TỔNG KẾT THUỐC ĐIỀU TRỊ

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Trường Đại học Y Dược Huế
CLB Sinh viên Dược lâm sàng

NỘI DUNG

I. Đại cương về bệnh Đái tháo đường

II. Điều trị Đái tháo đường type 2 (T2DM)

1. Mục tiêu điều trị T2DM
2. Các nhóm thuốc điều trị T2DM
3. Phác đồ điều trị T2DM

III. Phân tích ca lâm sàng T2DM

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

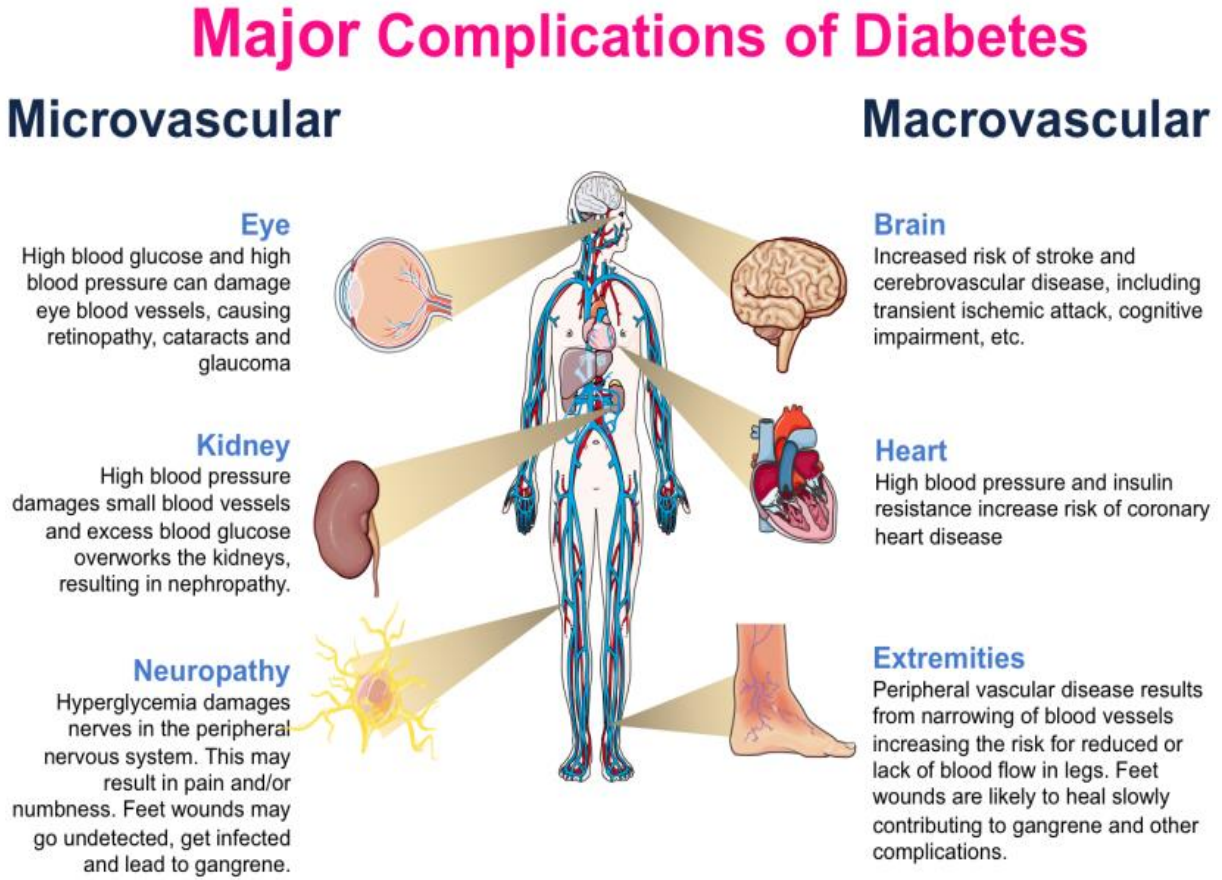
1. Định nghĩa

Theo Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) 2017

" Đái tháo đường là một **nhóm bệnh chuyển hóa**, đặc trưng bởi việc **tăng đường huyết mạn tính** do:

- Sự khiếm khuyết trong việc tiết Insulin.
- Khiếm khuyết tác dụng của Insulin.
- Hoặc kết hợp cả hai.

Việc tăng đường huyết mạn tính của bệnh đái tháo đường gây nên tác hại lâu dài, rối loạn chức năng và suy nhiều cơ quan, đặc biệt là **mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu."**



https://pdb101.rcsb.org/global-health/diabetes-mellitus/monitoring/complications

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

2. Phân loại đái tháo đường

Theo ADA 2017, Đái tháo đường được chia thành 4 loại

Đái tháo đường type 1 (T1DM)

còn gọi là ĐTĐ phụ thuộc Insulin, chủ yếu là hậu quả của sự phá hủy tế bào beta đảo tụy dẫn đến **thiếu Insulin tuyệt đối.**

Đái tháo đường type 2 (T2DM)

còn gọi là ĐTĐ không phụ thuộc Insulin, đặc trưng bởi sự đề kháng Insulin của thụ thể kèm theo sự **giảm bài tiết Insulin tương đối** (chiếm 90-95% số ca ĐTĐ).

Đái tháo đường thai kì

là tình trạng rối loạn dung nạp đường huyết, thường gặp khi có thai lần đầu, có thể được chẩn đoán **vào kì thứ 2, 3 của thai kì.**

Đái tháo đường do nguyên nhân khác

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo ADA 2017

Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes

FPG ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C ≥6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L).

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

II. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

1. Mục tiêu điều trị T2DM

Mục tiêu kiểm soát ĐTĐ ở bệnh nhân không mang thai

- HbA1C < 7%
- Glucose mao mạch trước ăn: 4.4 – 7.2 mmol/l (80-130 mg/dl)
- Glucose mao mạch sau ăn: < 10 mmol/l (< 180 mg/dl)

Mục tiêu này nên được **cá nhân hóa** trên từng bệnh nhân (cao hoặc thấp hơn), phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh, tuổi/ kì vọng sống, bệnh kèm theo, bệnh lý tim mạch đã được biết hay mức độ nặng của biến chứng mạch máu nhỏ, sự hiểu biết về hạ đường huyết.

Glucose máu sau ăn được chọn là mục tiêu nếu HbA1C đích không đạt được mặc dù đã đạt được mục tiêu về glucose máu trước ăn. Glucose máu sau ăn nên được thực hiện sau khi bắt đầu ăn 1-2 h, nhìn chung đây là nồng độ Glucose máu đỉnh ở những bệnh nhân ĐTĐ.

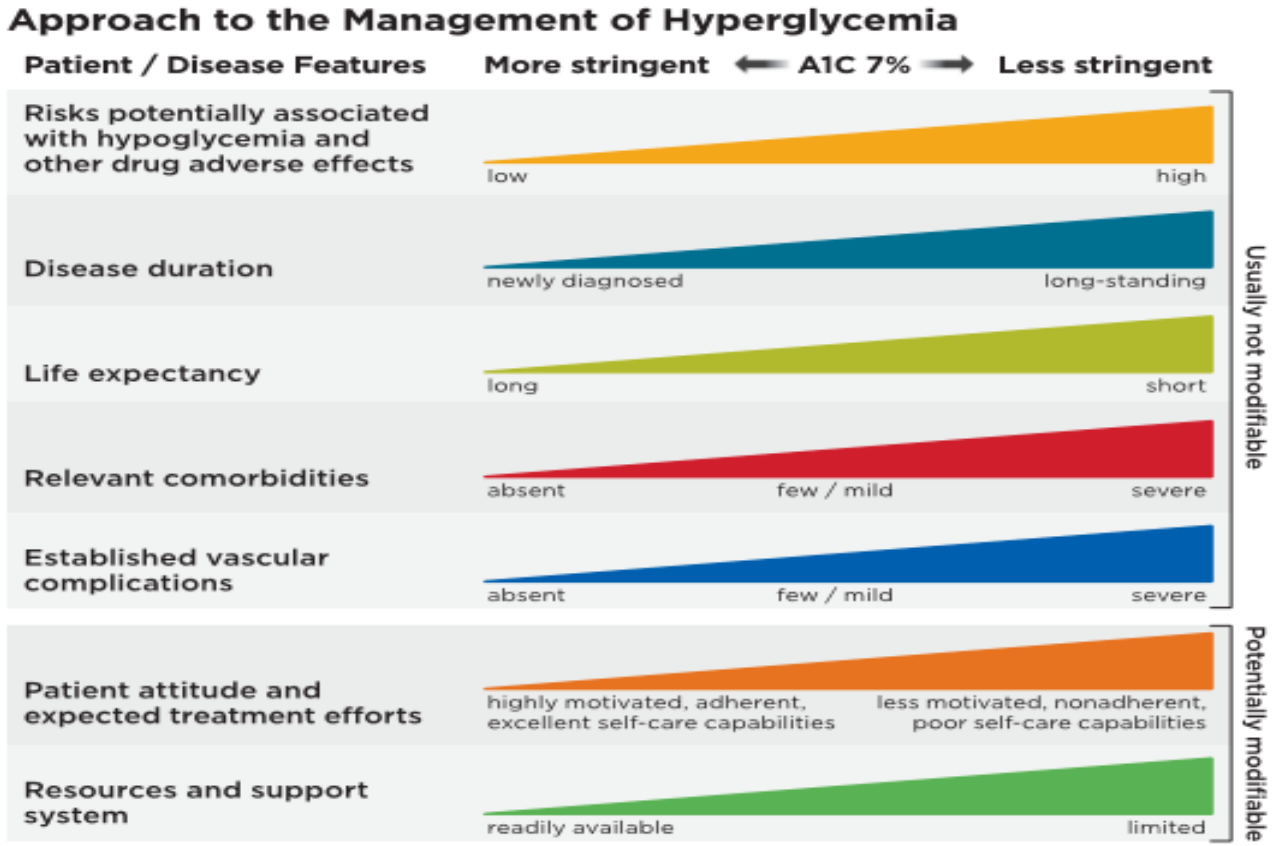
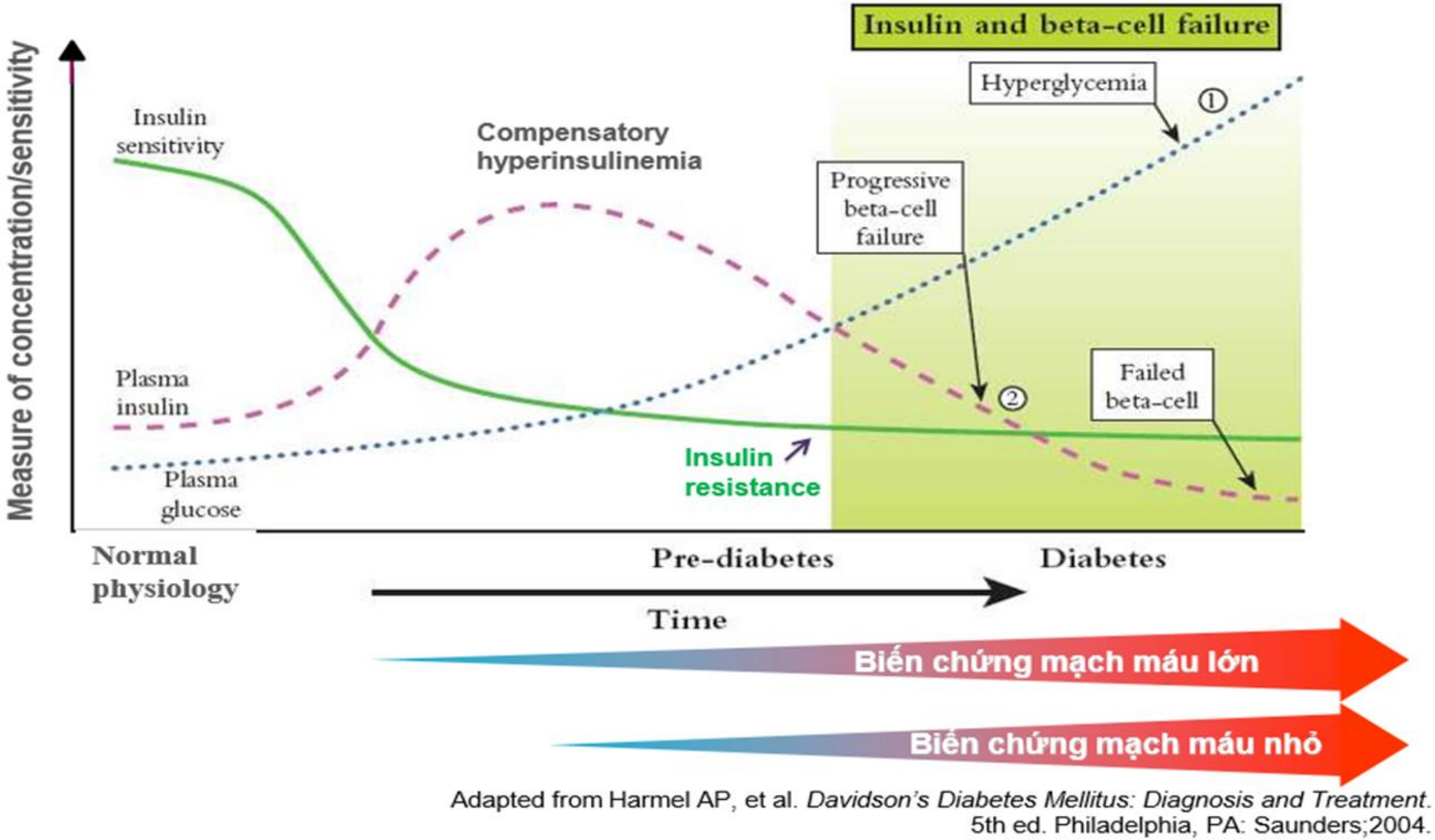


Figure 6.1—Depicted are patient and disease factors used to determine optimal A1C targets. Characteristics and predicaments toward the left justify more stringent efforts to lower A1C; those toward the right suggest less stringent efforts. Adapted with permission from Inzucchi et al. (58).

Nguồn: American Diabetes Association 2017

II. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

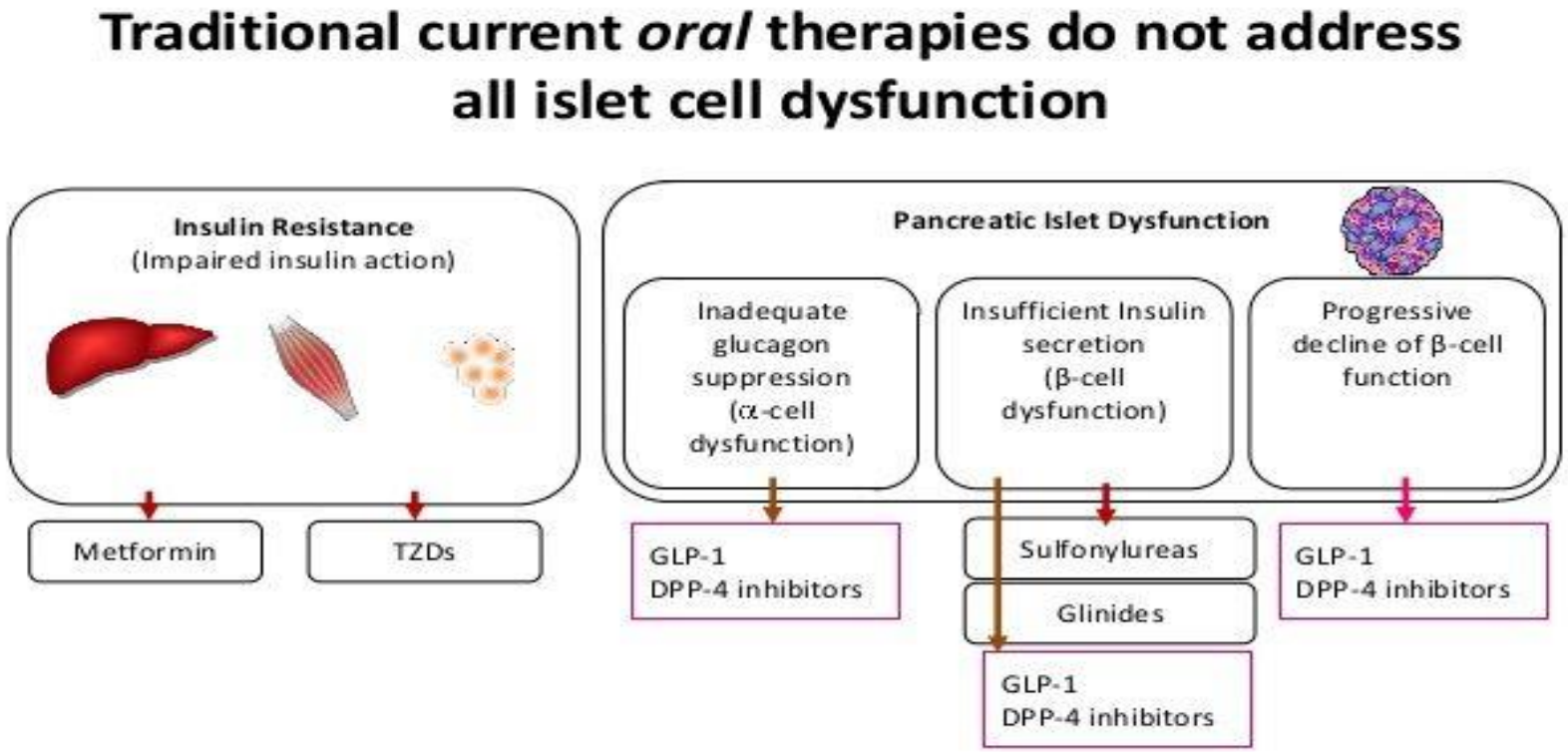
2. Các nhóm thuốc điều trị T2DM



Adapted from Harmel AP, et al. *Davidson's Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2004.

II. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

2. Các nhóm thuốc điều trị T2DM



TZD=thiazolidinedione; T2DM=type 2 diabetes mellitus
Adapted from DeFronzo RA. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2003; 3 (Suppl 1): S24–S40.

II. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

2. Các nhóm thuốc điều trị T2DM

Cơ chế phụ thuộc insulin

1 **Hoạt động Insulin**
- Thiazolidinediones
- Metformin

Mỡ, cơ và gan

2 **Tiết Insulin**
- Sulphonylureas
- GLP-1R agonists*
- DPP4 inhibitors*
- Meglitinides

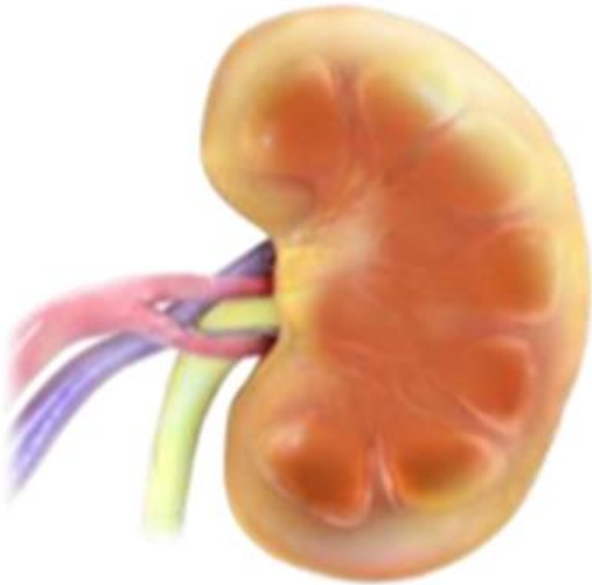
Tụy

3 **Thay thế Insulin**
- Insulin

Sử dụng Glucose

Cơ chế độc lập Insulin

Chất ức chế SGLT2



Thải trừ Glucose/mất năng lượng

NHÓM THUỐC TĂNG NHẠY CẢM VỚI INSULIN

1. Biguanide

METFORMIN

thuốc duy nhất trong nhóm Biguanide còn được sử dụng đến hiện nay.

Phenformin và Buformin đều đã bị rút khỏi thị trường vì tăng nguy cơ gây nhiễm toan lactic.

ƯU ĐIỂM

- Giảm HbA1c 1-1.5%.
- Nguy cơ hạ đường huyết thấp.
- Không làm thay đổi cân nặng hoặc có thể giảm cân nhẹ.
- An toàn tim mạch: giảm nguy cơ gây biến chứng tim mạch (UKPDS).
- Giá thành: thấp

NHƯỢC ĐIỂM

Trên đường tiêu hóa: buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.(1)

- Bắt đầu từ liều thấp, sau đó tăng dần liều.
- Uống thuốc trong/sau bữa ăn.
- Dùng dạng phóng thích kéo dài.

Làm giảm hấp thu Vitamin B12 nhưng ít khi gây thiếu máu.(2)

- Kiểm tra chỉ số B12 **mỗi hai đến ba năm** đối với bệnh nhân có nguy cơ thiếu hụt B12, bị thiếu máu hoặc có bệnh về thần kinh.
- Đối với đa số bệnh nhân, khuyến cáo **1000 – 2000 mcg/ngày Cyanocobalamin** đường uống hoặc đường dưới lưỡi để điều trị suy giảm B12 và duy trì.

Nhiễm toan lactic (hiếm gặp nhưng nghiêm trọng).

(1): Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ĐTĐ type 2 – Bộ Y Tế - 2017
(2): Clinical Resource, Management of Vitamin B12 Deficiency. PL 05/2016

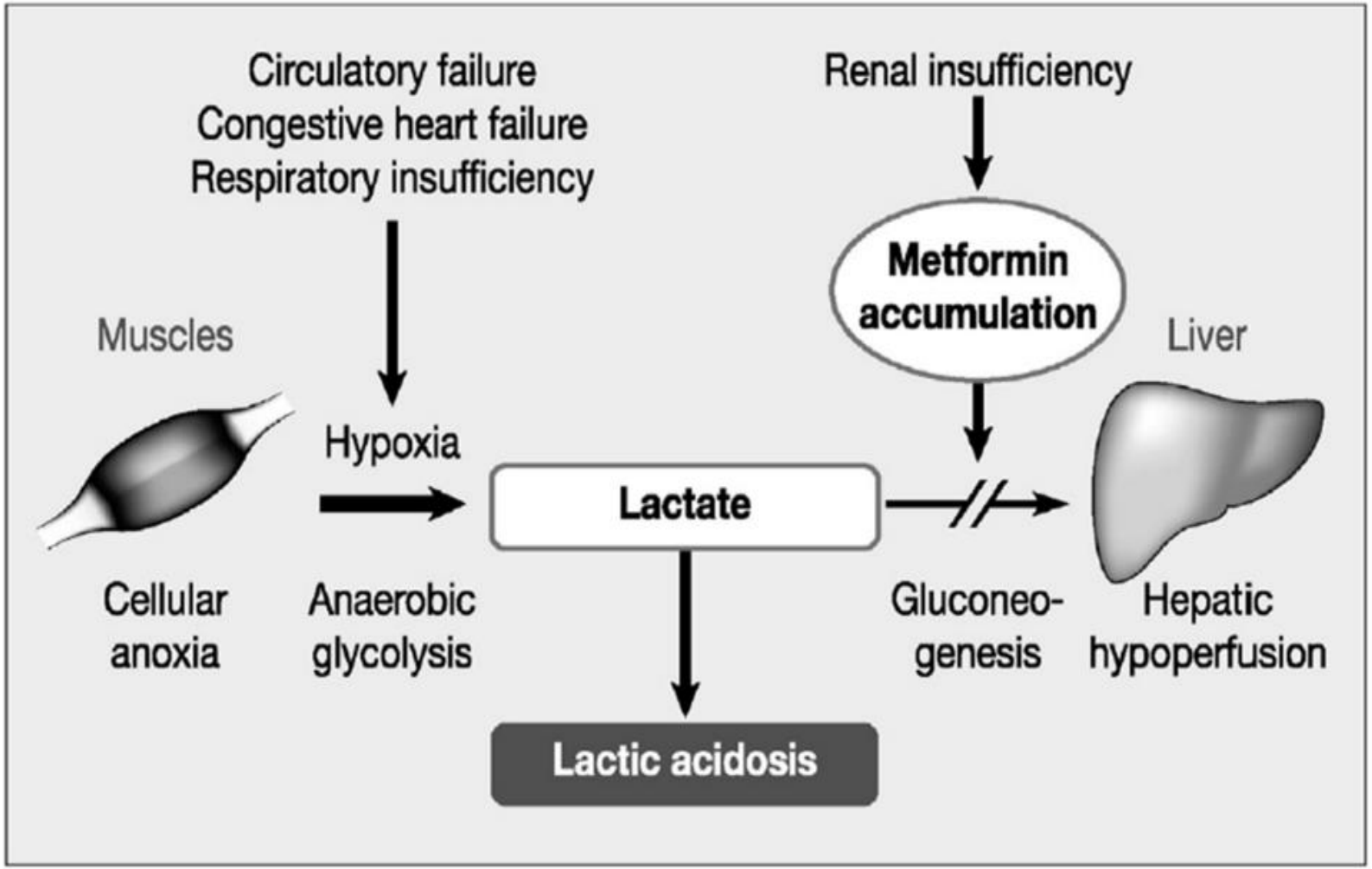


Fig. 1. Lactic acidosis and the special circumstances that might increase the risk associated with metformin therapy.

NHÓM THUỐC TĂNG NHẠY CẢM VỚI INSULIN

1. Biguanide

Vì nguy cơ nhiễm toan lactic nên chống chỉ định trong các trường hợp

- Suy thận (eGFR < 30ml/phút/1,73m2), giảm 50% liều khi eGFR trong khoảng 30-45 ml/phút/1,73m2.
- Suy tim nặng.
- Suy gan.
- Nhiễm toan chuyển hóa cấp tính hoặc mãn tính.
- Các tình huống làm giảm lượng máu đến tổ chức (mô) và/ hoặc giảm Oxy đến các tổ chức (mô) như: choáng, COPD.

- **Thận trọng**
- Nghiện rượu.
- Thực hiện các thủ thuật phẫu thuật.

Ngưng Metformin 24 giờ trước khi chụp hình với thuốc cản quang chứa lod, phẫu thuật.

NHÓM THUỐC TĂNG NHẠY CẢM VỚI INSULIN

1. Biguanide

Dạng giải phóng tức thời Imidiate Release (IR)

- Khởi trị: 500mg **2 lần/ngày** hoặc 850mg **1 lần/ngày**
- Tăng liều: Tăng 500mg mỗi tuần hoặc 850 trong 2 tuần
- Liều tối đa: **2550mg/ngày (chia liều)**

Dạng giải phóng kéo dài Extended Release (ER)

- Khởi trị: 500 – 1000mg **1 lần/ngày**
- Tăng liều: Tăng 500mg mỗi tuần
- Liều tối đa: 2000mg **1 lần/ngày**

Lưu ý: Nếu sử dụng dạng giải phóng kéo dài nhưng không đạt được mức đường máu mong muốn, xem xét việc chia liều. Nếu cần liều cao hơn yêu cầu nên chuyển sang dạng giải phóng tức thời.

Nguồn: Mims.com

NHÓM THUỐC TĂNG NHẠY CẢM VỚI INSULIN

2.Thiazolidinedione (TZDs)

ƯU ĐIỂM

- Giảm HbA1C từ 0.5 – 1.4%.
- Nguy cơ hạ đường huyết thấp.
- An toàn tim mạch: Sử dụng **Pioglitazone** trên bệnh nhân T2DM và bệnh mạch máu lớn (MI, đột quị, PCI) có thể làm giảm tử vong do mọi nguyên nhân, MI không gây tử vong và đột quỵ.
- Pioglitazole khi dùng chung với Insulin, liều Insulin có thể giảm 30-50%.

NHƯỢC ĐIỂM

- Thuốc làm phù/ tăng cân 3-4%, khi dùng cùng với Insulin, có thể tăng 10-15% so với mức nền.
- Tăng nguy cơ suy tim.
  - Chống chỉ định: Suy tim độ 3-4 theo Hiệp hội tim New York (NYHA)
- Tăng nguy cơ gãy xương (ở phụ nữ), thiếu máu.
- Pioglitazole có thể làm tăng nguy cơ ung thư bàng quang.
  - Không được khuyến cáo cho bệnh nhân đang bị/ tiền sử bị ung thư bàng quang. Cần hỏi kĩ bệnh nhân về tiền sử ung thư, đặc biệt là ung thư bàng quang.
  - Kiểm tra nước tiểu, tìm hồng cầu trong nước tiểu.
  - Nên dùng liều thấp và không nên dùng kéo dài.

NHÓM THUỐC TĂNG NHẠY CẢM VỚI INSULIN

2.Thiazolidinedione (TZDs)

Hiện nay ở Việt Nam chỉ có Pioglitazole được sử dụng

Nguồn: Mims.com

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

1. Sulfonylurea (SUs)

Tác dụng

- Tại tụy: Kích thích bài tiết Insulin không phụ thuộc glucose máu (giảm glucose máu sau ăn).
- Ngoài tụy: Tăng nhạy cảm với Insulin của mô đích, giảm sản xuất glucose ở gan (giảm glucose máu đói).

Giảm HbA1C khoảng 1-1.5%.

An toàn tim mạch: Giảm biến chứng mạch máu nhỏ (bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh). Chưa chứng minh được tác dụng giảm các biến chứng mạch máu lớn (nguy cơ tim mạch và tử vong).

Giá thành: Thấp

ƯU ĐIỂM

Hạ đường huyết (đặc biệt các thuốc có thời gian bán hủy kéo dài). Nguy cơ hạ đường huyết do SU tăng ở bệnh nhân cao tuổi, suy gan, suy thận, suy dinh dưỡng (bỏ ăn, kém ăn).

Tăng cân.

Da: mề đay đến hội chứng Lyell.

Phản ứng quá mẫn với ánh sáng.

Hội chứng antabuse (Chlorpropamide).

Hiệu quả của thuốc phụ thuộc vào chức năng tế bào beta đảo tụy > giảm hiệu lực theo thời gian.

NHƯỢC ĐIỂM

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

1. Sulfonylurea (SUs)

	Khoảng liều (mg/ngày)	Thời gian tác dụng (giờ)	Chất chuyển hóa	Đào thải
Tolbutamide	500 - 2000	6 - 10	Bất hoạt	100% qua nước tiểu
Glipizide	2.5 - 20	6 - 16	Bất hoạt	~70% qua nước tiểu
Gliclazide	40 - 320	12 - 20	Bất hoạt	~65% qua nước tiểu
Gliclazide MR	30 - 120	18 - 24	Bất hoạt	~65% qua nước tiểu
Glimepiride	1.0 – 6.0	12 -> 24	Có hoạt tính	~60% qua nước tiểu
Glibenclamide [a]	1.25 - 15	12 -> 24	Có hoạt tính	>50% qua mật
Chlorpropamide	100 - 500	24 - 50	Có hoạt tính	>90% qua nước tiểu
[a] Glibenclamide được biết đến với tên Glyburide ở một số nước				

Nguồn: Textbook of Diabetes 5th edition Wiley Blackwell

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

1. Sulfonylurea (SUs)

- Đa số các thuốc thải qua thận nên cần **chú ý giảm liều hoặc ngưng thuốc khi bệnh nhân suy thận.** Nếu thuốc được chuyển hóa qua gan, cần ngưng khi có suy tế bào gan.
- Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan ở mức độ nhẹ, khuyến khích sử dụng **gliclazid hoặc glipizide ở liều thấp nhất** có hiệu quả và tránh dùng loại tác dụng kéo dài.
- Hiệu quả hạ glucose máu tối ưu của thuốc đạt ở liều bằng nửa liều tối đa cho phép. Cần thận trọng khi dùng liều cao hơn vì hiệu quả không tăng mà có thể tăng tác dụng phụ.
- Thời điểm uống thuốc: Thuốc được **dùng trước ăn 30 phút.**

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

1. Sulfonylurea (SUs)

Gliclazide (Diamicron)

Diamicron 30mg

Diamicon 60mg

Nguồn: Mims.com

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

2. Glinide

Ưu điểm

- Tác dụng chủ yếu: giảm glucose máu sau ăn.
- **Giảm HbA1C khoảng 1-1.5%.**
- Dược động học: hấp thu nhanh ở ruột, chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành chất chuyển hóa không có hoạt tính, đào thải qua mật (Repaglinide) và qua thận (Nateglinide), thời gian bán hủy ngắn.
- **Repaglinide có thể dùng ở người già và khi suy thận.**
- **Giá thành: Thấp.**

Nhược điểm

- Hạ đường huyết (nguy cơ thấp hơn SU)
- Tăng cân

Lưu ý khi sử dụng

- Thời điểm dùng thuốc: **15-30 phút trước bữa ăn.**
- Hiện có tại Việt Nam: Repaglinide (0.5 – 1 – 2mg).

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

3. GLP-1 RAs

Nhóm thuốc đồng vận thụ thể GLP-1

- **Tác dụng dược lý:**
  - Kích thích tiết Insulin phụ thuộc glucose máu > Giảm đường máu sau ăn và ít nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng đơn độc.
  - Kích thích tiết Glucagon phụ thuộc glucose máu > Giảm sản xuất glucose ở gan, giảm đường huyết máu đói.
  - Ức chế sự thèm ăn.
  - Làm chậm sự tháo rỗng dạ dày.
- **Giảm cân.**
- Dùng đơn độc **ít gây hạ đường huyết.**
- **Lợi ích trên tim mạch:** giảm tử vong liên quan đến bệnh tim mạch ở bệnh nhân T2DM có nguy cơ tim mạch cao (**Liraglutide**).

ƯU ĐIỂM

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

3. GLP-1 RAs

Nhóm thuốc đồng vận thụ thể GLP-1

NHƯỢC ĐIỂM

- Trên tiêu hóa: Tác dụng phụ chính của thuốc là **buồn nôn, nôn (10%), tiêu chảy**.
- Trên tụy: **Viêm tụy và ung thư tụy** là 2 mối quan tâm lớn (hiếm xảy ra).
  - Thận trọng cho những người có nguy cơ hoặc có tiền sử viêm tụy
- Trên tuyến giáp: Trên chuột thí nghiệm, thuốc làm tăng nguy cơ ung thư giáp dạng tủy, tuy nhiên tuyến giáp ở người ít thụ thể với GLP1. Khả năng hiện tượng này ở người thấp nhưng không loại trừ hoàn toàn.
  - Thận trọng cho những người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình ung thư giáp dạng tủy hoặc bệnh đa u tuyến nội tiết loại 2.
- Đường dùng: **đường tiêm dưới da**
- **Giá thành: Đắt**

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

3. GLP-1 RAs

Nhóm thuốc đồng vận thụ thể GLP-1

Increasing half-life

Category	Agent	Half-life
Short-acting < 24 hours	Exenatide, twice-daily Byetta®	2.4 hours
	Lixisenatide, once-daily Lyxymia®	3 hours
Long-acting ≥ 24 hours	Liraglutide, once-daily Victoza®	13 hours
	Dulaglutide, once-weekly Trulicity®	~4 days
	Albiglutide, once-weekly Tanzeum/Eperzan®	5–8 days
	Exenatide, once-weekly Bydureon®	14 days

Figure 32.7 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists pharmacokinetic properties: short- versus long-acting.

Hiện nay ở Việt Nam chỉ lưu hành Liraglutide.

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

4. DPP4-i

Nhóm thuốc ức chế men DPP4

ƯU ĐIỂM

- **Giảm HbA1c từ 0.5 – 1.4%**
- **Ít nguy cơ hạ đường huyết** (do tăng nồng độ GLP1 đáp ứng với bữa ăn).
- **Không làm thay đổi cân nặng** (mức độ tăng GLP1 quá nhỏ để giảm cân đáng kể).
- **Khả năng dung nạp tốt.**
- **Giá thành: Đắt.**

NHƯỢC ĐIỂM

- **Viêm hầu họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.**
- **Đau khớp nặng và có thể dẫn đến tàn tật.**
- **Viêm tụy.**
  - Ngưng thuốc ở các bệnh nhân có đau bụng nặng dai dẳng và các bệnh nhân được xác định viêm tụy.
- **Rối loạn chức năng gan (Alogliptin).**
  - Các xét nghiệm chức năng gan nên được theo dõi trước khi bắt đầu alogliptin và cứ khoảng 3 tháng đối với năm điều trị đầu tiên.
- **Sitagliptin, Saxagliptin, và Alogliptin có liên quan đến phản ứng quá mẫn** bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và các trường hợp tróc vẩy da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson.

NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH TIẾT INSULIN TỪ TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY

4. DPP4-i

Nhóm thuốc ức chế men DPP4

Thuốc	Sinh khả dụng (%)	Liên kết protein (%)	Số lần dùng/ngày	Liều (mg/ngày)	$t_{1/2}$ (h)	Tính chọn lọc *	Chuyển hóa	Bài tiết
Sitagliptin	87	38	1	100	8-24	>2500	Không đổi	~80% qua nước tiểu
Vildagliptin	85	9	2	50	1.5-4.5	32-270	Hydrolysis và oxy hóa, không qua CYP enzym Bất hoạt	~80% qua nước tiểu
Saxagliptin	67	Rất ít	1	5	2-7	77-390	CYP3A4/5 Có hoạt tính	~60% qua nước tiểu
Linagliptin	30	**>80**	1	5	10-40	>10000	Hầu như không	**~80% qua mật**
Alogliptin	100	20	1	25	12-21	>14000	Hầu như không	>70% qua nước tiểu

- **Linagliptin** thải trừ chủ yếu qua mật (80%), thuốc không cần điều chỉnh liều khi độ lọc cầu thận giảm đến 15ml/phút. Các thuốc còn lại cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận trung bình (tốc độ lọc cầu thận < 50ml/phút).
- **Vildagliptin** có thời gian bán hủy ngắn nên thường dùng 2 lần/ngày.
- Hiện Việt Nam có các loại: Vidagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin, Linagliptin.

NHÓM THUỐC TĂNG ĐÀO THẢI GLUCOSE QUA NƯỚC TIỂU

1. SGLT-2i

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri – Glucose 2

ƯU ĐIỂM

- Giảm HbA1c 0,6 -1%.
- Ít nguy cơ hạ đường huyết.
- Giảm cân.
- Lợi ích trên tim mạch:

- Hạ huyết áp: Giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương.
- Tăng đào thải acid uric.
- Thử nghiệm EMPAG-REG OUTCOME cho thấy việc sử dụng Empagliflozin có thể làm giảm tỷ lệ tử vong do CV và tỷ lệ tử vong tổng thể.

➲ FDA chấp thuận chỉ định mới của **Jardiance (Empagliflozin)** trong việc giảm nguy cơ tử vong do tim mạch ở người trưởng thành mắc T2DM kèm các bệnh mạch vành.

NHÓM THUỐC TĂNG ĐÀO THẢI GLUCOSE QUA NƯỚC TIỂU

1. SGLT-2i

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri – Glucose 2

NHƯỢC ĐIỂM

- Nhiễm trùng đường tiết niệu, sinh dục.
- Nhiễm toan ceton với mức đường huyết bình thường (Euglycemic DKA).
- Giảm thể tích toàn hoàn, gây hạ huyết áp thế đứng (hoa mắt, choáng, ngất).
- ➔ Trước khi điều trị, đánh giá tình trạng thể tích, đặc biệt trong các trường hợp: suy thận, người già, giảm HA tâm thu, đang dùng các thuốc (thuốc lợi tiểu, ACEI, ARB).
- Rối loạn lipid máu (tăng LDL vừa phải 3-8%).
- Một số cảnh báo:

- Canaglifozin làm tăng nguy cơ gãy xương và giảm mật độ khoáng trong xương.
- Canaglflozin làm tăng nguy cơ đoạn chi.
- Thống kê qua 22 nghiên cứu lâm sàng, có các trường hợp K bàng quang được báo cáo ở nhóm bệnh nhân điều trị với Dapagliflozin. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng rõ ràng.

➔ Không nên sử dụng ở bệnh nhân mắc K bàng quang.

NHÓM THUỐC TĂNG ĐÀO THẢI GLUCOSE QUA NƯỚC TIỂU

1. SGLT-2i

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri – Glucose 2

Hoạt chất	Canagliflozin INVOKANA®	Dapagliflozin FARXIGA™	Empagliflozin JARDIANCE®
Thời gian phê duyệt	3/2013(FDA) 2013(EMA)	2014(FDA) 2012(EMA)	2014(EMA)
Liều	Khởi đầu: 100mg/ngày Tối đa: 300mg/ngày	Khởi đầu: 5mg/ngày Tối đa: 10mg/ngày	Khởi đầu: 10mg/ngày Tối đa: 25mg/ngày
Cách dùng	Trước bữa ăn đầu tiên trong ngày	Vào buổi sáng, kèm hoặc không kèm thức ăn	
Suy thận hoặc suy gan	Hiệu chỉnh liều hoặc ngưng thuốc		
Chi phí	470 $/chai/30 viên		
eGFR	≥45 ml/min/1,73 m^2	≥ 60 ml/min/1.73 m^2	≥45 ml/min/1,73 m^2
Khả năng chọn lọc SGLT2/SGLT1 (*)	>250 lần	>1200 lần	>2500 lần

NHÓM THUỐC TĂNG ĐÀO THẢI GLUCOSE QUA NƯỚC TIỂU

1. SGLT-2i

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri – Glucose 2

Hiện nay Việt Nam chỉ lưu hành thuốc Dapagliflozin.

INSULIN

Loại Insulin		Hoạt chất	Biệt dược	Thời gian bắt đầu tác dụng	Thời gian đạt đỉnh	Thời gian tác dụng
Insulin theo bữa ăn	Insulin tác dụng ngắn	Regular	Actrapid Humulin R Novolin R	30 – 60 phút	2 -4 giờ	6 – 10 giờ
	Insulin tác dụng nhanh	Lispro	Humalog	5 – 15 phút	30 -90 phút	3 -5 giờ
		Aspart	Novolog			
		Glulisine	Apidra			
Insulin nền	Insulin tác dụng trung bình	NPH	Humulin N Novolin N Insulatard	2 -4 giờ	4 – 10 giờ	10–16 giờ
	Insulin tác dụng kéo dài	Glargine	Lantus	1- 2 giờ	Đỉnh thấp hoặc không đỉnh	20-24 giờ
		Detemir	Levemir	1 giờ		16-24 giờ
		Degludec	Tresiba	30 – 90 phút		40 giờ

INSULIN

Insulin trộn sẵn	**Insulin tác dụng trung bình + Insulin tác dụng nhanh**	**70% NPH 30% Regular**	**Humulin 70/30 Novolin 70/30 Mixtard**	**30 – 60 phút**	**Hai pha**	**10 – 16 giờ**
		70% aspart protamin 30% aspart	Novolog Mix 70/30	10 – 20 phút	Hai pha	15 – 18 giờ
		75% lispro protamin 25% lispro	Humalog Mix 75/25	5 – 15 phút	Hai pha	16 – 18 giờ

INSULIN

ƯU ĐIỂM

- Insulin là thuốc có tác dụng hạ đường huyết mạnh nhất. Không giới hạn trong việc giảm HbA1C.
- Không có giới hạn cao nhất cho liều của Insulin.

NHƯỢC ĐIỂM

- Nguy cơ hạ glucose máu cao.
- Tăng cân.
- Dị ứng Insulin.
- Loạn dưỡng mô mỡ: teo mô mỡ hoặc phì đại mô mỡ.
- Đường dùng: Tiêm dưới da có thể gây bất lợi cho bệnh nhân.

INSULIN

Cách bảo quản insulin

- **Các lọ insulin chưa mở** cần được bảo quản trong **ngăn dưới của tủ lạnh (2-8^{o}C), không để ở ngăn đá** do có thể làm thay đổi hoạt tính của insulin. Nên đặt nhiệt kế trong tủ lạnh để kiểm soát nhiệt độ.

- **Các lọ insulin đã mở** cần được **bảo quản ở nhiệt độ phòng**, tránh nhiệt độ cao và ánh sáng để đảm bảo insulin tiêm dưới da sẽ gần với nhiệt độ cơ thể, giúp giảm đau và điều hòa quá trình khuyếch tán dưới da.

- Thời gian sử dụng một lọ insulin đã mở **không nên vượt quá 28 - 42 ngày** tùy loại.

Nguồn: http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/82

INSULIN

Dạng bào chế

- Insulin lispro U-100 Vial (Insulin dạng lọ, 100 UI/ml, mỗi lọ 10ml)

INSULIN

Dạng bào chế

- Insulin lispro U-100 Vial (Insulin dạng lọ, 100 UI/ml, mỗi lọ 10ml)

INSULIN

Dạng bào chế

- Insulin lispro U-100 3ml Cartridge (Insulin dạng cartridge, 100UI/ml, mỗi Cartridge 3ml)

- Insulin lispro U-100 prefilled pen (Insulin dạng bút tiêm, 100UI/ml, mỗi bút 3ml)

	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU / GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/Severe / Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL / GU	Contraindicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m²	Exenatide Not Indicated CrCl < 30	Not Indicated for eGFR < 45 mL/min/1.73 m²	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin) Effective in Reducing Albuminuria	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
		Possible Benefit of Liraglutide	Genital Mycotic Infections								
			Possible Benefit of Empagliflozin								
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF	Neutral	Possible Benefit of Liraglutide	Possible Benefit of Empagliflozin	Possible Risk for Saxagliptin and Alogliptin	Neutral	Moderate	More CHF Risk	Neutral	Neutral	More CHF Risk	Neutral
CARDIAC* ASCVD		Possible CV Benefit	Possible CV Benefit	Neutral		May Reduce Stroke Risk	?	Benefit	Safe	Neutral	
BONE	Neutral	Neutral	Canagliflozin Warning	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Occurring in T2D in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

Few adverse events or possible benefits | Use with caution | Likelihood of adverse effects | ? Uncertain effect | * FDA indication to prevent CVD death in diabetes plus prior CVD events

COPYRIGHT © 2017 AACE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AACE. DOI 10.4158/EP161682.CS

II. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

3. Phác đồ điều trị T2DM

Các yếu tố cần xem xét khi lựa chọn thuốc điều trị

01 ▪ Hiệu quả giảm glucose máu.

02 ▪ Nguy cơ hạ đường huyết: Glinides, Sulfonylureas, Insulin.

03 ▪ Tăng cân: TZDs, Sulfonylureas, Glinides, Insulin.

04 ▪ Giảm cân: GLP1-RA, SGLT2-i.

05 ▪ Không ảnh hưởng nhiều lên cân nặng: DPP4-i, Metformin.

06 ▪ Lợi ích trên tim mạch.

07 ▪ Tác dụng phụ chính.

08 ▪ Giá thuốc: cân nhắc dựa trên chi phí và hiệu quả điều trị.

Nguồn: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Đái tháo đường Type 2- Bộ Y Tế- 2017

II. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO

3. Phác đồ điều trị T2DM

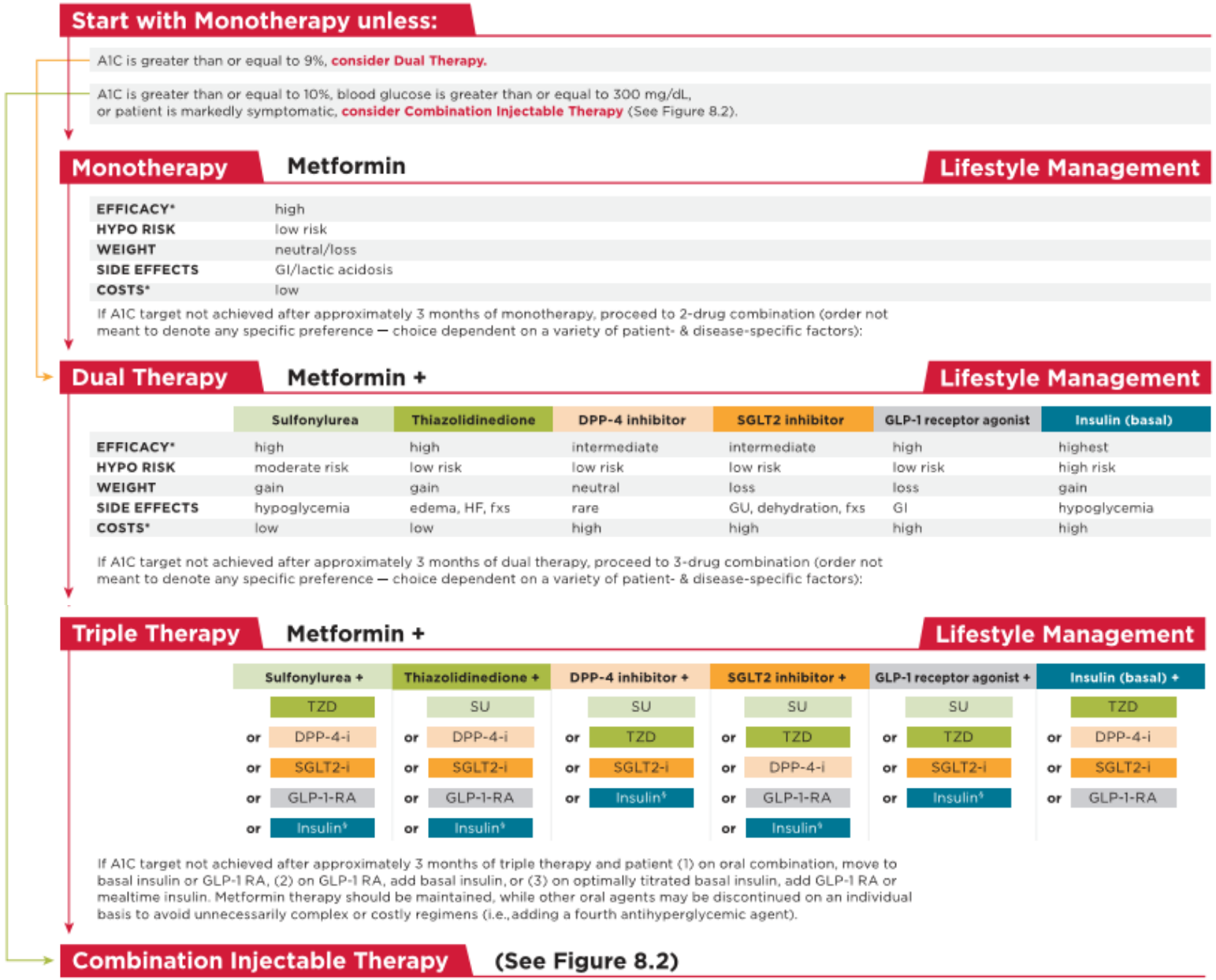


Figure 8.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). DPP-4-i, DPP-4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2-i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. *See ref. 21 for

Nguồn: American Diabetes Association 2017

PHÂN TÍCH CA LÂM SÀNG

Nguồn: Case Studies: Managing Type 2 Diabetes from Diagnosis Through Disease Progression- Role of GLP1-RA in Therapy

Bệnh nhân X (54 tuổi) cao 1.57m, nặng 82kg, đã được chẩn đoán ĐTĐ type 2 cách đây 5 năm.

1. Tiền sử

- **Bản thân**
  - Đái tháo đường type 2
  - Tăng huyết áp
  - Rối loạn lipid máu
  - Loãng xương
  - Không có tiền sử viêm tụy và ung thư tuyến giáp
- **Gia đình**
  - Bố bị ĐTĐ type 2
  - Mẹ đã chết vì nhồi máu cơ tim lúc 52 tuổi
  - Chị gái (60 tuổi) bị ĐTĐ type 2 đang được điều trị với Insulin
- **Xã hội**
  - Nghề nghiệp: Ngành nhân sự
  - Hút thuốc lá (đã bỏ thuốc lá 20 năm trước)
  - Uống rượu (1 li vào mỗi buổi tối)
  - Tập aerobic dưới nước 2 lần/ tuần
  - Đã li hôn, sống với 2 con nhỏ (14 và 12 tuổi).
- **Các thuốc đang dùng**
  - Metformin 1000 mg/lần ×2 lần/ngày (4 năm)
  - Glyburide 5 mg/ngày (3 năm)
  - Lisinopril/Hydrochlorothiazide 20 mg/12.5 mg/ngày (8 năm)
  - Atorvastatin 40mg/ngày (4 năm)
- **Dị ứng:** đậu phộng

2. Tình trạng sức khỏe

Toàn thân

Mạch: 66 lần/phút
Huyết áp: 130/78 mmHg
Nhịp thở: 15 nhịp/phút
Soi đáy mắt cho thấy bệnh võng mạc ĐTĐ

Cận lâm sàng

HbA1C: 8.6%
FBG: 174mg/dl
PPG: 240mg/dl
LDL: 94mg/dl
TG: 189mg/dl

Câu 1: Phân tích đơn thuốc hiện tại của bệnh nhân

a) Các thuốc thuộc nhóm thuốc, chỉ định và tác dụng dược lý?

Đơn thuốc	Nhóm thuốc	Chỉ định
Metformin 1000 mg/lần ×2 lần/ngày (4 năm) **Glyburide** 5 mg/ngày (3 năm) **Lisinopril/ HCTZ** 20mg/12.5mg/ngày (8 năm) **Atorvastatin** 40mg/ngày (4 năm)		

b) Giải thích về phác đồ điều trị ĐTĐ type 2 của bệnh nhân?

Câu 1: Phân tích đơn thuốc hiện tại của bệnh nhân

Đơn thuốc	Nhóm thuốc	Chỉ định
Metformin 1000 mg/lần ×2 lần/ngày (4 năm)	Biguanide	ĐTĐ type 2
Glyburide 5 mg/ngày (3 năm)	Sulfonylurea	ĐTĐ type 2
Lisinopril/ HCTZ 20mg/12.5mg/ngày (8 năm)	ACEI/ Lợi tiểu Thiazide	Tăng huyết áp
Atorvastatin 40mg/ngày (4 năm)	Statin	Rối loạn lipid máu

- Bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ cách đây 5 năm.
- Phác đồ điều trị bắt đầu bằng việc cải thiện chế độ ăn uống và tập luyện.
- Sau một năm, bắt đầu điều trị với Metformin, liều hiện tại 1000 mg/lần ×2 lần/ngày.
- Một năm sau khi sử dụng Metformin, thêm vào phác đồ điều trị một Sulfonylurea (Glyburide), liều hiện tại 5 mg/ngày.

➢ Phác đồ phối hợp 2 thuốc điều trị ĐTĐ đường uống, kết hợp với thay đổi lối sống.

Câu 2: Đánh giá tình trạng hiện tại của bệnh nhân

a. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch nào?

b. Bệnh nhân có biến chứng nào của bệnh ĐTĐ chưa?

c. Tình trạng kiểm soát đường huyết hiện tại của bệnh nhân?

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch nào?

Các chỉ số mục tiêu trong điều trị T2DM theo khuyến cáo của ADA 2017		
HbA1C		< 7.0%
Glucose mao mạch lúc đói		3.9 – 7.2 mmol/l (70 – 130 mg/dl)
Glucose mao mạch sau ăn (1-2 giờ)		< 10.0 mmol/l (< 180 mg/dl)
Huyết áp		< 140/80 mmHg
Lipid máu	LDL-C	< 100 mg/dl (2 < 70 mg/dl (1.1
	TG	< 150 mg/dl (1
	HDL-C	> 40 mg/dl (1.0 > 50 mg/dl (1.3

$$BMI = \frac{\text{Weight (Kg)}}{(\text{Height in metres})^2}$$

Weight Classifications by Body Mass Index

NHLBI Terminology	BMI Range (kg/m^2)	WHO Classification
Underweight	<18.5	Underweight
Normal	18.5–24.9	Normal range
Overweight	25.0–29.9	Preobese
Obesity class 1	30–34.9	Obese class 1
Obesity class 2	35.0–39.9	Obese class 2
Obesity class 3	≥40.0	Obese class 3

NHLBI=National Heart, Lung, and Blood Institute
WHO=World Health Organization

Ở bệnh nhân này có:

- Tiền sử rối loạn lipid máu.
  Lipid máu hiện tại: LDL – C: 94 mg/dl (< 100 mg/dl), TG: 189 mg/dl (> 150 mg/dl).
- Tiền sử tăng huyết áp.
  Huyết áp hiện tại: 130/78mmHg (< 140/90 mmHg)

➢ Đang được kiểm soát tốt với thuốc điều trị Tăng huyết áp

- BMI = 33.27 kg/m2 → Béo phì cấp độ 1.
- Tiền sử gia đình có các bệnh tim mạch.

Bệnh nhân có biến chứng nào của bệnh ĐTĐ chưa?

Biến chứng mạch máu nhỏ: Bệnh võng mạc Đái tháo đường.

Tình trạng kiểm soát đường huyết của bệnh nhân?

HbA1C: 8.6% (Mục tiêu: < 7%)

FBG: 174 mg/dl (Mục tiêu: 70 - 130 mg/dl)

PPG: 240 mg/dl (Mục tiêu: < 180 mg/dl)

- Glucose máu kiểm soát chưa tốt, liệu pháp điều trị ĐTĐ cần được thay đổi.

Câu 3: Lựa chọn mục tiêu kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân (HbA1C)

A. < 8%

B. < 7.5%

C. < 7%

D. <= 6.5%

E. < 6%

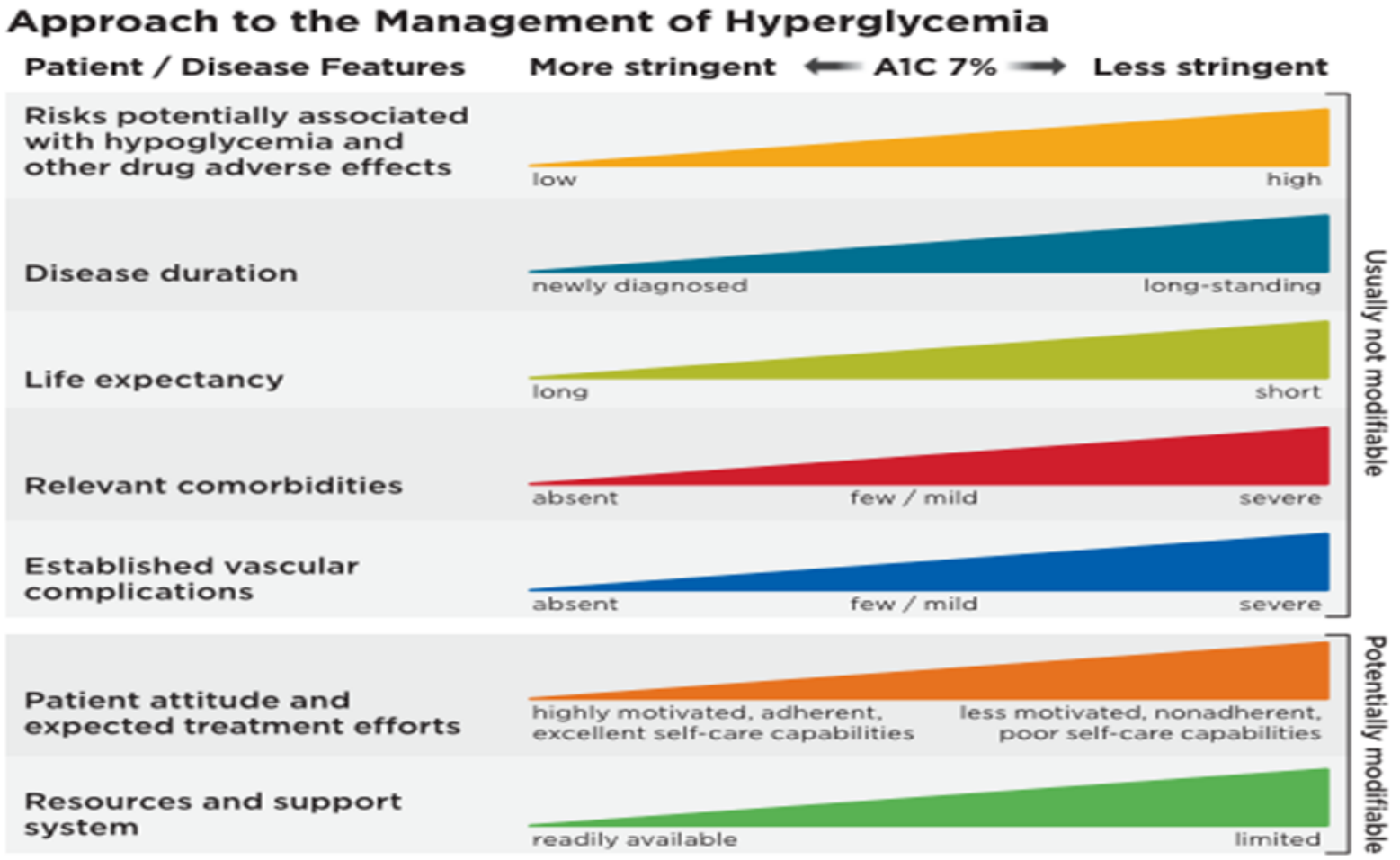


Figure 6.1—Depicted are patient and disease factors used to determine optimal A1C targets. Characteristics and predicaments toward the left justify more stringent efforts to lower A1C; those toward the right suggest less stringent efforts. Adapted with permission from Inzucchi et al. (58).

Câu 4: Liệu pháp điều trị ĐTĐ có thể được thay đổi như thế nào?

A. Thêm một loại Insulin nền.
B. Thêm một thuốc ức chế DPP4 (DPP4-i)
C. Thêm một thuốc đồng vận thụ thể GLP1 (GLP1-RA)
D. Thêm một thiazolidinedion (TZD)

TZD	Giữ nước, phù, tăng cân (bệnh nhân béo phì). Tăng nguy cơ gãy xương (ở phụ nữ) (bệnh nhân đang bị loãng xương).
Insulin	Hạ đường huyết hiệu quả nhất nhưng gây găng cân (bệnh nhân béo phì).
DPP4-i	Không làm thay đổi cân nặng (bệnh nhân béo phì).
GLP1-RA	Giảm cân, hiệu quả hạ đường huyết cao hơn DPP4-i. Có lợi ích trên tim mạch (Liraglutide).

Câu 5: Liraglutide là thuốc thuộc nhóm GLP1-RA được lựa chọn cho bệnh nhân:

a. Trước khi bắt đầu dùng Liraglutide, cần khai thác thêm tiền sử gì của bệnh nhân?

Cần khai thác tiền sử cá nhân và gia đình bị **viêm tụy, ung thư tuyến giáp dạng tủy.** Bệnh nhân không có tiền sử viêm tụy và ung thư tuyến giáp.

>> Liraglutide là an toàn để sử dụng.

b. Liragluteide nên được bắt đầu sử dụng ở bệnh nhân như thế nào? Cần lưu ý gì về các thuốc đang sử dụng?

Liều khởi đầu: 0.6 mg tiêm dưới da 1 lần/ ngày trong khoảng 1 tuần. Liều khởi đầu nhằm làm cải thiện sự dung nạp (giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa) và thường không có hiệu quả trong kiểm soát đường huyết.

Liều duy trì: 1.2 mg tiêm dưới da 1 lần/ ngày. Nếu chưa đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết, có thể tăng đến 1.8 mg/ngày, 1 lần/ngày.

Liều tối đa: 1.8 mg/ngày.

Victoza, INN-liraglutide
Bảo mật | https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135038/anx_135038_en.pdf
Ứng dụng Facebook YouTube K-un Yano | Bài hát u

metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications.

Combination therapy
In combination with oral glucose-lowering medicinal products and/or basal insulin when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4 and 5.1 for available data on the different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

To improve gastro-intestinal tolerability, the starting dose is 0.6 mg liraglutide daily. After at least one week, the dose should be increased to 1.2 mg. Some patients are expected to benefit from an increase in dose from 1.2 mg to 1.8 mg and based on clinical response, after at least one week, the dose can be increased to 1.8 mg to further improve glycaemic control. Daily doses higher than 1.8 mg are not recommended.

Victoza can be added to existing metformin or to a combination of metformin and thiazolidinedione therapy. The current dose of metformin and thiazolidinedione can be continued unchanged.

Victoza can be added to existing sulfonylurea or to a combination of metformin and sulfonylurea therapy or a basal insulin. When Victoza is added to sulfonylurea therapy or basal insulin, a reduction in the dose of sulfonylurea or basal insulin should be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see section 4.4).

Self-monitoring of blood glucose is not needed in order to adjust the dose of Victoza. However, when initiating treatment with Victoza in combination with a sulfonylurea or a basal insulin, blood glucose

VIE 5:46 SA 19/10/2017

Câu 5: Đơn thuốc mới:

Metformin 1000 mg/lần ×2 lần/ngày

Glyburide 2.5 mg/ngày

Liraglutide 1.8 mg/ngày

Lisinopril/ HCTZ 20mg,12.5mg/ngày

Atorvastatin 40mg/ngày

Hãy lập kế hoạch uống thuốc cho bệnh nhân?

	SÁNG	TRƯA	TỐI
Metformin	Sau bữa ăn		Sau bữa ăn
Glyburide	Trước bữa ăn 15-30 phút		
Liraglutide	Sau bữa ăn		
Lisinopril/ HCTZ	Sau bữa ăn		
Atorvastatin			Sau bữa ăn

THANK YOU!