

CẬP NHẬT THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG: DƯỚI GÓC NHÌN DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Lê Chuyền, Nguyễn Thành Tín

*Bộ môn Dược Lý, Trường Đại học Y Dược Huế
Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế*

DOI: 10.47122/vjde.2021.46.5

TÓM TẮT

Mục tiêu của quản lý Đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 là cung cấp phương pháp điều trị cá nhân hóa để cải thiện hiệu quả kiểm soát đường huyết để ngăn ngừa biến chứng và giảm tác dụng phụ của thuốc. Điều này được đánh giá dựa trên góc độ dược lý lâm sàng, thông qua các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng phân tích tổng hợp và các nghiên cứu quan sát thực tế đặc biệt là các nghiên cứu ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bệnh lý tim mạch và thận. Sự cân bằng lợi ích - nguy cơ của các thuốc điều trị đái tháo đường cổ điển, chẳng hạn như metformin, sulfonylureas và glitazones đã được xem xét lại. Việc cập nhật các thuốc hạ đường huyết mới đã chứng minh sự an toàn trên tim mạch, tác dụng bảo vệ tim mạch và thận. Hiệu quả, tính an toàn của các liệu pháp phối hợp và tiến bộ trong liệu pháp insulin cũng là nội dung được đề cập đến.

Từ khóa: đái tháo đường, dược lý lâm sàng, điều trị

ABSTRACT

Clinical-pharmacological treatments for diabetes update

*Le Chuyen, Nguyen Thanh Tin
Department of Pharmacy, Hue university of
Medicine and Pharmacy
Hue University Hospital*

The aim of type 2 diabetes (T2DM) management is to provide personalized treatment to improve glucemia control efficacy in order to prevent complications and to reduce the side effects of glucose-lowering agents. This efficacy is evaluated based on a clinical-pharmacological perspective through randomized controlled trials, meta-analyses and observational real-life studies, particularly in patient with high

cardiovascular and renal risk. The benefit-risk balance of older antidiabetic agent, such as metformin sulfonylureas and glitazones, has been revisited. Updates of new glucose-lowering medications have demonstrated not only cardiovascular safety but also cardiovascular and renal protection. The effectiveness and safety of new combinations and advances in insulin therapy are also discussed.

Keywords: *diabetes, clinical-pharmacological, management*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Chuyền

Ngày nhận bài: 09/01/2021

Ngày phản biện khoa học: 09/02/2021

Ngày duyệt bài: 01/04/2021

Email: lechuyen@huemed-univ.edu.vn

Điện thoại: 0913489932

Từ 2020, Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) đã đưa ra các bổ sung quan trọng về góc nhìn dược lý lâm sàng trong điều chỉnh đường huyết cho bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 trong tài liệu “Tiêu chuẩn chăm sóc ĐTĐ”.

Dựa trên các bằng chứng mới, ADA đã khuyến cáo sử dụng sớm liệu pháp phối hợp thuốc cho ĐTĐ típ 2 để làm chậm thời gian xuất hiện kháng trị.

Hiện cũng có các khuyến cáo về các thuốc dùng cho cho bệnh nhân (BN) có bệnh tim mạch do xơ vữa (BTMDXV), suy tim, hoặc bệnh thận mạn (CKD).

Trong chuyên đề này, chúng tôi xin tóm tắt lại các đặc điểm dược lý của mỗi nhóm thuốc cũng như cập nhật các khuyến cáo để tối ưu việc quản lý ĐTĐ típ 2 dựa trên các bằng chứng tốt nhất từ các thử nghiệm lớn gần đây đối với các kết cục về tim mạch và thận, điều kiện lâm sàng và những ưu tiên của bệnh nhân.

1. KHÁI QUÁT TÍNH CHẤT DƯỢC LÝ CỦA CÁC NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐTD

1.1. Metformin

Là thuốc duy nhất trong nhóm biguanide còn được sử dụng hiện nay; phenformin đã bị cấm dùng vì tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Thuốc làm giảm sản xuất glucose ở gan, tác dụng tăng hiệu ứng incretin yếu. Làm giảm HbA1c khoảng 1-1,5%. Liều thường dùng 500-2000 mg/ngày. Liều 2500mg/ngày ít khi dùng vì tác dụng giảm glucose huyết không tăng nhiều nhưng tác dụng phụ sẽ nhiều hơn. Chống chỉ định: Suy thận (eGFR <30 mL/phút), suy tim nặng, các tình huống giảm lượng máu đến tổ chức (mô) và/hoặc giảm oxy đến các tổ chức (mô) như choáng, COPD. Thận trọng: khi dùng Metformin ở BN >80 tuổi, nguy cơ nhiễm acid lactic như suy thận, nghiện rượu mạn. Nếu ĐTD mới chẩn đoán đã có eGFR <45mL/phút, nên cân nhắc cẩn thận việc dùng metformin, phải giảm liều khi eGFR khoảng 30-45 mL/phút. Ngưng metformin 24h trước khi chụp hình với thuốc cản quang, phẫu thuật. Cho BN uống đủ nước hay truyền dịch để phòng ngừa suy thận do thuốc cản quang. Dùng đơn độc không gây hạ glucose huyết, không làm thay đổi cân nặng / giảm cân nhẹ, làm giảm hấp thu vitamin B12 nhưng ít khi gây thiếu máu. Tác dụng phụ: buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, có thể hạn chế bằng cách dùng liều thấp tăng dần, uống sau ăn hoặc dùng dạng phóng thích chậm. Thuốc có thể làm giảm nguy cơ tim mạch và nguy cơ K, tuy nhiên bằng chứng chưa rõ ràng. Cách dùng: dùng trước hoặc sau ăn, khởi đầu ở liều thấp và tăng liều dần mỗi 5-7 ngày để làm giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa.

1.2. Sulfonylurea

Chứa nhân sulfonic acid urea, khi thay đổi cấu trúc hóa học sẽ tạo ra các chế phẩm khác nhau về hoạt tính. Kích thích tế bào beta tụy tiết insulin. Gắn vào kênh kali phụ thuộc ATP nằm trên màng tế bào beta tụy làm đóng kênh này, do đó làm phân cực màng tế bào. Khi màng tế bào beta phân cực, kênh calci phụ thuộc điện thế sẽ mở ra, calci sẽ đi vào trong tế bào làm phóng thích insulin từ các hạt dự trữ. Làm giảm HbA1c từ 1-1,5%. Tác dụng

phụ: gây tăng cân, nguy cơ hạ glucose huyết nhất là ở BN lớn tuổi vì có hơn do BN dễ bỏ ăn, ăn kém và có chức năng thận suy giảm. Đa số các thuốc thải qua thận nên cần giảm liều hay ngưng thuốc khi có suy thận. Nếu thuốc được chuyển hóa ở gan, cần ngưng khi có suy tế bào gan. Dùng trước ăn 30 phút. Hiệu quả hạ glucose huyết tối ưu của thuốc đạt ở liều bằng nửa liều tối đa cho phép. Cần thận trọng khi dùng liều cao hơn vì có thể làm tăng tác dụng phụ.

1.2.1. Sulfonylurea thế hệ 1: Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolazamide, hiện nay ít dùng. Tolbutamide có thời gian bán hủy ngắn 6-10h, được oxy hóa nhanh ở gan thành dạng bất hoạt, không thải qua thận. Dùng trước khi ăn và có thể trước khi đi ngủ. Có thể dùng cho người già vì thời gian bán hủy ngắn. Có thể gây mẫn ngứa, và gây hạ glucose huyết kéo dài khi dùng chung với warfarin, phenylbutazone, sulfamide.

Chlorpropamide hiện nay ít được dùng do thời gian bán hủy dài 20h, tác dụng mạnh nhất 4-14h sau khi uống. Thuốc có thể gây hạ glucose huyết kéo dài nhất là ở người già, do chức năng thận suy giảm. Có tác dụng giống thuốc cai rượu, bệnh nhân đỏ bừng mặt, nôn ói sau khi uống thuốc này và uống rượu.

Có thể gây hạ Natri huyết vì có tác dụng tăng tiết vasopressin. Tolazamide hoạt tính tương tự Chlorpropamide nhưng không có tác dụng giống thuốc cai rượu và giữ nước.

1.2.2. Sulfonylurea thế hệ 2: được ưa dùng hơn thuốc thế hệ 1.

Glyburide/glibenclamide: Viên 1,25-2,5-5mg. Liều khởi đầu 2,5mg/ngày, liều trung bình 5-10 mg/ngày uống 1 lần buổi sáng. Không khuyến cáo dùng liều 20 mg/ngày vì tác dụng hạ glucose huyết không tăng hơn. Glyburide được chuyển hóa ở gan thành chất dẫn xuất kém hoạt tính trừ khi BN có suy thận. Tác dụng kéo dài 24h sau khi uống nên nguy cơ hạ glucose huyết cao, nhất là ở người già, suy gan, suy thận.

Glimepiride: Hàm lượng 1-2-4mg. Liều khuyến cáo 1-8mg/ngày. Tác dụng kéo dài, thời gian bán hủy 5h, có thể uống ngày 1 lần vào buổi sáng. Được chuyển hóa hoàn toàn ở

gan thành chất ít hoạt tính. Chống chỉ định: suy thận, dị ứng thuốc.

Gliclazide: Hàm lượng 80mg, tác dụng kéo dài 12h. Liều khởi đầu 40-80mg/ngày, tối đa 320 mg/ngày. Dạng phóng thích chậm có hàm lượng 30-60mg, liều khuyến cáo tối đa là 120 mg/ngày. Được chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành chất dẫn xuất bất hoạt. Ít gây hạ glucose huyết hơn các loại sulfonyleurea khác và là thuốc thiết yếu để điều trị ĐTĐ của WHO.

Glipizide: Hiện không lưu hành tại Việt Nam. Hàm lượng 5-10mg. Để thuốc phát huy tác dụng tối đa sau ăn, cần uống 30 phút trước ăn. Liều khởi đầu 2,5-5mg, tối đa là 40 mg/ngày nhưng liều tối đa khuyến dùng là 20mg/ngày. Được chuyển hóa 90% ở gan, phần còn lại thải qua thận. Chống chỉ định khi có suy gan. Thời gian bán hủy ngắn, có thể dùng ở người già, suy thận nhẹ. Dạng phóng thích chậm với hàm lượng 2,5-5-10mg.

1.3. Glinides

Hiện Việt Nam có Repaglinide hàm lượng 0,5-1-2mg. Cơ chế tác dụng tương tự sulfonyleurea, làm giảm HbA1c từ 1-1,5%. Được hấp thu nhanh ở ruột, chuyển hoá hoàn toàn ở gan và thải qua mật, do đó thời gian bán hủy ngắn <1h. Làm tăng tiết insulin nhanh nên liều thường dùng là 0,5-1 mg uống trước các bữa ăn 15 phút. Liều tối đa 16 mg/ngày. Tác dụng chủ yếu là giảm glucose huyết sau ăn. Làm tăng cân và có nguy cơ hạ glucose huyết tuy thấp hơn nhóm sulfonyleurea. Do thời gian bán hủy ngắn nên có thể dùng ở người già, khi suy thận.

1.4. Thiazolidinedione (TZD hay glitazone)

Hoạt hóa thụ thể PPAR γ , tăng biểu lộ chất chuyên chở glucose loại 1-4 (GLUT1 và GLUT4) giảm nồng độ acid béo trong máu, giảm sản xuất glucose tại gan, tăng adiponectin và giảm sự phóng thích resistin từ tế bào mỡ, tăng chuyển hóa tế bào mỡ kém biệt hóa (preadipocytes) thành tế bào mỡ trưởng thành. Thuốc làm tăng nhạy cảm với insulin ở tế bào cơ, mỡ và gan. Giảm HbA1c từ 0.5-1,4%. Hiện nay tại Việt Nam chỉ có Pioglitazone còn được sử dụng. Ngoài tác dụng giảm glucose huyết, Pioglitazone làm giảm triglycerides 9% và tăng HDL 15%. Khi

dùng chung với insulin, liều insulin có thể giảm được khoảng 30-50%. Không gây hạ glucose huyết nếu dùng đơn độc. Thuốc làm phù/tăng cân 3-4%, khi dùng cùng với insulin, có thể tăng cân 10-15% so với mức nền và tăng nguy cơ suy tim. Làm tăng nguy cơ gãy xương (ở phụ nữ), thiếu máu. Gần đây có mối lo ngại rằng pioglitazone có thể làm tăng nguy cơ K bàng quang nên sử dụng cần phải hỏi kỹ BN về tiền sử K, đặc biệt là K bàng quang, kiểm tra nước tiểu tìm hồng cầu trong nước tiểu, nên dùng liều thấp và không nên dùng kéo dài.

Dùng 1 lần/ngày, không phụ thuộc bữa ăn. Liều khuyến cáo 15-45 mg/ngày. Cần theo dõi chức năng gan trước khi điều trị và định kỳ sau đó. Chống chỉ định: suy tim độ III-IV theo NYHA, bệnh gan đang hoạt động, ALT tăng gấp 2,5 giới hạn trên của trị số bình thường.

1.5. Ức chế enzyme α -glucosidase

Thuốc cạnh tranh và ức chế tác dụng của enzyme thủy phân đường phức thành đường đơn, do đó làm chậm hấp thu carbohydrat từ ruột. Giảm HbA1c từ 0,5-0,8%. Thuốc chủ yếu giảm glucose huyết sau ăn, dùng đơn độc không gây hạ glucose huyết. Tác dụng phụ chủ yếu ở đường tiêu hóa do tăng lượng carbohydrat không được hấp thu ở ruột non đến đại tràng, bao gồm: chướng bụng, đầy hơi, đi ngoài phân lỏng. Uống ngay trước ăn hoặc ngay sau miếng ăn đầu tiên. Bữa ăn phải có carbohydrat. Thuốc hiện có tại Việt Nam: Acarbose (Glucobay), hàm lượng 50 mg. Liều khởi đầu từ 25 mg uống ngay đầu bữa ăn, 3 lần/ngày.

1.6. Thuốc có tác dụng Incretin

Thuốc có tác dụng incretin làm tăng tiết insulin tùy thuộc mức glucose và ít nguy cơ gây hạ glucose huyết. Ruột tiết ra nhiều loại incretin, hormon ở ruột có tác dụng tăng tiết insulin sau ăn bao gồm glucagon like peptide-1 (GLP-1) và glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Gồm 2 loại: thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 dạng tiêm (glucagon like peptide 1 receptor analog- GLP-1RA) và thuốc ức chế enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4i). Glucagon like peptide 1 là một hormon được tiết ra ở phần xa ruột non khi thức ăn xuống

đến ruột. Thuốc làm tăng tiết insulin khi glucose tăng trong máu, và giảm tiết glucagon ở tế bào alpha tụy; ngoài ra thuốc cũng làm chậm nhu động dạ dày và phần nào gây chán ăn. GLP-1 bị thoái giáng nhanh chóng bởi enzyme DPP-4, do đó các DPP-4i duy trì nồng độ GLP-1 nội sinh, không làm tăng cân và không gây hạ glucose huyết.

1.6.1. DPP-4i: ức chế enzyme DPP-4, enzyme thoái giáng GLP-1, do đó làm tăng nồng độ GLP-1 có hoạt tính. Làm giảm HbA1c từ 0,5-1,4%. Dùng đơn độc không gây hạ glucose huyết, không làm thay đổi cân nặng. Thuốc được dung nạp tốt. Hiện tại ở Việt nam có các loại: Sitagliptin: viên 50-100mg uống. Liều thường dùng 100 mg/ngày uống 1 lần, giảm đến 50 mg/ngày khi eGFR còn 50-30mL/phút và 25 mg/ngày khi eGFR còn 30 mL/phút. Tác dụng phụ có thể gặp là viêm hầu họng, nhiễm khuẩn hô hấp trên, dị ứng ngứa ngoài da, đau khớp. Nguy cơ viêm tụy cấp thay đổi theo nghiên cứu. Saxagliptin: viên 2,5-5mg, uống 1 lần trong ngày. Liều giảm đến 2,5 mg/ngày khi eGFR <50 mL/phút. HbA1c giảm khoảng 0,5-0,9%. Tác dụng phụ gồm viêm hầu họng, nhiễm trùng hô hấp trên, mẩn ngứa, dị ứng, nhiễm trùng tiết niệu. Vildagliptin: viên 50 mg, uống 1-2 lần/ngày. Giảm HbA1c khoảng 0,5-1%. Tác dụng phụ: viêm hầu họng, nhiễm trùng hô hấp trên, chóng mặt, nhức đầu. Có 1 số báo cáo về viêm gan khi dùng thuốc. Khuyến cáo theo dõi chức năng gan mỗi 3 tháng trong năm đầu tiên và định kỳ sau đó. Linagliptin: viên 5 mg uống 1 lần trong ngày. Giảm HbA1c khoảng 0,4-0,6% khi kết hợp với sulfonylurea, metformin, pioglitazone. 90% thuốc được thải không chuyển hóa qua đường gan mật, 1-6% thải qua thận. Không cần chỉnh liều khi eGFR giảm đến 15 mL/phút. Tác dụng phụ có thể gặp: ho, viêm hầu họng, mẩn ngứa, dị ứng, viêm tụy cấp.

1.6.2. GLP-1 Receptor Analog (GLP-1RA)

Hiện nay Việt Nam chỉ lưu hành Liraglutide. Liraglutide là chất đồng vận hòa tan có acid béo acyl hóa (ở vị trí 34 của phân tử, lysine được thay thế bằng arginine và gắn thêm 1 chuỗi C16 acyl vào lysine ở vị trí 26). Như vậy fatty-acyl

GLP-1 còn giữ nguyên ái lực với thụ thể GLP-1 và việc gắn thêm chuỗi C16 acyl cho phép phân tử gắn với albumin, do vậy ngăn cản tác dụng của enzyme DPP-4 và kéo dài thời gian tác dụng của thuốc. Thời gian bán hủy khoảng 12 giờ. Giảm HbA1c khoảng 0,6-1,5%. Liraglutide giảm tử vong do tim mạch, nhờ máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong và giảm cân từ 1-2,8kg so với nhóm giả dược. Tác dụng phụ: buồn nôn, nôn gập khoảng 10% trường hợp, tiêu chảy. Có thể gặp viêm tụy cấp nhưng hiếm. Trên chuột thí nghiệm thuốc làm tăng nguy cơ ung thư giáp dạng tủy, tuy nhiên tuyến giáp người ít thụ thể với GLP-1. Khả năng hiện tượng này ở người là thấp nhưng không thể loại trừ hoàn toàn. Liraglutide nên được sử dụng thận trọng ở người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị ung thư giáp dạng tủy hoặc bệnh đa u tuyến nội tiết loại 2. Liều 0,6 mg tiêm dưới da/ngày, sau 1 tuần có thể tăng đến 1,2 mg/ngày, tối đa 1,8 mg/ngày. Không có nhiều nghiên cứu về Liraglutide ở người suy thận, tuy nhiên khuyến cáo thận trọng khi eGFR <30 mL/phút.

1.7. Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-glucose (SGLT2)

Glucose được lọc qua cầu thận sau đó được tái hấp thu chủ yếu ở ống thận gần dưới tác dụng của kênh đồng vận chuyển Natri-glucose (Sodium Glucose coTransporters (SGLT)). SGLT2 giúp tái hấp thu khoảng 90% glucose lọc qua cầu thận, do đó ức chế tác dụng kênh này ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 sẽ làm tăng thải glucose qua đường tiểu và giúp giảm glucose huyết. Hiện nay tại Việt Nam chỉ lưu hành thuốc Dapagliflozin. Dapagliflozin: giảm HbA1c 0,5-0,8% khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc viên khác hoặc insulin. Các nghiên cứu đối chứng giả dược cho thấy điều trị với dapagliflozin 10mg làm giảm 3,7 mmHg huyết áp tâm thu và giảm 0,5 mmHg huyết áp tâm trương ở tuần 24 so với ban đầu. Sự giảm tương tự được ghi nhận đến tuần 104. Dapagliflozin 10mg cho hiệu quả giảm cân từ 2-4kg, do giảm lượng mỡ thay vì giảm mô cơ khi đo bằng DXA. Liều thường dùng là 10 mg, liều 5 mg được khuyến cáo khởi đầu ở người suy gan nặng (Child Pugh C), nếu dung nạp tốt

tăng lên 10mg. Thuốc sẽ giảm tác dụng khi eGFR suy giảm, thông tin kê toa cho biết không khuyến cáo sử dụng Dapagliflozin cho bệnh nhân suy thận trung bình đến suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 60 mL/phút hoặc eGFR < 60mL/phút/1,73 m²). Tác dụng phụ: Nhiễm nấm đường niệu dục, nhiễm trùng tiết niệu. Có thể gặp nhiễm ceton acid với mức glucose huyết bình thường (do đó không sử dụng thuốc này ở ĐTĐ típ 1 và thận trọng nếu nghi ngờ bệnh nhân ĐTĐ típ 2 thiếu insulin trầm trọng). Thống kê qua 22 nghiên cứu lâm sàng, những trường hợp K bằng quang mới được chẩn đoán được báo cáo ở nhóm BN điều trị với Dapagliflozin là 10/6045 (0,17%) và ở nhóm BN giả dược hoặc thuốc so sánh là 1/3512 (0,03%). Các yếu tố nguy cơ K bằng quang và tiểu máu tương tự nhau giữa các nhóm điều trị lúc ban đầu. Chưa có bằng chứng rõ ràng là dapagliflozin tăng tỉ lệ các loại K này.

1.8. Các loại thuốc viên phối hợp

Do bản chất đa dạng của cơ chế bệnh sinh ĐTĐ típ 2, việc phối hợp thuốc trong điều trị sẽ mang lại hiệu quả giảm glucose huyết tốt hơn, đồng thời giảm tác dụng phụ khi tăng liều một loại thuốc đến tối đa. Nguyên tắc phối hợp là không phối hợp 2 loại thuốc trong cùng 1 nhóm, thí dụ không phối hợp gliclazide với glimepiride. Ngoài ra viên thuốc phối hợp 2 nhóm thuốc sẽ giúp cho số viên thuốc cần sử dụng ít hơn, làm tăng tính tuân thủ dùng thuốc của BN.

Bất lợi của viên thuốc phối hợp là không thể chỉnh liều 1 loại thuốc. Hiện nay tại Việt Nam có các thuốc viên phối hợp Glyburide/ Metformin (glucovance), Amaryl/ Metformin (coAmaryl), Sitagliptin/ Metformin (Janumet), Vildagliptin/Metformin (Galvusmet), Saxagliptin/Metformin (Komboglyze) dạng phóng thích chậm. Pioglitazone/ Metformin (ActoPlus Met).

2. LIỆU PHÁP DƯỢC LÝ CHO ĐTĐ TÍP 2: Các khuyến cáo

| Khuyến cáo | Mức độ |
|---|--------|
| Metformin là thuốc đầu tay được ưu tiên để điều trị ĐTĐ típ 2 | A |
| Sau khởi trị, nên tiếp tục metformin nếu thuốc vẫn được dung nạp và không có CCD; các thuốc khác, bao gồm cả insulin, nên được kết hợp với metformin | A |
| Liệu pháp phối hợp thuốc sớm nên được cân nhắc ở một số BN từ khi khởi trị để làm chậm thời gian kháng trị | A |
| Nên cân nhắc điều trị insulin sớm nếu có bằng chứng về quá trình dị hóa đang diễn ra (sụt cân), nếu có các triệu chứng tăng glucose máu, hoặc khi nồng độ A1C hoặc glucose máu rất cao (HbA1c>10%, glucose máu ≥16,7 mmol/L [300mg/dL]) | E |
| Mô hình tiếp cận lấy BN làm trung tâm nên được dùng để hướng dẫn lựa chọn thuốc. Cân nhắc: bệnh lý đi kèm (tim mạch, thận), hiệu quả điều trị, nguy cơ hạ đường huyết, ảnh hưởng đến cân nặng, chi phí, tác dụng phụ và sự ưa thích của BN | E |
| Ở những BN ĐTĐ típ 2 có BTMDXV hoặc các yếu tố nguy cơ cao, bệnh thận hoặc suy tim, chất ức chế SGLT2 (SGLT2i) hoặc thuốc chủ vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RA) có lợi cho bệnh tim mạch được khuyến nghị như một phần của phác đồ hạ đường huyết độc lập với A1C và nên xem xét các yếu tố cụ thể của từng BN | A |
| Ở những BN ĐTĐ típ 2 mà các thuốc đường uống không đủ để đạt được đường huyết mục tiêu, chất GLP-1 RAs được ưu tiên hơn insulin khi có thể | A |
| Không nên trì hoãn việc tăng cường điều trị cho BN ĐTĐ khi không đạt được các mục tiêu điều trị | A |
| Phác đồ điều trị bằng thuốc và hành vi uống thuốc nên được định kỳ đánh giá lại (mỗi 3-6 tháng) và điều chỉnh nếu cần thiết để kết hợp các yếu tố cụ thể ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị | E |
| BS lâm sàng nên nhận biết nguy cơ tiềm ẩn của tăng liều insulin nền nhưng không đạt được mục tiêu glucose máu (overbasalization) khi điều trị bằng insulin. Dấu hiệu LS | E |

| |
|--|
| có thể nhanh chóng đánh giá overbasalization: liều insulin nền > 0,5 IU/kg, mức chênh lệch cao của glucose máu khi đi ngủ-buổi sáng hoặc sau-trước bữa ăn, hạ đường huyết (có/không nhận biết), và sự biến thiên đường huyết mạnh. Các dấu hiệu này nên được nhanh chóng đánh giá lại để tiếp tục liệu pháp cá nhân hóa điều trị |
|--|

Mức độ khuyến cáo

| Mức độ | Căn cứ dựa trên |
|--------|---|
| A | Các thử nghiệm LS được thiết kế tốt hoặc phân tích tổng hợp có chất lượng |
| B | Các nghiên cứu thuần tập được thực hiện tốt |
| C | Các nghiên cứu không kiểm soát |
| E | Sự đồng thuận của chuyên gia hoặc kinh nghiệm LS |

3. KHỞI TRỊ

Biện pháp điều trị đầu tiên cho ĐTĐ típ 2 là việc thay đổi lối sống. Tiếp đó, metformin được khuyến cáo là thuốc khởi trị đầu tiên ở hầu hết ĐTĐ típ 2 ngay lúc được chẩn đoán. Metformin được coi là liệu pháp an toàn và hiệu quả (giảm 1-1,5% A1c) cho BN nếu không có chống chỉ định (CKD giai đoạn 4-5, suy tim tiến triển, hoặc tiền sử nhiễm acid lactic). Thuốc giúp làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong ở người thừa cân hoặc béo phì. Thuốc gây một số tác dụng phụ về tiêu hóa (đầy hơi, đau bụng, tiêu chảy) cho một số người. Khi có các biểu hiện không dung nạp thuốc (tác dụng phụ về tiêu hóa), dạng thuốc giải phóng kéo dài (XR) sẽ được ưu tiên để chỉ định. Dùng metformin dài ngày có thể gây thiếu hụt vitamin B12 và làm trầm trọng thêm bệnh lý thần kinh. Do đó, khuyến cáo nên định kỳ kiểm tra vitamin B12. FDA khuyến cáo rằng metformin chỉ dùng cho những BN có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) ≥ 30 mL/phút/1,73 m². Nếu BN có biểu hiện không dung nạp metformin nặng hoặc có chống chỉ định, cân nhắc thay thế bằng thuốc khác.

4. PHỐI HỢP THUỐC

Nếu BN có các triệu chứng của cơn tăng glucose máu cấp tính, liệu pháp insulin được khuyến cáo để giảm độc tính do ngộ độc đường và ngộ độc lipid. Khởi trị insulin thường dùng cho những BN có những biểu hiện sau: mức glucose máu ≥16,7 mmol/L (300 mg/dL) hoặc nồng độ HbA1c >10% (86 mmol/mol), các triệu chứng LS của cơn tăng glucose máu cấp tính (đa niệu, khát nhiều),

giảm cân do tăng dị hóa hoặc nhiễm ceton. Sau khi cơn tăng glucose máu cấp tính đã được kiểm soát thì có thể đơn giản hóa phác đồ điều trị hoặc chuyển sang thuốc uống.

ĐTĐ típ 2 là một bệnh lý diễn tiến và thường cần điều trị kết hợp để đạt hoặc duy trì mục tiêu glucose máu. Khuyến cáo hiện nay đưa ra cách tiếp cận điều trị từng bước cho hầu hết BN, với việc phối hợp lần lượt các thuốc khác với liệu pháp metformin nếu mục tiêu HbA1c không đạt được sau ~ 3 tháng. Liệu pháp phối hợp thuốc ngay khi khởi trị nên được cân nhắc cho những BN có mức HbA1c cao hơn mục tiêu 1,5-2%, vì hầu hết các loại thuốc hiếm khi làm giảm nồng độ HbA1c hơn 1%. Nhiều dữ liệu nghiên cứu đã ủng hộ cho liệu pháp phối hợp ngay từ đầu. Cách tiếp cận này có thể tốt hơn so với việc phối hợp thêm lần lượt các loại thuốc ở cả 2 khía cạnh: đạt được mục tiêu glucose máu nhanh hơn và duy trì kiểm soát glucose máu trong thời gian dài hơn.

Các thuốc lựa chọn hàng thứ hai gồm: SGLT2i, GLP-1 RA, DPP-4i, TZD, SU và insulin nền. Bằng chứng LS cho thấy rằng mỗi loại thuốc không phải insulin mới khi phối hợp với metformin thường làm giảm HbA1c khoảng 0,7-1%. Việc lựa chọn thuốc thêm vào liệu pháp metformin nên được cá nhân hóa dựa trên đặc điểm, sự ưa thích của BN và đặc điểm của thuốc. Đặc điểm của BN cần chú ý: BTMDXV, yếu tố nguy cơ cao, suy tim, CKD, các bệnh kèm theo khác và tác dụng phụ của mỗi loại thuốc. Các đặc điểm liên quan đến thuốc cân nhắc: hiệu quả, an toàn, khả năng dung nạp, dễ sử dụng và chi phí.

Để quyết định loại thuốc nào nên được phối hợp thêm với metformin thì cần xác định xem BN đã có BTMDXV, hoặc có nguy cơ cao (≥ 55 tuổi, hẹp ĐM vành, ĐM cảnh hoặc chi dưới $> 50\%$ hoặc phì đại thất trái), suy tim hoặc CKD. Nếu BN có một trong những đặc điểm này, nên dùng SGLT2i hoặc GLP-1 RA với lợi ích trên bệnh tim mạch đã được chứng minh. Lợi ích của việc bổ sung các loại thuốc này được xem là độc lập với tác dụng làm giảm HbA1c. Nếu BN bị suy tim hoặc CKD, nên dùng SGLT2i. Nếu không thể sử dụng SGLT2i, nên tiêm GLP-1 RA. Đối với BN không có BTMDXV, các yếu tố nguy cơ cao, CKD, hoặc suy tim, lựa chọn thuốc thứ hai cần lưu ý phải tránh các tác dụng phụ, đặc biệt là hạ đường huyết và tăng cân; cân nhắc giá cả; và sự ưa thích của BN. Nếu yếu tố chính của BN là chi phí, nên cân nhắc sử dụng SU hoặc TZD. Những loại thuốc này không đắt nhưng có hiệu quả tốt.

Nếu mối quan tâm chính là tránh hạ đường huyết, các loại thuốc ưu tiên bao gồm GLP-1 RAs, SGLT2i, DPP-4i hoặc TZD. Nếu có yêu cầu phải hạn chế tăng cân hoặc giảm cân, thì thuốc được ưu tiên là: GLP-1 RAs hoặc SGLT2i. Metformin và DPP-4i có tác dụng trung lập lên trọng lượng. Các cân nhắc tương tự áp dụng cho những BN cần thuốc thứ ba để đạt được mục tiêu đường huyết. Các phác đồ điều trị nên được xem xét liên tục về tác dụng phụ, hiệu quả và kinh tế. Một số BN cần phải giảm liều hoặc ngừng thuốc, thường do tác dụng phụ không thể dung nạp, thuốc không hiệu quả, chi phí thuốc hoặc thay đổi mục tiêu đường huyết. Ở người lớn tuổi, các mục tiêu glucose máu cần bớt chặt chẽ hơn và liệu pháp giảm đường máu theo bậc thang thường phù hợp, tùy thuộc vào tình trạng sức khỏe của BN.

Mặc dù nhiều BN thích dùng thuốc uống hơn, nhưng thuốc tiêm có khi là cần thiết để đạt được mục tiêu điều trị.

Tiêu chuẩn chăm sóc năm 2020 nêu rõ nếu liệu pháp tiêm là cần thiết để giảm mức HbA1c, thì GLP-1 RA nên được cân nhắc ở hầu hết BN trước khi sử dụng insulin. Hầu hết GLP-1 RA đều được tiêm, mặc dù hiện nay cũng đã có dạng uống semaglutide. Phân tích tổng hợp so

sánh việc tiêm GLP-1 RA với insulin ở những BN cần tăng cường mức hạ đường huyết cho thấy hiệu quả tương tự giữa 2 liệu pháp. Ngoài ra, GLP-1 RA có lợi ích là làm giảm cân, thay vì tăng cân như insulin và giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Chi phí thuốc điều trị cho ĐTĐ đã tăng đáng kể trong suốt 2 thập kỷ qua. Giá thuốc có thể là nguyên nhân chính gây lo lắng cho BN và góp phần làm giảm sự tuân thủ điều trị. Chiến lược điều trị có tiết kiệm chi phí có thể giúp cải thiện hành vi dùng thuốc ở một số BN.

5. CÁC THỬ NGHIỆM VỀ KẾT CỤC TIM MẠCH, THẬN

Lo ngại các thuốc điều trị ĐTĐ làm giảm mức glucose máu nhưng có thể dẫn đến các kết cục bất lợi cho tim mạch, FDA đã ban hành hướng dẫn (2008) đòi hỏi cần thực hiện các thử nghiệm dài hạn quy mô lớn để đánh giá kết cục tim mạch đối với tất cả các loại thuốc mới để điều trị ĐTĐ típ 2 khi lưu hành trên thị trường. Trong các thử nghiệm đó, DPP-4i, SGLT2i và GLP-1 RAs được so sánh với giả dược: thuốc sẽ được thêm vào chế độ chăm sóc chuẩn.

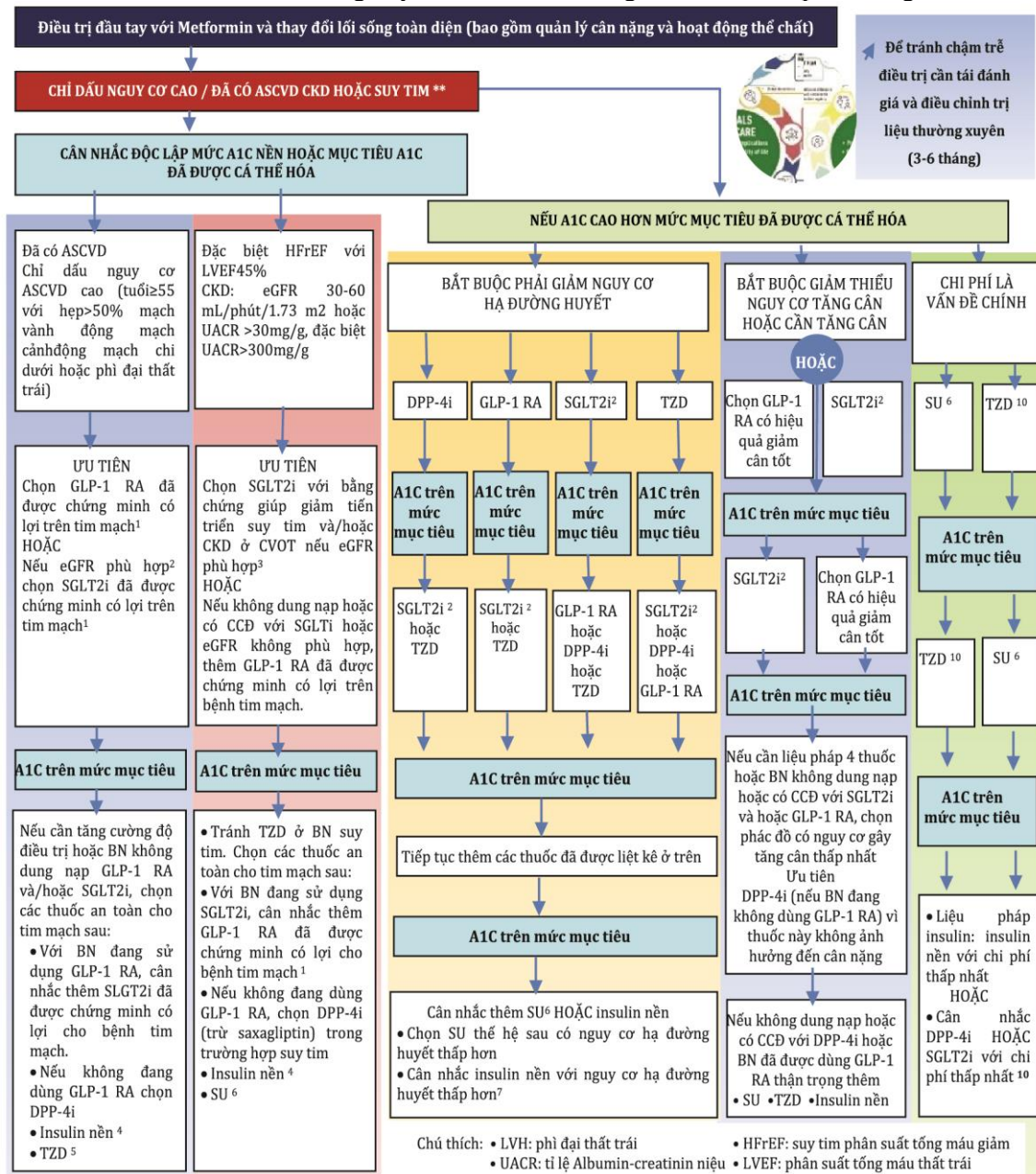
5.1. Thử nghiệm thuốc ức chế DPP-4

Thử nghiệm DPP-4i cho thấy kết quả 2 nhóm không khác nhau, chứng minh rằng các DPP-4i không làm tăng các kết cục bất lợi về tim mạch. Tuy nhiên, DPP-4i chưa chứng tỏ được tính ưu việt, chưa cho thấy lợi ích tim mạch so với giả dược.

5.2. Thử nghiệm thuốc ức chế SGLT2

EMPA-REG OUTCOME (Thử nghiệm kết cục biến cố tim mạch Empagliflozin ở ĐTĐ típ 2 loại bỏ glucose thừa) cho thấy empagliflozin làm giảm nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi tim mạch chính (MACE: nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong do tim mạch), tử vong do tim mạch và nhập viện vì suy tim. Từ kết quả này, FDA chỉ định empagliflozin để giảm nguy cơ tử vong do tim mạch ở người lớn mắc ĐTĐ típ 2 và bệnh tim mạch. Một phân tích thứ cấp định trước của thử nghiệm cho thấy empagliflozin cũng làm giảm nguy cơ mắc hoặc tăng nặng bệnh thận.

Hình 1. Thuốc hạ đường huyết ở bệnh tiểu đường loại 2: cách tiếp cận tổng thể



- Được chứng minh có lợi cho bệnh tim mạch: thuốc đã chỉ định giúp giảm biến cố tim mạch trên nhãn.
 - Cần lưu ý rằng nhãn của các thuốc SGLT2i khác nhau tùy thuộc vào từng vùng và từng thuốc cụ thể liên quan đến mức eGFR khi chỉ định để khởi trị và dùng duy trì.
 - Empagliflozin, canagliflozin và dapagliflozin đã được chứng minh giúp giảm suy tim và giảm tiến triển CKD trong các thử nghiệm CVOT. Canagliflozin có dữ liệu kết quả trên thận từ CREDENC. Dapagliflozin có dữ liệu kết quả trên suy tim từ DAPA-HF.
 - Degludec hoặc U100 glargine được chứng minh an toàn trên bệnh tim mạch.
 - Liều thấp giúp dung nạp tốt hơn tuy nhiên có ít nghiên cứu hơn về hiệu quả trên bệnh.
 - Chọn SU thế hệ sau để hạn chế nguy cơ hạ đường huyết, glimepiride đã được chứng minh có tính an toàn trên tim mạch tương đương DPP-4i
 - Degludec/glargine U300 < glargine U100/detemir < NPH insulin
 - Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
 - Trong trường hợp không có bệnh mắc kèm cụ thể (vd: không có bệnh tim mạch trước đó, nguy cơ hạ đường huyết thấp và không có ưu tiên trong việc tránh tăng cân cũng như có bệnh mắc kèm liên quan đến cân nặng).
 - Cần nhắc đến chi phí thuốc ở các quốc gia, vùng lãnh thổ. Ở một số quốc gia, TZD thường có giá cao hơn và DPP-4i có giá thấp hơn.
- ** Tiến hành khi BN có những cân nhắc lâm sàng trên bất kể trước đó BN đã dùng những thuốc kiểm soát đường huyết nào

Canagliflozin làm giảm nguy cơ MACE nhưng làm tăng nguy cơ gãy xương và cắt cụt chi dưới trong CANVAS (Nghiên cứu đánh giá tim mạch Canagliflozin). Thử nghiệm CREDENCE (Canagliflozin và các sự kiện thận trong ĐTD có đánh giá LS bệnh lý thận) liên quan đến BN bị CKD liên quan đến ĐTD và hầu hết (99%) đang sử dụng thuốc ACEI hoặc ARBs. Trong thử nghiệm này, canagliflozin làm giảm nguy cơ làm tăng nặng bệnh thận và tử vong (kết quả tổng của CKD giai đoạn cuối, nồng độ creatinin huyết thanh tăng gấp đôi, hoặc tử vong do các nguyên nhân tim mạch hoặc thận), các tác dụng phụ nghiêm trọng về tim mạch và nhập viện vì suy tim. Canagliflozin không làm tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ cắt cụt chi dưới, gãy xương, chấn thương thân cấp tính hoặc tăng kali máu nhưng làm tăng nguy cơ nhiễm toan ceton do ĐTD (2,2 và 0,2 biến cố/1000 BN-năm, tương ứng ở nhóm canagliflozin và giả dược). Vào 9/2019, FDA đã phê duyệt canagliflozin để giảm nguy cơ mắc CKD giai đoạn cuối, khi nồng độ creatinin huyết thanh tăng gấp đôi, tử vong do tim mạch và nhập viện vì suy tim ở người lớn mắc ĐTD típ 2 và bệnh thận do ĐTD với albumin niệu >300 mg/g.

Trong thử nghiệm DECLARE-TIMI 58 (Tác dụng của Dapagliflozin đối với các biến cố tim mạch-tan huyết khối trong NMCT), dapagliflozin đáp ứng các tiêu chí định trước khi không thua kém giả dược về các MACE, nhưng tính ưu việt của giả dược không được chứng minh.

Dapagliflozin làm giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch hoặc nhập viện do suy tim, chủ yếu do giảm chỉ số nhập viện. Không có sự khác biệt giữa các nhóm được chứng minh về tử vong do tim mạch, tỷ lệ đoạn chi, gãy xương hoặc giảm thể tích. Nhiễm toan ceton do ĐTD phổ biến hơn với dapagliflozin so với giả dược (0,3% so với 0,1%).

5.3. Thử nghiệm GLP-1 RA

Thử nghiệm LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Đánh giá kết quả tim mạch) cho thấy liraglutide làm giảm nguy cơ các MACE và tử vong do các nguyên nhân tim

mạch. FDA đã phê duyệt việc sử dụng liraglutide để giảm nguy cơ mắc MACE, bao gồm đau thắt ngực, đột quỵ và tử vong do tim mạch, ở người lớn mắc ĐTD típ 2 và BTMDXV. Liraglutide cũng làm giảm nguy cơ mắc hoặc tăng nặng bệnh thận, chủ yếu là do giảm albumin niệu đại thể mới khởi phát.

Trong SUSTAIN (Thử nghiệm đánh giá tim mạch và các kết quả lâu dài khác với Semaglutide ở ĐTD típ 2), semaglutide làm giảm nguy cơ đối với cả các MACE và bệnh thận mới mắc hoặc tăng nặng. Việc giảm nguy cơ bệnh thận chủ yếu là kết quả của việc giảm albumin niệu đại thể mới khởi phát. Thử nghiệm này báo cáo tỷ lệ mắc bệnh võng mạc khi dùng semaglutide tăng lên so với giả dược. Thử nghiệm PIONEER (Cải tiến peptide để điều trị ĐTD sớm) đã so sánh semaglutide đường uống với giả dược trong quần thể bao gồm chủ yếu (85%) là BN mắc BTMDXV hoặc CKD. Thử nghiệm này cho thấy rằng semaglutide đường uống không thua kém giả dược về kết cục của các MACE.

Trong EXSCCEL (Nghiên cứu Exenatide về giảm biến cố tim mạch), exenatide phóng thích kéo dài làm giảm nguy cơ mắc các MACE và tử vong do mọi nguyên nhân, mặc dù những phát hiện sau đó là không có ý nghĩa thống kê.

Một thử nghiệm khác bao gồm những BN có BTMDXV hoặc nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao cho thấy dulaglutide làm giảm nguy cơ mắc các MACE. Những kết quả này nhất quán trên các phân nhóm BN có và không có BTMDXV. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không khác nhau giữa 2 nhóm. Thử nghiệm kết cục quy mô lớn này là thử nghiệm đầu tiên cho thấy lợi ích trong một quần thể dự phòng trên đối tượng ban đầu có nguy cơ cao.

5.4. Các liệu pháp hạ đường huyết và suy tim

TZD không nên dùng cho BN suy tim có triệu chứng. Metformin có thể được sử dụng ở những BN suy tim ổn định với chức năng thận đầy đủ. Nghiên cứu SAVOR TIMI 53 (Đánh giá Saxagliptin trên kết cục mạch máu ghi nhận ở BN ĐTD) cho thấy rằng những BN

được điều trị bằng saxagliptin ức chế DPP-4 tăng nguy cơ nhập viện vì suy tim hơn nhóm giả dược (tương ứng 3,5% vs 2,8%). Các thử nghiệm kết cục của DPP-4i là alogliptin, sitagliptin và linagliptin đã không chứng minh được việc tăng nguy cơ nhập viện vì suy tim. Không tăng hoặc giảm nguy cơ nhập viện do suy tim đã được xác định trong thử nghiệm kết quả của GLP-1 RAs.

Trong số những BN có và không có tiền sử suy tim, SGLT2i làm giảm tỷ lệ nhập viện vì suy tim. Kết quả thử nghiệm với empagliflozin, canagliflozin và dapagliflozin cho thấy rằng những thuốc này làm giảm nguy cơ nhập viện do suy tim. Kết quả tương tự cũng được thể hiện với canagliflozin ở quần thể mắc ĐTD và suy thận.

6. LIỆU PHÁP INSULIN

Nhiều người mắc ĐTD típ 2 cuối cùng cũng cần liệu pháp insulin để đạt được mục tiêu đường huyết. ĐTD típ 2 là một tình trạng diễn tiến; bản chất diễn tiến của nó nên được trao đổi thường xuyên với BN. Nên đề cập insulin đóng vai trò là liệu pháp nâng cấp thay vì đề cập nó là thất bại của BN. Vai trò và lợi ích của việc dùng insulin để đạt được sự kiểm soát đường huyết khi bệnh diễn tiến và các thuốc khác trở nên kém hiệu quả hơn nên được nhấn mạnh cho BN. Khi khởi trị insulin ở ĐTD típ 2, giáo dục BN tự điều chỉnh liều insulin trên cơ sở sự tự theo dõi đường huyết giúp cải thiện việc kiểm soát đường huyết. Giáo dục chế độ ăn uống, tự theo dõi đường huyết và kiểm soát tình trạng hạ đường huyết cho tất cả BN sử dụng insulin.

6.1. Insulin nền (basal insulin)

Việc thêm insulin nền cho liệu pháp metformin và thuốc uống khác là cách khởi trị insulin thuận tiện nhất. Liều khởi đầu được ước tính dựa trên trọng lượng cơ thể (0,1-0,2 IU/kg/ngày) và mức độ tăng đường huyết hoặc có thể bắt đầu với liều tiêu chuẩn 10 IU hàng ngày. Việc chỉnh liều cá nhân hóa nên được thực hiện mỗi vài ngày trên cơ sở tự theo dõi mức đường huyết. Các công thức chỉnh liều được dựa trên bằng chứng đã nghiên cứu. BN được hướng dẫn cách tự chỉnh liều insulin nền

của họ bằng cách đặt mục tiêu đường huyết đói và tăng insulin nền 2 IU mỗi 3 ngày để đạt được mục tiêu đường huyết lúc đói mà không bị hạ đường huyết. Nếu bị hạ đường huyết, cần xác định nguyên nhân; nếu không tìm ra nguyên nhân rõ ràng để khắc phục, nên giảm liều tiếp theo từ 10-20%. Insulin nền giúp hạn chế tăng đường huyết qua đêm và sau ăn và hạn chế sự tạo glucose ở gan. Các insulin analog tác dụng kéo dài hoặc insulin trung gian protamine Hagedorn (NPH) người được sử dụng để kiểm soát mức đường huyết đói. So với insulin NPH, các insulin nền analog tác dụng kéo dài (U-100 detemir hoặc glargine) làm giảm nguy cơ hạ đường huyết trong các thử nghiệm LS, mặc dù sự giảm này không kéo dài. Các analog mới hơn, có tác dụng lâu hơn (degludec hoặc U-300 glargine) đã được chứng minh là làm giảm hạ đường huyết so với U-100 glargine khi được sử dụng kết hợp với điều trị bằng thuốc uống. Thực tế LS, những lợi ích này có thể khiêm tốn so với lợi ích của NPH.

Chi phí insulin đã tăng dần trong hơn 20 năm và nhanh chóng vượt xa các chi phí y tế khác. Những chi phí này góp phần vào việc tuân thủ điều trị kém, vì BN có thể tự ý cắt, giảm liều insulin được chỉ định. Chi phí thuốc là một phần quan trọng của việc kiểm soát hiệu quả và cần được quan tâm. Insulin người (regular và NPH) có thể là liệu pháp thích hợp cho ĐTD típ 2 có nguy cơ hạ đường huyết thấp, ít kháng insulin, mục tiêu HbA1c ít chặt chẽ hơn hoặc tài chính hạn chế. Các lọ và bút tiêm insulin NPH, 70/30 (NPH/regular), và regular nguồn gốc người được bán với giá tương đối rẻ. Các bác sĩ LS nên làm quen với việc kê đơn các loại insulin này và cách sử dụng chúng.

6.2. Insulin tăng cường theo bữa ăn (Prandial insulin)

Nhiều BN ĐTD típ 2 cần insulin tăng cường trước ăn để bổ sung với insulin nền để đạt được mục tiêu đường huyết. Liều 4 IU hoặc 10% lượng insulin nền trước bữa ăn chính hoặc bữa ăn có thời gian tiêu hóa dài nhất là một phương pháp bắt đầu điều trị an toàn. Liều lượng insulin trước bữa ăn có thể

được tăng cường dựa trên nhu cầu của BN. ĐTĐ típ 2 thường đề kháng insulin nhiều hơn nên yêu cầu liều insulin hàng ngày cao hơn (~1 IU/kg) và có tỷ lệ hạ đường huyết thấp hơn ĐTĐ típ 1. Điều chỉnh có thể dựa trên mức HbA1c hoặc theo dõi đường huyết tại nhà. Khi nâng liều insulin tăng cường, đặc biệt là vào bữa ăn tối, nên cân nhắc giảm liều insulin nền để tránh hạ đường huyết, đặc biệt là hạ đường huyết về đêm.

6.3. Insulin đậm đặc

Một số insulin đậm đặc đã có sẵn để dùng cho ĐTĐ típ 2. Insulin regular U-500 đậm đặc gấp 5 lần insulin regular U-100. Insulin regular U-500 có các đặc tính tương tự như insulin NPH và có thể được dùng 2-3 lần tiêm/ngày. U-200 degludec và U-300 glargine đậm đặc hơn 2 và 3 lần so với công thức U-100 chúng có ích cho những BN cần insulin nền liều cao. U-300 glargine có tác dụng lâu hơn glargine U-100 nhưng hiệu quả có vẻ thấp hơn một chút với mỗi đơn vị tiêm. Công thức đậm đặc của lispro insulin tác dụng nhanh, U-200 (200 IU/mL), cũng có sẵn. Insulin regular U-500 có sẵn cả dạng lọ và bút tiêm nạp sẵn. Cần ống tiêm chuyên dụng để dùng lọ insulin U-500. Các insulin đậm đặc khác chỉ có dạng bút nạp sẵn để giảm các sai sót tiềm ẩn trong việc định liều.

6.4. Insulin dạng hít

Insulin dạng hít có sẵn để sử dụng trong bữa ăn, với sự hạn chế khả năng chỉnh liều liều. Các nghiên cứu ở những người ĐTĐ típ 1 cho thấy dạng này có dược động học nhanh hơn so với insulin nhanh tiêm dưới da. Một nghiên cứu thí điểm cho thấy so với insulin tác dụng nhanh dạng tiêm, liều insulin tăng cường dạng hít được sử dụng trên cơ sở mức đường huyết sau ăn có thể cải thiện việc kiểm soát đường huyết mà không làm tăng cân hoặc hạ đường huyết. BN được yêu cầu kiểm tra FEV1 để xác định bệnh phổi tiềm ẩn trước và sau khi bắt đầu điều trị bằng insulin dạng hít. Insulin dạng hít được chống chỉ định ở BN mắc bệnh phổi mạn, COPD và HPQ. Insulin dạng hít không khuyến khích cho BN đang hút hoặc mới ngừng hút thuốc.

6.5. Liệu pháp tiêm phối hợp

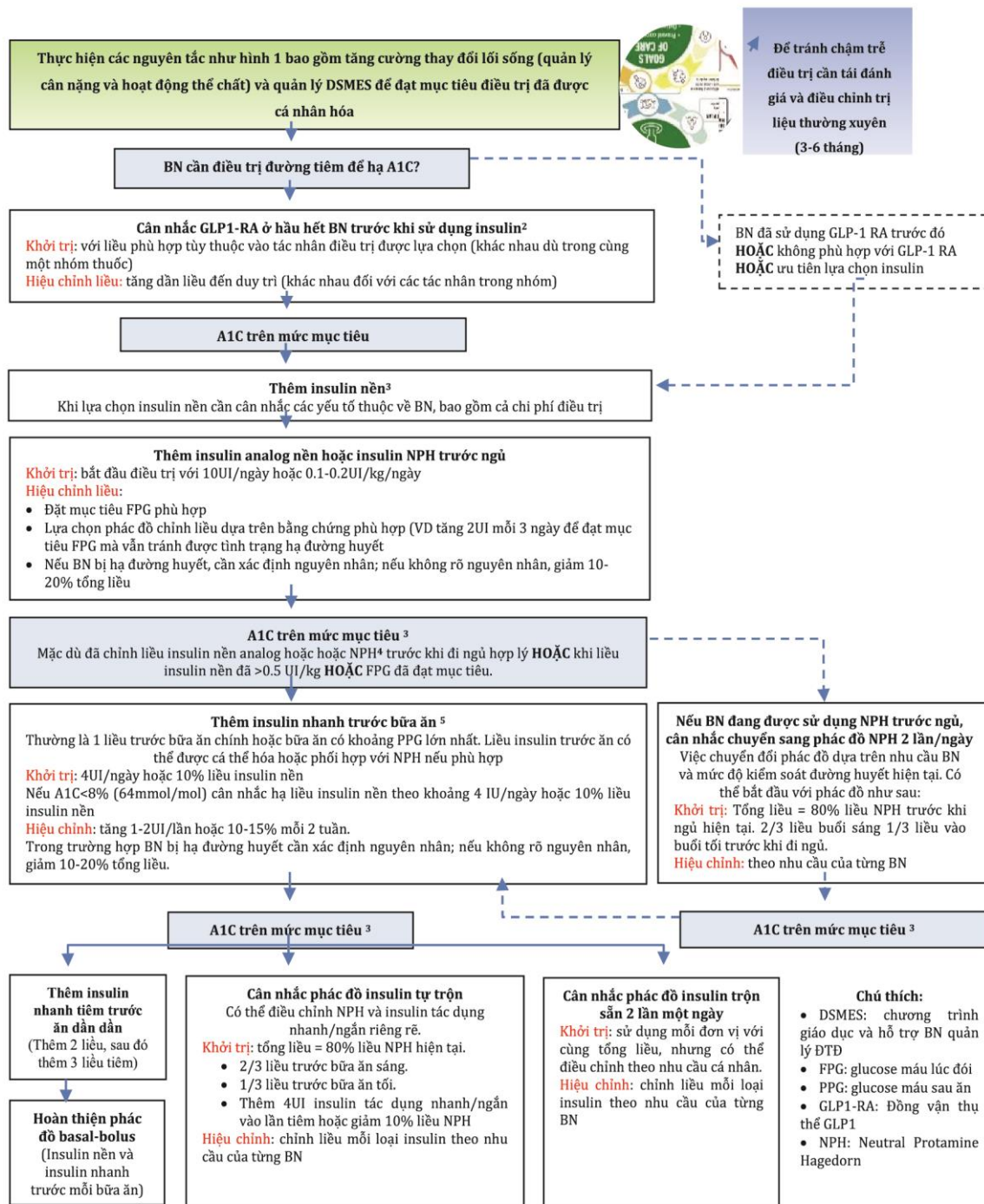
Có thể cân nhắc liệu pháp tiêm phối hợp cho những BN có insulin nền đã được điều chỉnh thích hợp để nhằm đạt mục tiêu đường huyết đói nhưng mức HbA1c vẫn duy trì trên mức mục tiêu, hoặc cho những BN có liều insulin nền >0,5 IU/kg/ngày. Insulin nền kết hợp với liệu pháp GLP-1 RA có thể cải thiện đường huyết nhưng ít gây hạ đường huyết và ít tăng cân hơn so với insulin nền - bolus thường quy. Các sản phẩm phối hợp hiện có chứa insulin nền kết hợp GLP-1 RA: insulin degludec + liraglutide, insulin glargine + lixisenatide.

Liệu pháp tăng cường insulin có thể bao gồm việc thêm các liều insulin tăng cường theo bữa ăn vào insulin nền. Thêm một liều insulin tăng cường trước bữa ăn chính trong ngày tỏ ra hiệu quả và dễ dàng, và nó có thể được cải thiện thành thói quen với liều sau mỗi bữa ăn. Ngoài ra, có thể sử dụng 2 liều insulin trộn sẵn (premix insulin) mỗi ngày thay cho insulin nền ở những BN cần bao phủ thêm insulin quanh bữa ăn.

Cả hai cách tiếp cận đều có ưu điểm và nhược điểm. Phương thức phối hợp nền-tăng cường tỏ ra linh hoạt hơn vì BN có thể ăn các bữa ăn theo lịch trình bất thường dễ dàng hơn. Ngược lại, insulin trộn sẵn với 2 liều mỗi ngày là một phương pháp thuận tiện để dùng insulin trong ngày. Insulin người, dạng riêng biệt hoặc trộn sẵn 70/30, ít tốn kém hơn so với các insulin analog.

Hình 2 mô tả các lựa chọn khác nhau này và đưa ra các khuyến nghị tăng cường thêm để giúp đạt được các mục tiêu về đường huyết. Điều trị bằng metformin nên được tiếp tục, trong khi DPP-4i và SU thường được ngưng sử dụng khi BN chuyển sang phác đồ tiêm phối hợp. Sử dụng đồng thời SGLT2i hoặc TZD có thể giúp cải thiện việc kiểm soát đường huyết và giảm nhu cầu insulin. Chính liều là quan trọng sau khi liệu pháp insulin chuyển sang chế độ nền-tăng cường. Việc chỉnh liều phải được thực hiện trên cơ sở mức glucose được cung cấp bởi dữ liệu từ kiểm tra liên tục hoặc tự theo dõi.

Hình 2. Liệu pháp thuốc tiêm tăng cường



1. Cân nhắc insulin là thuốc tiêm đầu tay trên BN có bằng chứng đang xảy ra hiện tượng đái tháo đường, xuất hiện các triệu chứng hạ đường huyết A1C (>10%, 86 mmol/mol) hoặc đường huyết (>300 mg/dL hoặc 16.7 mmol/L) ở mức rất cao, hoặc có khả năng chẩn đoán ĐTĐтип 1.
2. Khi lựa chọn GLP-1 RA, cân nhắc: nhu cầu của BN, mức A1C cần giảm, ảnh hưởng lên cân nặng, tần suất tiêm thuốc. Ví dụ, đối với BN có bệnh lý tim mạch, cân nhắc GLP-1 RA có lợi ích trên tim mạch đã được chứng minh.
3. Đối với BN điều trị kết hợp bằng GLP-1 RA và insulin nền, cân nhắc sử dụng các chế phẩm trộn sẵn (iDGLira hoặc iGlarLixi).
4. Cân nhắc chuyển đổi NPH buổi tối thành analog nền nếu BN có hạ đường huyết và/hoặc thường xuyên quên liều NPH buổi tối và có thể quản lý bệnh tốt hơn với liều insulin nền tác dụng kéo dài buổi sáng.
5. Nếu thêm insulin tác dụng nhanh vào NPH, cân nhắc khởi trị với phác đồ insulin tự trộn hoặc trộn sẵn để giảm số lượng mũi tiêm.

Bảng 1. Các yếu tố thuộc về bệnh nhân và thuốc cụ thể cần xem xét khi lựa chọn thuốc kiểm soát đường huyết cho ĐTĐ típ 2

| | Hiệu quả | Gây hạ đường huyết | Tác động đến cân nặng | Tác động trên tim mạch | | Chi phí | Đường dùng | Tác động trên thận | | Cân nhắc khác |
|-----------|----------|--------------------|-----------------------|---|--|---------|------------|---|--|--|
| | | | | BTMDX V | Suy tim | | | Bệnh thận ĐTĐ | Lưu ý khi SD | |
| Metformin | Cao | Không | Trung tính (giảm ít) | Lợi ích tiềm năng | Trung tính | Thấp | Uống | Trung tính | CCĐ với eGFR<30 mL/min/1.73m2 | TDKMM phổ biến trên đường tiêu hóa (tiêu chảy buồn nôn) Có thể gây thiếu vitamin B12 |
| SGLT2i | TB | Không | Giảm cân | Có lợi: empagliflozin (FDA), canagliflozin | Có lợi: empagliflozin (FDA), canagliflozin, dapagliflozin (FDA chấp thuận cho suy tim) | Cao | Uống | Có lợi: canagliflozin (FDA chấp thuận cho ĐTĐ tiến triển), Empagliflozin, dapagliflozin | Cần chỉnh liều trên thận (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) | Cảnh báo FDA: nguy cơ đoạn chi (canagliflozin) Nguy cơ gãy xương (canagliflozin) Nguy cơ nhiễm toan do ĐTĐ (hiếm gặp) Nhiễm trùng đường sinh dục Nguy cơ giảm thể tích hạ HA Nguy cơ hoại tử fourrier |
| GLP-1 RA | Cao | Không | Giảm cân | Trung tính: lixisenatide Có lợi: xem chỉ định trên nhãn về tác động giúp giảm các biến chứng | Trung tính | Cao | TDD | Tác dụng có lợi: liraglutide | Cần chỉnh liều trên thận (exenatide, lixisenatide) Thận trọng khi bắt đầu sử dụng hoặc tăng liều do tiềm ẩn nguy cơ | Cảnh báo FDA: nguy cơ u tế bào C tuyến giáp (liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide tác dụng kéo dài) TDKMM phổ biến trên đường tiêu |

| | | | | | | | | | | |
|---------------|-----|-------|------------|--|------------------------------|------|------|------------|---|---|
| | | | | tim mạch | | | | | tổn thương thận cấp | hóa (buồn nôn nôn, tiêu chảy) Phản ứng tại chỗ tiêm Nguy cơ viêm tụy cấp |
| DPP-4i | TB | Không | Trung tính | Trung tính | Nguy cơ tiềm ẩn: saxagliptin | Cao | Uống | Trung tính | Cần chỉnh liều trên thận (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin), có thể dùng cho suy thận Linagliptin không cần chỉnh liều | Tiềm ẩn nguy cơ gây viêm tụy cấp Đau khớp |
| TZD | Cao | Không | Tăng cân | Tiềm năng mang lại tác động có lợi: pioglitazone | Tăng nguy cơ | Thấp | Uống | Trung tính | Không cần chỉnh liều Thường không khuyến cáo dùng cho BN suy thận do tiềm ẩn nguy cơ gây giữ nước | Cảnh báo FDA: suy tim sung huyết (pioglitazone, rosiglitazone) Giữ nước gây phù nề suy tim Tác động có lợi đối với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu Nguy cơ gây xương K bàng quang (pioglitazone) Tăng LDL cholesterol (rosiglitazone) |
| SU (thế hệ 2) | Cao | Có | Tăng cân | Trung tính | Trung tính | Thấp | Uống | Trung tính | Glyburide: không khuyến cáo Glipizide | Cảnh báo đặc biệt của FDA: tăng nguy cơ tử vong do tim |

| | | | | | | | | | | | |
|---------|-----------|----------|----|----------|------------|------------|------|----------|------------|---|--|
| | | | | | | | | | | và glimepirid e: cần cân trọng khi khởi trị để tránh gây hạ đường huyết | mạch dựa trên các nghiên cứu về SU thế hệ cũ (tolbutamide) |
| Insulin | N gư ời | | | | | | Thấp | TDD, hít | | | Phản ứng tại chỗ tiêm |
| | A na lo g | Cao nhất | Có | Tăng cân | Trung tính | Trung tính | Cao | TDD | Trung tính | Cần giảm liều insulin khi eGFR giảm, điều chỉnh theo đáp ứng LS | Insulin người (NPH hoặc trộn sẵn) có nguy cơ gây hạ đường huyết cao hơn so với loại Analog |

Chú thích:

ASVCD: bệnh tim mạch do xơ vữa CKD: bệnh thận mạn CV: tim mạch CVD: bệnh tim mạch DKA: nhiễm toan do đái tháo đường

ĐTĐ: đái tháo đường DPP-4i: thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 eGFR: mức lọc cầu thận ước tính FDA: cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ GLP-1 RA: chất chủ vận thụ thể GLP-1 HF: suy tim LDL: lipoprotein tỷ trọng thấp NASH: bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu NPH: Netral Protamin Hagedorn T2DM: đái tháo đường típ 2

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- American Diabetes Association. (2021). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S111-S124.
- Doyle-Delgado, K., Chamberlain, J. J., Shubrook, J. H., Skolnik, N., & Trujillo, J. (2020). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment of Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 173(10), 813-821.
- Care, D. (2020). Section 9, Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment, of the Standards of Medical Care in Diabetes 2020 has been annotated based on a US Food and Drug Administration Drug Safety Communication. The online version of the article (<https://doi.org/10.2337/dc20-S009>) reflects the changes described below. *Diabetes Care*, 43, 1979.
- Lipscombe, L., Butalia, S., Dasgupta, K., Eurich, D. T., MacCallum, L., Shah, B. R., ... & Senior, P. A. (2020). Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. *Canadian Journal of Diabetes*, 44(7), 575-591.
- Bain, S. C., Bakhai, A., Evans, M., Green, A., Menown, I., & Strain, W. D. (2019). Pharmacological treatment for Type 2 diabetes integrating findings from cardiovascular outcome trials: an expert consensus in the UK. *Diabetic Medicine*, 36(9), 1063-1071.
- Lipscombe, L., Booth, G., Butalia, S.,

- Dasgupta, K., Eurich, D. T., Goldenberg, R., ... & Simpson, S. (2018). Pharmacologic glycemc management of type 2 diabetes in adults. *Canadian journal of diabetes*, 42, S88-S103.
7. International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes.
 8. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., ... & Buse, J. B. (2018). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 61(12), 2461-2498.
 9. Ruscica, M., Baldessin, L., Boccia, D., Racagni, G., & Mitro, N. (2017). Non-insulin anti-diabetic drugs: An update on pharmacological interactions. *Pharmacological research*, 115, 14-24.
 10. Thrasher, J. (2017). Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *The American journal of cardiology*, 120(1), S4-S16.
 11. McCulloch, D. K. (2012). Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Waltham MA UpToDate. Available via <http://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus>. Accessed, 5.
 12. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
 13. Powell DR, DaCosta CM, Smith M, Doree D, Harris A, Buhring L, Heydorn W, Nouraldeen A, Xiong W, Yalamanchili P, Mseeh F, Wilson A, Shadoan M, Zambrowicz B, Ding ZM. Effect of LX4211 on glucose homeostasis and body composition in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 232-242 [PMID: 24849925 DOI: 10.1124/jpet.114.214304]
 14. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 99-106[PMID: 25313261 DOI: 10.1177/1060028014554648]
 15. Lupascu FG, Dash M, Samal SK, Dubruel P, Lupusoru CE, Lupusoru RV, Dragostin O, Profire L. Development, optimization and biological evaluation of chitosan scaffold formulations of new xanthine derivatives for treatment of type-2 diabetes mellitus. *Eur J Pharm Sci* 2015; 77: 122-134 [PMID: 26079402 DOI: 10.1016/j.ejps.2015.06.008]
 16. Myers SA. Zinc transporters and zinc signaling: new insights into their role in type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 167503 [PMID: 25983752 DOI: 10.1155/2015/167503]
 17. Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 852-858 [PMID: 22519919 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01611.x]