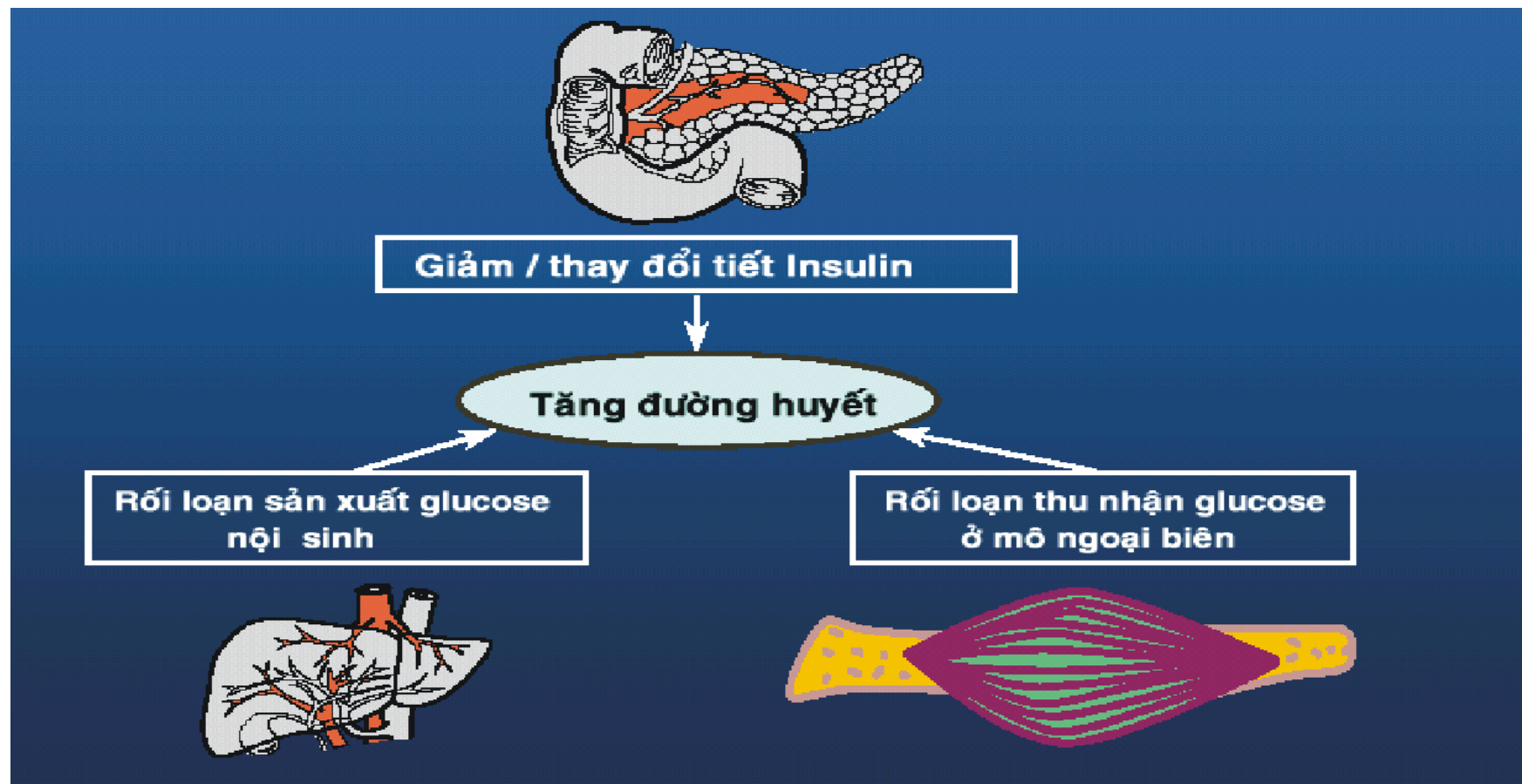


THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG (ĐƯỜNG UỐNG)

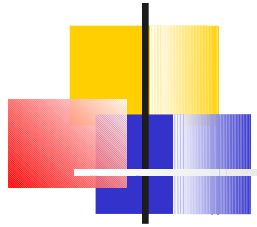


DSNT. Đặng Nguyễn Đoàn Trang

SINH BỆNH HỌC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2



SINH BỆNH HỌC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2



**Giảm chức năng tế bào beta do di truyền
và/hoặc đề kháng Insulin**

Mập phì

Yếu tố môi trường

Tăng đường huyết nhẹ

**Tế bào β hoạt động
kém hiệu quả**

Đề kháng Insulin

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

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

➤ **Kích thích tiết Insulin từ tế bào β tụy**

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

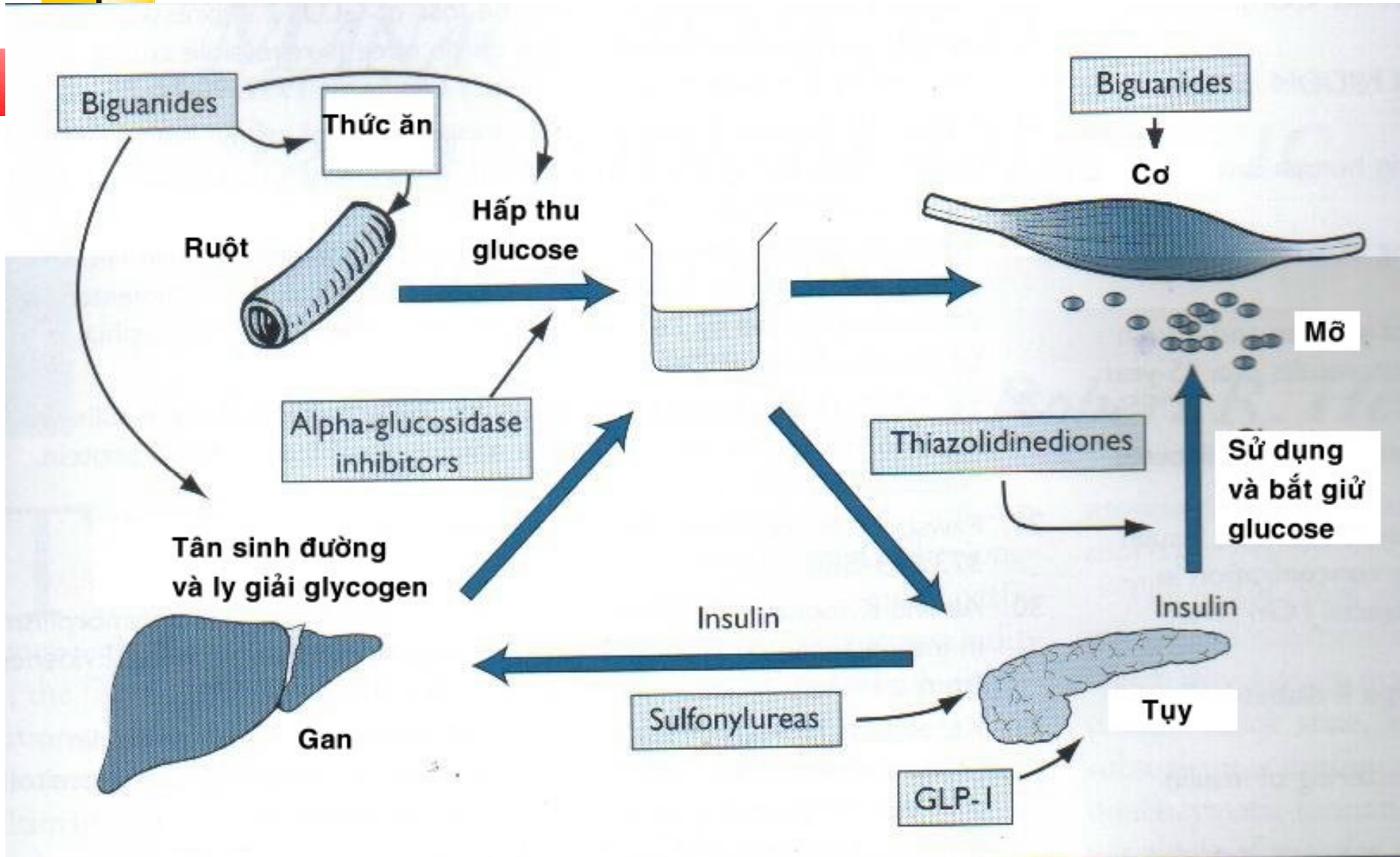
➤ **Tăng nhạy cảm với Insulin tại mô sử dụng**

- Nhóm Biguanides
- Nhóm Thiazolidinedione
- Benfluorex

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

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

VỊ TRÍ TÁC DỤNG CỦA CÁC THUỐC TRỊ ĐTD TYPE 2





***CÁC NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT
INSULIN TỪ TẾ BÀO β TỤY***



NHÓM SULFONYLUREA

➤ **Cơ chế :**

Kích thích tế bào β tụy tạng tiết insulin

➤ **Dược 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 thế hệ Sulfonylurea :

The á he ä 1	The á he ä 2	The á he ä 3
-Haøm lööing tính baèng ñôn vò gam	-Haøm lööing tính baèng ñôn vò miligam	-Haøm lööing tính baèng ñôn vò miligam
-Phaùi dưỡng nhieàu laàn/ngaøy	-Phaùi dưỡng nhieàu laàn/ngaøy	-Chæ dưỡng 1 laàn/ngaøy
-Hoaït löic haï ñöôøng huyeát tông ñoái yeáu	-Hoaït löic haï ñöôøng huyeát maïnh	-Hoaït löic haï ñöôøng 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 còu cauc tauc ñoäng ngoaøi tuïy	-Khoâng còu cauc tauc ñoäng ngoaøi tuïy	-Tauc ñoäng ngoaøi tuïy ñaùng keä
-Thöông gaây hai ñöông huyeát naëng	-Ít khi gaây hai ñöông huyeát naëng	-Ít khi gaây hai ñöông huyeát naëng
-Nhieàu tauc duïng phuï vaø dò òùng	-Ít tauc duïng phuï vaø dò òùng	-Ít tauc duïng phuï vaø dò òùng



NHÓM SULFONYLUREA

	Haøm lööing (vieân)	Khaâu naêng hai ÑH	T $\frac{1}{2}$ (giôø)	Thôøi gian taùc düng (giôø)	Lieàu/ngaøy
THEÁ HEÁ 1					
Tolbutamide (Dolipol, Orinase)	500mg		4-6	6-12	1000mg- 3000mg
Carbutamide (Glucidoral)	500mg		40	nhiều ngaøy	100mg- 500mg
Chlorpropamide (Diabinese)	250mg		36	60	100mg- 500mg

	Haøm lööing (vieân)	Khaû naêng hai ÑH	T ½ (giôø)	Thôøi gian taùc düng (giôø)	Lieàu/nga øy
--	----------------------------	--------------------------	-------------------	------------------------------------	---------------------

THEÁ HEÄ 2

Gliclazide (Diamicon, Predian)	80mg 30mg *	Trung bình	10- 12	6-12	1-4v 1-4v
Glibornuride (Glutril)	25mg	Trung bình	8-12	8-12	0,5- 4v
Glipizide (Minidiab)	5mg	Trung bình	3-5	12-14	0,5-4v
Glibenclamide (Daonil)	5mg, 2,5mg, 1,25mg	Maiñh	5	16-24 ≥ 24 **	1-4v

THEÁ HEÄ 3

Glimepiride (Amarel)	1-2-3-4mg	Maiñh	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

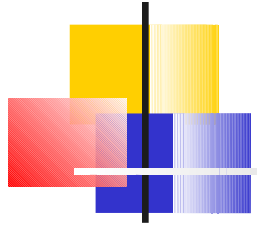
Bao gồm : **Repaglinide** (NOVONORM), **Methiglinide**, **Nateglinide**

➤ **Cơ chế :**

Kích thích tế bào β 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 (sulfonylurea, 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 : MEDIATOR, 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
- CCĐ : viêm tụy mãn
- Dùng thuốc nhiều lần/ngày sau các bữa ăn



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



NHÓM ỨC CHẾ MEN α -GLUCOSIDASE

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

➤ **Cơ chế :**

- Ức chế α -amylase và α -glucosidase trong ống tiêu hóa → làm chậm biến đổi carbohydrate thành glucose → chậm hấp thu glucose

➤ **Tác dụng phụ :**

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



NHÓM Ức CHẾ MEN α -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

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

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



HƯỞNG NGHIÊN CỨU MỚI

(Theo 1 số báo cáo từ ADA, 6/2006)

Sinh bệnh học của ĐTĐ type 2:

- Suy giảm chức năng tế bào beta
- Đề kháng insulin ở mô ngoại vi
- Không kiểm soát được mức glucagon sau ăn \Rightarrow tăng sản xuất glucose ở gan



HƯỞNG NGHIÊN CỨU MỚI

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

-Hormone incretin tiết ra từ ống dạ dày-ruột

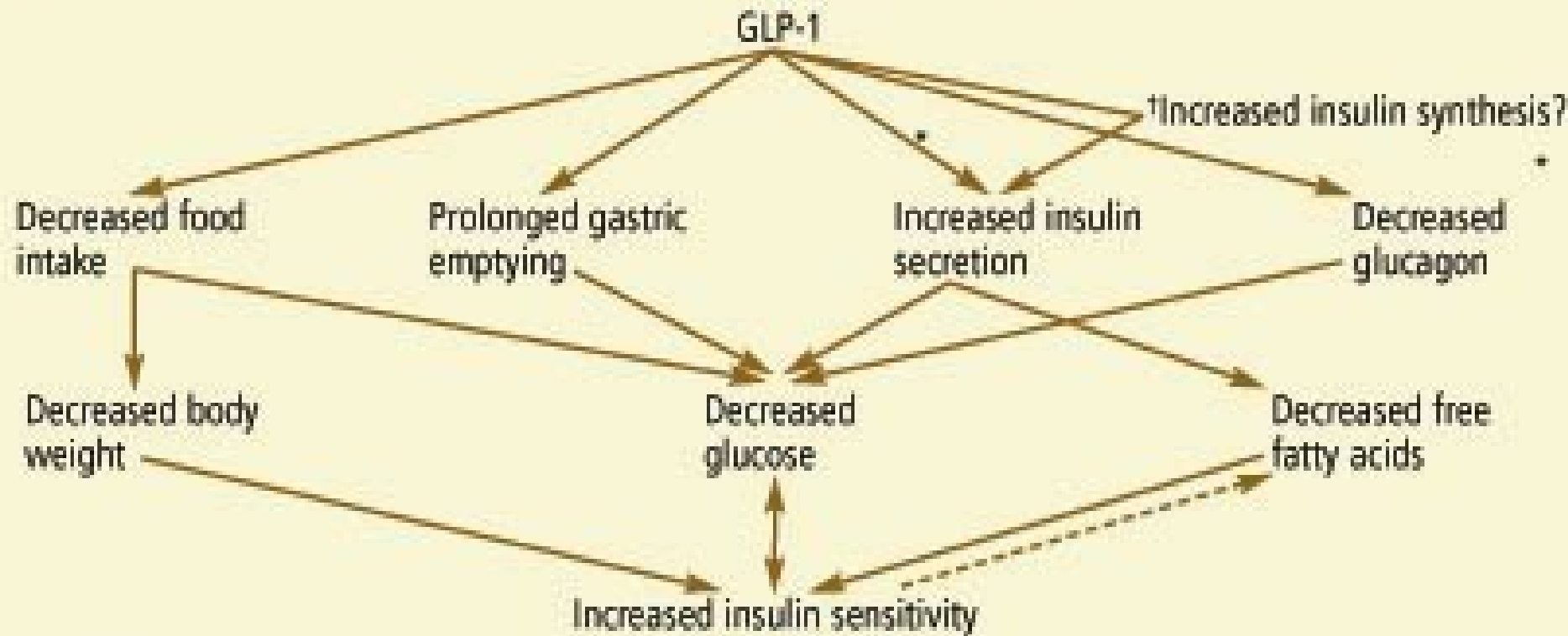


HƯỞNG NGHIÊN CỨU MỚI

+ 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

How glucagon-like protein 1 (GLP-1) counteracts diabetes



*The effect on insulin and glucagon secretion is glucose-dependent.

†The effect on islet cell mass has been demonstrated only in cultured cells and rodents, not in humans.

FIGURE 1. Antidiabetogenic effects of GLP-1. The glucose-lowering effect of GLP-1 is caused by improvement in multiple pathogenetic pathways associated with type 2 diabetes.



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

- CĐ: 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

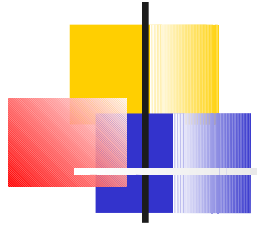


HƯỚNG NGHIÊN CỨU MỚI

+ Chất ức chế DPP-IV

Sitagliptin

Vildagliptin (GALVUS)



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



DỊCH TỄ HỌC

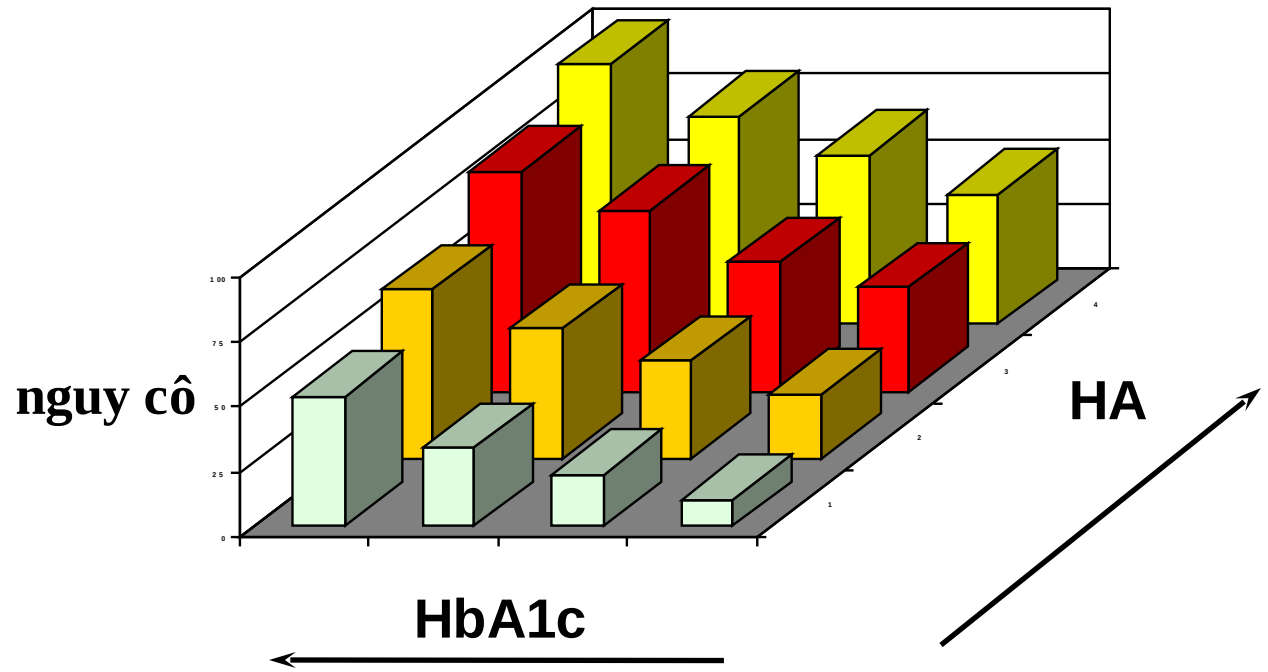
- Nguy cơ đột quỵ trên bn ĐTĐ : cao gấp 2-4 lần
- Tử suất tim mạch cao từ 2-4 lần ở bn ĐTĐ. Đây là nguyên nhân tử vong cao nhất của bn ĐTĐ
- ĐTĐ là nguyên nhân dẫn đầu của suy thận : khoảng 44 % trường hợp suy thận mỗi năm là do ĐTĐ

⇒ 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.





THUỐC LỢI TIỂU

- Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide (trừ indapamide) và lợi tiểu quai ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của cơ thể gây **tăng lipid huyết** và **tăng đường huyết**.

- Tuy nhiên, vì TLT làm giảm tỷ lệ tử vong ở bn cao HA kèm ĐTĐ nên JNC 7 vẫn khuyến cáo dùng TLT cho bệnh nhân ĐTĐ type 2 với điều kiện :

- Điều chỉnh chế độ ăn, tăng liều insulin hoặc thuốc hạ đường huyết.

- Điều chỉnh kali huyết



THUỐC ỨNG CHẾ MEN CHUYỂN (ACEI) & ỨNG CHẾ THỤ THỂ ANGIOTENSIN II (ARB)

Là các thuốc được **khuyến cáo hàng đầu** ở bệnh nhân cao HA kèm ĐTĐ (JNC 7) vì một số ưu điểm sau :

- Không gây rối loạn chuyển hóa
- Giảm protein niệu (làm chậm diễn tiến dẫn đến suy thận ở bệnh nhân ĐTĐ) nên được xem là các thuốc bảo vệ thận.



CÁC THUỐC ỨC CHẾ KÊNH CALCI

Được xem là **lựa chọn thứ 2** sau ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin ở bệnh nhân cao HA kèm ĐTĐ vì các thuốc này làm giãn nở động mạch tới cầu thận (diltiazem còn làm giãn nở động mạch đi khỏi cầu thận), đồng thời có thể ngăn cản sự phì đại lớp trung mô.

Ưu tiên sử dụng trên những bệnh nhân có kèm bệnh mạch vành.



CÁC THUỐC CHẸN BETA

Các thuốc chẹn β gây tăng lipid huyết và che dấu các biểu hiện hạ đường huyết nên **không được ưu tiên lựa chọn ở bệnh nhân ĐTĐ**, đặc biệt là ĐTĐ type 1.

Tuy nhiên, nếu cần thiết phải sử dụng các thuốc này : nên lựa chọn các β -blocker loại có hoạt tính cường giao cảm nội tại (ISA (+)) như Pindolol, carteolol, acebutolol vì các thuốc này ít gây rối loạn lipid huyết và ít che dấu các biểu hiện của hạ đường huyết.



HUYẾT ÁP MỤC TIÊU Ở BN ĐTĐ

- Tốt nhất nên duy trì ở mức **<120/80** mmHg
- Có thể chấp nhận mức **< 130/80** mmHg (ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 hay bệnh nhân ĐTĐ type 2 có biến chứng thần kinh)



LIPID MÁU MỤC TIÊU Ở BN ĐTĐ

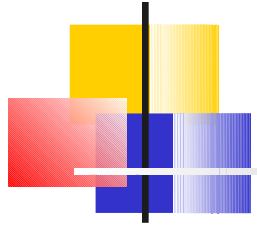
- **LDL -c < 100 mg/dl (2.6 mmol/l) (không có bệnh TM)**

- **HDL- c**

Nam > 40 mg/dl (1.1 mmol/l)

Nữ > 50 mg/dl (1.3 mmol/l)

- **Triglyceride < 150 mg/dl (1.7 mmol/l)**



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG 1

- 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 2

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 3

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 ?