

Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis

Javed Butler^{1*}, Muhammad Shariq Usman², Muhammad Shahzeb Khan¹, Stephen J. Greene³, Tim Friede^{4,5}, Muthiah Vaduganathan⁶, Gerasimos Filippatos⁷, Andrew J. Stewart Coats^{8,9} and Stefan D. Anker^{10*}

¹Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, 2500 N. State Street, Jackson, MS 39216, USA; ²Department of Medicine, Dow University of Health Sciences, Karachi, Pakistan; ³Division of Cardiology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA; ⁴Department of Medical Statistics, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany; ⁵DZHK (German Center of Cardiovascular Research), partner site Goettingen, Goettingen, Germany; ⁶Heart and Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ⁷National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens University Hospital Attikon, Athens, Greece; ⁸Department of Cardiology, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy; ⁹University of Warwick, Coventry, UK; ¹⁰Department of Cardiology (CVK) and Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies (BCRT), German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), partner site Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin, D-13353, Germany

Hiệu quả và an toàn của thuốc ức chế SGLT2 trong suy tim: tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp

TÓM TẮT

Mục tiêu Chúng tôi tiến hành nghiên cứu phân tích tổng hợp liên quan đến tính an toàn và hiệu quả của thuốc ức chế chất đồng vận chuyển Natri - Glucose 2 (SGLT2) ở bệnh nhân suy tim (HF).

Phương pháp và kết quả MEDLINE, Scopus, Cochrane CENTRAL và ClinicalTrials.gov đã được dùng để tìm kiếm từ khi bắt đầu tiến hành đến tháng 11 năm 2020 đối với các thử nghiệm ngẫu nhiên về các thuốc ức chế SGLT2 có đối chứng với giả dược. Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được chọn nếu chúng báo cáo ít nhất một trong các kết cục đã được xác định trước ở bệnh nhân suy tim. Tỷ lệ rủi ro (Hazard Ratio - HRs) hoặc tỷ lệ nguy cơ (Risk Ratio - RRs) và khoảng tin cậy 95% tương ứng của chúng, được gộp lại bằng cách sử dụng mô hình tác động ngẫu nhiên. Tổng cộng có bảy thử nghiệm bao gồm 16.820 bệnh nhân suy tim được đưa vào (N = 8.884 ở nhóm ức chế SGLT2, N = 7.936 ở nhóm giả dược). Trong nghiên cứu đoàn hệ đối với suy tim chung, các thuốc ức chế SGLT2 so với giả dược làm giảm đáng kể nguy cơ các tiêu chí cấu thành là nhập viện lần đầu do suy tim hoặc tử vong do tim mạch [HR: 0,77 (0,72–0,83); p<0,001; I² = 0%], thời gian cho đến khi nhập viện lần đầu (HFH) do suy tim [HR: 0,71 (0,64–0,78); p<0,001; I² = 0], tử vong do tim mạch [HR: 0,87 (0,79–0,96); P = 0,005; I² = 0%], và tử vong do mọi nguyên nhân [HR: 0,89 (0,82–0,96); P = 0,004; I² = 0%]. Kết quả tương đồng qua các thử nghiệm chuyên biệt đối với suy tim và bệnh lý đái tháo đường. Một xu hướng hướng tới lợi ích đã được nhận thấy ở những bệnh nhân suy tim với phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF) đối với các kết cục cấu thành là nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch [HR: 0,80 (0,63–1,00); P = 0,05; I² = 29%]. Không tăng nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn, tăng kali máu và hạ huyết áp khi dùng thuốc ức chế SGLT2 so với giả dược.

Kết luận Thuốc ức chế SGLT2 cải thiện đáng kể kết cục tim mạch bao gồm tử vong do tim mạch và do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim mà không làm tăng nguy cơ biến cố bất lợi nghiêm trọng nào. Một xu hướng hướng tới lợi ích đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn.

GIỚI THIỆU

Thuốc ức chế SGLT2 trở nên nổi bật như một trị liệu nền tảng mới ở những bệnh nhân bị suy tim phân suất tống máu giảm (HFREF)[1]. Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) quy mô lớn của thuốc ức chế SGLT2 đã cho thấy lợi ích đáng kể đối với tim mạch và thận ở các phân nhóm nghiên cứu khác nhau[2–5]. Ba RCTs đã đánh giá hiệu quả chuyên biệt của thuốc ức chế SGLT2 trong dân số suy tim. Thử nghiệm DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure) và thử nghiệm EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcomE tRial in PatientsWith chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction) lần lượt đánh giá hiệu quả của dapagliflozin và empagliflozin ở bệnh nhân HFREF[6,7]. Thử nghiệm SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure)

được báo cáo gần đây đã nghiên cứu hiệu quả của sotagliflozin (kết hợp chất ức chế SGLT2/SGLT1) trong dân số bao gồm cả bệnh nhân HFREF và bệnh nhân HFpEF[8]. Tất cả ba thử nghiệm đều cho thấy giảm đáng kể kết cục cấu thành là nhập viện lần đầu do suy tim hoặc tử vong do tim mạch. Những kết quả này phù hợp với dữ liệu được phân tích từ các phân nhóm suy tim về kết cục tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Các thử nghiệm thuốc ức chế SGLT2 không được cho phép để nghiên cứu tỷ lệ tử vong do tim mạch và do mọi nguyên nhân.

Hơn nữa, các phân tích tổng hợp trước đây về thuốc ức chế SGLT2 không tập trung chuyên biệt vào những bệnh nhân đang bị suy tim trong tất cả các thử nghiệm và không có nghiên cứu nào bao gồm kết quả từ thử nghiệm SOLOIST-WHF được công bố gần đây[9–13]. Ở bài viết này, chúng tôi trình bày một cách toàn diện phân tích tổng hợp được cập nhật về thuốc ức chế SGLT2 ở bệnh nhân suy tim, phân tầng theo HFREF và HFpEF.

PHƯƠNG PHÁP

Nguồn dữ liệu và chiến lược tìm kiếm

Phân tích tổng hợp này đã được tiến hành và báo cáo theo hướng dẫn Cochrane và PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses)[14,15]. Sự tìm kiếm cơ sở dữ liệu MEDLINE, Scopus và Cochrane CENTRAL đã được tiến hành từ khi bắt đầu tiến hành cho đến ngày 18 tháng 11 năm 2020. Không có hạn chế ngôn ngữ nào được đặt ra. Các từ khóa sau và thuật ngữ MeSH của chúng được sử dụng để tìm kiếm: “(chất ức chế đồng vận chuyển natri - glucose hoặc chất ức chế SGLT2 hoặc chất ức chế SGLT-2 hoặc chất ức chế SGLT 2 hoặc tofogliflozin hoặc sotagliflozin hoặc empagliflozin hoặc canagliflozin hoặc dapagliflozin hoặc ertugliflozin hoặc luseugliflozin hoặc ipragliflozin hoặc remogliflozin hoặc sergliflozin và suy tim)”. Chiến lược tìm kiếm chi tiết cho mỗi cơ sở dữ liệu được trình bày trong phần thông tin hỗ trợ, Bảng S1. Chúng tôi cũng đã tìm kiếm ClinicalTrials.gov đối với các RCT đã hoàn thành bằng cách sử dụng tên dược phẩm, tên chung và tên thương mại của tất cả các chất ức chế SGLT2. Danh sách tham khảo của các thử nghiệm đưa vào phân tích được sàng lọc thủ công để xác định nghiên cứu liên quan nào có thể bị bỏ sót trong quá trình tìm kiếm.

Bảng 1 Nghiên cứu và những đặc điểm cơ bản

Table 1 Study and baseline characteristics

	EMPEROR-Reduced		DAPA-HF		CANVAS		SOLOIST-WHF
	Empa	Plac	Dapa	Plac	Cana	Plac	Sota
Number of participants	1863	1867	2373	2371	803	658	608
Age, years (SD)	67.2 (10.8)	66.5 (11.2)	66.2 (11.0)	66.5 (10.8)	64.1 (8.3)	63.4 (8.3)	69 (63–76)
Sex, n (%)							
Men	1426 (76.5)	1411 (75.6)	1809 (76.2)	1826 (77.0)	457 (56.9)	356 (54.1)	410 (67.4)
Women	437 (23.5)	456 (24.4)	564 (23.8)	545 (23.0)	346 (43.1)	302 (45.9)	198 (32.6)
NYHA functional classification, %							
II	75.1	75.0	67.7	67.4			
III	24.4	24.4	31.5	31.7			
IV	0.5	0.6	0.8	1.0			
Mean LVEF, %	27.7 (6.0)	27.2 (6.1)	31.2 (6.7)	30.9 (6.9)			35 (28–47)
HFpEF, % ^c							127 (20.9)
HFREF, %							481 (79.1)
NT-proBNP, pg/mL	1887 (1077–3429)	1926 (1153–3525)	1428 (857–2655)	1446 (857–2641)			1817 (845–3659)
Hospitalization for heart failure	577 (31.0)	574 (30.7)	1124 (47.4)	1127 (47.5)			
Diabetes ^b	927 (49.8)	929 (49.8)	1075 (45.3)	1064 (44.9)	803 (100%)	658 (100%)	25 (4.1)
Duration of diabetes, years					11.9 (7.9)	12.2 (7.7)	
eGFR, mL/min/1.73 m ^{2d}	61.8 (21.7)	62.2 (21.5)	66.0 (19.6)	65.5 (19.3)	72.7 (19.5)	73.3 (19.8)	49.2 (39.5–61.2)
Heart failure medications, n (%)							
ACE inhibitor	867 (46.5)	836 (44.8)	1332 (56.1)	1329 (56.1)	680 (84.7)	572 (86.9)	254 (41.8)
ARB	451 (24.2)	457 (24.5)	675 (28.4)	632 (26.7)			245 (40.3)
Mineralocorticoid receptor antagonist	1306 (70.1)	1355 (72.6)	1696 (71.5)	1674 (70.6)			403 (66.3)
ARNI	340 (18.3)	387 (20.7)	250 (10.5)	258 (10.9)			93 (15.3)
ICD or CRT-D	578 (31.0%)	593 (31.8%)	622 (26.2%)	620 (26.1%)			
CRT-D or CRT-P	220 (11.8%)	222 (11.9%)	190 (8.0%)	164 (6.9%)			

(Continues)

Table 1 (continued)

	SOLOIST-WHF		VERTIS-CV		EMPA-REG OUTCOME		DECLARE-TIMI 58 ^a	
	Plac		Ertu	Plac	Empa	Plac	Dapa	Plac
Number of participants	614		1286	672	462	244	852	872
Age, years (SD)	70 (64–76)		64.2 (7.9)	64.7 (7.8)	64.5 (8.8)	64.5 (8.9)		
Sex, n (%)								
Men	400 (65.1)		891 (69.3)	443 (65.9)	320 (69.3)	175 (71.7)		
Women	214 (34.9)		395 (30.7)	229 (34.1)	142 (30.7)	69 (28.3)		
NYHA functional classification, %								
II			62.0	67.1				
III			5.5	3.8				
IV			0.0	0.0				
Mean LVEF, %	35 (28–45)							
HFpEF, % ^c	129 (21.0)		680 (52.9)	327 (48.6)			399 (46.8)	409 (46.9)
HFrEF, %	485 (79.0)		319 (24.8)	159 (23.7)			318 (37.3)	353 (40.4)
NT-proBNP, pg/mL	1741 (843–3582)							
Hospitalization for heart failure								
Diabetes ^b	20 (3.3)		1286 (100)	672 (100)	462 (100)	244 (100)		
Duration of diabetes, years			11.9 (8.0)	12.3 (7.8)				
eGFR, mL/min/1.73 m ^{2d}	50.5 (40.5–64.6)				68.4 (20.2)	69.3 (20.7)		
Heart failure medications, n (%)								
ACE inhibitor	241 (39.3)		1078 (83.8)	573 (85.3)	406 (87.9)	206 (84.4)		
ARB	270 (44.0)							
Mineralocorticoid receptor antagonist	385 (62.7)		253 (19.7)	113 (16.8)	116 (25.1)	53 (21.7)		
ARNI	112 (18.2)							
ICD or CRT-D								
CRT-D or CRT-P								

ACE, men chuyển angiotensin; ARB, thuốc chẹn thụ thể angiotensin; ARNI, chất ức chế thụ thể angiotensin/nepirylisin; CRT-D, máy khử rung điều trị tái đồng bộ tim; CRT-P, máy tạo nhịp điều trị tái đồng bộ tim; eGFR, độ lọc cầu thận; HFpEF, suy tim phân suất tổng máu bảo tồn; HFrEF, suy tim phân suất tổng máu giảm; ICD, máy khử rung tim cấy ghép; LVEF, phân suất tổng máu thất trái; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, Hiệp hội Tim mạch New York; SD, độ lệch chuẩn.

Dữ liệu được báo cáo dưới dạng n (%), trung bình (SD) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị).

^aTổng hợp dữ liệu cơ bản được báo cáo về bệnh nhân suy tim đang điều trị bằng dapagliflozin và giả dược.

^bĐối với SOLOIST-WHF, trong vòng 3 tháng trước khi chọn ngẫu nhiên. Đối với EMPEROR-REDUCED và DAPA-HF, kết hợp tiền sử bệnh và HbA1C trước điều trị.

^cĐối với VERTIS-CV và DECLARE-TIMI 58, phân suất tổng máu <45% với HF đã biết được xem là HFrEF; đối với SOLOIST-WHF, phân suất tổng máu <50% được xem là HFrEF.

^dĐược xác định bởi công thức Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Lựa chọn nghiên cứu và tiêu chí đủ điều kiện

Các bài báo được lấy từ tìm kiếm hệ thống đã được xuất sang phần mềm Thư viện Tham khảo EndNote và các bài trùng lặp được xóa đi. Các bài báo còn lại, đầu tiên được sàng lọc trên cơ sở tiêu đề và tóm tắt, sau đó toàn văn được xem xét để đánh giá mức độ liên quan. Việc sàng lọc các bài báo được thực hiện độc lập bởi hai nhà đánh giá (M. S. U. và M. S. K.). Bất kỳ sự khác biệt nào đều được giải quyết bằng cách thảo luận cho đến khi đồng thuận. Các bài báo được chọn để đưa vào nếu chúng đáp ứng tất cả các tiêu chí đủ điều kiện được định trước như sau: (i) so sánh thuốc ức chế SGLT2 với giả dược; (ii) bao gồm bệnh nhân suy tim; (iii) là các RCTs hoặc là phân tích hậu định về các RCTs; và (iv) báo cáo ít nhất một trong những kết cục quan tâm được xác định trước.

Kết cục quan tâm, trích xuất dữ liệu và đánh giá chất lượng

Kết cục chính được quan tâm là nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch. Các kết cục quan tâm khác là (i) tổng số lần nhập viện (lần đầu và tái phát) do suy tim và tử vong do tim mạch; (ii) nhập viện do suy tim lần đầu; (iii) tử vong do tim mạch; (iv) tử vong do mọi nguyên nhân; và (v) kết cục cấu thành đối với thận, được định nghĩa là suy giảm kéo dài độ lọc cầu thận >40%, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong do thận. Tỷ lệ toàn bộ tác dụng phụ nghiêm trọng và tác dụng phụ nghiêm trọng dẫn đến ngừng thuốc nghiên cứu cũng được đánh giá. Tỷ lệ các tác dụng phụ cụ thể sau đây cũng đã được nghiên cứu: giảm thể tích tuần hoàn, tăng kali máu, hạ huyết áp, hạ đường huyết nghiêm trọng, gãy xương, tổn thương thận cấp tính và nhiễm trùng đường tiết niệu. Các đặc điểm nghiên cứu, nhân chủng học cơ bản, dữ liệu kết cục và dữ liệu an toàn được trích xuất trên bảng tính Excel được thiết kế trước. Đánh giá chất lượng của các RCTs tiến hành bằng công cụ kiểm soát nguy cơ sai lệch hệ thống của Cochrane (Cochrane Risk of Bias)[16]. Khai thác dữ liệu và đánh giá chất lượng được tiến hành độc lập bởi hai nhà đánh giá (M. S. U. và M. S. K.) và sự khác biệt được giải quyết thông qua thảo luận.

Phân tích thống kê

Chương trình quản lý đánh giá (Phiên bản 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) đã được sử dụng cho tất cả các phân tích thống kê. Đối với kết cục lâm sàng tính theo thời gian đến khi xảy ra biến cố, các tỷ lệ rủi ro (HR) và khoảng tin cậy 95% tương ứng từ mỗi thử nghiệm được trích xuất. Chúng được chuyển đổi thành Ln(HR) và sai số chuẩn và được gộp lại bằng cách sử dụng mô hình

tác động ngẫu nhiên. Sai số chuẩn được tính toán bằng cách sử dụng công thức được nêu trong phần 7.7.7.2.15 của Cochrane handbook. Thay cho HR, tỉ lệ tử suất được sử dụng cho các kết cục tái phát.

Đối với các biến cố bất lợi, dữ liệu thô được sử dụng để tính tỷ lệ nguy cơ (RR) và khoảng tin cậy 95%, sau đó được phân tích tổng hợp bằng mô hình tác động ngẫu nhiên. Một mô hình tác động ngẫu nhiên đã được chọn để giải thích cho sự không đồng nhất được dự kiến trong thiết kế nghiên cứu, thuốc và liều lượng nghiên cứu và một số định nghĩa về kết cục[17], Trọng số nghiên cứu được ấn định bằng phương pháp phương sai nghịch đảo. Vì các phân tích hậu định ở phân nhóm bệnh nhân suy tim từ các thử nghiệm kết cục tim mạch và thậm chí có khả năng có sức mạnh thấp hơn, việc xem xét suy tim ít nghiêm ngặt hơn và nhiều nguy cơ sai lệch hơn so với các thử nghiệm được thiết kế chuyên biệt để nghiên cứu bệnh nhân suy tim; Các thử nghiệm dành riêng cho suy tim cũng được phân tích riêng.

Toàn bộ dân số suy tim bao gồm những bệnh nhân có HFrEF và HFpEF và bệnh nhân suy tim không rõ phân loại. Nếu kết quả được báo cáo theo phân loại suy tim, thì dân số HFrEF và HFpEF được phân tích riêng. Đối với đoàn hệ suy tim chung và đoàn hệ HFrEF, phân tích phân nhóm dựa trên tình trạng bệnh đái tháo đường được thực hiện cho tất cả các kết cục. Đối với các thử nghiệm DAPA-HF và EMPEROR-Reduced, dữ liệu của các phân nhóm bệnh đái tháo đường được lấy từ các nghiên cứu hậu định[18,19]. Các phân tích phân nhóm dựa trên tuổi, giới tính và việc sử dụng thuốc ức chế thụ thể angiotensin/ neprilysin chỉ được thực hiện cho dân số HFrEF, vì dữ liệu cho các phân nhóm này chỉ có sẵn cho nhóm dân số này. Test Chi bình phương được sử dụng để kiểm tra sự khác biệt giữa các phân nhóm. Tính không đồng nhất thống kê được đánh giá bằng cách sử dụng phép thống kê Higgins I^2 [20]. Không thể đánh giá sai lệch xuất bản một cách trực quan trong các sơ đồ hình phễu vì có ít hơn 10 nghiên cứu được xác định. Giá trị $P \leq 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ

Kết quả tìm kiếm, đặc điểm nghiên cứu và nhân chủng học cơ bản

Lưu đồ PRISMA (Thông tin hỗ trợ, Hình S1) tóm tắt quá trình lựa chọn nghiên cứu và tìm kiếm. Dữ liệu từ bảy RCTs đánh giá chất ức chế SGLT2 đã được đưa vào, bao gồm ba thử nghiệm dành riêng cho suy tim (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, và SOLOIST-WHF)[6–8] và bốn thử nghiệm về kết cục tim mạch: CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study)[3], EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients)[4], DECLARE-TIMI 58 (Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events)[5] và VERTIS-CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial)[21]. Dữ liệu bệnh nhân suy tim từ các thử nghiệm kết cục tim mạch có sẵn từ các nghiên cứu hậu định đã được công bố [22–25].

Mặc dù thử nghiệm SCORED (Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk) được công bố gần đây không báo cáo riêng biệt dữ liệu kết cục của bệnh nhân suy tim[26], các tác giả của thử nghiệm này đã trình bày một phân tích tổng hợp của các thử nghiệm SOLOIST-WHF và SCORED tại hội nghị của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2020. Bất cứ khi nào có thể, những phát hiện được tổng hợp từ những thử nghiệm này cũng được sử dụng trong phân tích của chúng tôi.

Toàn bộ dân số nghiên cứu trong phân tích tổng hợp này gồm có 16.820 bệnh nhân HF (N = 8.884 ở nhóm ức chế SGLT2; N = 7.936 ở nhóm giả dược). Phân nhóm HFrEF bao gồm 11.381 bệnh nhân (N = 5.750 ở nhóm SGLT2; N = 5.631 ở nhóm giả dược). Phân nhóm HFpEF bao gồm 2.554 bệnh nhân (N = 1.447 ở nhóm SGLT2; N = 1.107 ở nhóm giả dược). Phần còn lại của bệnh nhân có suy tim không rõ phân loại. Bảng 1 cho thấy các đặc điểm cơ bản của các nghiên cứu được đưa vào. Các thử nghiệm CANVAS, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV và SOLOIST-WHF chỉ bao gồm bệnh nhân đái tháo đường. Các thử nghiệm DAPA-HF và EMPEROR-Reduced bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường và không bệnh đái tháo đường. DAPA-HF và EMPEROR-Reduced chỉ bao gồm bệnh nhân HFrEF, trong khi tất cả các thử nghiệm khác bao gồm cả bệnh nhân HFrEF và bệnh nhân HFpEF. Ba thử nghiệm (SOLOIST-WHF, VERTIS-CV, và DECLARE-TIMI 58) đã báo cáo dữ liệu của bệnh nhân HFpEF một cách riêng biệt. Trong VERTIS-CV và DECLARE-TIMI 58, suy tim với phân suất tống máu >45% được xem là HFpEF, trong khi ở SOLOIST-WHF, phân suất tống máu >50% được xem là HFpEF. Tất cả các thử nghiệm được đưa vào phân tích đều có nguy cơ sai lệch thấp (thông tin hỗ trợ, Bảng S2). Mặc dù thử nghiệm SOLOIST-WHF đã bị dừng sớm do mất kinh phí, nhưng đây không là lý do chính gây sai lệch. Trong thử nghiệm này, các biến cố do điều tra viên báo cáo (không phải các biến cố được xem xét) đã được báo cáo, điều này có thể có một số nguy cơ sai lệch.

1. Kết quả phân tích đoàn hệ cho suy tim chung

Nhập viện lần đầu do suy tim hoặc tử vong do tim mạch (Hình 1A)

Thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể tỷ lệ nhập viện lần đầu do suy tim hoặc tử vong do tim mạch [HR: 0,77 (0,72-0,83); $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$]. Các phát hiện từ các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim và các phân tích hậu định là tương đồng (giá trị P cho sự khác biệt giữa các phân nhóm = 0,23).

Nhập viện chung do suy tim hoặc tử vong do tim mạch (Hình 1B)

Thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể tổng số ca nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch [tỷ số: 0,71 (0,61–0,84); $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$]. Kết quả này chỉ được báo cáo bởi các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim.

Lần nhập viện đầu tiên do suy tim (Hình 1C)

Thuốc ức chế SGLT2 có liên quan đến việc giảm đáng kể tỷ lệ nhập viện lần đầu do suy tim [HR: 0,71 (0,64–0,78); $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$]. Phát hiện này đã được nhìn thấy trong cả các thử nghiệm dành riêng cho suy tim và các phân tích hậu định phân nhóm (giá trị P cho sự khác biệt của phân nhóm = 0,90).

Tử vong do tim mạch (Hình 1D)

Thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do tim mạch [HR: 0,87 (0,79–0,96); $P = 0,005$; $I^2 = 0\%$]. Các phát hiện này tương đồng trong các thử nghiệm dành riêng cho suy tim và các nghiên cứu hậu định (giá trị P cho sự khác biệt giữa các phân nhóm = 0,97).

Tử vong do mọi nguyên nhân (Hình 1E)

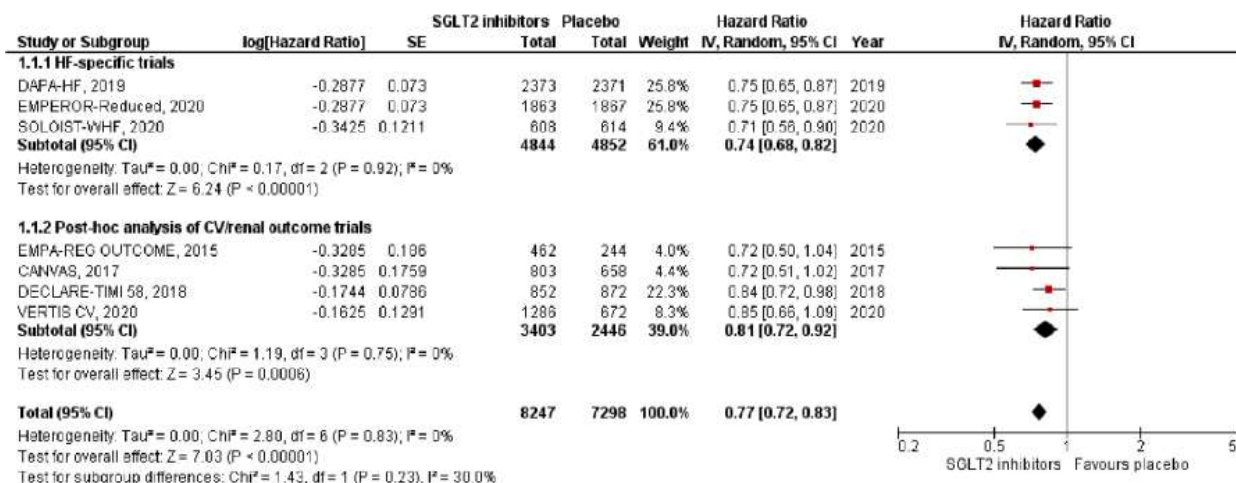
Thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân trong phân tích đoàn hệ đối với HF chung so với giả dược [HR: 0,89 (0,82–0,96); $P = 0,004$; $I^2 = 0\%$]. Các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim và phân tích hậu định các thử nghiệm tim mạch cho thấy kết quả tương đồng trên các phân tích phân nhóm (giá trị P cho sự khác biệt giữa các phân nhóm = 0,44).

Tiêu chí cấu thành đối với thận (Hình 1F)

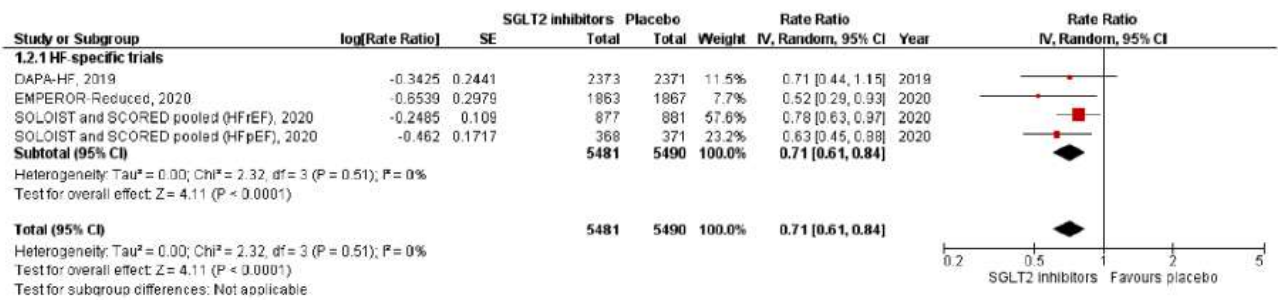
Sự hiện diện của kết cục cấu thành đối với thận thấp hơn khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2 [HR: 0,60 (0,48–0,75); $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$]. Phát hiện này tương đồng trong cả các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim và các phân tích hậu định các thử nghiệm tim mạch (giá trị P cho sự khác biệt giữa các phân nhóm = 0,80).

Hình 1 Biểu đồ Forest plot trình bày tác dụng của thuốc ức chế SGLT2 so với giả dược trong một nghiên cứu đoàn hệ bệnh nhân suy tim (HF) cho các kết quả sau: (A) Các kết cục cấu thành của lần nhập viện đầu tiên do suy tim (HFH) hoặc tử vong do tim mạch; (B) HFH chung (lần đầu và tái phát) hoặc tử vong do tim mạch; (C) HFH đầu tiên; (D) tử vong do tim mạch; (E) tử vong do mọi nguyên nhân; và (F) kết cục đối với thận.

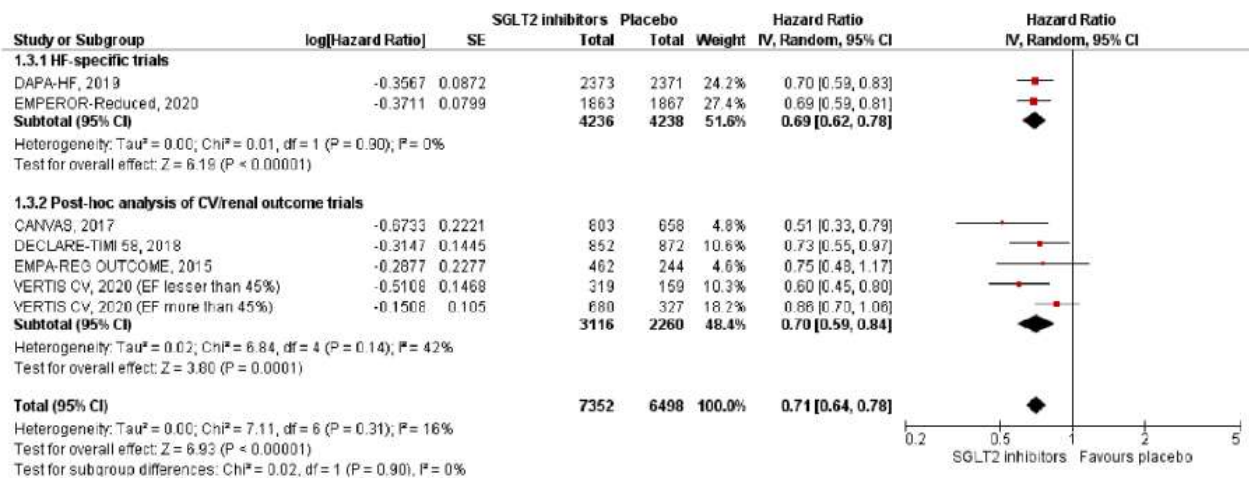
A Composite of HFH or cardiovascular death.



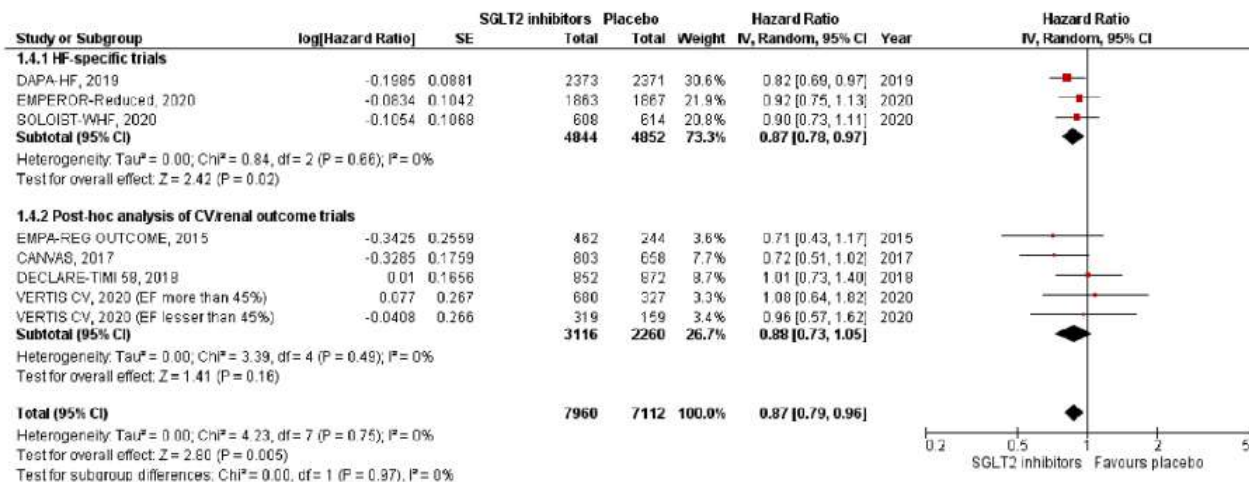
B Total HFH or cardiovascular death.



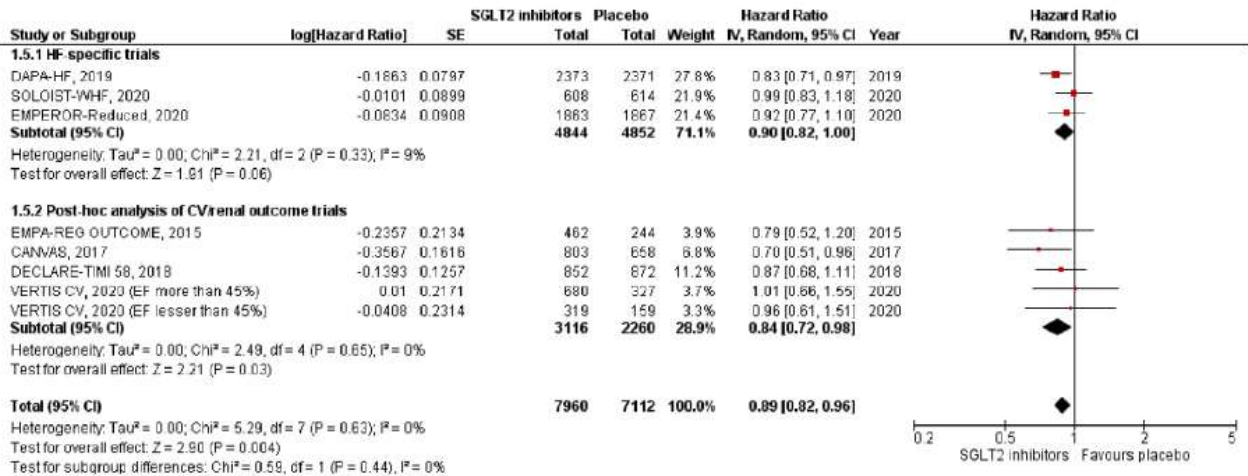
C First HFH



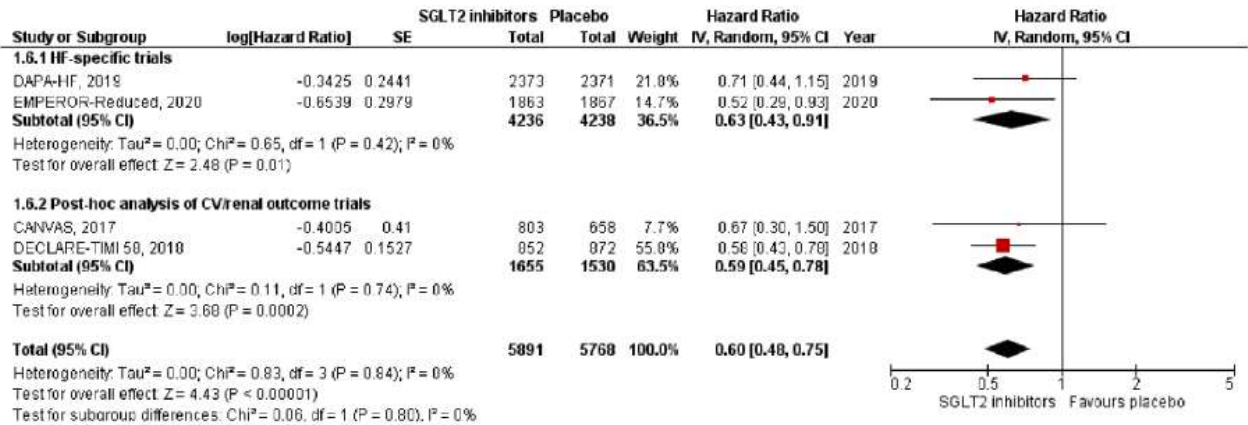
D Cardiovascular death



E All-cause death



F Renal composite



2. Suy tim với phân suất tổng máu giảm (HFREF)

Nhập viện lần đầu do suy tim hoặc tử vong do tim mạch (Hình 2A)

Thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể các trường hợp nhập viện lần đầu do suy tim hoặc tử vong do tim mạch [HR: 0,72 (0,66–0,79); p<0,001; I² = 0%]. Các phát hiện từ các thử nghiệm chuyên biệt suy tim và các phân tích hậu định là tương đồng (giá trị P cho sự khác biệt giữa các phân nhóm = 0,08).

Nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch chung (Hình 2B)

Thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể số ca nhập viện do suy tim hoặc tử vong chung do bệnh lý tim mạch [tỷ số: 0,76 (0,69 0,83); p<0,001; I² = 0%]. Kết cục này chỉ được báo cáo bởi các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim.

Nhập viện lần đầu do suy tim (Hình 2C)

Thuốc ức chế SGLT2 có liên quan đến việc giảm đáng kể tỷ lệ nhập viện lần đầu do suy tim [HR: 0,69 (0,62–0,76); p<0,001; I² = 0%]. Phát hiện này đã được nhìn thấy trong cả các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim và phân tích hậu định các phân nhóm (giá trị P cho sự khác biệt của phân nhóm = 0,53).

Tử vong do tim mạch (Hình 2D)

Thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do tim mạch ở bệnh nhân HFREF [HR: 0,83 (0,71–0,98); P = 0,03; I² = 26%]. Các phát hiện tương đồng trong các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim và các nghiên cứu hậu định (giá trị P cho sự khác biệt giữa các phân nhóm = 0,53).

Tử vong do mọi nguyên nhân (Hình 2E)

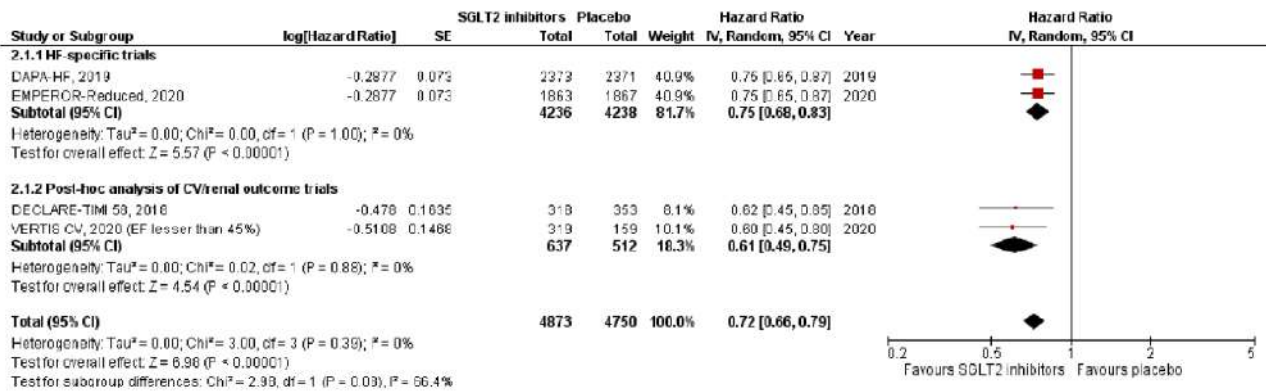
Thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân trong phân tích đoàn hệ với đối HF chung khi so sánh với giả dược [HR: 0,84 (0,72–0,97); P = 0,02; I² = 32%]. Các thử nghiệm chuyên biệt cho HF và các phân tích hậu định về các thử nghiệm tim mạch đều cho kết quả này tương đồng nhau (giá trị P đối với sự khác biệt giữa các phân nhóm = 0,48).

Tiêu chí cấu thành đối với thận (Hình 2F)

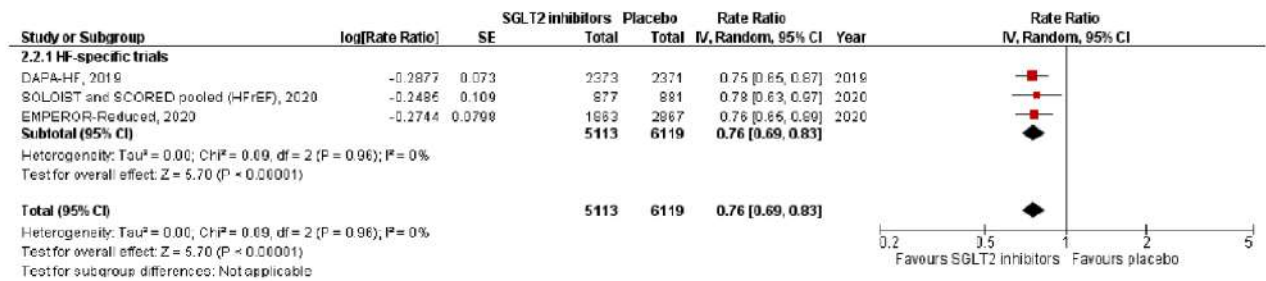
Sự hiện hiện của các kết cục cấu thành trên thận thấp hơn khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2 so với giả dược [HR: 0,63 (0,43–0,91); p<0,001; I² = 0%]. Phát hiện này chỉ được báo cáo bởi các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim.

Hình 2 Biểu đồ Forest plot thể hiện tác dụng của thuốc ức chế SGLT2 so với giả dược ở bệnh nhân suy tim (HF) có phân suất tổng máu giảm, cho các kết quả sau: (A) kết cục cấu thành lần nhập viện đầu tiên do HF (HFH) hoặc tử vong do tim mạch; (B) HFH chung (lần đầu và tái phát) hoặc tử vong do tim mạch; (C) HFH đầu tiên; (D) tử vong do tim mạch; (E) tử vong do mọi nguyên nhân; và (F) kết cục đối với thận.

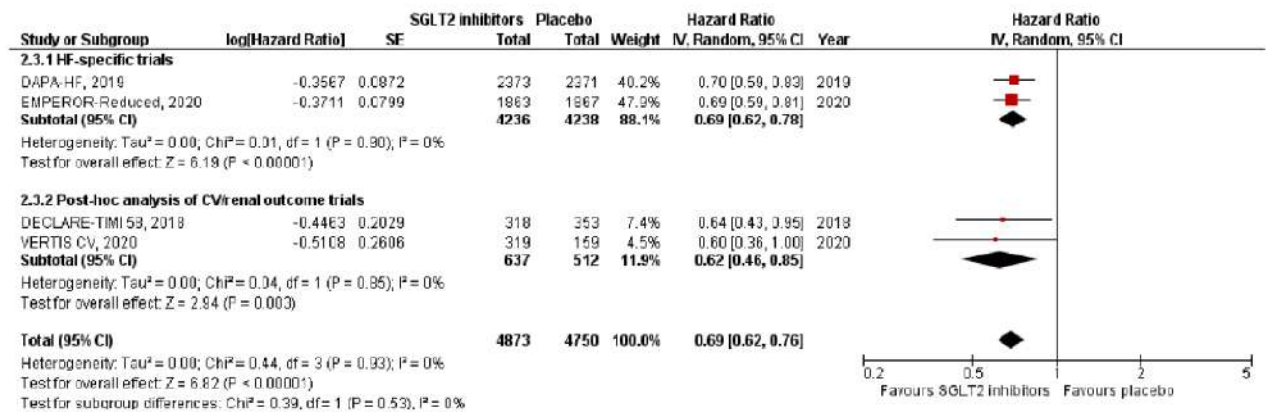
A Composite of first HFH or cardiovascular death



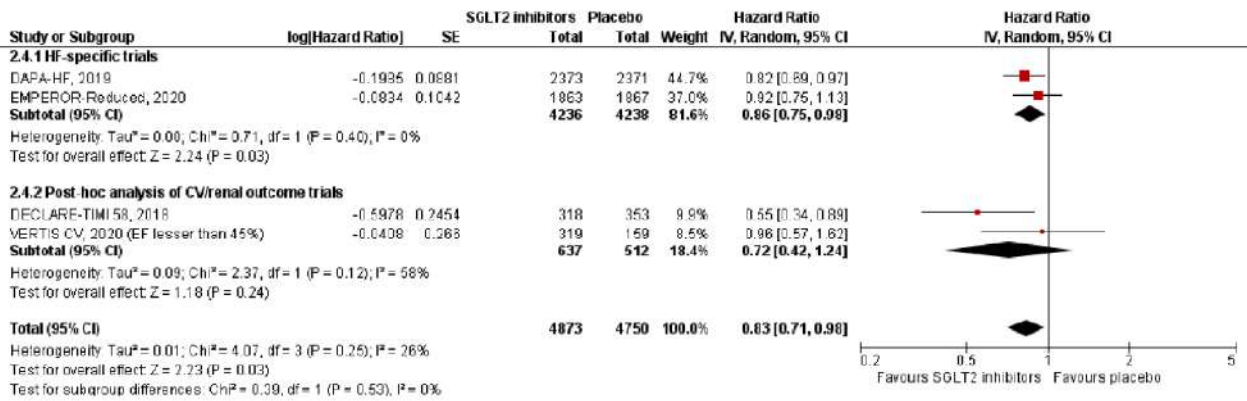
B Total (first or recurrent) HFH or cardiovascular death



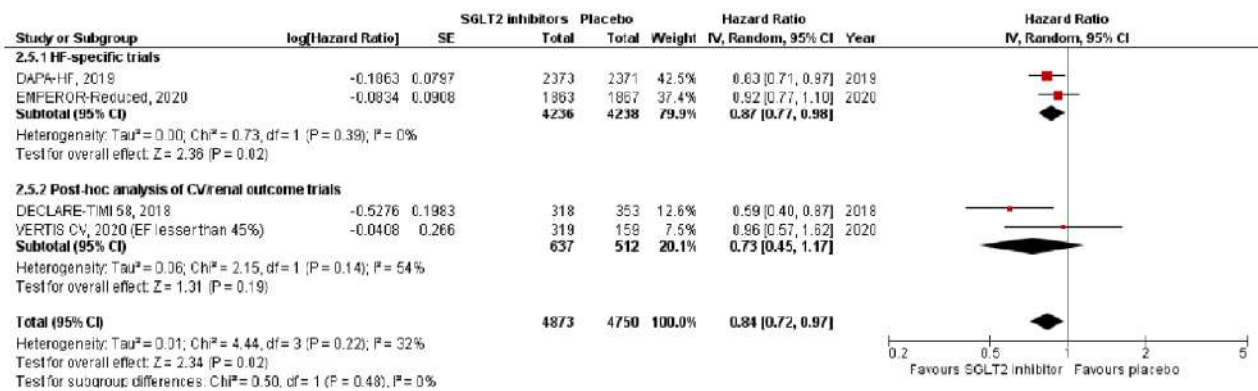
C First HFH



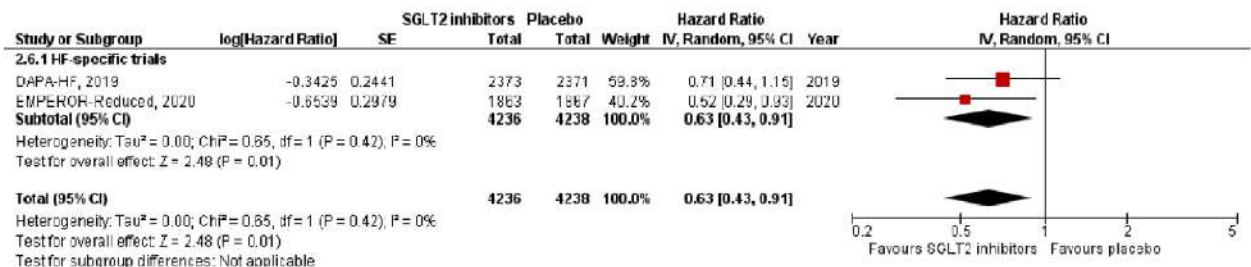
D Cardiovascular death



E All-cause death



F Renal composite



3. Suy tim phân suất tổng máu bảo tồn (HFpEF)

Nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch (Hình 3A)

Dữ liệu từ thử nghiệm DECLARE-TIMI 58 và thử nghiệm VERTIS CV được kết hợp với dữ liệu tổng hợp từ thử nghiệm SOLOIST-WHF và SCORED cho kết quả kết cục này. Tỷ lệ nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch giảm tuy chưa có ý nghĩa rõ ràng khi sử dụng thuốc ức chế SGLT2 [HR: 0,80 (0,63–1,00); P = 0,05; I² = 29%]. Tuy nhiên, phân tích này chỉ mang tính thăm dò, vì kết quả được báo cáo cho các thử nghiệm SOLOIST-WHF và SCORED (số ca nhập viện do suy tim hoặc tử vong chung do tim mạch) khác với kết quả được báo cáo bởi hai thử nghiệm còn lại (nhập viện lần đầu do suy tim F hoặc tử vong do tim mạch). Dựa trên phân tích độ nhạy bằng cách loại trừ dữ liệu của SOLOIST-WHF/SCORED, kết quả trở nên không có ý nghĩa nhưng vẫn có xu hướng có lợi ích với thuốc ức chế SGLT2 [HR: 0,89 (0,71–1,13); P = 0,35; I² = 0%].

Lần nhập viện đầu tiên do suy tim (Hình 3B)

Kết quả này đã được báo cáo bởi hai nghiên cứu hậu định DECLARE-TIMI 58 và VERTIS-CV. Giảm đáng kể tỷ lệ HF nhập viện lần đầu đã được ghi nhận với thuốc ức chế SGLT2 [HR: 0,71 (0,52–0,97); P = 0,03; I² = 0%].

Tử vong do tim mạch (Hình 3C)

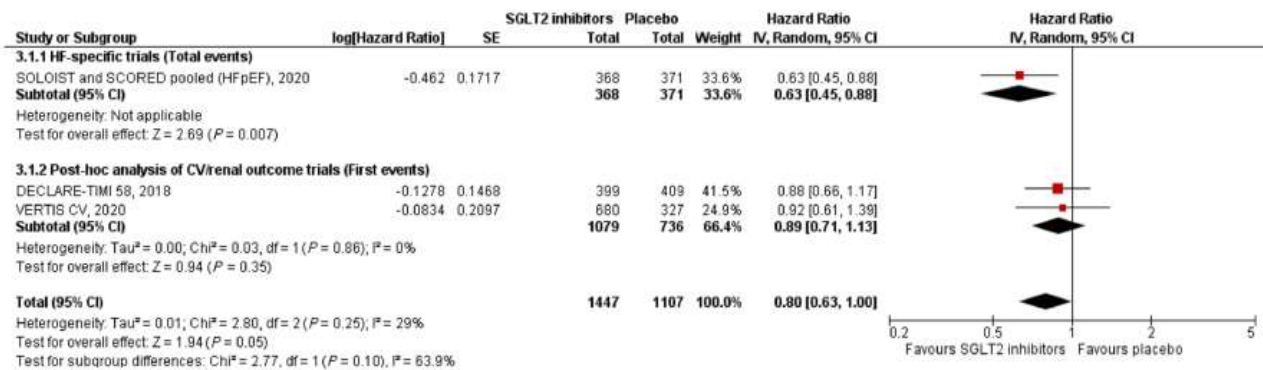
Kết quả này đã được báo cáo bởi hai nghiên cứu hậu định từ DECLARE-TIMI 58 và VERTIS-CV. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm ức chế SGLT2 và nhóm giả dược về tỷ lệ tử vong do tim mạch ở bệnh nhân HFpEF [HR: 1,27 (0,92–1,76); p=0,15; I² = 0%]

Tử vong do mọi nguyên nhân (Hình 3D)

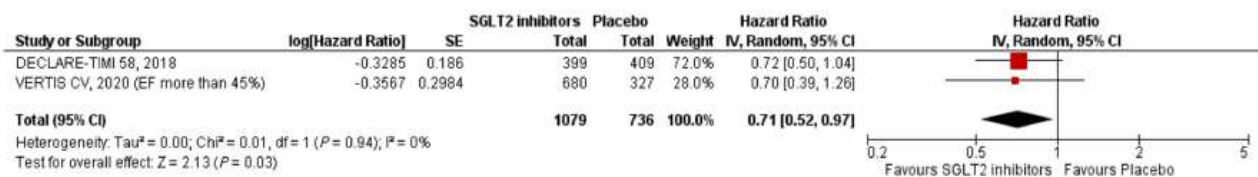
Kết quả này đã được báo cáo bởi hai nghiên cứu hậu định từ DECLARE-TIMI 58 và VERTIS-CV. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm dùng thuốc ức chế SGLT2 và nhóm dùng giả dược về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân [HR = 1,02 (KTC 95% = 0,79–1,30)].

Hình 3 Biểu đồ Forest plot thể hiện tác dụng của thuốc ức chế chất SGLT2 so với giả dược ở bệnh nhân suy tim (HF) có phân suất tổng máu bảo tồn, cho các kết quả sau: (A) kết cục cấu thành đối với các trường hợp nhập viện do HF (HFH) hoặc tử vong do tim mạch; (B) HFH đầu tiên; (C) tử vong do tim mạch; và (D) tử vong do mọi nguyên nhân.

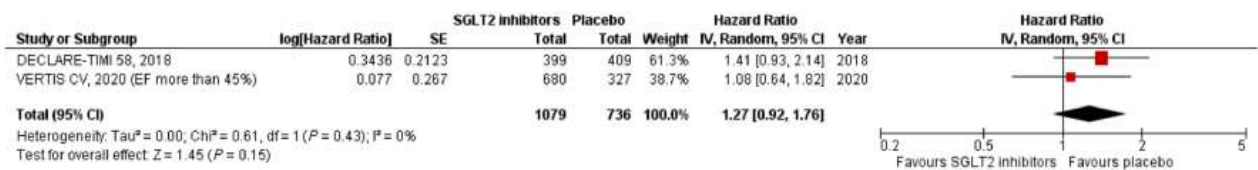
A Composite of HFH or cardiovascular death



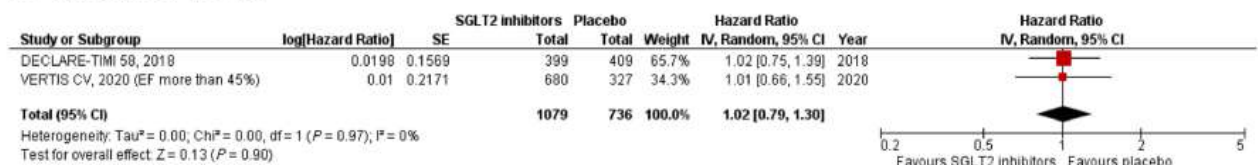
B First HFH



C Cardiovascular death



D All-cause death



4. Phân tích phân nhóm

Các phân tích nhân nhóm chi tiết hiển thị dạng biểu đồ forest plot được trình bày trong phần thông tin hỗ trợ. Đối với tất cả các kết cục trong dân số suy tim chung (thông tin hỗ trợ, Hình S2) cũng như dân số HFpEF (Thông tin hỗ trợ, Hình S3), không thấy tác động nào của phân nhóm được tìm thấy khi phân tầng theo bệnh đái tháo đường. Tương tự, tuổi (giá trị P cho sự khác biệt giữa các nhóm phụ = 0,55), giới tính (giá trị P cho sự khác biệt giữa các nhóm phụ = 0,49) và việc sử dụng chất ức chế thụ thể angiotensin/ neprilysin (giá trị P cho sự

khác biệt giữa các phân nhóm = 0,52) không được ghi nhận để điều chỉnh hiệu quả điều trị lên các kết cục cấu thành đối với suy tim nhập viện lần đầu hoặc tử vong do tim mạch trong dân số HF_rEF.

5. Độ an toàn

Trong phân tích đoàn hệ chung, tỷ lệ xuất hiện các biến cố tác dụng phụ nghiêm trọng trong điều trị [RR: 0,88 (0,84–0,91); $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$] và nguy cơ tổn thương thận cấp [RR: 0,63 (0,45–0,87); $P = 0,006$; $I^2 = 14\%$] thấp hơn đáng kể ở nhánh thuốc ức chế SGLT2. Không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm ức chế SGLT2 và nhóm giả dược về tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ [RR: 1,07 (0,91–1,25); $P = 0,40$; $I^2 = 0\%$]. Thuốc ức chế SGLT2 không làm tăng đáng kể nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn [RR: 1,11 (0,98–1,25); $P = 0,11$; $I^2 = 0\%$], hạ huyết áp [RR: 1,05 (0,84–1,32); $P = 0,65$; $I^2 = 0\%$], tăng kali máu [RR: 0,79 (0,49–1,29); $P = 0,35$; $I^2 = 0\%$], hạ đường huyết nặng [RR: 1,09 (0,84–1,42); $P = 0,53$; $I^2 = 9\%$], gãy xương [RR: 1,11 (0,89–1,39); $P = 0,36$; $I^2 = 0\%$], và nhiễm trùng đường tiết niệu [RR: 1,08 (0,87–1,35); $P = 0,48$; $I^2 = 0\%$].

BÀN LUẬN

Trong phân tích tổng quát này bao gồm gần 17.000 bệnh nhân suy tim, thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do tim mạch, nhập viện do suy tim và kết cục đối với thận. Những phát hiện này vẫn tương đồng khi dân số HF_rEF được phân tích riêng biệt cũng như khi bệnh nhân được phân tầng theo tình trạng đái tháo đường. Xu hướng hướng tới kết quả tốt hơn đến kết cục liên quan đến nhập viện do suy tim đã được nhìn thấy trong nhóm dân số HF_pEF; tuy nhiên, phát hiện này nên được coi là thăm dò hơn là xác định do có ít dữ liệu và không đồng nhất. So sánh với giả dược, thuốc ức chế SGLT2 không làm tăng nguy cơ tác dụng phụ nghiêm trọng hoặc ngừng điều trị do tác dụng phụ.

Cũng cần chú ý những khác biệt quan trọng giữa ba thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim. Thử nghiệm EMPEROR-Reduced thu nhận những bệnh nhân nặng hơn có nồng độ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide cao hơn và độ lọc cầu thận thấp hơn. Thử nghiệm SOLOIST-WHF đã chọn ngẫu nhiên các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường và suy tim không phân biệt phân suất tống máu được nhập viện vì suy tim nặng hơn với sotagliflozin hoặc giả dược[8]. Sotagliflozin khác với các chất ức chế SGLT2 khác do có thêm đặc tính ức chế SGLT1. Tính tương đồng đáng chú ý trong ba thử nghiệm đối với tất cả các kết cục được đánh giá trong phân tích tổng hợp này là bảo đảm, tuy nhiên cần có thêm dữ liệu cho bệnh nhân HF_pEF. Hơn nữa, các phân tích hậu định của các thử nghiệm tim mạch cũng tương đồng với các thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim, cũng có hơn nữa hiệu quả của thuốc ức chế SGLT2.

Cả ba thử nghiệm chuyên biệt cho suy tim đều cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ nhập viện lần đầu do suy tim hoặc tử vong do tim mạch. Trong khi thử nghiệm DAPA-HF cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do tim mạch và do mọi nguyên nhân, EMPEROR-Reduced và SOLOIST-WHF thì không. Tuy nhiên, không có thử nghiệm nào trong số này được cho phép nghiên cứu về tỷ lệ tử vong. Phân tích tổng hợp các thử nghiệm này chứng minh giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do tim mạch và do mọi nguyên nhân. Từ phân tích hậu định của các thử nghiệm kết cục về tim mạch hỗ trợ thêm cho lợi ích trên tử vong ở bệnh nhân suy tim. Những phát hiện của chúng tôi cũng cho thấy rằng lợi ích trên tử vong vẫn tồn tại bất chấp tình trạng đái tháo đường.

Không giống như HF_rEF, hiệu quả của ức chế SGLT2 vẫn chưa rõ ràng đối với bệnh nhân HF_pEF. Bằng chứng cứ hiện tại của ức chế SGLT2 rất đáng khích lệ mặc dù còn hạn chế. Các kết quả được tổng hợp từ các thử nghiệm SOLOIST-WHF và SCORED, cũng như các kết quả từ các phân tích phân nhóm của VERTIS-CV và DECLARE-TIMI 58, gợi ý khả năng đối với kết cục cấu thành, giảm nhập viện do HF hoặc tử vong do tim mạch. Hai thử nghiệm thuốc ức chế SGLT2 đang diễn ra [EMPEROR-PRESEVED EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Preserved Ejection Fraction (NCT03057951) và Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure(NCT01297257)] sẽ cung cấp thông tin rõ ràng hơn.

Có một vài hạn chế trong phân tích này. Phân tích đoàn hệ cho nhóm HF_pEF chỉ nên được xem là mang tính thăm dò, vì phân tích này chưa đủ độ mạnh và dữ liệu không đồng nhất. Đặc biệt, đối với kết cục cấu thành là nhập viện do suy tim hoặc tử vong do tim mạch, dữ liệu biến cố tái phát từ các thử nghiệm SOLOIST-WHF và SCORED được tổng hợp cùng với dữ liệu thời gian đến biến cố đầu tiên (time-to-first-event) từ các thử nghiệm VERTIS-CV và DECLARE-TIMI 58. Mặc dù những dữ liệu này là riêng biệt, nhưng các phân tích mô phỏng đã cho thấy ước lượng điểm cả hai thường tương tự nhau[27]. Định nghĩa về HF_pEF khác nhau giữa các thử nghiệm, với VERTIS-CV và DECLARE-TIMI 58 sử dụng phân suất tống máu thất trái $>45\%$ làm ngưỡng đối với HF_pEF, trong khi các thử nghiệm SOLOISTW_HF/SCORED sử dụng ngưỡng phân suất tống máu thất trái $>50\%$. Do những khác biệt này, một phân tích độ nhạy bằng cách xóa dữ liệu SOLOISTW_HF/SCORED cũng đã được thực hiện. Chúng tôi không thực hiện điều chỉnh đối với tính đa dạng của thử nghiệm phân nhóm; từ đó, phân tích phân nhóm của chúng tôi nên được xem là tạo ra giả thuyết. Cuối cùng, mặc dù mô hình tác động ngẫu nhiên đã được sử dụng để giải thích cho sự không đồng nhất về phương pháp, nhưng những khác biệt nhất định giữa các nghiên cứu có thể gây nên những hạn chế đối với việc giải thích kết cục. Điều này bao gồm việc sử dụng các phân nhóm thuốc ức chế SGLT2 khác nhau, khác nhau về tỷ lệ nam và nữ, sự khác biệt trong

trị liệu nền, mức độ nguy cơ cơ bản của các bệnh nhân đưa vào nghiên cứu và sự khác biệt trong định nghĩa về độ an toàn và kết cục đối với thận giữa các thử nghiệm.

Tóm lại, phân tích tổng hợp cập nhật này của ~17.000 bệnh nhân suy tim cho thấy thuốc ức chế SGLT2 làm giảm đáng kể số lần nhập viện do suy tim, kết quả bất lợi trên thận và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim. Những phát hiện này vẫn tương đồng đối với HFrEF ở cả bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường. Xu hướng đáng khích lệ về lợi ích đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân HFpEF. Phát hiện của chúng tôi củng cố lợi ích đối với tất cả bệnh nhân suy tim, bất kể tình trạng bệnh đái tháo đường đều có thể có lợi từ thuốc ức chế SGLT2

THÔNG TIN HỖ TRỢ

Thông tin hỗ trợ bổ sung có thể được tìm thấy trực tuyến trong phần Thông tin hỗ trợ ở cuối bài viết.

Bảng S1. Chiến lược tìm kiếm chi tiết cho từng cơ sở dữ liệu.

Bảng S2. Đánh giá chất lượng của các thử nghiệm được đưa vào.

Hình S1. Lưu đồ PRISMA.

Hình S2. Các biểu đồ Forest plot hiển thị phân tích phân nhóm theo tình trạng DM trong toàn bộ nhóm bệnh nhân HF cho các kết quả sau: (A) tổng hợp của HFH đầu tiên hoặc tử vong do tim mạch *; (B) HFH toàn bộ (lần đầu và tái phát) hoặc tử vong do tim mạch; (C) HFH đầu tiên; (D) tử vong do tim mạch; (E) tử vong do mọi nguyên nhân.

Hình S3. Các lô rừng hiển thị phân tích phân nhóm theo tình trạng bệnh tiểu đường trong nhóm bệnh nhân HFrEF cho các kết quả sau: (A) tổng hợp của HFH đầu tiên hoặc tử vong do tim mạch *; (B) HFH toàn bộ (lần đầu và tái phát) hoặc tử vong do tim mạch; (C) HFH đầu tiên; (D) tử vong do tim mạch; (E) tử vong do mọi nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO (Xin xem tài liệu gốc)