

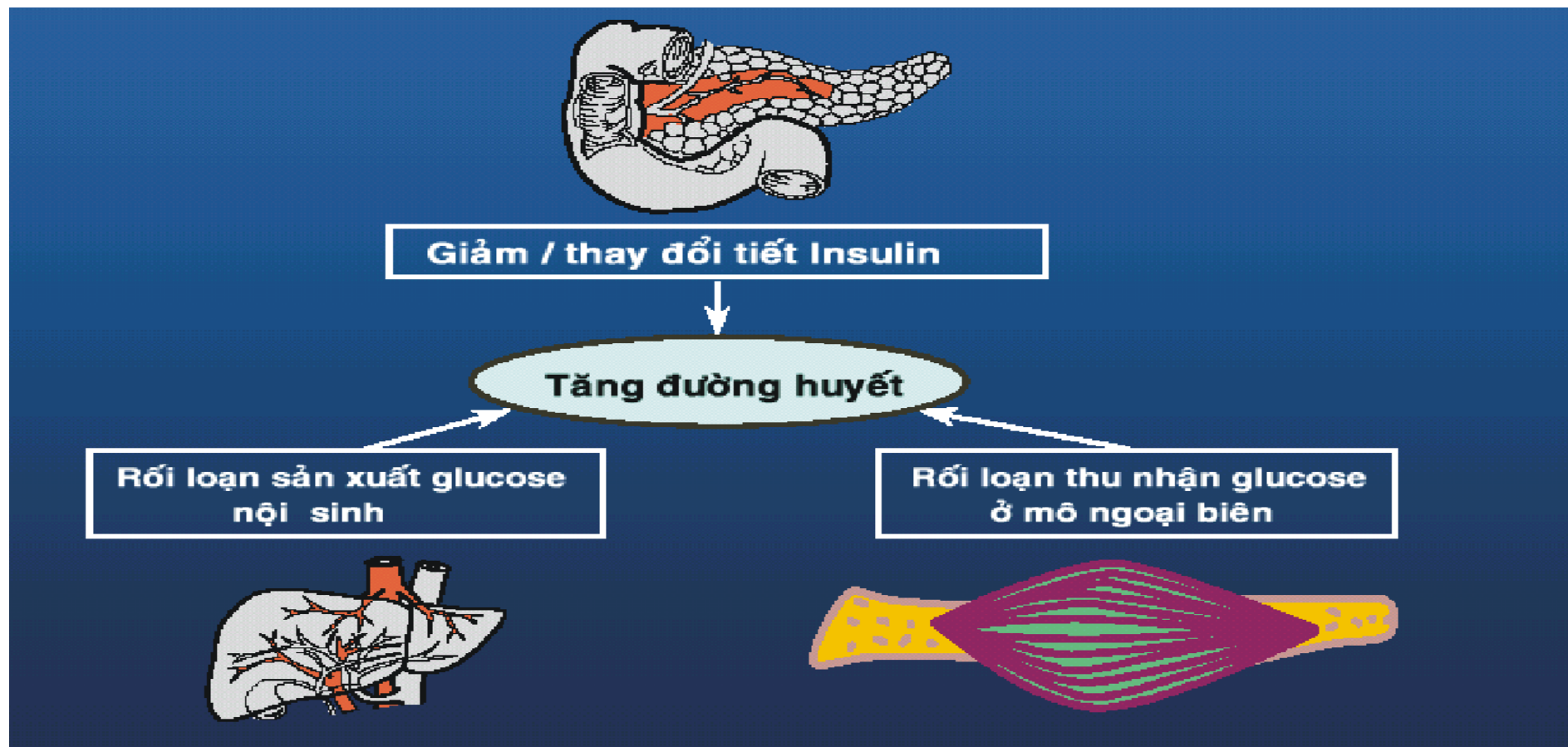
# THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐTĐ (Diabetes mellitus)

*DS Nguyễn Hoàng Yến  
Cần Thơ 2011*

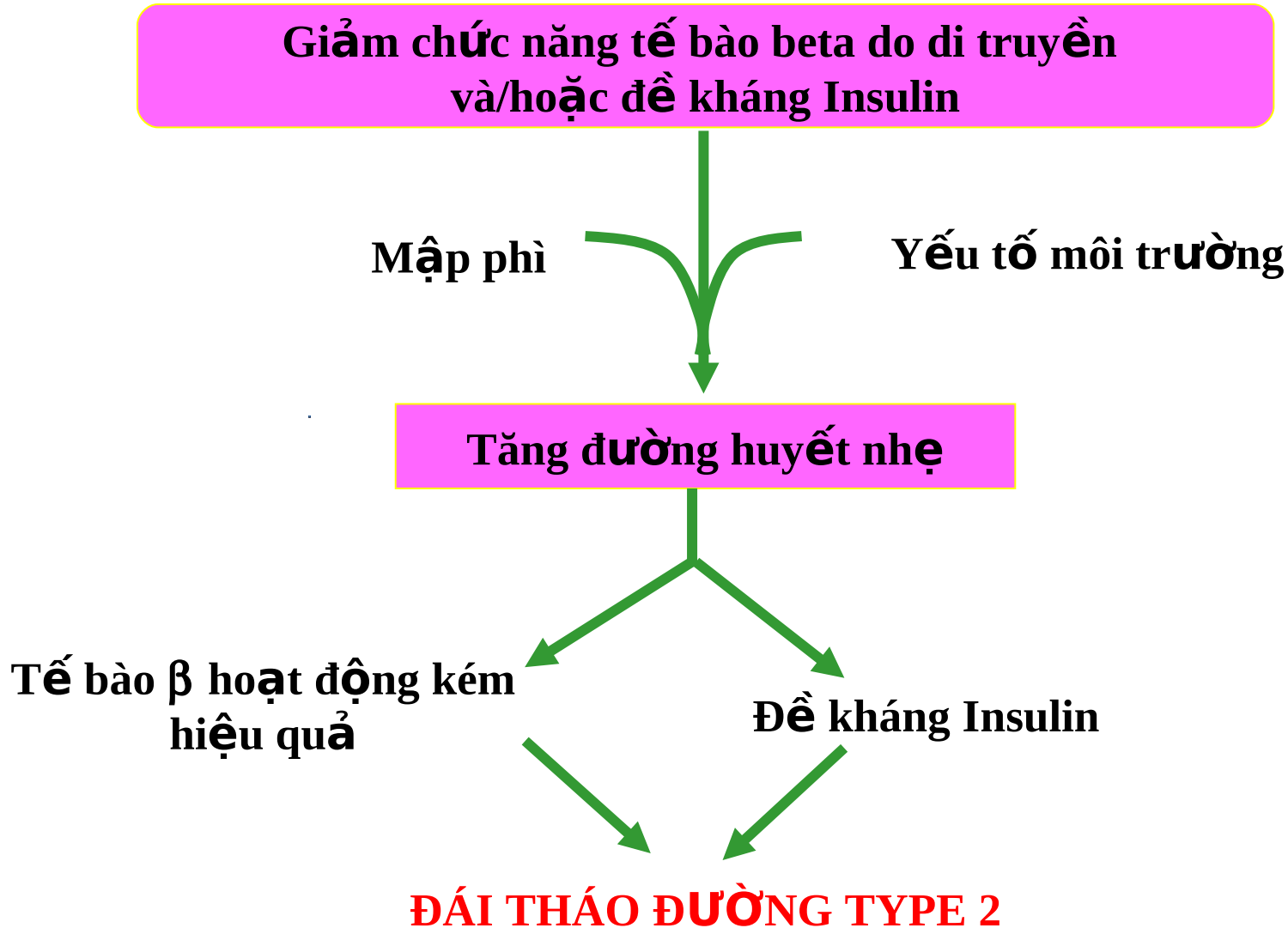
# Mục tiêu

1. Trình bày được 03 phác đồ điều trị ĐTĐ
2. Thảo luận được các tình huống lâm sàng

# SINH BỆNH HỌC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2



# SINH BỆNH HỌC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2



# **CÁC NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 (ĐƯỜNG UỐNG)**

## ➤ **Kích thích tiết Insulin từ tế bào $\beta$ tụy**

- Nhóm Sulfamide hạ đường huyết (Sulfonylurea)
- Nhóm Glinide

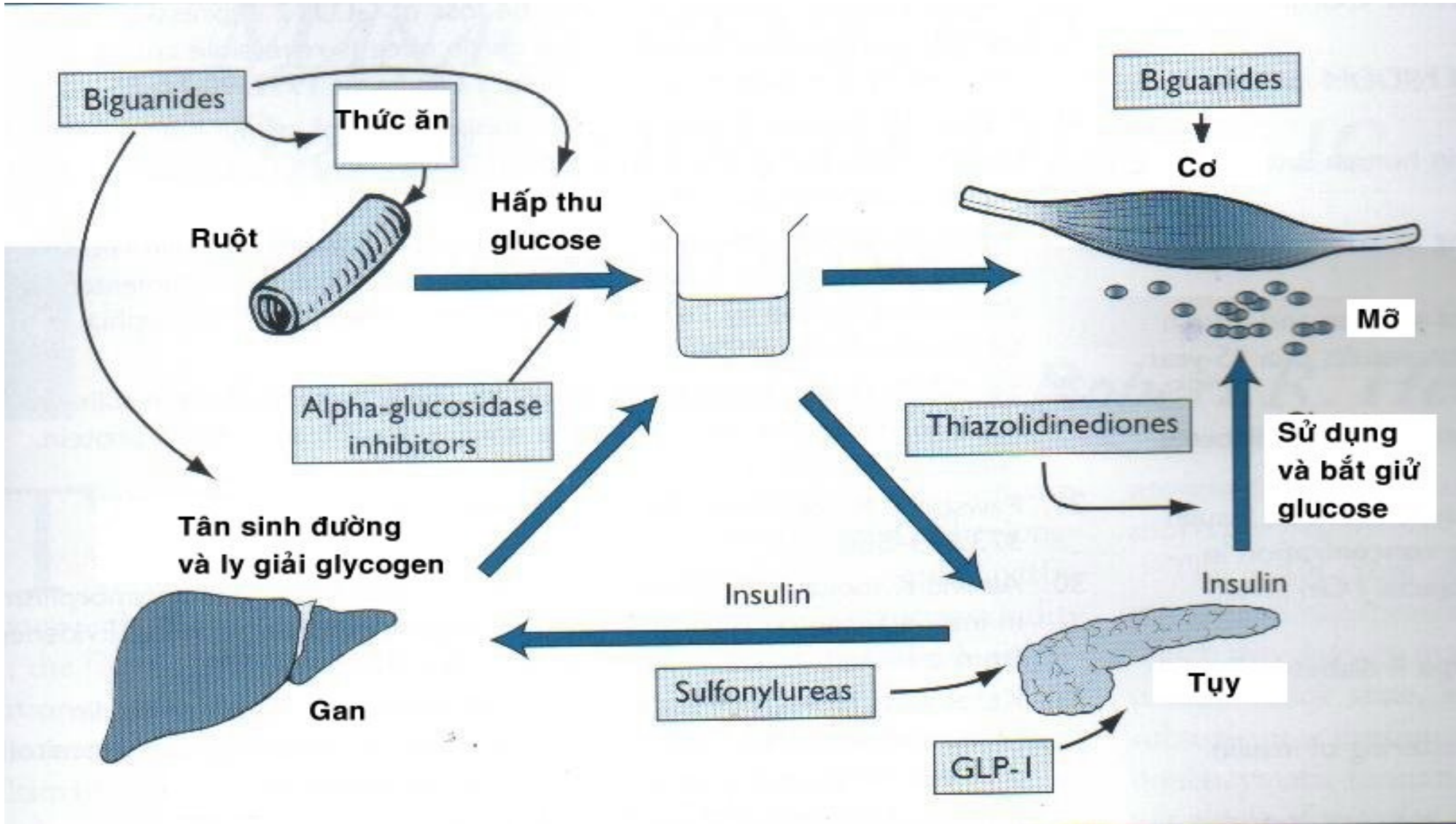
## ➤ **Tăng nhạy cảm với Insulin tại mô sử dụng**

- Nhóm Biguanides
- Nhóm Thiazolidinedione
- Benfluorex

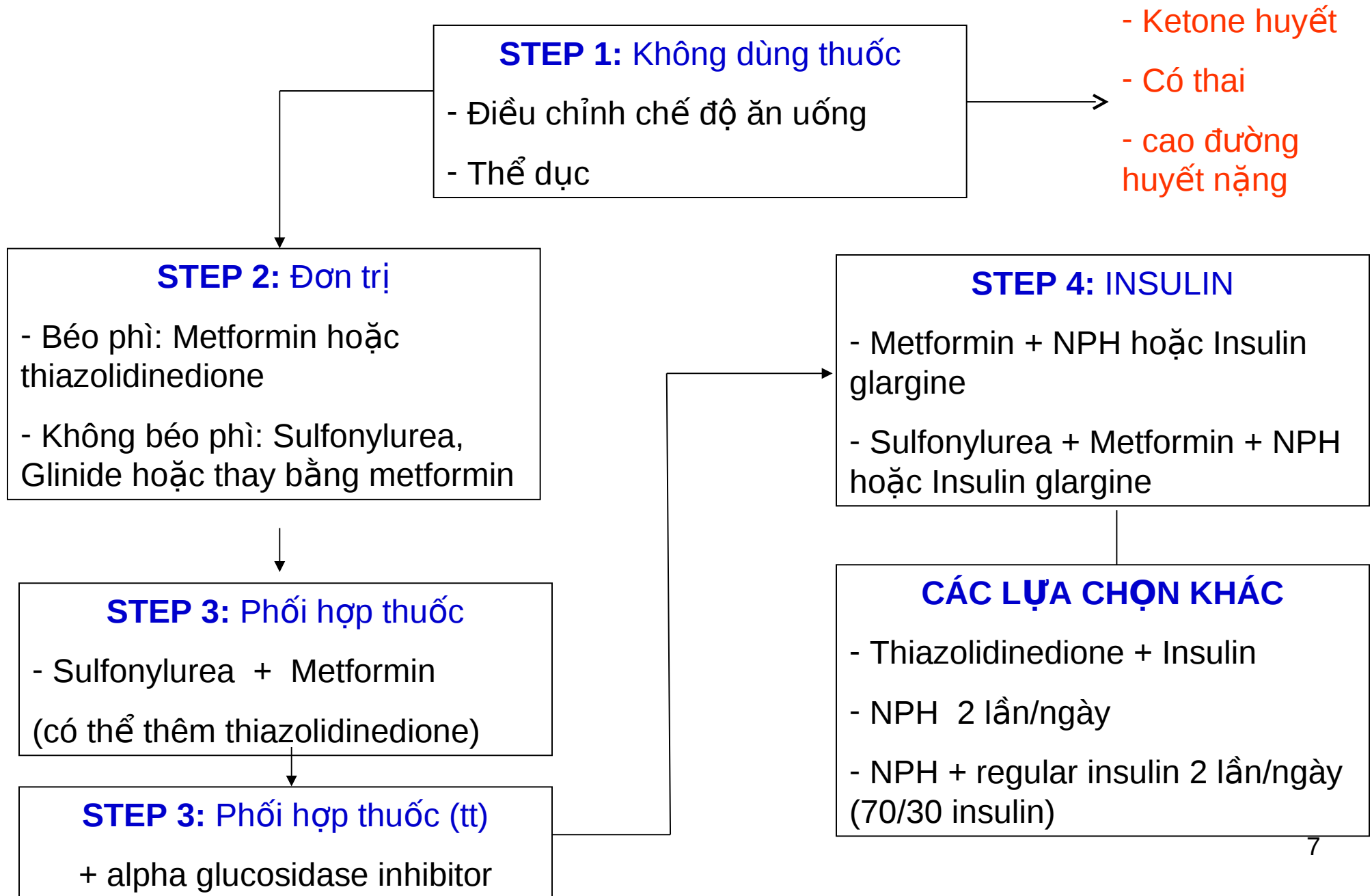
## ➤ **Ức chế hấp thu glucose từ ruột non**

- Nhóm ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase
- Các thuốc làm giảm di chuyển thức ăn xuống ruột

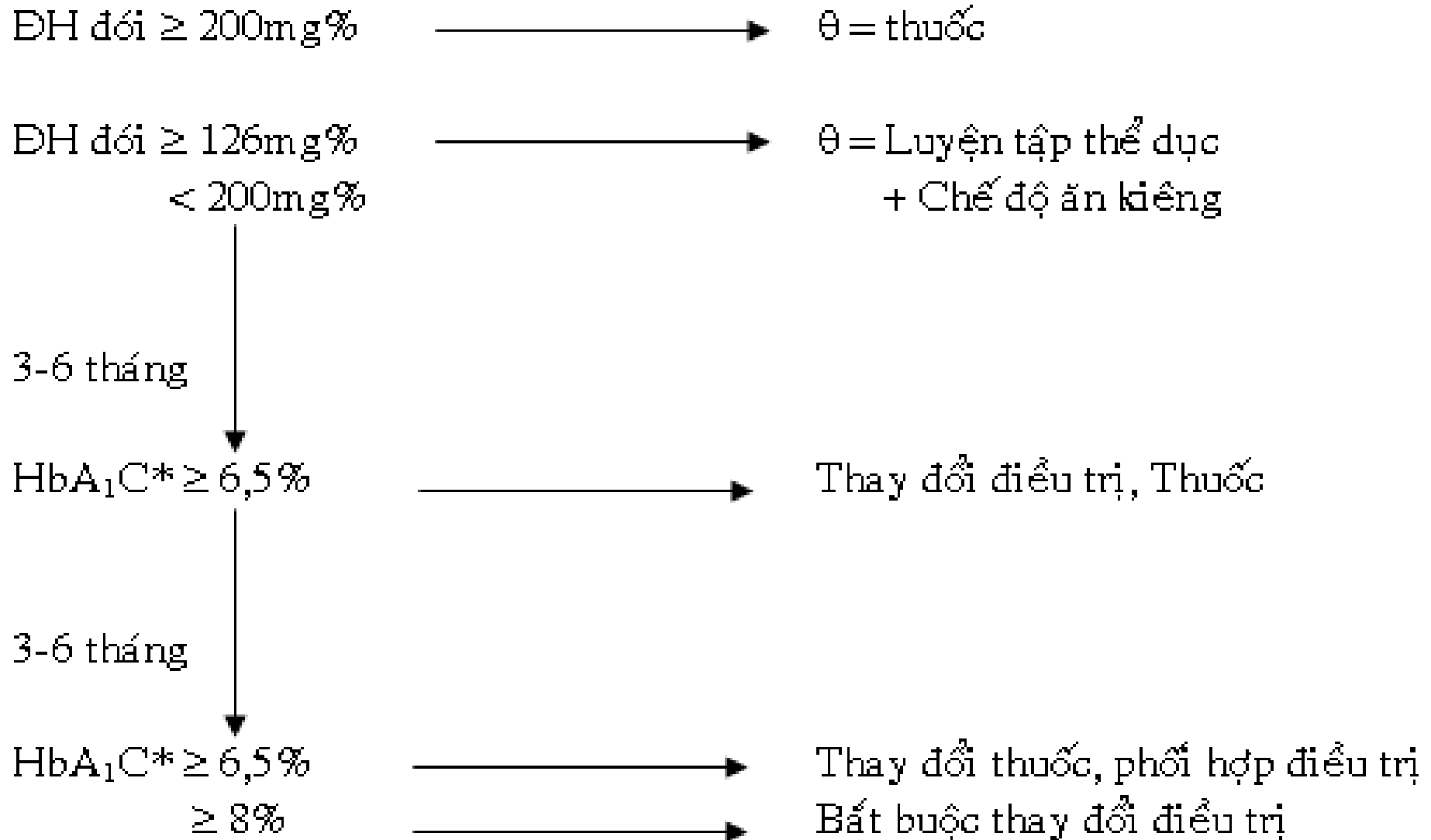
# VỊ TRÍ TÁC DỤNG CỦA CÁC THUỐC TRỊ ĐTD TYPE 2



# ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2



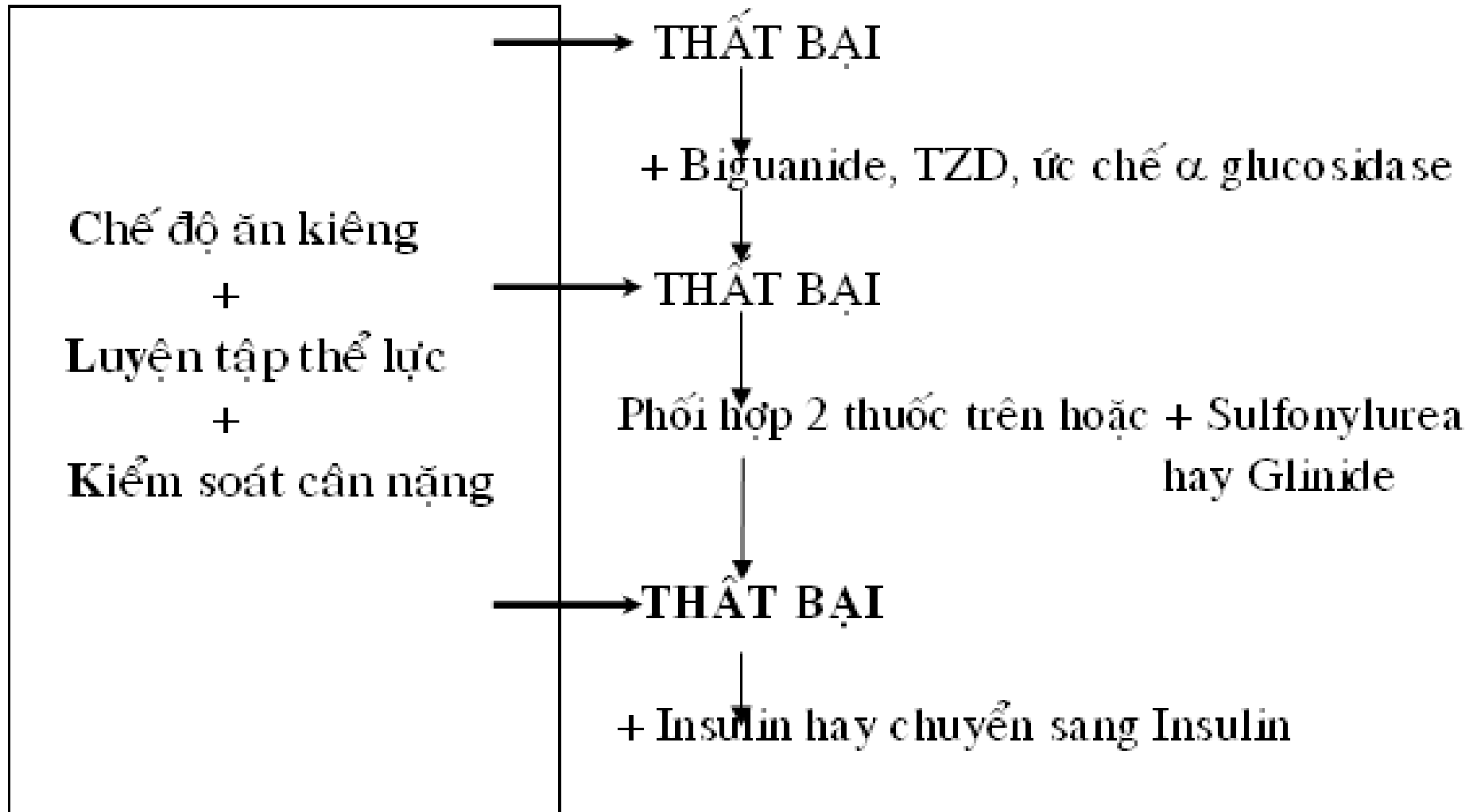
## Phác đồ điều trị chung



\* Đo mỗi 3-6 tháng



# Phác đồ điều trị chung cho bệnh nhân béo phì và quá cân (BMI > 25)



# Lưu ý khi phối hợp Insulin

Tiếp tục thuốc hạ ĐH uống

+ Insulin tác dụng trung bình /kéo dài: trước ngủ

Liều khởi đầu 0,2 đv/kg

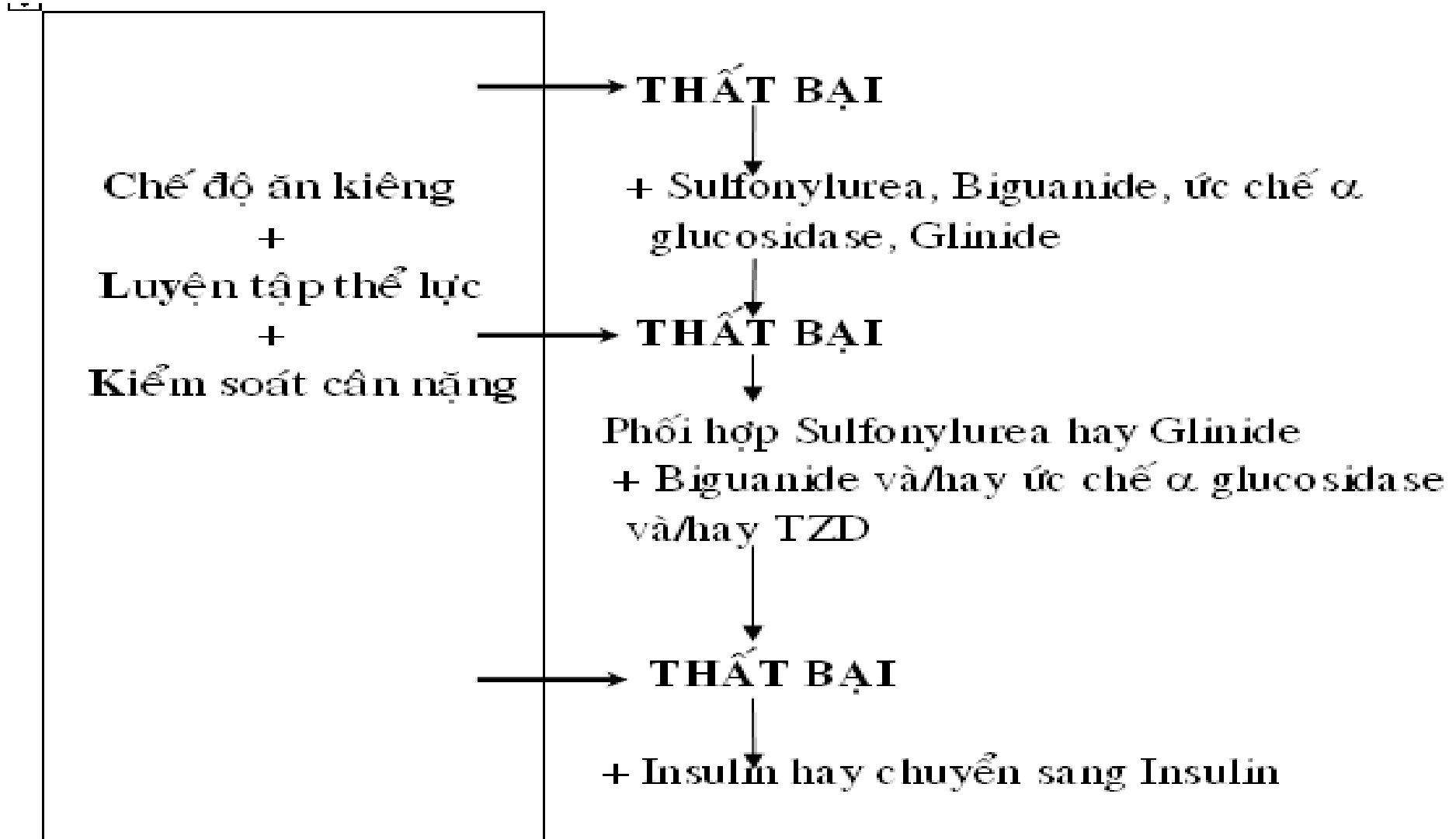
+ Theo dõi ĐH đói

Điều chỉnh Insulin 2-4đv sau ít nhất 3 ngày\*

Mục tiêu ĐH đói 4-8mmol/L

\*Tiêm Insulin 2 lần/ngày nếu ĐH chưa kiểm soát được

# Phác đồ điều trị chung cho bệnh nhân có cân nặng bình thường



***CÁC NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN  
TỪ TẾ BÀO  $\beta$  TỤY***

# ***NHÓM SULFONYLUREA***

## ➤ **Cơ chế :**

Kích thích tế bào  $\beta$  tụy tạng tiết insulin

## ➤ **Được động học :**

Chuyển hóa qua gan, đào thải qua gan, thận. Qua được nhau thai.

→Thận trọng ở bệnh nhân có bệnh lý gan thận (đặc biệt ở người cao tuổi)

→Không dùng cho phụ nữ có thai.

# NHÓM SULFONYLUREA

*Phân biệt giữa các thể hệ Sulfonylurea :*

Theá heä 1	Theá heä 2	Theá heä 3
-Haøm lööing tính baèng ñôn vò gam	-Haøm lööing tính baèng ñôn vò miligam	-Haøm lööing tính baèng ñôn vò miligam
-Phaûi duøng nhieàu laàn/ngaøy	-Phaûi duøng nhieàu laàn/ngaøy	-Chæ duøng 1 laàn/ngaøy
-Hoaït löïc hai ñöông huyeát töông ñoái yeáu	-Hoaït löïc hai ñöông huyeát maïnh	-Hoaït löïc hai ñöông huyeát maïnh

# NHÓM SULFONYLUREA

*Phân biệt giữa các thế hệ Sulfonylurea :*

The á he ä 1	The á he ä 2	The á he ä 3
-Khoâng coù caùc tauc ñoäng ngoaøi tuïy	-Khoâng coù caùc tauc ñoäng ngoaøi tuïy	-Tauc ñoäng ngoaøi tuïy ñaùng keã
-Ít khi gaây hai ñoøng huyeát naëng	-Thöøng gaây hai ñoøng huyeát naëng	-Ít khi gaây hai ñoøng huyeát naëng
-Nhiều tauc duïng phui vaø dò oùng	-Ít tauc duïng phui vaø dò oùng	-Ít tauc duïng phui vaø dò oùng

# NHÓM SULFONYLUREA

	Haøm lööing (vieân)	Khaû naêng hai ÑH	T ½ (giôø)	Thôøi gian taùc düng (giôø)	Lieàu/ngaøy
<b>THEÁ HEÁ 1</b>					
<b>Tolbutamide</b> (Dolipol, Orinase)	500mg		4-6	6-12	1000mg- 3000mg
<b>Carbutamide</b> (Glucidoral)	500mg		40	nhi eàu ngaøy	100mg- 500mg
<b>Chlorpropamide</b> (Diabinese)	250mg		36	60	100mg- 500mg



	<b>Haøm lööing (vieân)</b>	<b>Khaâu naêng hai ÑH</b>	<b>T ½ (giôø)</b>	<b>Thôøi gian taùc duïng (giôø)</b>	<b>Lieàu/ngaøy</b>
<b>THEÁ HEÁ 2</b>					
<b>Gliclazide</b> (Diamicron, Predian)	80mg 30mg *	Trung bình	10- 12	6-12	1-4v 1-4v
<b>Glibornuride</b> (Glutril)	25mg	Trung bình	8-12	8-12	0,5- 4v
<b>Glipizide</b> (Minidiab)	5mg	Trung bình	3-5	12-14	0,5-4v
<b>Glibenclamide</b> (Daonil)	5mg, 2,5mg, 1,25mg	Mãnh	5	16-24 ≥ 24 **	1-4v
<b>THEÁ HEÁ 3</b>					
<b>Glimepiride</b> (Amarel)	1-2-3-4mg	Mãnh	5	24-48-60	1-6mg 8mg

# ***NHÓM SULFONYLUREA***

## **➤ Tác dụng phụ :**

- Hạ đường huyết quá mức (tác dụng càng dài, nguy cơ hạ đường huyết càng cao)
- Tăng cân
- Da : hồng ban đa dạng
- Hạ natri máu khi uống Chlorpropamide
- Hiệu ứng antabuse khi uống Chlorpropamide

# ***NHÓM SULFONYLUREA***

## ➤ **Lưu ý :**

- Thường uống trước bữa ăn (khoảng 30 phút)
- Các thuốc có thời gian bán hủy ngắn (như Tolbutamide) nên uống ngay trước các bữa ăn.
- Đối với dạng thuốc phóng thích chậm (Gliclazide 30mg MR) : nên uống **duy nhất 1 lần/ngày vào buổi ăn sáng** hay ngay trước bữa ăn sáng.
- Dùng lâu ngày giảm hiệu quả khoảng 10 % mỗi năm

# ***NHÓM GLINIDE***

Bao gồm : **Repaglinide** (NOVONORM), **Methiglinide**, **Nateglinide**

## ➤ **Cơ chế :**

Kích thích tế bào  $\beta$  tụy tạng tiết insulin nhưng gắn lên các thụ thể khác với thụ thể SU.

## ➤ **Lưu ý :**

- Dùng ngay trước bữa ăn hay 15-30phút trước bữa ăn
- **ONE MEAL-ONE DOSE, NO MEAL-NO DOSE**
- Có thể kết hợp với Metformin hay TZD.

***CÁC NHÓM THUỐC LÀM TĂNG NHẠY CẢM VỚI  
INSULIN TẠI MÔ SỬ DỤNG***

# ***NHÓM BIGUANIDES***

Hiện chỉ còn sử dụng **Metformin** (GLUCOPHAGE)

## ➤ **Cơ chế :**

- Tăng sự nhạy cảm với insulin ở mô ngoại biên
- Ức chế quá trình tân tạo đường tại gan
- Ngoài ra, thuốc còn có khả năng cải thiện chuyển hóa lipid

## ➤ **Dược động học :**

- Chuyển hóa gần như hoàn toàn tại gan.

# ***NHÓM BIGUANIDES***

## ➤ **Tác dụng phụ :**

- Nhiễm toan acid lactic

## ➤ **Lưu ý :**

- Không gây hạ đường huyết quá mức và không làm lên cân → ưu tiên sử dụng ở bệnh nhân béo phì.

- Không dùng cho bn suy thận và suy tế bào gan nặng.

- Thận trọng trên các đối tượng : suy tim sung huyết, nghiện rượu, nhiễm toan chuyển hóa

- Dùng một mình hay phối hợp (sulfonyleurea, acarbose, insulin), uống trong hoặc sau khi ăn

# ***NHÓM THIAZOLIDINEDIONE (TZD)***

Bao gồm : **Pioglitazone** (ACTOS), **Rosiglitazone** (AVANDIA),  
**Englitazone**

## ➤ **Cơ chế :**

- ↓tạo glucose ở gan
- ↑nhạy cảm với insulin, ↓đề kháng insulin
- ↓đường huyết, ↓triglyceride, ↑HDL-cholesterol
- Phụ thuộc sự hiện diện của insulin để hoạt động

## ➤ **Thận trọng :**

- ↓tạo glucose ở gan



# ***NHÓM THIAZOLIDINEDIONE (TZD)***

## **➤ Lưu ý :**

- Tác dụng phụ hay gặp nhất là phù nề, có thể đưa đến suy tim sung huyết → chống chỉ định cho bn suy tim độ III và độ IV theo phân loại của NYHA.
- Nên thử chức năng gan trong thời gian mới điều trị. Nếu transaminase tăng gấp 2,5 lần → chống chỉ định
- Có thể phối hợp thuốc với sulfonylurea, insulin
- Chống chỉ định ở bn ĐTĐ type 1
- Dùng 1 lần/ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn

# ***BENFLUOREX***

Biệt dược : MEDIAXAL

## ➤ **Cơ chế :**

- Tăng nhạy cảm với insulin ở mô ngoại biên, giảm triglyceride
- Không có nguy cơ gây hạ đường huyết

## ➤ **Lưu ý :**

- Sử dụng thuốc khi bệnh nhân không dung nạp Metformin
- CCD : viêm tụy mãn
- Dùng thuốc nhiều lần/ngày sau các bữa ăn

***CÁC NHÓM THUỐC ỨNG CHẾ HẤP THU GLUCOSE  
TỪ RUỘT NON***

# ***NHÓM Ức CHẾ MEN $\alpha$ - GLUCOSIDASE***

Bao gồm : **Acarbose** (GLUCOBAY), **Voglibose** (BASEN), **Miglitol**

## **➤ Cơ chế :**

- Ức chế  $\alpha$ -amylase và  $\alpha$ -glucosidase trong Ống tiêu hóa  $\rightarrow$  làm chậm biến đổi carbohydrate thành glucose  $\rightarrow$  chậm hấp thu glucose

## **➤ Tác dụng phụ :**

Chủ yếu ở đường tiêu hóa: sinh bọng, đầy hơi, tiêu chảy

## Bảng phản ánh hiệu quả của các loại thuốc trị ĐTĐ

	<b>SU</b>	<b>Meg</b>	<b>Met</b>	<b>Ros</b>	<b>Pio</b>	<b>AGI</b>
<b>Giảm</b>	FPG	PPG	FPG	FPG	FPG	PPG
<b>↓ HbA<sub>1c</sub></b>	1.0-2.0%	1.1%	1.4%	0.1-0.7%	0.3-0.9%	0.5-0.1%
<b>↓ FPG (mg/dL)</b>	40-60	30.3	53	25-55	20-55	20-30
<b>↓ PPG (mg/dL)</b>	---	56.5	---	---	---	20-74
<b>Bắt đầu td</b>	Phuột -giờ	ngay	3-5 ngày (FPG)	~ 16 tuần	~ 16 tuần	ngay

**SU = sulfonyleurea; Meg = meglitinide; Met = metformin; Ros = rosiglitazone;  
Pio = pioglitazone; AGI = alpha-glucosidase inhibitor**

# ***NHÓM ỨNG CHẾ MEN $\alpha$ -GLUCOSIDASE***

## **➤ Chống chỉ định :**

Các bệnh lý dạ dày-ruột gây kém hấp thu, các bệnh lý tăng tạo gas trong đường tiêu hóa, loét ruột

## **➤ Lưu ý :**

Dùng thuốc ngay khi bắt đầu ăn

# **THUỐC LÀM GIẢM DI CHUYỂN THỨC ĂN XUỐNG RUỘT**

## **Pramlintide (SYMLIN)**

Dẫn chất của amylin, 1 hormone có tác dụng tương tự insulin.

Tác dụng: kéo dài thời gian làm trống dạ dày, ức chế tiết glucagon

# **THUỐC LÀM GIẢM DI CHUYỂN THỨC ĂN XUỐNG RUỘT**

## **Pramlintide (SYMLIN)**

- Được khuyến cáo sử dụng chung insulin.
- Là thuốc duy nhất được FDA chấp thuận cho sử dụng trên bn ĐTĐ type 1 bên cạnh insulin.
- Có tác dụng làm giảm cân
- Dùng tiêm dưới da trước mỗi bữa ăn
- Có nhiều tác dụng phụ trên đường tiêu hóa



# So sánh các thuốc trị cao đường huyết

Nhóm thuốc	KN giảm A1C	Ưu điểm	Hạn chế (CCĐ/Thận trọng)
Sulfonylurea	1-2%	Tolbutamide và glipizide: người suy thận	Tăng cân, hạ đường huyết quá mức (hypoglycemia)
Glinide	0.5-1%	Thích hợp với bệnh nhân suy thận, người bỏ bữa ăn	Tăng cân, hypoglycemia
Metformin	1-2%	Không gây hypoglycemia, giảm cân, hạ triglyceride (nhẹ), cải thiện kiểm soát đường huyết, bệnh nhân béo phì	-Suy thận nam: $Sr_{Cr} \geq 1.5 \text{mg/dl}$ nữ: $Sr_{Cr} \geq 1.4 \text{mg/dl}$ -Suy gan -Giảm oxy mô (bệnh tim, phổi nặng), nghiện rượu, người trên 80 tuổi, suy tim
Alpha-Glucosidase Inhibitor	Thấp	Hạ đường huyết sau ăn 30-60 mg/dl	Rối loạn đường tiêu hóa: viêm ruột, loét mãn tính, tắc nghẽn
Thiazolidinedione	0.6-1.3%	Hạ đường huyết lúc đói 30-60 mg/dl	-Suy gan -Phù (trầm trọng hơn nếu phối hợp insulin ở những BN suy tim) <sup>33</sup>

# HƯỚNG NGHIÊN CỨU MỚI

+ **GLP-1** (Glucagon-like peptide 1):

-Hormone incretin tiết ra từ ống dạ dày-ruột

+ **Chất “bắt chước” GLP-1**                      **Exenatide (BYETTA)**

# HƯỚNG NGHIÊN CỨU MỚI

- + **Vai trò của GLP-1** (Glucagon-like peptide 1):
  - Kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose
  - Ức chế tiết glucagon
  - Giảm tốc độ làm rỗng dạ dày
  - Đưa glucose vào trong tế bào mô ngoại vi phụ thuộc insulin
  - Xúc tiến cảm giác no
  - Tăng khối lượng tế bào beta

# HƯỚNG NGHIÊN CỨU MỚI

## + Nhược điểm của GLP-1

Thời gian bán thải quá ngắn (90 giây) và bị phân hủy bởi enzyme dipeptidyl peptidase (DPP-IV)

⇒ Tạo ra chất giống GLP-1 có tác dụng dài và đề kháng với DPP-IV

# HƯỚNG NGHIÊN CỨU MỚI

## + GLP-1 tự nhiên

-Dùng đường tiêm truyền trong những trường hợp cần tiêm truyền insulin như hội chứng mạch vành cấp hay tăng đường huyết cấp cứu.

# HƯỚNG NGHIÊN CỨU MỚI

## + Chất “bắt chước” GLP-1      Exenatide (BYETTA)

-Giống 50% GLP-1 tự nhiên ở người

- $T_{1/2}$  = 10 giờ

- CD: Không kiểm soát được glucose bằng metformin, sulfonylurea hay cả hai (còn có tác dụng làm giảm cân)

- TDP: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, tiêu chảy

***MỘT SỐ LƯU Ý VỀ VIỆC SỬ DỤNG CÁC THUỐC TIM  
MẠCH TRÊN BỆNH NHÂN ĐTĐ***

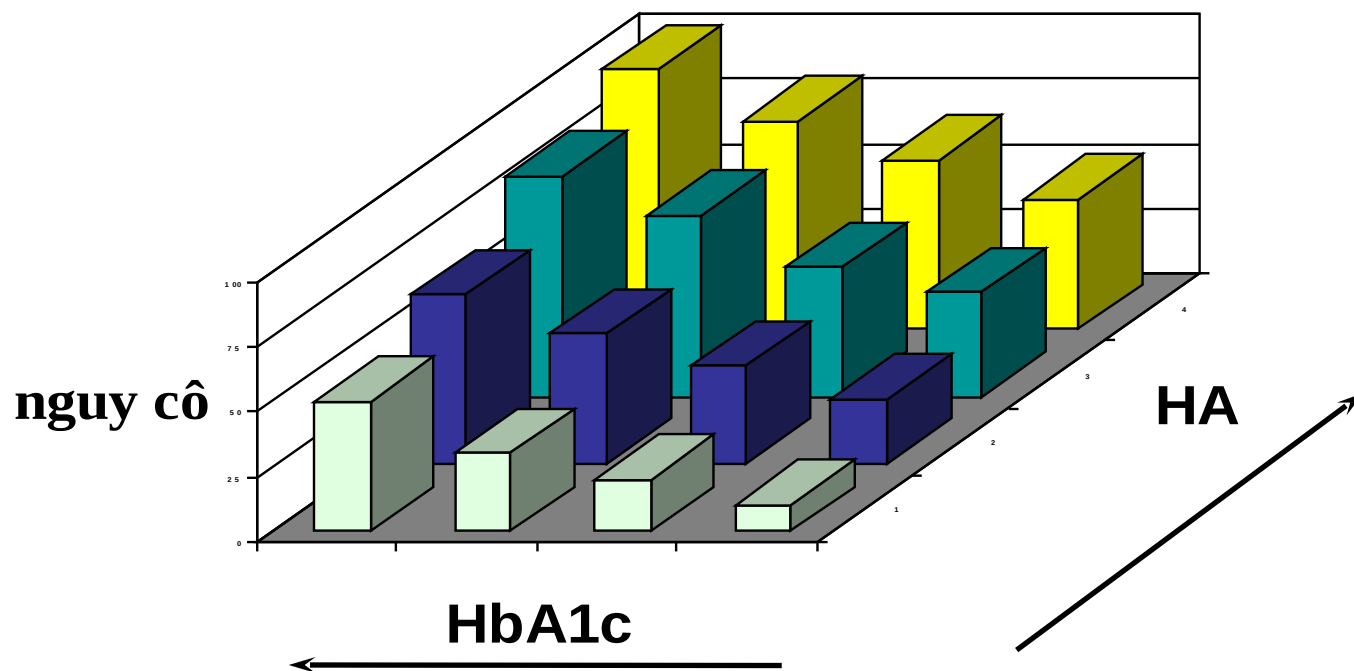
## ***DỊCH TỄ HỌC***

- Nguy cơ đột quỵ trên bn ĐTĐ : cao gấp 2-4 lần
- Tử suất tim mạch cao từ 2-4 lần ở bn ĐTĐ. Đây là nguyên nhân tử vong cao nhất của bn ĐTĐ
- ĐTĐ là nguyên nhân dẫn đầu của suy thận : khoảng 44 % trường hợp suy thận mỗi năm là do ĐTĐ

⇒ **Các thuốc tim mạch được sử dụng ở phần lớn bn ĐTĐ**



1. Bất kỳ sự tăng nào của  $HbA_{1c}$  hay HA đều làm tăng nguy cơ bị biến chứng mạch máu
2. Bất kỳ sự tăng nào của cả hai đều làm tăng nguy cơ bệnh lý mạch máu nhiều hơn.



# ĐÁI THÁO ĐƯỜNG/ CAO HUYẾT ÁP

- HA mục tiêu :< 120/80 mmHg
- HA chấp nhận: < 130/85 mmHg
  - » ĐTĐ type 1
  - » ĐTĐ type 2 có biến chứng thần kinh

# CÁC THUỐC TRÊN BN CHA /ĐTĐ

- **Thuốc lợi tiểu** (trừ indapamide) và lợi tiểu quai: → tăng lipid, tăng đường huyết
- ✂ → **giảm tỉ lệ tử vong cho BN CHA kèm ĐTĐ**
  - Điều chỉnh chế độ ăn
  - Tăng liều insulin, thuốc hạ đường huyết
  - Điều chỉnh kali huyết

# CÁC THUỐC TRÊN BN CHA /ĐTĐ

- Thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin II
  - khuyến cáo hàng đầu với BN kèm CHA (JNC 7)
  - không gây chuyển hóa
    - Giảm protein niệu ( làm chậm diễn biến suy thận ở BN ĐTĐ)
  - thuốc bảo vệ thận

# CÁC THUỐC TRÊN BN CHA /ĐTĐ

## Thuốc ức chế kênh Calci

Lựa chọn thứ 2

→ Giảm nở đông mạch tới và ra khỏi cầu thận

Ưu tiên sử dụng BN kèm bệnh Động mạch vành

# CÁC THUỐC TRÊN BN CHA /ĐTĐ

## Thuốc chẹn beta

+tăng lipid huyết

+che dấu dấu hiệu hạ đường huyết

→ ít sử dụng điều trị BN ĐTĐ

→ nếu có: **Pindolol, carteolol, acebutolol**

( $\beta$ -blocker có hoạt tính cường giao cảm nội tại)

# Kết luận

Dược sĩ cần tư vấn cho bệnh nhân ĐTĐ những điều gì ?

1. Thói quen sinh hoạt: cân nặng, thể dục, rượu,...
2. Phòng ngừa và nhận biết dấu hiệu tổn thương bàn chân, tổn thương mắt do ĐTĐ.
3. Nhận biết các dấu hiệu cao hoặc giảm đường huyết quá mức → cách xử trí.
4. Biết cách sử dụng insulin và thuốc

# TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG



# TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG 1

Bệnh nhân nữ, 18 tuổi, nặng 50 kg, đến khám bệnh vì các triệu chứng khát nước, tiểu đêm (6 lần/đêm), mệt mỏi, sút cân (6 kg), hay bồn chồn lo lắng xuất hiện khoảng 4 tuần nay.

Kết quả xét nghiệm:

- Đường huyết đói : 280 mg/dL
- HbA<sub>1</sub>C : 14 %
- Cetone niệu : (-)

Gia đình không có người bị đái tháo đường.

# TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG 1

1. Chẩn đoán trong trường hợp này ?
2. Mục tiêu điều trị ?
3. Biện pháp điều trị ?
4. Các phác đồ điều trị có thể áp dụng trên bệnh nhân này ?
5. Liều insulin đề nghị ?
6. Bệnh nhân trên được cung cấp máy đo đường huyết cá nhân. Độ chính xác của máy này như thế nào ? Tần suất tự kiểm tra đường huyết bao nhiêu là phù hợp ? (Mấy lần/ngày,tuần...)
7. Bác sĩ chỉ định cho bệnh nhân này dùng phối hợp 2 loại insulin regular và insulin NPH (dùng 1 ống tiêm). Bệnh nhân phải phối hợp 2 loại này như thế nào ?

## 8. Bệnh nhân được chỉ định tiêm

- 14 đvị insulin NPH và 7 đvị insulin regular trước bữa ăn sáng,
- 6 đvị insulin NPH và 3 đvị insulin regular trước bữa ăn tối

Sau 2 tuần, bệnh nhân đến tái khám với kết quả :

<b>Thời gian</b>	<b>Nồng độ huyết (mg/dL)</b>
<b>7h sáng</b>	<b>140-180</b>
<b>12 h trưa</b>	<b>120-140</b>
<b>5h chiều</b>	<b>90-130</b>
<b>11h đêm</b>	<b>90-120</b>
<b>3h sáng</b>	<b>60-90</b>

Hãy đánh giá mức đường huyết của bệnh nhân và đề nghị sự thay đổi trong điều trị (nếu cần thiết)

## **TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG 2**

- Bn nữ, 65 tuổi, phát hiện ĐTĐ type 2 được 3 tháng, thất bại với chế độ ăn kiêng, ĐH đói 250 mg%.
- Bn được điều trị với Gliclazide 80mg 2v/ngày. Sau 2 ngày uống thuốc ĐH đói còn 150mg% nhưng BN nổi các bóng nước nhỏ ở tay chân, không ngứa. XN chức năng gan, thận bình thường.
- Chẩn đoán và xử trí?

## ***TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG 3***

Một bệnh nhân nam, 58 tuổi, nghiện rượu mạn tính, vừa được chẩn đoán là xơ gan mất bù. Kết quả xét nghiệm đường huyết = 220 mg%, SGOT = 150 U/l, SGPT = 201 U/l. Hãy lựa chọn thuốc trị ĐTĐ cho bn này và phân tích lý do :

- A- Insulin
- B- Rosiglitazone (Avandia)
- C- Metformin (Glucophage)
- D- Acarbose (Glucobay)
- E- Glipizide (Minidiab)

## **TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG 4**

Một bệnh nhân nam 52 tuổi, mới phát hiện bị đái tháo đường. Đường huyết khi đói = 168 mg%, đường huyết 2 giờ sau ăn = 347 mg%.

Bên cạnh chế độ ăn và vận động thể lực, nhóm thuốc nào là phù hợp nhất trong trường hợp này ?