NGHỆ THUẬT PHỐI HỢP THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 Ở NGƯỜI CAO TUỔI

PGS. TS ĐỖ ĐỨC MINH

KHOA NỘI TIẾT – BV CHỢ RẪY

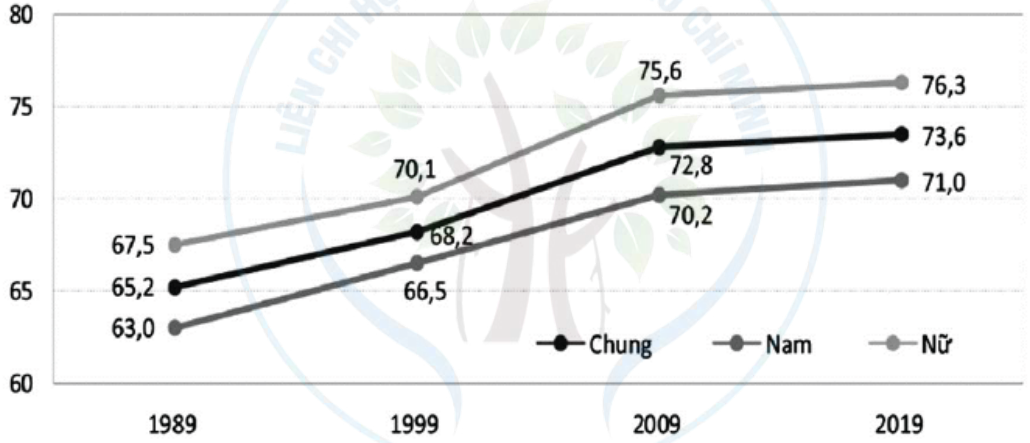
EM-VN-102509

This presentation is sponsored by Boehringer Ingelheim

NỘI DUNG

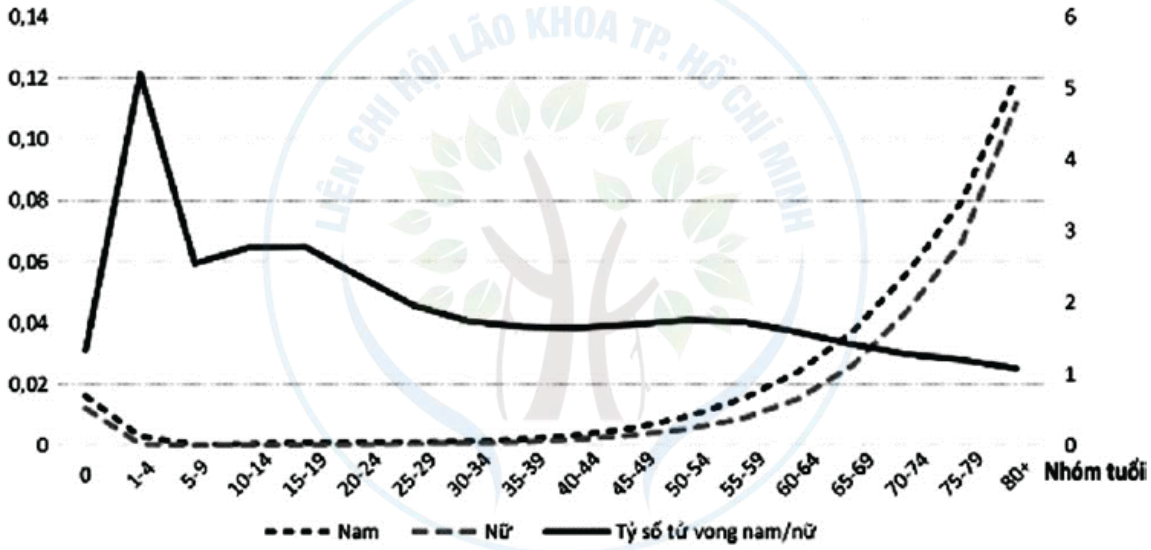
- CÁC THAY ĐỔI VÀ GÁNH NẶNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 CAO TUỔI
- CÁC LỰA CHỌN SỬ DỤNG THUỐC PHÙ HỢP
- KẾT LUẬN

Thay đổi về tuổi thọ tại VN



Kết quả Tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2019

Thay đổi về tuổi thọ tại VN



Kết quả Tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2019

Người cao tuổi và bệnh đồng mắc

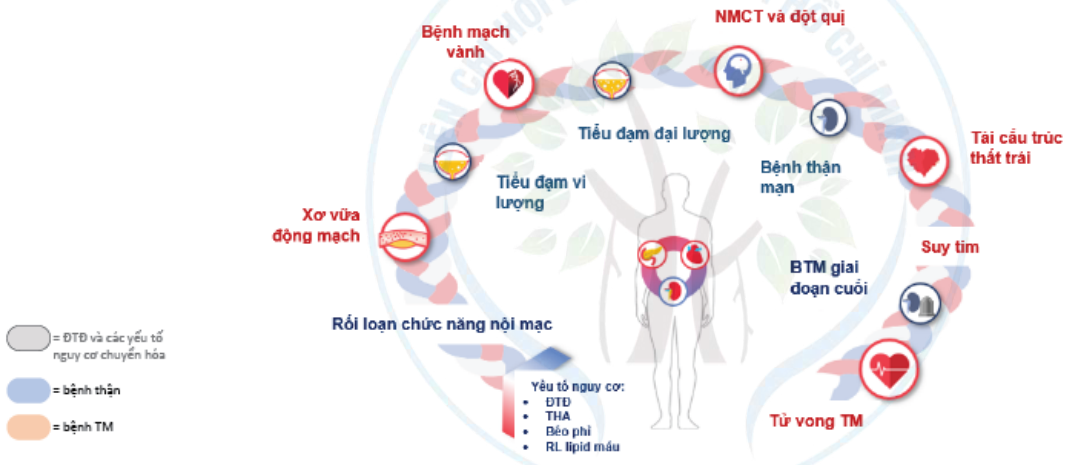
- Người cao tuổi: Luật số 39/2009/QH12 là người từ 60 tuổi trở lên
- 95% người cao tuổi có bệnh, chủ yếu là bệnh mạn tính
- Thời gian mang bệnh mạn tính khoảng 11 năm cho nam và 16 năm cho nữ
- Người cao tuổi có trung bình 3 bệnh đồng mắc: tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid, béo phì/thừa cân, ASCVD, suy tim, suy thận, đái tháo đường → gia tăng nguy cơ biến cố tim mạch → cần kiểm soát các bệnh này đồng thời

Kết quả Tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2019

Gánh nặng và diễn tiến các bệnh đồng mắc[1]

ACROSS T2D

Tiến triển của những bệnh lý liên quan (ĐTĐ2, TM, ST và BTM) có thể xuất hiện do sự rối loạn chức năng của hệ TM-thận, và sự rối loạn này có thể làm gia tăng nguy cơ tử vong do TM[2–4]



TTC: tim mạch thận chuyển hóa; ĐTĐ2: Đái tháo đường type 2, TM: tim mạch; ST: suy tim; BTM: bệnh thận mạn phỏng theo Dzau VJ *et al.*[5]

1. Sarafidis PA *et al. J Cardiometab Syndr* 2006;1:58; 2. Ronco C. *Contrib Nephrol* 2010;164:33; 3. Banerjee S and Panas R. *Hellenic J Cardiol* 2017;58:342; 4. Leon BM and Maddox TM. *World J Diabetes* 2015:6:1246: 5. Dzau VJ *et al. Circulation* 2006:114:2850

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG & LÃO KHOA

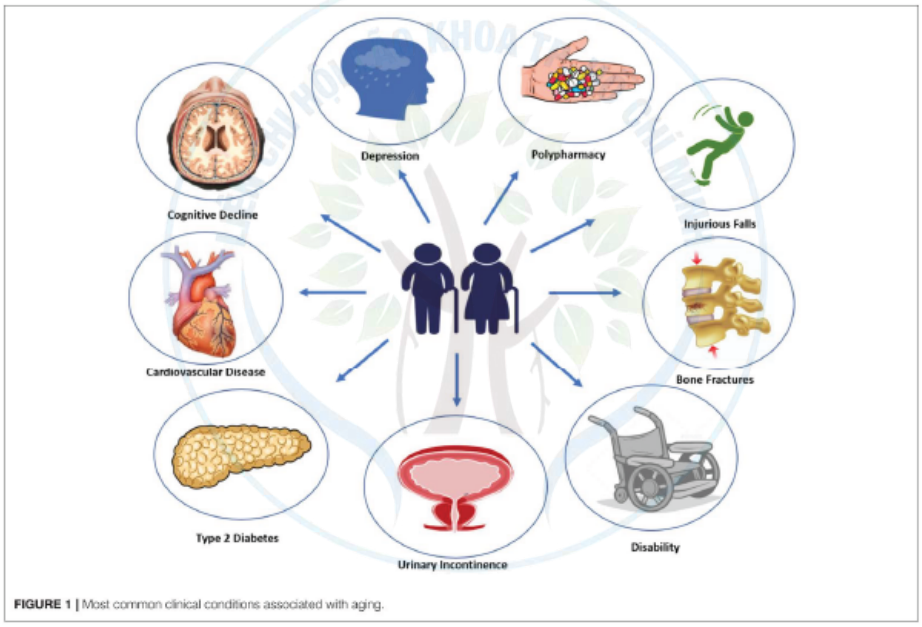
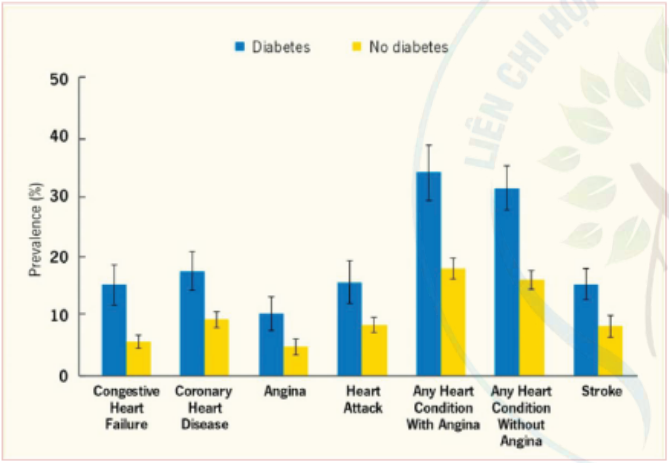


FIGURE 1 | Most common clinical conditions associated with aging.

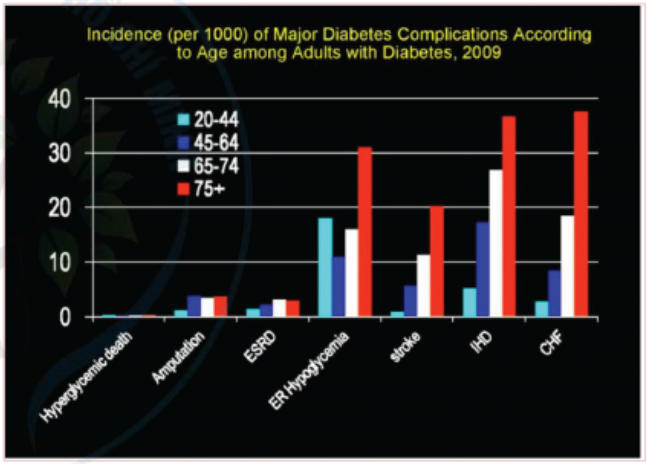
Longo M et al. (2019) Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. Front. Endocrinol. 10:45.

ĐTĐ2 ở người cao tuổi: tăng tỉ lệ các biến chứng tim mạch...

Cardiovascular complications among adults age ≥ 65 y, by diabetes status



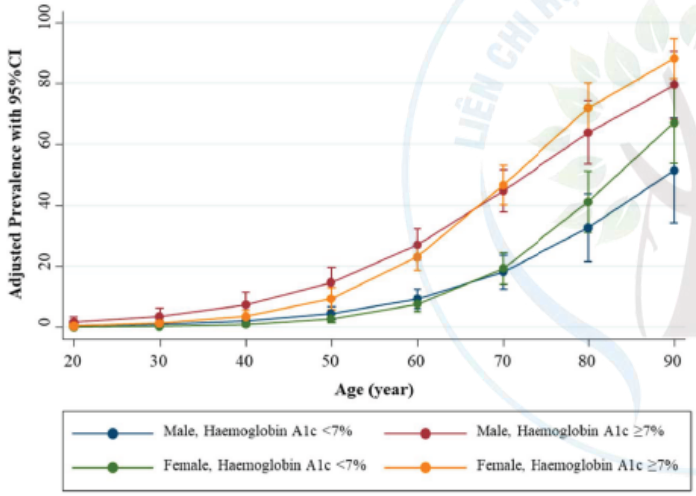
Incidence (per 1000) of major diabetes complications according to age among adults with diabetes



J Clin Endocrinol Metab 104:1520-1574,2019

... Và bệnh thận mạn...

- Cross-sectional study, 1,096 primary care type 2 diabetes in Thailand
- CKD was defined as estimated glomerular rate filtration values of <60 mL/min/1.73 m2

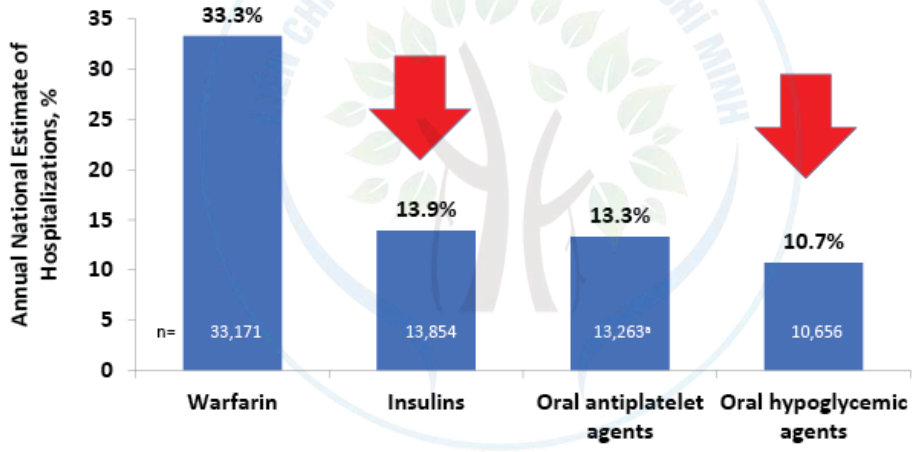


Characteristics	N	Overall CKD	
		Cases	Prevalence Estimated (95% CI)
Age, year			
<45	68	3	4.4 (1.4–12.9)
45–55	219	24	11.0 (7.4–15.8)
56–65	439	91	20.7 (17.2–24.8)
66–75	262	84	32.1 (26.7–38.0)
>75	106	65	61.3 (51.7–70.1)

Nature Reviews Nephrology volume 18, pages696–707 (2022)

... Và hạ đường huyết...

Most Commonly Implicated Medications in Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older US Adults (≥65 Years), 2007-2009 (NEISS-CADES)



ªThe coefficient of variation was greater than 30%

Budnitz DS et al. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12

... Và hạ đường huyết...

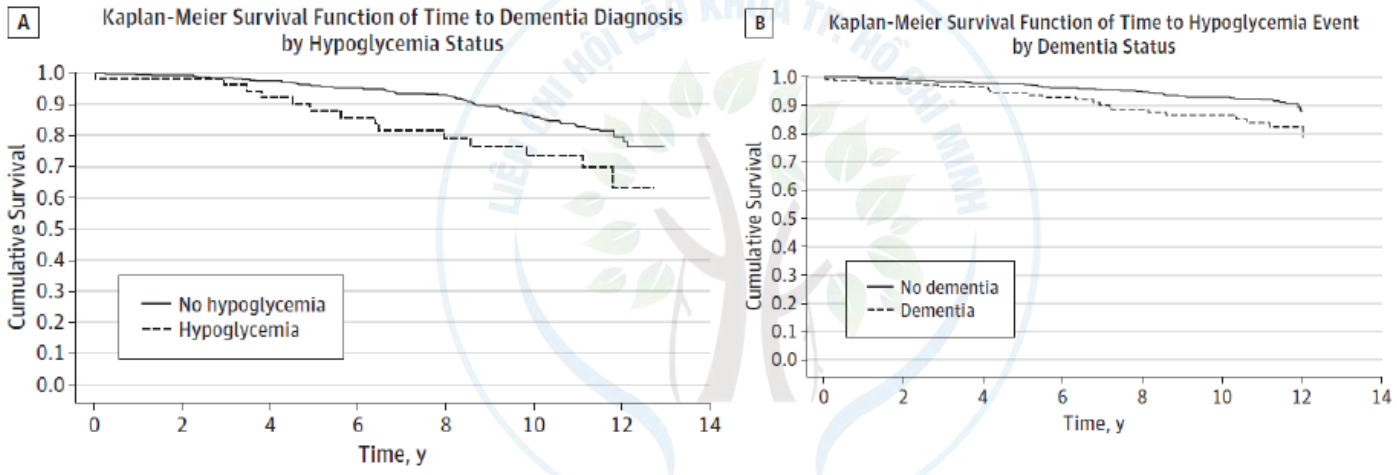
Annual incidence of hypoglycaemia requiring medical assistance (%)

Subgroup	Intensive glycaemia control	Standard glycaemia control
Overall	**2.80**	**0.90**
Age (years)		
<65	**2.38**	**0.80**
65–69	**3.04**	**1.00**
70–74	**4.25**	**1.39**
≥75	**5.27**	**1.39**

Incremental increase in baseline age was associated with increased risk for severe hypoglycaemia, both for patients following intensive or standard treatment strategies

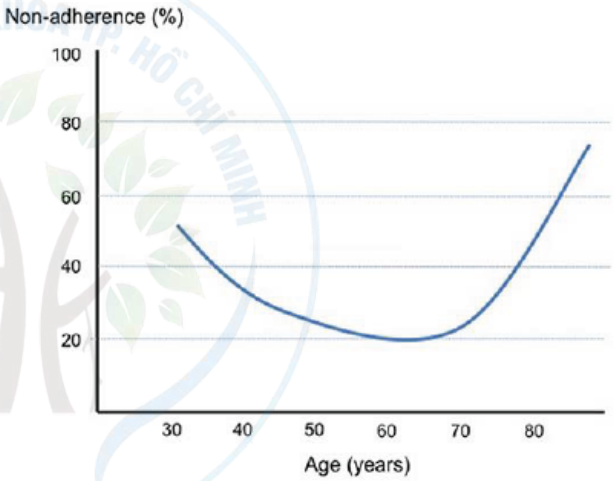
Miller ME, et al. BMJ. 2010;340:b5444. doi: 10.1136/bmj.b5444.

... Và sa sút trí tuệ...



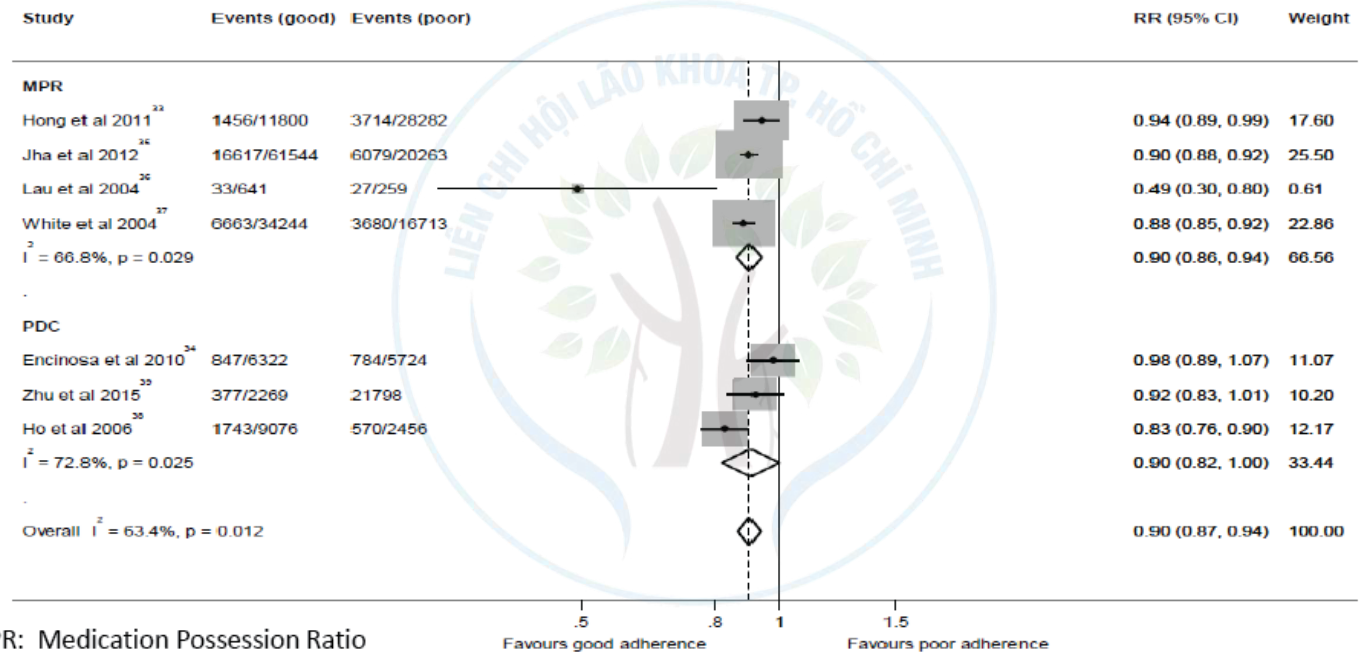
JAMA Intern Med. 2013;173(14):1300-1306. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6176
Published online June 10, 2013.

... Và phác đồ phức tạp...tuân thủ điều trị kém...



doi.org/10.3389/fcvm.2020.00049

... tuân thủ điều trị kém... Tử vong cao



MPR: Medication Possession Ratio
PDC: Percentage of Days Covered

Khunti et al. Diabetes Care; 2017;40:1588-96.

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG & LÃO KHOA

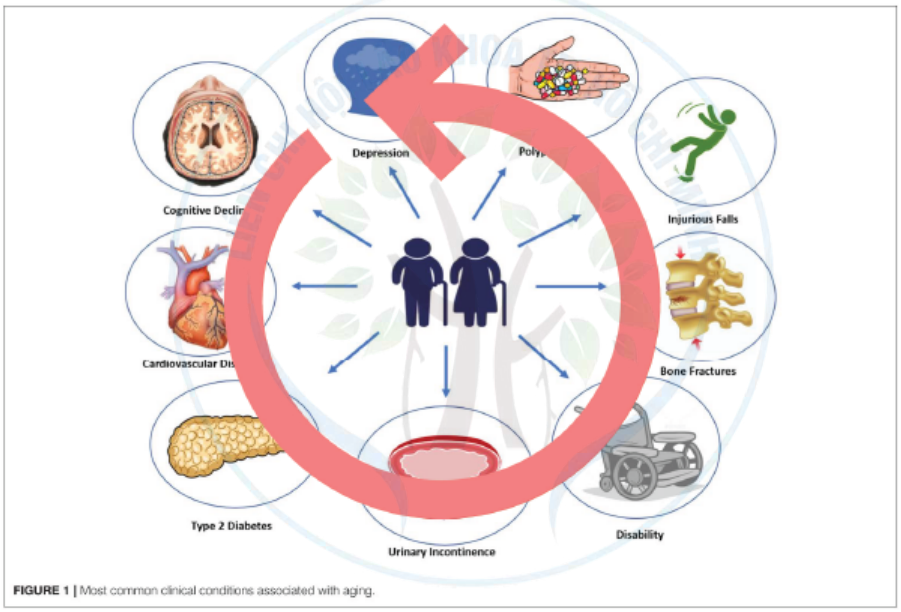


FIGURE 1 | Most common clinical conditions associated with aging.

Longo M et al. (2019) Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. Front. Endocrinol. 10:45.

Sử dụng thuốc NGƯỜI CAO TUỔI

- **BẢO VỆ** cơ quan đích
- **KHÔNG** gây hạ đường huyết
- Kiểm soát đường huyết **HIỆU QUẢ**
- Đơn giản, dễ sử dụng

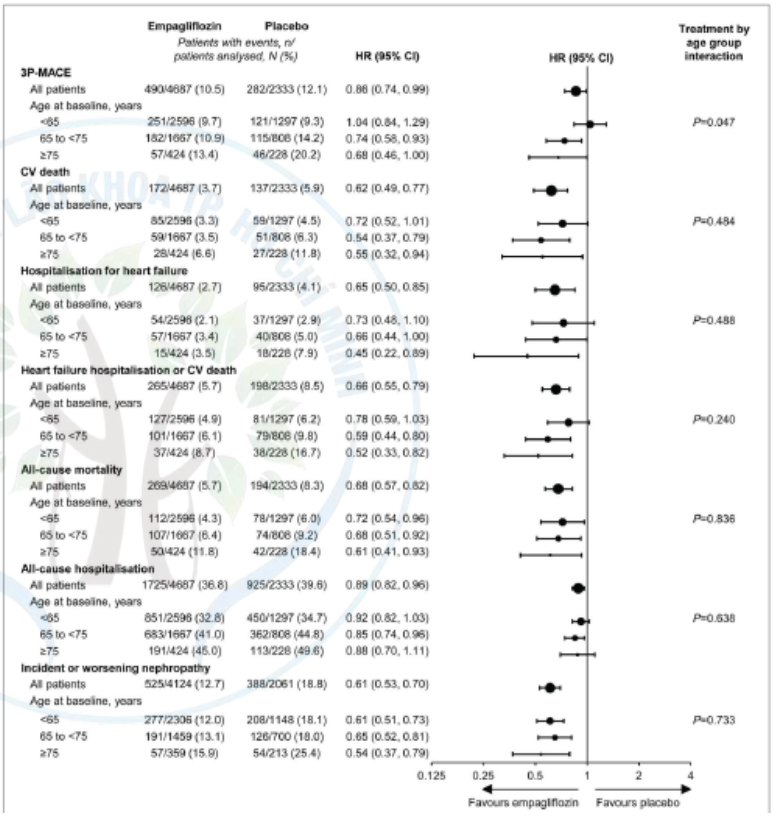
SGLT2i: bảo vệ tim mạch/thận

▼ $p<0.05$ and/or upper 95% CI <1
▼ $p\geq0.05$ and/or upper 95% CI ≥1

	EMPA-REG OUTCOME*[1,2] (empagliflozin)	CANVAS Program[3,4] (canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58[5,6] (dapagliflozin)	VERTIS CV[7] (ertugliflozin)
HHF	35%†	33%†	27%‡	30%‡
CV death	38%†	13%‡	2%‡	8%‡
Kidney outcome§	39%†	40%‡	47%†	19%‡

See slide notes for footnotes
Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology
CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; HHF, hospitalisation for heart failure; RRT, renal replacement therapy; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2; T2D, type 2 diabetes; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio
1. Zinman B *et al. N Engl J Med* 2015;373:2117; 2. Wanner C *et al. N Engl J Med* 2016;375:323; 3. Neal B *et al. N Engl J Med* 2017;377:644; 4. Radholm K *et al. Circulation* 2018;138:458–68; 5. Wiviott SD *et al. N Engl J Med* 2019;380:347; 6. Mosenzon O *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606; 7. Cannon CP *et al. N Engl J Med* 2020;383:1425

Hiệu quả bảo vệ đồng nhất mọi lứa tuổi



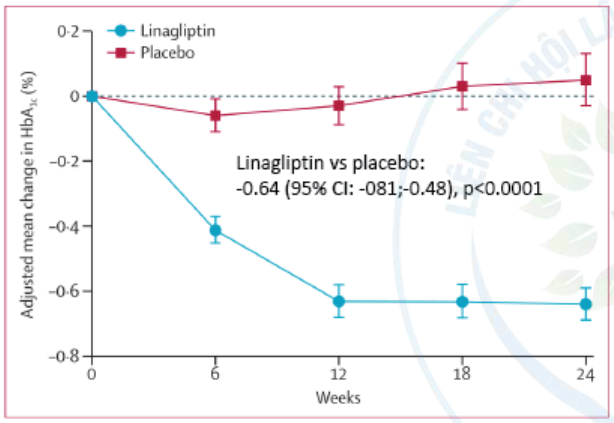
Age and Ageing 2019; 48: 859–866

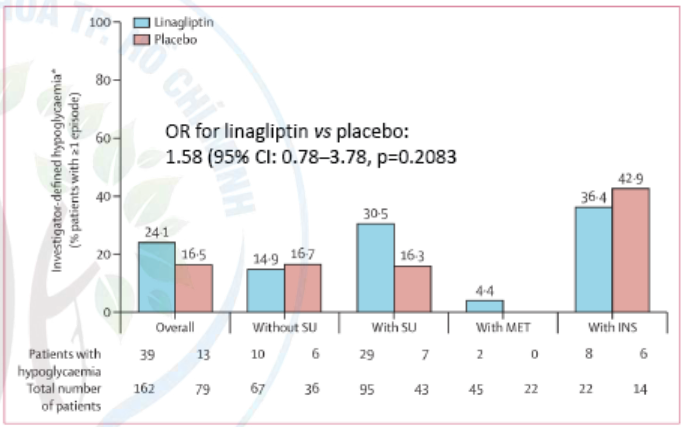
An toàn đồng nhất mọi lứa tuổi

	<65 years		65 to <75 years		≥75 years	
	Placebo (*N* = 1297)	Empagliflozin (*N* = 2596)	Placebo (*N* = 808)	Empagliflozin (*N* = 1667)	Placebo (*N* = 228)	Empagliflozin (*N* = 424)
AE	1174 (90.5)	2314 (89.1)	750 (92.8)	1531 (91.8)	215 (94.3)	385 (90.8)
Serious AE	464 (35.8)	899 (34.6)	391 (48.4)	694 (41.6)	133 (58.3)	196 (46.2)
Death	45 (3.5)	78 (3.0)	46 (5.7)	73 (4.4)	28 (12.3)	25 (5.9)
AE leading to discontinuation of study drug	200 (15.4)	374 (14.4)	188 (23.3)	336 (20.2)	65 (28.5)	103 (24.3)
Confirmed hypoglycaemic AE[a]	342 (26.4)	706 (27.2)	246 (30.4)	480 (28.8)	62 (27.2)	117 (27.6)
Requiring assistance	18 (1.4)	29 (1.1)	13 (1.6)	26 (1.6)	5 (2.2)	8 (1.9)
AE consistent with UTI[b]	203 (15.7)	400 (15.4)	165 (20.4)	331 (19.9)	55 (24.1)	111 (26.2)
Complicated UTI[c]	18 (1.4)	31 (1.2)	18 (2.2)	38 (2.3)	5 (2.2)	13 (3.1)
AE consistent with genital infection[d]	23 (1.8)	181 (7.0)	17 (2.1)	97 (5.8)	2 (0.9)	23 (5.4)
AE consistent with volume depletion[e]	45 (3.5)	95 (3.7)	57 (7.1)	115 (6.9)	13 (5.7)	29 (6.8)
Acute renal failure[f]	75 (5.8)	119 (4.6)	61 (7.5)	103 (6.2)	19 (8.3)	24 (5.7)
Acute kidney injury	16 (1.2)	16 (0.6)	14 (1.7)	19 (1.1)	7 (3.1)	10 (2.4)
Diabetic ketoacidosis[g]	1 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
Thromboembolic events[f]	6 (0.5)	14 (0.5)	13 (1.6)	15 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.2)
Bone fracture[h]	45 (3.5)	81 (3.1)	35 (4.3)	76 (4.6)	11 (4.8)	22 (5.2)
Cancer[i]	25 (1.9)	78 (3.0)	52 (6.4)	113 (6.8)	26 (11.4)	36 (8.5)

Age and Ageing 2019; 48: 859–866

Linagliptin: an toàn và hiệu quả ở người cao tuổi (≥ 70 tuổi)

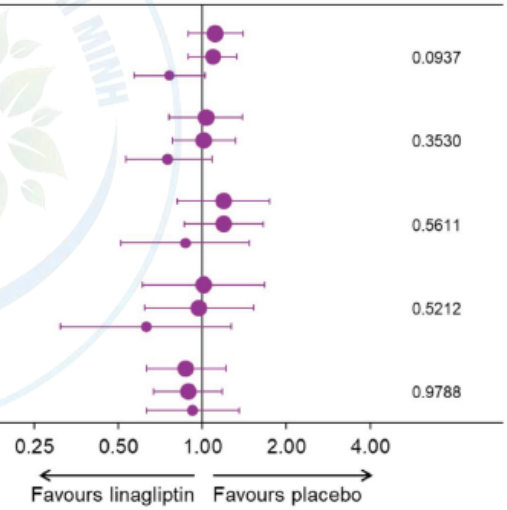




Barnett AH, et al. *Lancet*. 2013;382:1413–1423

Biến cố tim mạch

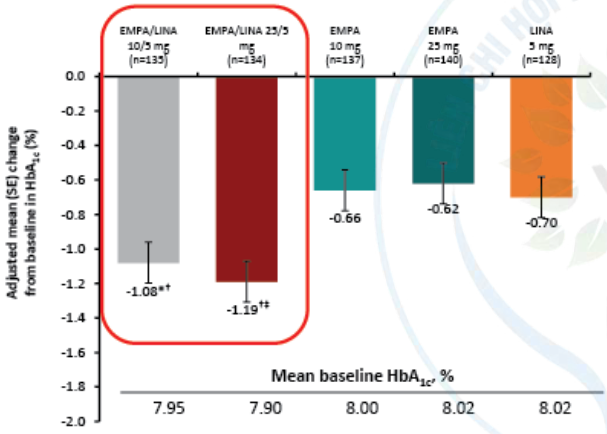
	Linagliptin n with event	Placebo N analyzed (%)	HR (95% CI)
3P-MACE			
<65 years	154/1467 (10.5)	140/1501 (9.3)	1.11 (0.89, 1.40)
65 to <75 years	197/1405 (14.0)	182/1395 (13.0)	1.09 (0.89, 1.33)
≥75 years	83/622 (13.3)	98/589 (16.6)	0.76 (0.57, 1.02)
CV death			
<65 years	86/1467 (5.9)	85/1501 (5.7)	1.03 (0.76, 1.39)
65 to <75 years	115/1405 (8.2)	114/1395 (8.2)	1.01 (0.78, 1.31)
≥75 years	54/622 (8.7)	65/589 (11.0)	0.75 (0.53, 1.08)
Fatal or non-fatal MI			
<65 years	58/1467 (4.0)	49/1501 (3.3)	1.19 (0.81, 1.74)
65 to <75 years	80/1405 (5.7)	68/1395 (4.9)	1.19 (0.86, 1.65)
≥75 years	27/622 (4.3)	29/589 (4.9)	0.87 (0.51, 1.47)
Fatal or non-fatal stroke			
<65 years	30/1467 (2.0)	30/1501 (2.0)	1.01 (0.61, 1.67)
65 to <75 years	38/1405 (2.7)	39/1395 (2.8)	0.97 (0.62, 1.52)
≥75 years	13/622 (2.1)	19/589 (3.2)	0.63 (0.31, 1.27)
HHF			
<65 years	67/1467 (4.6)	77/1501 (5.1)	0.87 (0.63, 1.21)
65 to <75 years	89/1405 (6.3)	99/1395 (7.1)	0.89 (0.67, 1.18)
≥75 years	53/622 (8.5)	50/589 (8.5)	0.92 (0.63, 1.35)



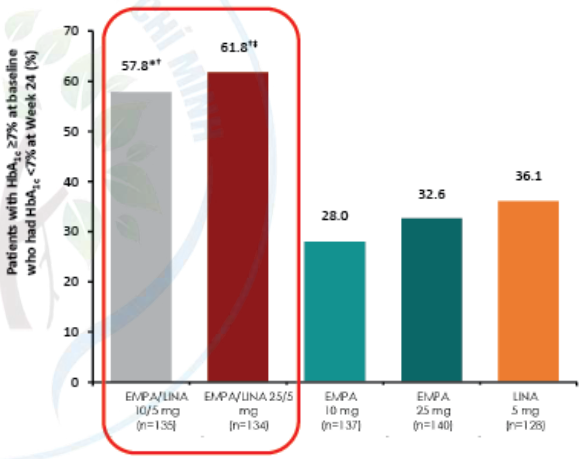
Diabetes Obes Metab. 2020;22:1062–1073 (supplement)

Hiệu quả phối hợp empagliflozin và linagliptin

Mean change in HbA_{1c} from baseline to Week 24



Patients with baseline HbA_{1c} ≥7.0% who achieved HbA_{1c} <7.0% at Week 24

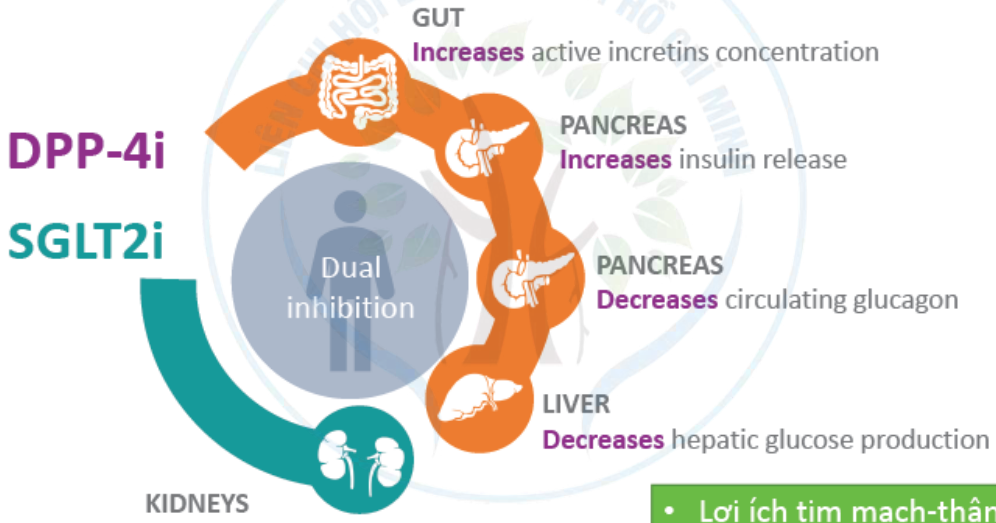


*p<0.001 versus empagliflozin 10 mg; †p<0.001 versus linagliptin 5 mg; ‡p<0.001 versus empagliflozin 25 mg
ANCOVA in full analysis set (last observation carried forward)
ANCOVA, analysis of covariance; EMPA, empagliflozin; FDC, fixed-dose combination; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; LINA, linagliptin; SE, standard error
DeFronzo RA *et al. Diabetes Care* 2015;38:384

Phối hợp SGLT2i & DPP4i

ACROSS T2D

Complementary Actions: **Addresses 5 out of 8 core defects targeting multiple organs to provide significant glycemic lowering**



- Lợi ích tim mạch-thận
- Nguy cơ hạ đường huyết thấp
- Giảm đường huyết hiệu quả

Liệu pháp các thuốc FDC hiện có sẵn trong điều trị ĐTĐ típ 2

FDC	Available doses (mg)
Metformin + TZDs	
+ Pioglitazone	500/15; 850/15
+ Pioglitazone (with Met XR)	1000/15; 1000/30
Metformin + DPP-4is	
+ Vildagliptin	850/50; 1000/50
+ Sitagliptin	850/50; 1000/50
+ Sitagliptin (with Met XR)	500/50; 1000/50; 1000/100
+ Saxagliptin	850/2.5; 1000/2.5
+ Linagliptin	850/2.5; 1000/2.5
+ Alogliptin	850/12.5; 1000/12.5
Metformin + SGLT2is	
+ Dapagliflozin	500/5; 1000/5; 500/10; 1000/10; 850/5
+ Canagliflozin	500/50; 500/150; 850/50; 850/150;1000/50; 1000/150
+ Empagliflozin	500/5; 1000/5; 500/12.5; 1000/12.5

FDC	Available doses (mg)
Metformin + meglitinides	
+ Repaglinide	500/1; 500/2
Metformin + sulfonylureas	
+ Glyburide	250/1.25; 500/2.5; 500/5
Other FDCs	
Pioglitazone + Glimepiride	30/2; 30/4; 45/4
Pioglitazone + Alogliptin	15/12.5; 15/25; 30/12.5; 45/12.5; 30/25; 45/25
Glimepiride + Rosiglitazone	1/4; 2/4; 4/4; 2/8; 4/8
Linagliptin + Empagliflozin	5/10; 5/25

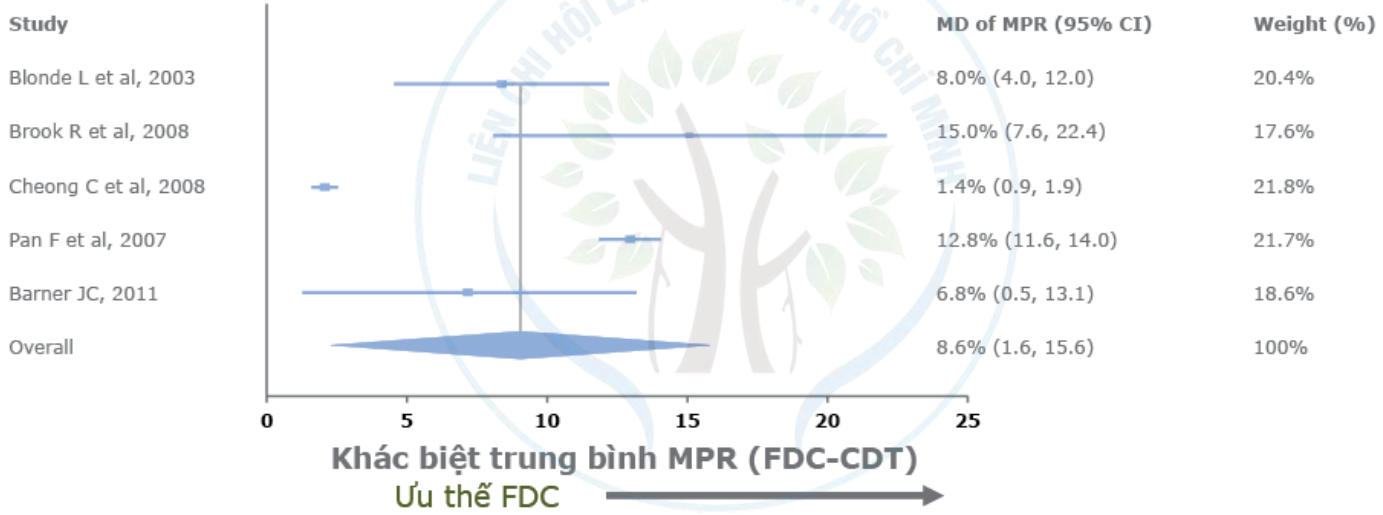
Summary of Product Characteristics: http://www.ema.europa.eu/ema; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/,

last accessed 19 August 2016

*As of August 2016

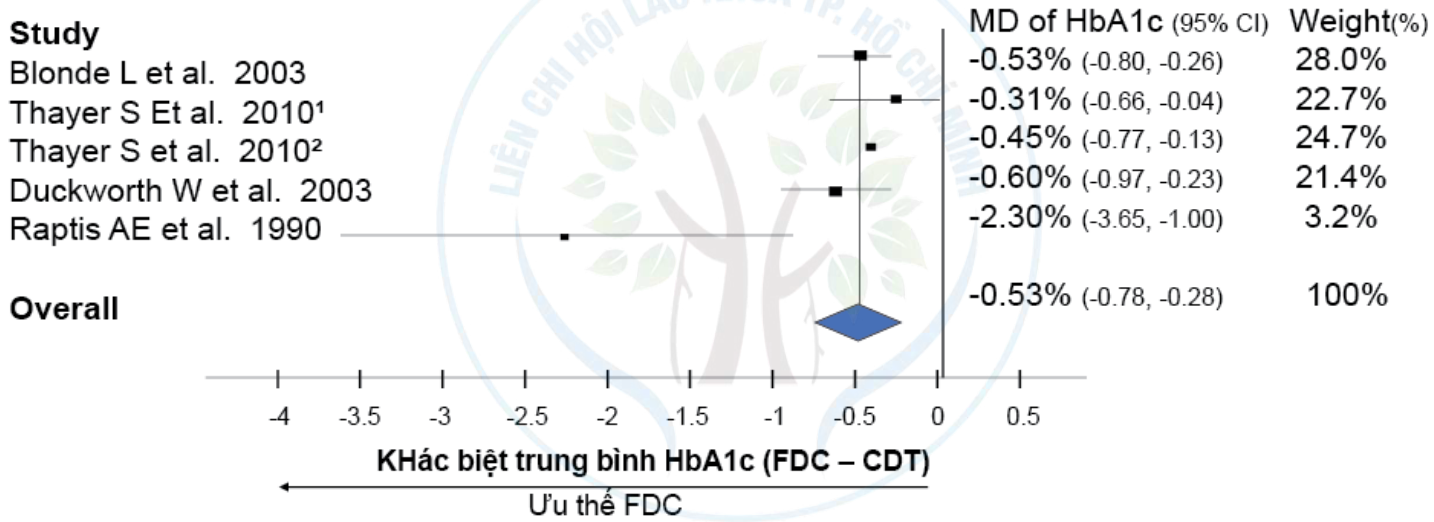
TZDs: thiazolidinedione; XR: extended release; DPP-4is: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; SGLT2is: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

Tính Tuân trị khi dùng FDC vs 2 thuốc: Phân tích gộp



CDT, coadministered dual therapies; FDC, fixed dose combination; MD, mean difference; MPR, medication possession ratio.
Adapted from Han et al. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):969-77

Thay đổi HbA1c: So sánh giữa Phối hợp cố định liều (FDC) vs 2 thuốc (CDT)



1 Cohorts originially on monotherapy 2 Cohorts originally on dual therapy

Adapted from Han et al. Curr Med Res Opin 2012; 28:1-9

KẾT LUẬN

- Số lượng người cao tuổi đang gia tăng tại Việt Nam
- Nhiều bệnh đồng mắc, đặc biệt là ĐTĐ2, với gánh nặng điều trị phức tạp làm giảm tính tuân thủ
- Phác đồ điều trị cần được đơn giản hóa:
  - Bảo vệ cơ quan đích
  - An toàn và hiệu quả
  - Tăng tuân thủ điều trị