

HỘI ĐỒNG THUỐC & ĐIỀU TRỊ
TIỂU BAN GIÁM SÁT
THÔNG TIN THUỐC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc



THÔNG TIN THUỐC

Ngày 13 tháng 11 năm 2024
TRƯỞNG BAN

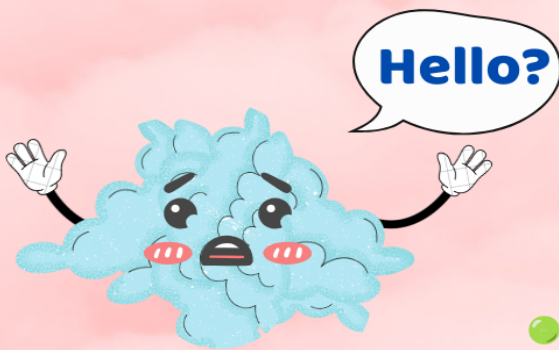
Huỳnh Văn Hy



HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ
TIỂU BAN GIÁM SÁT THÔNG TIN THUỐC

THÔNG TIN THUỐC NHÓM THUỐC ỨC CHẾ DPP-4

TÀI LIỆU DÀNH CHO NHÂN VIÊN Y TẾ

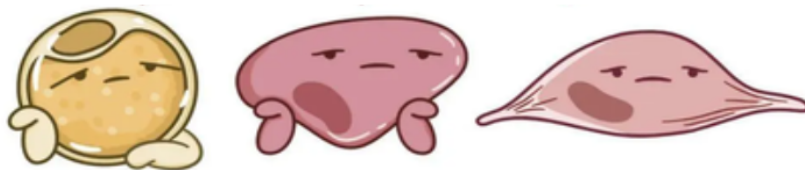


INSULIN

GLUCOSE

ĐƯỜNG HUYẾT CAO

Thiếu năng lượng rồi!



TỔNG QUAN NHÓM THUỐC ỨC CHẾ DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors)

1. Cơ chế tác dụng:^{[1][15][16]}

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) là một loại enzyme làm bất hoạt các hormon incretin (chủ yếu là GLP-1 (glucagon-like peptide-1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)), incretin giúp duy trì cân bằng glucose bằng cách tăng tiết insulin, giảm tiết glucagon, và làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày.

GLP-1 và GIP là các hormon incretin được tiết ra ngay sau bữa ăn chủ yếu từ niêm mạc ruột non, giúp điều hòa đường huyết thông qua việc kích thích tuyến tụy tiết insulin, đặc biệt khi mức đường huyết tăng cao. Tuy nhiên, các hormon này chỉ hoạt động trong thời gian ngắn do bị enzym DPP-4 phân hủy nhanh chóng – GLP-1 tồn tại chưa đến 2 phút, trong khi GIP kéo dài khoảng 7 phút ở người bình thường và 5 phút ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

Nhóm thuốc ức chế DPP-4 ra đời nhằm kéo dài thời gian hoạt động của GLP-1 và GIP bằng cách ngăn enzyme DPP-4 phân hủy chúng. Nhờ vậy, các hormone incretin này có thể kích thích tiết insulin từ tế bào beta tụy giúp kiểm soát hiệu quả cả đường huyết lúc đói và sau ăn. Đồng thời, vì incretin chỉ phát huy tác dụng khi đường huyết cao và giảm khi đường huyết thấp nên thuốc ức chế DPP-4 có ưu điểm vượt trội là hạn chế nguy cơ hạ đường huyết quá mức so với các thuốc kích thích tiết insulin liên tục như sulfonylurea, cũng như không làm ảnh hưởng đến cân nặng của bệnh nhân. Thuốc ức chế enzyme DPP-4 làm giảm HbA1c từ 0,5 – 1,4%.

2. Sự phát triển của nhóm thuốc ức chế DPP-4 trong điều trị Đái tháo đường típ 2:

Thuốc ức chế DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) là một nhóm thuốc kiểm soát đường huyết quan trọng trong điều trị đái tháo đường típ 2, đã được công nhận về hiệu quả và chấp thuận bởi các tổ chức y tế hàng đầu trên thế giới như Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) và Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA).



Hiện tại ở Việt Nam có các loại: sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin.

3. Một số thông tin về các thuốc nhóm ức chế DPP-4: [11-14] [8]-[12]

Hoạt chất	Liều dùng theo eGFR (ml/phút/1,73m ²)				Chuyển hoá Thải trừ	Khuyến cáo đặc biệt
	≥ 60	45 - 59	30 - 44	< 30		
SAXAGLIPTIN	5 mg	5 mg	2,5 mg	2,5 mg * không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân có eGFR <15 ml/phút/ 1,73m ²	Chủ yếu qua gan, thận.	Cần thận trọng trên đối tượng: Bệnh nhân có nguy cơ cao nhập viện vì suy tim hoặc có tiền sử nhập viện vì suy tim hoặc suy thận từ vừa đến nặng. Bệnh nhân suy gan mức độ vừa. Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân suy gan mức độ nặng. Cần đánh giá chức năng thận trước và định kỳ.
LINAGLIPTIN	5 mg/lần/ngày Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận ở mọi giai đoạn.				Chuyển hoá ít qua gan. Thải trừ chủ yếu qua mật.	An toàn cho bệnh nhân suy gan, suy thận. Tác động trung tính trên đối tượng bệnh nhân suy tim.
SITAGLIPTIN	100 mg	100 mg	50 mg	25 mg	Chuyển hoá ít qua gan Thải trừ chủ yếu qua thận.	Tác động trung tính trên đối tượng bệnh nhân suy tim. Cần đánh giá chức năng thận trước và định kỳ. Cần thận trọng trên bệnh nhân suy thận vừa và nặng.
VILDAGLIPTIN	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg	Chủ yếu qua gan, thận.	Tác động trung tính trên đối tượng bệnh nhân suy tim. Chống chỉ định khi AST/ALT tăng gấp 2,5 lần giới hạn trên bình thường. Khuyến cáo theo dõi chức năng gan mỗi 3 tháng trong năm đầu tiên khi sử dụng và định kỳ sau đó.

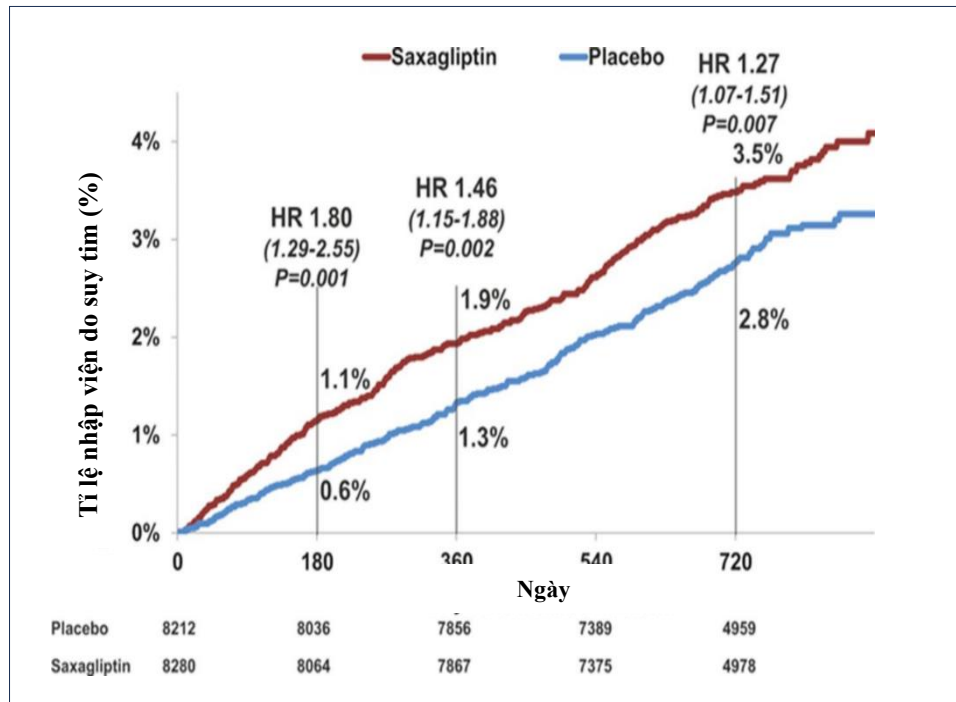
NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG LIÊN QUAN

1. Saxagliptin:^{[5][6][7][13][17]}

Thử nghiệm lâm sàng SAVOR - TIMI 53:

- Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá độ an toàn trên tim mạch và hiệu quả của saxagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có nguy cơ cao về biến cố tim mạch.

- Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng. Đối tượng gồm 16.492 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có tiền sử hoặc nguy cơ mắc biến cố tim mạch được chia làm 2 nhóm: nhóm dùng saxagliptin và nhóm dùng giả dược. Thời gian theo dõi trong khoảng 2 năm. Kết cục chính: tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ thiếu máu não.



Biểu đồ tỷ lệ nhập viện do suy tim theo điều trị bằng saxagliptin so với giả dược

- Kết luận: Saxagliptin không làm tăng/giảm tỷ lệ biến cố do thiếu máu cục bộ, nhưng làm tăng tỷ lệ nhập viện do suy tim có ý nghĩa thống kê (3.5% với 2.8%; HR = 1.27; CI 95% 1.07 - 1.51; P = 0.007).

FDA cảnh báo về nguy cơ suy tim của saxagliptin:

Vào tháng 4/2016, FDA đưa ra cảnh báo saxagliptin làm tăng nguy cơ nhập viện do suy tim, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim hoặc suy thận. FDA đã bổ sung cảnh báo và thận trọng mới vào tờ hướng dẫn sử dụng thuốc có chứa saxagliptin để thông báo về khả năng gây tăng nguy cơ suy tim.

Saxagliptin và nguy cơ suy tim theo Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA):

Theo hướng dẫn điều trị đái tháo đường năm 2024 của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ, cho thấy các hoạt chất nhóm thuốc ức chế DPP-4 có tác động trung tính trên đối tượng bệnh nhân tim mạch, riêng saxagliptin có nguy cơ tiềm ẩn trên bệnh nhân suy tim.

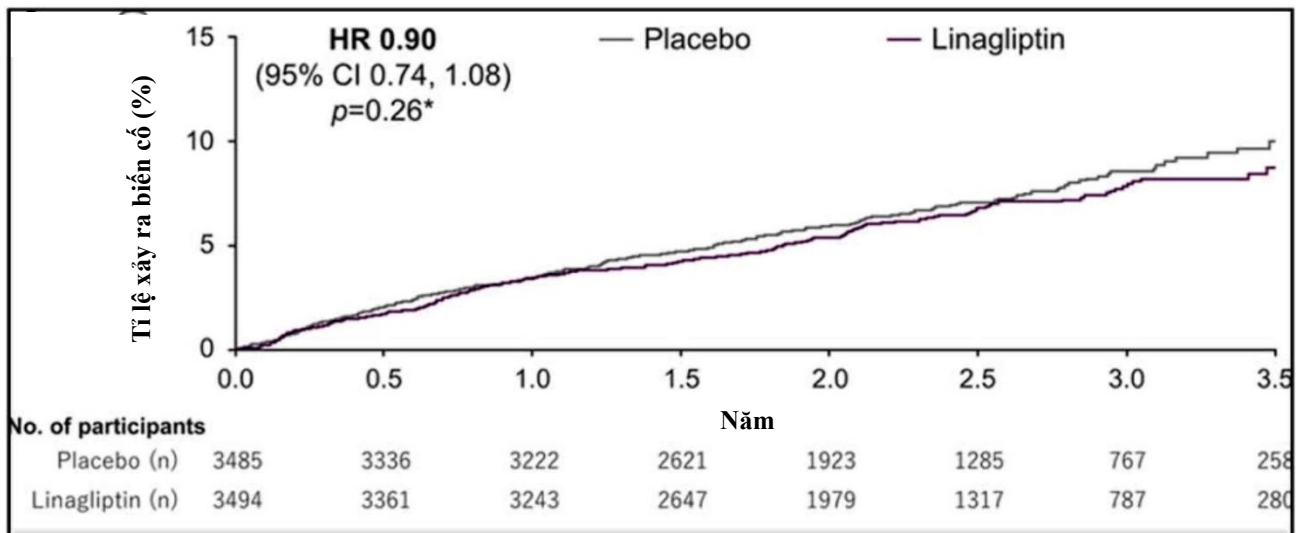
Saxagliptin và nguy cơ suy tim theo Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (ESC):

Theo Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (ESC), các thuốc ức chế DPP-4 đã được đánh giá trong các thử nghiệm độ an toàn trên tim mạch có đối chứng giả dược, chuyên biệt ở những bệnh nhân mắc đái tháo đường típ 2 có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch do xơ vữa. Saxagliptin làm tăng đáng kể nguy cơ nhập viện do suy tim và không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đái tháo đường có suy tim hoặc có nguy cơ cao mắc suy tim. Sitagliptin và linagliptin có tác động trung tính trên nhóm đối tượng này.

2. Linagliptin:^{[14][18]}

Nghiên cứu CARMELINA:

- Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá một cách toàn diện tác động của linagliptin lên các biến cố tim mạch và thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh lý tim mạch hoặc có nguy cơ cao.
- Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, không kém hơn đa trung tâm, có đối chứng. Có 6.979 bệnh nhân mắc đái tháo đường típ 2, HbA1C từ 6,5% đến 10,0%, có nguy cơ tim mạch cao và suy thận được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 thêm linagliptin 5 mg/ngày, nhóm 2 thêm giả dược 1 lần/ngày vào chế độ thuốc bình thường. Thời gian theo dõi trong khoảng 2,2 năm. Kết cục chính: thời gian xảy ra lần đầu tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc đột quỵ không tử vong. Kết cục phụ: thời gian xảy ra lần đầu tử vong do suy thận, suy thận giai đoạn cuối hoặc giảm liên tục eGFR $\geq 40\%$ so với mức ban đầu.



Biểu đồ tỉ lệ nhập viện do suy tim theo điều trị bằng linagliptin so với giả dược

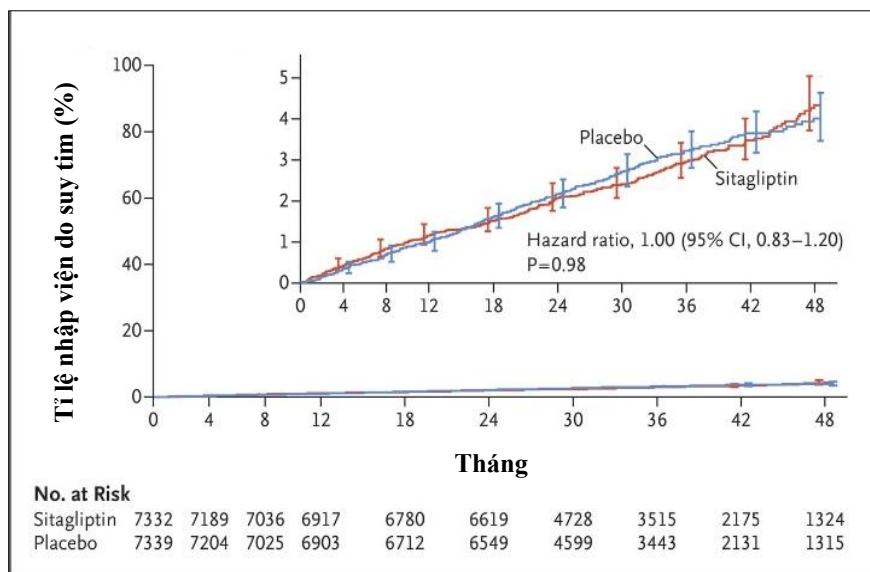
- Kết luận: Ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường típ 2 có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch và suy thận, không có sự khác biệt về nguy cơ của linagliptin so với giả dược về các biến cố tim mạch (HR = 1.02, 95% CI 0.89 – 1.17, P < 0.001) và thận (HR = 1.04, 95% CI = 0.89 – 1.22, P = 0.62). Ở nhóm bệnh nhân sử dụng linagliptin, có sự giảm nguy cơ tiến triển albumin niệu và HbA1C.

3. Sitagliptin:^[19]

Thử nghiệm TECOS

- Mục tiêu: đánh giá tác động lâu dài của sitagliptin đối với các biến cố tim mạch khi được phối hợp vào chế độ chăm sóc thông thường cho bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

- Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, không kém hơn đa trung tâm. Có 14.671 bệnh nhân chia làm 2 nhóm: nhóm 1 thêm sitagliptin, nhóm 2 thêm giả dược vào chế độ sử dụng thuốc hiện tại. Việc sử dụng thêm các thuốc điều trị đái tháo đường được khuyến khích để đạt mục tiêu đường huyết. Kết cục chính bao gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong hoặc nhập viện do suy tim.



Biểu đồ tỉ lệ nhập viện do suy tim theo điều trị bằng sitagliptin so với giả dược

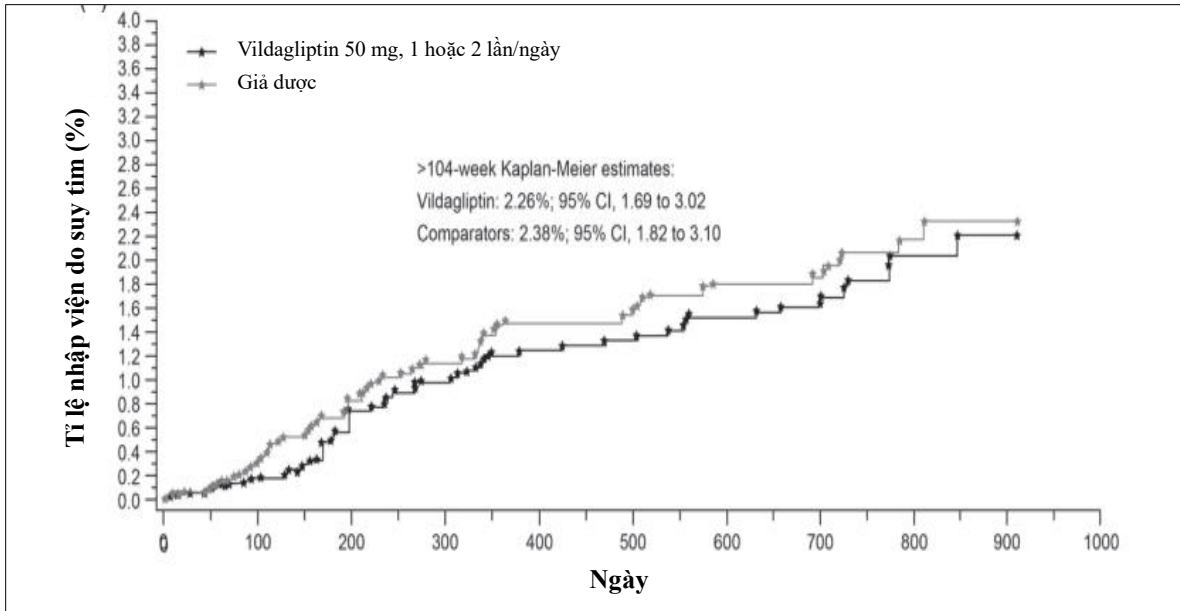
- Kết luận: ở những bệnh nhân mắc đái tháo đường típ 2 đã có bệnh tim mạch, việc thêm sitagliptin vào chế độ chăm sóc thông thường không làm tăng tỉ lệ biến cố tim mạch (HR = 0.98, 95% CI 0.88 – 1.09, P < 0.001), cũng như tỉ lệ nhập viện do suy tim (HR = 1.00, 95% CI 0.83 – 1.20, P = 0.98) hoặc các biến cố bất lợi khác.

4. Vildagliptin:^[20]

Tổng hợp meta analysis:

Tổng hợp meta analysis từ 40 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng pha III và IV của vildagliptin:

- 17.446 bệnh nhân, 9.599 bệnh nhân sử dụng vildagliptin, 7.847 sử dụng giả dược. Kết cục chính là biến cố tim mạch (nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong do tim mạch). Kết cục phụ là đánh giá biến cố tim mạch chính và biến cố suy tim (mới khởi phát hoặc cần nhập viện) trên từng bệnh nhân.



Biểu đồ tỉ lệ nhập viện do suy tim theo điều trị bằng vildagliptin so với giả dược

- Kết luận: Vildagliptin không liên quan đến tăng nguy cơ biến cố tim mạch so với thuốc giả dược (RR = 0.82, 95% CI = 0.61 – 1.11) và không tìm thấy sự gia tăng nguy cơ suy tim hay tỉ lệ nhập viện do suy tim đáng kể ở bệnh nhân điều trị với vildagliptin (RR = 1.08, 95% CI = 0.68 – 1.70).

KẾT LUẬN

Hiện nay, mục tiêu điều trị đái tháo đường không chỉ tập trung kiểm soát mức đường huyết mà còn giảm thiểu nguy cơ biến chứng cũng như quản lý nguy cơ tim mạch. Trong bối cảnh này, so với saxagliptin, trên đối tượng bệnh nhân đái tháo đường có mắc hoặc có nguy cơ mắc suy tim, thì linagliptin, sitagliptin và vildagliptin nên được xem như những lựa chọn ưu tiên hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2022), Dược thư Quốc gia Việt Nam.
2. Bộ Y Tế (2020), Quyết Định 5481/QĐ-BYT về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2.
3. Bộ Y Tế (2024), Quyết định 2388/QĐ-BYT về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn và một số bệnh lý thận.
4. Bộ Y Tế (2020), Quyết Định 5481/QĐ-BYT về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2.
5. U.S. Food and Drug Administration. (2016). FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. [Updated 03/07/2018]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S158–S178
7. Marx, N., Federici, M., Schütt, K., et al. (2023). ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 44(39), 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad263>
8. Tờ Hướng dẫn sử dụng biệt dược gốc Onglyza tại Việt Nam. (phê duyệt 27/12/2013) https://cdn.drugbank.vn/1555590497937_84_909_938.pdf
9. Tờ Hướng dẫn sử dụng biệt dược gốc Trajenta 5mg tại Việt Nam. (phê duyệt 27/12/2013) https://cdn.drugbank.vn/1555461572574_%2084_802_815.pdf
10. Tờ Hướng dẫn sử dụng biệt dược gốc Trajenta được FDA chấp thuận (cập nhật năm 2020) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/201280s020lbl.pdf
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2013). *Saxagliptin (Onglyza) for type 2 diabetes mellitus*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195476/>
12. UPTODATE, Linagliptin: Drug information. (truy cập 03/11/2024)
13. Spinar, J., & Smahelová, A. (2013). *SAVOR-TIMI 53 - Výsledky saxagliptinu a kardiovaskulární výsledky u pacientů s diabetes mellitus 2. typu [SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus]*. *Vnitřní Lekarství*, 59(11), 1003-1007. PMID: 24279445.

14. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; *CARMELINA Investigators*. *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial*. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):69-79.
15. Kasina SVSK, Baradhi KM. *Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors*. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>
16. Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann (2023). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition, Chapter 51: Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia.
17. Scirica, B. M., Braunwald, E., Raz, I., Cavender, M. A., Morrow, D. A., et al. (2014). *Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial*. *Circulation*, 130(18).
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
18. McGuire, D. K., Alexander, J. H., Johansen, O. E., et al. (2019). *Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA*. *Circulation*, 139(3).
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352>
19. Green JB, Bethel MA, et al; TECOS Study Group. *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42
20. McInnes G, Evans M, et al. *Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients*. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1085-92.



HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ
TIỂU BAN GIÁM SÁT THÔNG TIN THUỐC



THÔNG TIN THUỐC NHÓM THUỐC ỨC CHẾ DPP-4

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) là enzyme bất hoạt các hormon incretin GLP-1 và GIP, làm giảm tiết insulin. Thuốc ức chế DPP-4 (DPP-4i) kéo dài tác dụng của incretin, giúp tăng tiết insulin khi đường huyết cao, giảm tiết glucagon, hỗ trợ kiểm soát đường huyết lúc đói và sau ăn. DPP-4i giảm HbA1C từ 0,5–1,4%, ít gây hạ đường huyết quá mức và không ảnh hưởng cân nặng.

LIỀU DÙNG THEO MỨC LỌC CẦU THẬN

HOẠT CHẤT	MỨC LỌC CẦU THẬN eGFR (ml/phút/1,73 m ²)				
	≥ 60	45 – 59	30 – 44	15 – 29	< 15
SAXAGLIPTIN	5 mg	5 mg	2,5 mg	2,5 mg	Không khuyến cáo
LINAGLIPTIN	5 mg				
SITAGLIPTIN	100 mg	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
VILDAGLIPTIN	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg



KHUYẾN CÁO ĐẶC BIỆT THEO ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN

	SUY TIM	SUY GAN	SUY THẬN
SAXAGLIPTIN	Thận trọng: bệnh nhân có nguy cơ cao nhập viện vì suy tim.	Thận trọng: suy gan vừa - nặng	Đánh giá chức năng thận trước và định kỳ. Chỉnh liều trên suy thận.
LINAGLIPTIN	 Trung tính	Không chỉnh liều	Không chỉnh liều
SITAGLIPTIN		Không cần chỉnh liều trên suy gan nhẹ - vừa.	Thận trọng: suy thận vừa - nặng. Đánh giá chức năng thận trước và định kỳ.
VILDAGLIPTIN		CCĐ: AST/ALT tăng gấp 2,5 lần ULN. Theo dõi chức năng gan mỗi 3 tháng trong năm đầu tiên và định kỳ sau đó.	Chỉnh liều trên suy thận. 

Chú thích: ULN: mức giới hạn trên bình thường; CCĐ: chống chỉ định.



Hiện nay, mục tiêu điều trị đái tháo đường không chỉ tập trung kiểm soát mức đường huyết mà còn giảm thiểu nguy cơ biến chứng cũng như quản lý nguy cơ tim mạch. Trong bối cảnh này, linagliptin, sitagliptin và vildagliptin cần được cân nhắc ưu tiên lựa chọn hơn saxagliptin trên nhóm đối tượng bệnh nhân đái tháo đường có mắc hoặc có nguy cơ mắc suy tim.

Tài liệu tham khảo

- Bộ Y Tế (2022). Dược thư Quốc gia Việt Nam.
- Bộ Y Tế (2020). Quyết Định 5481/QĐ-BYT về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường type 2.
- Bộ Y Tế (2024). Quyết định 2288/QĐ-BYT về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn và một số bệnh lý thận.
- Bộ Y Tế (2020). Quyết Định 5481/QĐ-BYT về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường type 2.
- FDA (2016, cập nhật 2018): Cảnh báo nguy cơ suy tim với saxagliptin và alogliptin. Link: [FDA.gov](https://www.fda.gov/oc/ohrt/saxagliptin-and-alogliptin)
- ESC Guidelines (2023): Hướng dẫn quản lý bệnh tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường. *European Heart Journal*.
- Goodman & Gilman (2023): Điều trị đái tháo đường và hạ đường huyết, Chương 51, 14th Edition.
- ADA 2024. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1).
- Tờ hướng dẫn sử dụng biệt dược gốc.