly diabetic type 2 patients in real life*. 2023; 5(3): 118-122. doi:10.53986/ibjm.2023.0023.
  15. Đinh Thị Lan Anh, Lê Minh Hồng, Nguyễn Thị Thuỳ Linh và cs. Phân tích đặc điểm sử dụng nhóm thuốc ức chế sglt-2 trên người bệnh suy tim nội trú tại viện tim mạch - bệnh viện trung ương quân đội 108. *VMJ*. 2023; 526(1B). doi:10.51298/vmj.v526i1B.5481.
  16. Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, et al. SGLT inhibitors on weight and body mass: A meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. *Obesity (Silver Spring)*. 2022; 30(1): 117-128. doi:10.1002/oby.23331.
  17. Meraz-Muñoz AY, Weinstein J, Wald R. eGFR Decline after SGLT2 Inhibitor Initiation: The Tortoise and the Hare Reimagined. *Kidney360*. 2021; 2(6): 1042-1047. doi:10.34067/KID.0001172021.
  18. Rigato M, Fadini GP, Avogaro A. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(10): 2963-2969. doi:10.1111/dom.15193.
  19. Tumminia A, Graziano M, Vinciguerra F, Lomonaco A, Frittita L. Efficacy, renal safety and tolerability of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in elderly patients with type 2 diabetes: A real-world experience. *Prim Care Diabetes*. 2021; 15(2): 283-288. doi:10.1016/j.pcd.2020.10.002.

## Summary

### ANALYSIS OF DRUG USE CHARACTERISTICS OF SGLT2 RECEPTOR INHIBITORS IN VERY ELDERLY PATIENTS TREATED AS OUTPATIENTS AT HANOI HEART HOSPITAL

To evaluate the drug use characteristics of SGLT2 receptor inhibitors in very elderly outpatients. Analytical observational, retrospective study of 309 patients aged 85 and over, outpatients from May 2023 to October 2024, at the outpatient department - Hanoi Heart Hospital; the mean age was  $88.05 \pm 3.09$  years (range: 85 - 99), with females accounting for 57.6% of the study population. Initial prescriptions included: Empagliflozin 12.5mg + 10mg (45.7%), Dapagliflozin 10mg (37.2%), Dapagliflozin 5mg (13.6%), Empagliflozin 25mg (1.9%), and Empagliflozin 5mg (1.6%). The mean weight reduction after treatment was  $4.39 \pm 3.86$ kg. The average duration of SGLT2i use was  $7.77 \pm 4.39$  months. The overall discontinuation rate was 35.6%; 11.7% of discontinuations indicated a drug-related cause, with causes including urinary tract infections (25%), acute kidney injury (30.6%), hypotension (8.3%), weight loss (2.8%), pneumonia (2.7%), and cardiovascular death (30.6%). Adverse events not requiring discontinuation occurred in 13.9% of patients, including: acute kidney injury (30.2%), weight loss (27.9%), urinary tract infection (13.9%). Thus, although there is a rate of having to stop taking the drug, SGLT2i use was prolonged in very elderly patients.

**Keywords:** Very elderly patients, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, safety.