

# Sodium glucose co-transporter 2 inhibition following acute myocardial infarction and in patients with type 2 diabetes mellitus with hypertension

Nguyen Quan Duc Minh, Nguyen Ngoc Vy Yen, Tran Kim Son 

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

► Correspondence to

Dr. Tran Kim Son  
Can Tho University of Medicine and  
Pharmacy  
Email: tkson@ctump.edu.vn

► Received 20 March 2024

Accepted 20 May 2024

Published online 31 May 2024

**To cite:** Nguyen QDM, Nguyen  
NVY, Tran KS. *J Vietnam Cardiol*  
2024;**109**:12-15

## ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have been shown to improve cardiovascular outcomes in patients with heart failure, patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk, and patients with chronic kidney disease. However, the effectiveness and safety of this group of drugs in patients with acute myocardial infarction are still unknown. Additionally, their ability to control blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension remains to be determined.

**Key words:** Sodium-glucose cotransporter 2 channel inhibitors, Myocardial infarction, type 2 diabetes, hypertension.

## Vai trò của nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri - glucose 2 sau nhồi máu cơ tim cấp và trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có tăng huyết áp

► Tác giả liên hệ

TS.BS. Trần Kim Sơn  
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ  
Email: tkson@ctump.edu.vn

Nguyễn Quan Đức Minh, Nguyễn Ngọc Vy Yến, Trần Kim Sơn 

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

► Nhận ngày 20 tháng 03 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 05  
năm 2024

Xuất bản online ngày 31 tháng 05  
năm 2024

**Mẫu trích dẫn:** Nguyen QDM,  
Nguyen NVY, Tran KS. *J Vietnam*  
*Cardiol* 2024;**109**:12-15

## TÓM TẮT

Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-glucose 2 đã được chứng minh cải thiện được kết quả tim mạch ở bệnh nhân suy tim, bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có nguy cơ tim mạch cao và bệnh nhân mắc bệnh thận mạn. Tuy nhiên hiệu quả và tính an toàn của nhóm thuốc này trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp và khả năng kiểm soát huyết áp trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có kèm tăng huyết áp vẫn chưa được biết rõ.

**Từ khóa:** Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-glucose 2, nhồi máu cơ tim cấp, đái tháo đường típ 2, tăng huyết áp.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là một bệnh thường gặp và là một trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh lý tim mạch. Theo thống kê của Hội Tim mạch Hoa Kỳ, tính đến năm 2020, tỷ lệ mắc bệnh tim mạch ở người lớn  $\geq 20$  tuổi là 48,6% (127,9 người) và tăng theo độ tuổi ở cả nam giới và phụ nữ. Tỷ lệ mắc bệnh nhồi máu cơ tim hàng năm ước tính là 605.000 ca bệnh mới và 200 000 ca tái phát<sup>1</sup>. Hiện nay, điều trị nhồi máu cơ tim ngày càng tiến bộ và giúp làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, khi bệnh nhân được cứu sống nhiều hơn đồng nghĩa với số lượng bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim tăng lên. Nếu không được tái tưới máu sớm, theo thời gian, các tế bào cơ tim chết này sẽ được thay thế bởi các sợi xơ, collagen. Sẹo cơ tim khiến cơ tim giảm hoặc mất chức năng co bóp và gây hậu quả cuối cùng là suy tim sau nhồi máu cơ.

Tăng huyết áp và đái tháo đường là những yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh tim mạch. Nguy cơ biến chứng tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và tăng huyết áp cao gấp 2 đến 4 lần so với bệnh nhân đái tháo đường hoặc tăng huyết áp thông thường, đồng thời nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và biến cố tim mạch cao hơn lần lượt là 1,7 lần và 1,5 lần, hơn ở bệnh nhân có huyết áp bình thường<sup>2</sup>. Vì vậy, việc kiểm soát chặt chẽ lượng đường trong máu và huyết áp có thể làm giảm các biến chứng tim mạch và mạch máu não một cách hiệu quả.

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri - glucose 2 (SGLT2) đã được chứng minh cải thiện kết quả tim mạch ở bệnh nhân suy tim, bệnh nhân tiểu đường týp 2 có nguy cơ tim mạch cao và bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính. Gần đây đã có một số công trình nghiên cứu hiệu quả kiểm soát huyết áp của nhóm thuốc này trên nhóm bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tăng huyết áp<sup>2</sup>. Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ/Hội Tim mạch Hoa Kỳ (ACC/AHA) vừa công bố 2 nghiên cứu EMPAC - MI và DAPA - MI rõ hơn về vai trò của Empagliflozin và Dapagliflozin sau nhồi máu cơ tim cấp<sup>3,4</sup>.

## NỘI DUNG TỔNG QUAN

### NGHIÊN CỨU EMPACT-MI: EMPAGLIFLOZIN KHÔNG LÀM GIẢM NGUY CƠ NHẬP VIỆN DO SUY TIM, TỬ VONG SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP<sup>5,3</sup>

Thử nghiệm EMPACT-MI là một thử nghiệm quốc tế, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược. Mục tiêu của thử nghiệm là xác định xem việc bổ sung thuốc ức chế SGLT2 empagliflozin vào điều trị nhồi máu cơ tim cấp có ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong hoặc suy tim trong tương lai ở những bệnh nhân có nguy cơ cao hay không.

Từ tháng 12/2020 đến tháng 3/2023, tổng cộng 6610 bệnh nhân tại 451 địa điểm ở 22 quốc gia đã được sàng lọc, trong đó 6522 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên dùng empagliflozin với liều 10 mg mỗi ngày (3260 bệnh nhân) hoặc giả dược (3262 bệnh nhân). Đặc điểm của bệnh nhân lúc ban đầu là tương tự nhau ở hai nhóm thử nghiệm. Tổng cộng có 6328 bệnh nhân (97,0%) được theo dõi cho đến khi kết thúc thử nghiệm về sự xuất hiện của biến cố tiêu chí chính và 6467 bệnh nhân (99,2%) có dữ liệu về tình trạng sống còn vào cuối thử nghiệm<sup>5</sup>.

Một biến cố kết cục chính - lần nhập viện đầu tiên vì suy tim hoặc tử vong do mọi nguyên nhân - xảy ra ở 267 trong số 3260 bệnh nhân (8,2%) ở nhóm empagliflozin và ở 298 trong số 3262 bệnh nhân (9,1%) ở nhóm giả dược, tỷ lệ lần lượt là 5,9 và 6,6 biến cố trên 100 bệnh nhân-năm. Đối với các thành phần riêng biệt của tiêu chí chính, lần nhập viện đầu tiên do suy tim đơn thuần xảy ra ở 118 bệnh nhân (3,6%) trong nhóm empagliflozin và 153 bệnh nhân (4,7%) trong nhóm giả dược; tử vong do mọi nguyên nhân xảy ra ở 169 (5,2%) ở nhóm empagliflozin và 178 (5,5%) ở nhóm giả dược<sup>5</sup>.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ nghiêm trọng tương tự ở hai nhóm thử nghiệm (23,7% ở nhóm empagliflozin và 24,7% ở nhóm giả dược) và tỷ lệ tác dụng phụ dẫn đến phải ngừng vĩnh viễn chế độ thử nghiệm là như nhau ở hai nhóm (3,8% ở mỗi nhóm). Tổn thương thận cấp do thuốc cản quang xảy ra ở 8 bệnh nhân (0,2%) ở nhóm empagliflozin và 9 bệnh nhân (0,3%) ở nhóm dùng giả dược<sup>5</sup>.

Trong thử nghiệm EMPACT-MI, điều trị bằng

empagliflozin không làm giảm đáng kể nguy cơ xảy ra biến cố chính – nhập viện lần đầu vì suy tim hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào – so với giả dược ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp và nguy cơ cao suy tim<sup>3</sup>.

Một số yếu tố có thể góp phần làm cho empagliflozin không có tác dụng lên tiêu chí tổng hợp chính. Theo thiết kế nghiên cứu, các tác giả chọn bệnh nhân ngay sau nhồi máu cơ tim cấp, thời điểm mà một số cơ chế có thể không thể điều chỉnh bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm các nguyên nhân về tim (huyết khối trong stent, nhồi máu cơ tim tái phát, biến chứng cơ học và bệnh lý liên quan đến sẹo tâm thất, loạn nhịp tim) và các nguyên nhân không phải do tim trong vòng 30 ngày đầu góp phần gây tử vong<sup>5</sup>.

### **NGHIÊN CỨU DAPA-MI: DAPAGLIFLOZIN Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP KHÔNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG 4,6,7**

DAPA-MI là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, nhóm song song, dựa trên số đăng ký, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng ở những bệnh nhân không biết mắc đái tháo đường hoặc suy tim, biểu hiện bằng NMCT và suy giảm chức năng tâm thu thất trái hoặc sóng Q hoại tử. Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu là bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi, nhồi máu cơ tim (NSTEMI hoặc STEMI)  $< 10$  ngày, suy giảm chức năng tâm thu thất trái (LV) hoặc sóng Q nhồi máu, huyết động ổn định, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ là đái tháo đường típ 1 hoặc típ 2, suy tim mạn tính có triệu chứng, có tiền sử suy tim trong vòng một năm qua và phân suất tống máu giảm (LVEF  $< 40\%$ ) được ghi nhận trước khi nhập viện vì nhồi máu cơ tim ở thời điểm hiện tại, mức lọc cầu thận ước tính (eGFR)  $< 20$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, suy gan nặng (Child-Pugh loại C), Khối u ác tính đang hoạt động cần điều trị tại thời điểm sàng lọc, ngoại trừ ung thư biểu mô tế bào đáy hoặc tế bào vảy của da, Bất kỳ tình trạng nào không phải bệnh lý tim mạch, ví dụ như bệnh ác tính, có thời gian sống sót dưới hai năm dựa trên đánh giá lâm sàng của nhà nghiên cứu, đang điều trị hoặc có chỉ định điều trị bằng thuốc ức

chế SGLT2, đã biết không dung nạp với dapagliflozin, Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ: Những người không sẵn sàng sử dụng một phương pháp tránh thai có hiệu quả cao hoặc người có kết quả thử thai dương tính hoặc ai đang cho con bú<sup>6</sup>.

Tổng cộng có 4017 người đủ điều kiện tham gia nghiên cứu và được chọn ngẫu nhiên theo kiểu 1:1 vào nhóm sử dụng dapagliflozin 10mg mỗi ngày (n=2019) hoặc giả dược (n=1998). Thời gian theo dõi kéo dài 24 tháng. Bệnh nhân có tuổi trung bình là 63 tuổi, tỉ lệ nữ là 20%<sup>6</sup>.

Tiêu chí chính (tổ hợp thứ bậc của tử vong, nhập viện do suy tim, nhồi máu cơ tim không tử vong, rung nhĩ/cuồng nhĩ, đái tháo đường típ 2, phân loại của Hiệp hội Tim mạch New York [NYHA], giảm cân  $\geq 5\%$ ) của dapagliflozin so với giả dược là 32,9% so với 24,6% khoảng tin cậy 95% 1,20-1,50 (p  $< 0,001$ ).

Các biến cố tim mạch bất lợi chính (NMCT, đột quy, tử vong): 3,4% so với 3,6% (p  $> 0,05$ ). Tử vong do tim mạch/nhập viện vì suy tim/NMCT: 4,1% so với 4,3% (p  $> 0,05$ ). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân: 2,0% so với 1,7% (p  $> 0,05$ ). Chẩn đoán mới đái tháo đường típ 2 (2,1% so với 3,9%; tỉ số rủi ro 0,53; KTC 95% 0,36-0,77). Thay đổi trọng lượng cơ thể (giảm 1,65 kg; KTC 95%-2,12 đến -1,18)<sup>7</sup>.

Kết quả của thử nghiệm này chỉ ra rằng sử dụng dapagliflozin ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính không có tiền sử đái tháo đường hoặc suy tim mạn tính có kết quả chuyển hóa tim tốt hơn so với giả dược. Kết cục tim mạch bao gồm nhập viện do suy tim là tương tự nhau nhưng bệnh nhân dùng dapagliflozin ít có nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường hơn và giảm cân 1,65kg trong khoảng 2 năm theo dõi<sup>4</sup>.

### **THUỐC ỨC CHẾ KÊNH ĐỒNG VẬN CHUYỂN NATRI - GLUCOSE 2 VÀ TĂNG HUYẾT ÁP**

Trong nghiên cứu EMPACT-MI, 2262 bệnh nhân sau NMCT cấp có tăng huyết áp được sử dụng Empagliflozin (69,4%) và 2276 bệnh nhân tăng huyết áp sử dụng giả dược (69,8%). Biến cố kết cục chính - lần nhập viện đầu tiên vì suy tim hoặc tử vong do mọi nguyên nhân – không có sự khác biệt giữa

hai nhóm. Tử vong do nguyên nhân tim mạch xảy ra ở 132 bệnh nhân (4,0%) trong nhóm empagliflozin và 131 bệnh nhân (4,0%) trong nhóm giả dược. Thời

gian tử vong do nguyên nhân tim mạch và thời gian nhập viện lần đầu vì suy tim là tương tự nhau ở hai nhóm thử nghiệm.

**Bảng 1.** Tỷ lệ xảy ra biến cố chính theo mức huyết áp giữa 2 nhóm Empagliflozin và giả dược

Mức HA tâm thu (mmHg)	Nhóm Empagliflozin (biến cố chính/tổng (%))	Nhóm giả dược (biến cố chính/tổng (%))	HR (95% khoảng tin cậy)
<110	73/719 (10,2)	82/723 (11,3)	0,91 (0,66-1,24)
110 – 130	115/1605 (7,2)	136/1570 (8,7)	0,84 (0,65-1,08)
>130	79/935 (8,4)	80/969 (8,3)	1,00 (0,73-1,37)

Trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp đánh giá hiệu quả và an toàn của SGLT2i trong kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường típ 2, 10 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với 9913 người tham gia (6293 ở nhóm SGLT2i và 3620 ở nhóm đối chứng) được đưa vào phân tích. SGLT2i có hiệu quả trong việc giảm huyết áp so với giả dược ở bệnh nhân tiểu đường típ 2 và tăng huyết áp. SGLT2i có hiệu quả huyết áp tâm thu và HbA1c có ý nghĩa lâm sàng, một tác dụng kép cần được xem xét ở những bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường típ 2. SGLT2i làm giảm huyết áp tâm thu 24 giờ trung bình 5,06 mmHg và huyết áp tâm thu tại phòng khám trung bình 4,53 mmHg so với liều giả dược tương đương<sup>2</sup>.

### KẾT LUẬN

Các nghiên cứu trên cho thấy việc sử dụng sớm nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-glucose 2 trên bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp không làm giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim và tỷ lệ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào sau nhồi máu cơ tim cấp. Tuy nhiên, dữ liệu hiện tại cho thấy vai trò tiềm năng của việc sử dụng thuốc ức chế SGLT2 để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có kèm tăng huyết áp. SGLT2i có thể kiểm soát huyết áp và đường huyết một cách hiệu quả và nhìn chung có độ an toàn cao. Đối với bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và tăng huyết áp có nguy cơ nhiễm trùng bộ phận

sinh dục thấp, SGLT2i nên được coi là thuốc bổ trợ cho phác đồ điều trị tăng huyết áp đầu tiên.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123
2. Zhang Q, Zhou S, Liu L. Efficacy and safety evaluation of SGLT2i on blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension: a new meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):118. doi:10.1186/s13098-023-01092-z
3. Cardiology ACo. EMPACT-MI: Empagliflozin Post MI Does Not Lower Risk of First HF Hospitalization, Death. 2024.
4. Cardiology ACo. DAPA-MI: Dapagliflozin vs. Placebo in Patients With AMI. 2023.
5. Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;390(16):1455-1466. doi:10.1056/NEJMoa2314051
6. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Rationale and design of the DAPA-MI trial: Dapagliflozin in patients without diabetes mellitus with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2023;266:188-197. doi:10.1016/j.ahj.2023.08.008
7. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid*. 2024;3(2):EVIDo2300286. doi:10.1056/EVIDo2300286