

SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN

Mục tiêu

1. Trình bày được định nghĩa, cơ chế bệnh sinh, chẩn đoán hen phế quản.
2. Trình bày được các đặc điểm cần lưu ý khi sử dụng các thuốc điều trị hen phế quản.
3. Trình bày được mục tiêu điều trị, chọn lựa điều trị và các nội dung cần giáo dục bệnh nhân trong điều trị hen phế quản

1. Đại cương về hen phế quản

1.1. Định nghĩa

Hen là tình trạng viêm mãn tính niêm mạc phế quản do tăng phản ứng của phế quản thường xuyên với nhiều tác nhân kích thích dẫn đến co thắt lan toả cơ trơn phế quản. Sự co thắt phế quản không cố định, thường có thể hồi phục tự nhiên hoặc sau khi dùng thuốc giãn phế quản.

Bệnh biến đổi theo mùa, nặng khi tiếp xúc yếu tố nguy cơ hoặc thay đổi thời tiết.

1.2. Cơ chế bệnh sinh

Các tác nhân kích thích phế quản có thể tác động trực tiếp hoặc gián tiếp lên cơ trơn phế quản do giải phóng các chất trung gian hóa học như histamine, bradykinin, leukotriene và các yếu tố hoạt hóa tiểu cầu. Các chất này tác động lên thành và niêm mạc đường hô hấp, gây phản ứng viêm, co thắt, phù nề, tăng tiết dịch phế quản và tạo thành cơn hen. Sự co thắt và viêm đường dẫn khí xảy ra đồng thời, gây thu hẹp đường dẫn khí, dẫn đến các triệu chứng điển hình của hen như thở khò khè, khó thở, nặng ngực, ho .

Yếu tố khởi phát hen có thể là dị nguyên và các chất gây ô nhiễm không khí, nhiễm trùng hô hấp, gắng sức, thay đổi thời tiết, stress tâm lý (vui buồn quá độ), các chất bảo quản, thuốc, nấm mốc, phấn hoa, lông động vật...

1.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán hen phế quản dựa vào:

- Triệu chứng lâm sàng: khó thở, khò khè, thở rít, đặc biệt thì thở ra. Thời điểm khó thở thường về đêm, theo mùa, sau một số kích thích (cảm cúm, gắng sức, thay đổi thời tiết, khói bụi).

- Tiền sử bệnh

- Cận lâm sàng: đo chức năng thông khí phổi

2. Các thuốc điều trị hen phế quản

Thuốc điều trị hen suyễn gồm 2 nhóm: thuốc kiểm soát bệnh và thuốc làm giảm triệu chứng. Thuốc kiểm soát bệnh là thuốc sử dụng hằng ngày trong thời gian dài để kiểm soát tình

trạng bệnh. Thuộc nhóm này có GC hít và GC hệ thống, chất điều chỉnh leucotrien, chất chủ vận β_2 hít tác dụng dài kết hợp GC hít, theophylline phóng thích kéo dài, cromolyn, chất kháng IgE. Thuốc làm giảm triệu chứng là các thuốc dùng khi cần để làm giãn khí quản và giảm triệu chứng. Nhóm này gồm các chất chủ vận β_2 hít tác dụng ngắn, kháng cholinergic hít, theophylline tác dụng ngắn, chất chủ vận β_2 uống tác dụng ngắn

2.1. Thuốc kiểm soát bệnh

2.1.1. Gc hít (ICS)

ICS là thuốc chống viêm dung nạp tốt và hiệu quả nhất với hen suyễn dai dẳng. Khi dùng ICS, cần lưu ý tác dụng phụ tại chỗ như nấm Candida hầu họng, khan tiếng. Khắc phục bằng cách dùng ống bơm có buồng đệm (MDI), súc miệng kỹ sau khi xịt thuốc, dùng tiền dược ciclesonid chưa có hoạt tính khi ở hầu họng, chỉ phát huy hoạt tính khi xuống phổi. Tác dụng phụ toàn thân như suy vỏ thượng thận, loãng xương ... có thể xảy ra khi dùng ICS liều cao, kéo dài. Vì vậy chỉ dùng ICS liều cao, kéo dài khi bệnh nặng và phải giảm đến liều tối thiểu có hiệu lực. Nên chọn chế phẩm có sinh khả dụng thấp, tiềm lực cao (như fluticasone, budesonide) thì lượng thuốc dùng hằng ngày sẽ ít hơn, chỉ dùng 1-2 nhát/lần, 1-2 lần/ngày nên dễ tuân thủ và độc tính toàn thân thấp.

Một số ICS và liều dùng ($\mu\text{g}/\text{ngày}$)

Thuốc	Liều thấp	Liều trung bình	Liều cao
Beclomethasone dipropionate (CFC)	200 – 500	> 500 – 1000	> 1000 – 2000
Budesonide (DPI hoặc pMDI)	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1600
Fluticasone furoate (DPI)	100	Không áp dụng	200
Fluticasone propionate (DPI hoặc pMDI)	100 – 250	> 250 – 500	> 500 – 1000
Mometasone furoate	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1200
Triamcinolone acetonide	400 – 1000	> 1000 – 2000	> 2000

2.1.2. Gc hệ thống (SCS)

SCS là thuốc hiệu quả nhất với cơn hen cấp không đáp ứng với thuốc giãn phế quản. Tác dụng của SCS chỉ biểu lộ sau 4-6 giờ dùng thuốc. Thường dùng prednison, prednisolone hoặc methylprednisolone. Thời gian điều trị 3-10 ngày. SCS tác dụng chậm hơn, yếu hơn và nhiều tác dụng phụ hơn ICS. Nếu dùng trong thời gian dài, dạng uống được ưa thích hơn dạng tiêm. Tác dụng phụ của SCS nếu sử dụng > 2 tuần: suy vỏ thượng thận, loãng xương, glaucoma, chậm lớn ở trẻ em. Tuy nhiên, nguy cơ không kiểm soát được cơn hen nặng lớn hơn nguy cơ của tác dụng phụ do liều cao SCS.

2.1.3. Chất kháng leucotrien (LA)

LA làm giãn phế quản mức thấp và hay thay đổi nên thuốc này không kiểm soát hoàn toàn triệu chứng. Khi sử dụng riêng lẻ, tác dụng của LA kém ICS liều thấp. Thuốc dùng đường uống 1-2 lần/ngày nên thích hợp cho trẻ em.

Zileuton gây viêm gan và gây tương tác với nhiều thuốc nên chỉ dùng trong các trường hợp hen suyễn nặng và phải theo dõi định kỳ chức năng gan.

2.1.4. Chất chủ vận beta β_2 hít tác dụng dài

Nhóm này gồm salmeterol, bambuterol, formoterol. Khi thêm các thuốc này vào chế độ liều thấp hoặc trung bình của ICS sẽ cải thiện triệu chứng và chức năng phổi, đặc biệt khi ICS liều trung bình riêng lẻ không kiểm soát được hen. Do đó, đã có các chế phẩm phối hợp ICS và chủ vận beta β_2 hít tác dụng dài như seretid (fluticason + salmeterol), symbicort (budesonide + formoterol). Salmeterol và formoterol có thời gian tác động tương đương nhau nhưng formoterol khởi phát tác động nhanh hơn nên formoterol cho hiệu quả tương đương SABA. Do đó, sản phẩm symbicort vừa có tác dụng cắt cơn, vừa dự phòng cơn với liều điều trị tương đối thấp.

Chủ vận beta β_2 hít ít tác dụng phụ hơn dạng uống. Thường gặp run, hồi hộp, tim nhanh, nhòe thuốc nhanh nếu sử dụng liên tục 2 tuần. Thận trọng ở các bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp, bệnh mạch vành, tăng huyết áp hoặc đái tháo đường.

2.1.5. Theophylin đường uống

Theophylin có tác dụng kháng viêm và giãn phế quản. Thuốc được sử dụng để phối hợp điều trị suy trì cho bệnh nhân không được kiểm soát hen đầy đủ bằng ICS. Thêm theophylin vào ICS hiệu quả hơn tăng liều ICS. Trên một số đối tượng không thể dùng đường hít (trẻ nhỏ) và khi montelukast không tác dụng, sử dụng theophylin. Theophylin giải phóng kéo dài phù hợp với các cơn hen ban đêm.

Ở liều lớn hơn 10 mg/kg/ngày, tác dụng phụ đáng kể. Cần chọn liều cẩn thận và theo dõi nồng độ thuốc trong máu khi dùng liều cao hoặc khi có biểu lộ độc tính ở liều thông thường hoặc trong các trường hợp làm thay đổi chuyển hóa theophylin. Chống chỉ định theophylin với bệnh nhân nhạy cảm xanthin, tiền sử loạn nhịp.

Liều dùng theophylline 100-300 mg x 2 lần/ngày. Dạng viên phóng thích kéo dài

2.1.6. Thuốc ổn định tế bào Mast (Cromolyn và Nedocromil)

Hai chất này rất ít tan nên hấp thu kém (<10% nếu uống hoặc hít). Sử dụng dạng hít bằng ống bơm định liều (MDI) hoặc dạng dung dịch dùng máy khí dung. Thuốc được dùng để phòng ngừa hen suyễn trước khi hoạt động gắng sức (dùng trước 10-20 phút). Thuốc có thể thay thế ICS cho trẻ em bị hen suyễn nhẹ, dai dẳng. Tuy nhiên, thuốc cần dùng nhiều lần trong ngày, hiệu quả kém nên không được dùng nhiều để trị hen suyễn nhẹ, dai dẳng. Do ít hấp thu

nên hiện đây là thuốc trị hen suyễn ít độc nhất hiện nay. Có thể gây ho, khô khè, đau họng, khô miệng, nặng ngực. Nedocromyl có vị đắng.

2.1.7. Chất chủ vận β_2 tác dụng dài đường uống

Gồm chế phẩm phóng thích chậm của salbutamol, terbutalin và bambuterol. Các thuốc này chỉ được dùng trong một số trường hợp cần giãn phế quản nhiều hơn. Thường dùng cho trẻ em dưới 5 tuổi chưa biết sử dụng ống hít hay bệnh nhân hen suyễn kịch phát không thể dùng dạng hít (vì dạng hít gây ho và co thắt phế quản do kích thích tại chỗ). Tác dụng phụ của dạng uống nhiều hơn dạng hít. Không nên dùng thuốc này riêng lẻ, mà cần phối hợp với Gc hít.

2.1.8. Thuốc kháng IgE (Omalizumab)

Thuốc được sử dụng để trị hen suyễn nặng mạn tính cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi. Vì giá thành cao nên thuốc chỉ được sử dụng cho bệnh nhân hen suyễn nặng mạn tính chưa được kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ICS + LABA liều cao.

2.2. Thuốc cắt cơn

2.2.1. Chất chủ vận β_2 hít tác dụng ngắn (SABA)

Gồm các thuốc albuterol, pirbuterol, terbutalin, fenoterol. Formoterol là SABA được công nhận cắt cơn do khởi phát tác dụng nhanh với điều kiện sử dụng đều đặn, phối hợp GC hít.

Thuốc hiệu quả, nhanh chóng, an toàn, rẻ tiền. Chỉ nên dùng SABA khi cần, với liều thấp nhất và số lần ít nhất.

2.2.2. Chất chủ vận β_2 uống tác dụng ngắn

Các thuốc này dành cho các bệnh nhân không thể dùng β_2 hít.

2.2.3. Theophylin đường tiêm tĩnh mạch

Theophylin đường tiêm tĩnh mạch được dùng trong các trường hợp hen cấp tính nặng. Liều dùng ban đầu 5 mg/kg trong 20 phút, sau đó tiếp tục truyền liều 500-700 $\mu\text{g/kg/giờ}$. Nếu bệnh nhân đã được uống theophylline trước đó thì có thể truyền ngay 500-700 $\mu\text{g/kg/giờ}$.

2.2.4. Thuốc kháng cholinergic

Gồm Ipratropium, oxitropium bromid. Thuốc phối hợp với β -adrenergic để làm tăng hiệu lực và thời gian tác dụng của β -adrenergic. Thuốc có thể thay thế cho bệnh nhân không dung nạp với thuốc giãn phế quản khác.

3. Lưu ý khi sử dụng thuốc bằng cách đưa thẳng vào đường hô hấp trong điều trị cắt cơn hen

Đây là dạng được hít qua miệng và đi thẳng vào đường hô hấp. Đường dùng này giúp thuốc phát huy hiệu quả nhanh, giảm được tác dụng phụ. Thuốc cắt cơn hen đưa thẳng vào đường hô hấp có thể là khí dung (aerosol) hoặc bột khô.

Có nhiều cách để phun khí dung như bình xịt định liều (MDI), phun qua mặt nạ, máy phun khí dung ... Bột khô được sử dụng qua bình hít bột khô gồm các loại accuhaler, tuberaler và handihaler. Loại bình hít turbohaler là dạng bình hít có chứa bột khô với tất cả các liều thuốc được chứa trong cùng một bồn chứa; loại accuhaler thì các liều thuốc bột được đóng gói riêng lẻ (từng liều một) và cũng được sắp xếp bên trong dụng cụ hít; handihaler là dụng cụ không chứa thuốc, mỗi khi bệnh nhân cần hít thuốc thì họ phải bỏ thuốc viên từ bên ngoài vào dụng cụ để hít. Nhược điểm của dạng bột khô là có thể gây ho khi hít.

Hoạt chất dùng theo đường này thường là thuốc chủ vận β_2 tác dụng ngắn hoặc Gc. Khi sử dụng thuốc theo đường này, phải chú ý liều lượng cho mỗi lần xịt/hít, số lần xịt/hít tối đa trong mỗi lần dùng thuốc và trong 24 giờ vì liều cao thuốc chủ vận β_2 có thể gây nguy hiểm cho một số người.

Khi sử dụng bình xịt định liều hoặc bình hít bột khô, người bệnh phải được hướng dẫn kỹ thuật dùng thuốc. Phải lưu ý bệnh nhân thực hiện đúng các bước: thở ra hết sức, ngậm kín đầu ống, hít vào chậm và sâu, nín thở 10 giây sau khi hít. Khi dùng bình xịt định liều, phải phối hợp giữa hít vào và động tác ấn bình xịt.

Một số loại thuốc kiểm soát hen dạng hít/xịt hiện có trên thị trường Việt Nam:

- Formoterol/budesonide 4,5/160 mcg; 4,5/80 mcg; dạng DPI
- Formoterol/budesonide 4,5/160 mcg; 4,5/80 mcg; 2,25/80 dạng pMDI
- Salmeterol/fluticasone propionate 25/50; 25/125; 25/250 mcg dạng pMDI
- Salmeterol/fluticasone propionate 50/100; 50/250; 50/500 mcg dạng DPI
- Fluticasone propionate 125 mcg dạng pMDI
- Fluticasone propionate 0,5 mg/2 ml dạng phun khí dung
- Budesonide 0,5 mg/2 ml và 0,5 mg/ml dạng phun khí dung



4. Điều trị hen phế quản

4.1. Mục tiêu điều trị

- Điều trị kịp thời cơn hen cấp đợt hen cấp
- Áp dụng các biện pháp dự phòng để giảm số cơn hen đến tối thiểu
- Lập kế hoạch kiểm soát hen lâu dài và hiệu quả để đảm bảo chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân

4.2. Chọn liệu pháp điều trị hen

Thuốc kiểm soát hen ưu tiên là thuốc được khuyến cáo cho phần lớn bệnh nhân hen vì chúng đã được chứng minh hiệu quả trong kiểm soát triệu chứng và giảm nguy cơ đợt cấp qua các thử nghiệm lâm sàng. Bên cạnh đó, cần xem xét các yếu tố khác như: thuốc có sẵn, giá thành, khả năng sử dụng bình hít, khả năng tuân thủ điều trị, khả năng đáp ứng với thuốc và thói quen của bệnh nhân.

Chọn lựa thuốc điều trị hen theo hướng dẫn của Bộ Y tế 2020:

- Điều trị ban đầu bằng thuốc kiểm soát hen

Triệu chứng hiện tại	Điều trị ban đầu ưu tiên
Tất cả bệnh nhân	Không khuyến cáo dùng SABA đơn thuần (không có ICS)
Triệu chứng hen < 2 lần/tháng	- Liều thấp ICS /formoterol (khi cần) hoặc - Liều thấp ICS mỗi khi dùng SABA khi cần
Có triệu chứng hen ≥ 2 lần/tháng hoặc phải dùng thuốc cắt cơn ≥ 2 lần/tháng	- Liều thấp ICS /formoterol (khi cần) hoặc - Liều thấp ICS (hàng ngày) + SABA (khi cần) hoặc - LTRA (hàng ngày, kém hiệu quả hơn ICS) + SABA (khi cần)
Có triệu chứng hen hầu hết các ngày trong tuần hoặc thức giấc do triệu chứng hen ≥ 1 lần/tuần, đặc biệt nếu có bất kỳ yếu tố nguy cơ đợt cấp nào	- Liều thấp ICS /formoterol (vừa cắt cơn hen vừa kiểm soát hen) hoặc - Liều thấp ICS/LABA (hàng ngày) + SABA (khi cần) hoặc - Liều trung bình ICS + SABA khi cần - ICS liều cao (hàng ngày) + Tiotropium (hàng ngày)/ hoặc LTRA (hàng ngày) + SABA (khi cần)
Bệnh nhân đến khám lần đầu vì đợt cấp hen hoặc triệu chứng hen nặng	- Một đợt corticoid uống trong 5-7 ngày + liều trung bình ICS /formoterol (hàng ngày) + liều thấp ICS/formoterol (khi cần). - Một đợt corticoid uống trong 5-7 ngày + liều trung bình ICS/LABA (hoặc liều cao ICS) + SABA (khi cần)

- Điều chỉnh điều trị hen theo bậc

					BẬC 5
					BẬC 4
					Liều trung bình ICS/LABA
THUỐC KIỂM SOÁT HEN ƯU TIÊN	BẬC 1	BẬC 2	BẬC 3	Liều cao ICS/LABA Chuyển tuyến trên để đánh giá kiểu hình ± điều trị cộng thêm như Tiotropium, anti-IgE, anti-IL5, anti-IL5R, anti-IL4R	
Thuốc kiểm soát hen khác	Liều thấp ICS khi cần dùng SABA	LTRA hoặc liều thấp ICS khi cần dùng SABA	Liều trung bình ICS hoặc liều thấp ICS +LTRA [#]	Liều cao ICS + tiotropium hoặc liều cao ICS + LTRA [#]	Thêm corticoid uống liều thấp, nhưng cân nhắc tác dụng phụ
THUỐC CẮT CƠN HEN ƯU TIÊN	Liều thấp ICS/formoterol khi cần		Liều thấp ICS/formoterol khi cần cho bệnh nhân dùng liệu pháp vừa duy trì và vừa cắt cơn trong một bình hít		
Thuốc cắt cơn hen khác	SABA khi cần cho bệnh nhân đang dùng ICS hoặc ICS/LABA duy trì trong một bình hít riêng				

4.3. Các nội dung cần giáo dục bệnh nhân

* Giáo dục cho bệnh nhân những kiến thức sau:

- Nhận diện và tránh các yếu tố nguy cơ
- Sử dụng thuốc đúng: đúng thuốc, đúng cách, đúng thời gian
- Phân biệt được thuốc cắt cơn và thuốc dự phòng hen
- Theo dõi được tình trạng hen suyễn qua các triệu chứng
- Nhận ra các dấu hiệu báo cơn hen cấp

* Các dấu hiệu giúp nhận diện cơn hen cấp nặng:

- Khó thở cả khi nghỉ ngơi, nói năng khó khăn, tiếng khò khè nhỏ hay mất hẳn, kích động, ngủ gà, lú lẫn
- Mạch nhanh hơn 120 l/phút (trẻ sơ sinh >160 l/phút), thở nhanh (>30l/phút)
- Lưu lượng đỉnh dưới 60%
- Đáp ứng với thuốc giãn phế quản ban đầu là không đủ và không kéo dài ít nhất 3 giờ
- Không cải thiện trong vòng 2-6 giờ sau khi bắt đầu uống GC
- Bệnh nhân mệt lả, kiệt sức

Khi thấy có dấu hiệu cơn hen cấp, bệnh nhân cần dùng thuốc hít cắt cơn ngay và sau đó đến gặp bác sĩ nếu là cơn hen nặng. Sau khi qua cơn cấp, cần nhận diện các yếu tố gây ra cơn cấp để tránh trong tương lai.

* Vận động thể lực: người bệnh hen nên chọn những môn thể dục nhẹ nhàng, không cần gắng sức quá nhiều như đi bộ, đạp xe đạp, bơi, thể dục nhịp điệu ... Nên chú ý thời tiết lạnh vào mùa đông hoặc lúc sáng sớm vì thời tiết lạnh dễ khởi phát cơn hen. Nên uống đủ nước, khởi động ít nhất 5 phút trước khi tập, tập với nhịp độ vừa phải. Trước khi tập 20 phút, có thể dự phòng bằng thuốc cắt cơn hen.

SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mục tiêu:

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, biến chứng, chẩn đoán bệnh ĐTD.
2. Tóm tắt được các đặc điểm cần lưu ý khi sử dụng các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường.
3. Xây dựng được mục tiêu điều trị, kế hoạch điều trị của bệnh đái tháo đường type 2.

1. Đại cương về bệnh đái tháo đường

1.1. Định nghĩa, phân loại

Đái tháo đường (ĐTD) là tình trạng rối loạn chuyển hóa glucid gây tăng đường huyết mạn tính do thiếu insulin tương đối hoặc tuyệt đối của tụy.

Đái tháo đường được phân thành các loại:

ĐTD typ 1: các tế bào beta tụy bị phân hủy do phản ứng miễn dịch nên mất khả năng bài tiết insulin. Đái tháo đường typ 1 thường xảy ra ở người trẻ tuổi, tiến triển tương đối nhanh, có thể gây nhiễm toan ceton.

ĐTD typ 2: đặc điểm của đái tháo đường typ 2 là tổn thương bài tiết insulin và đề kháng insulin. Các yếu tố nguy cơ của đái tháo đường typ 2 gồm béo phì, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiền sử sinh con > 4 kg, tiền sử ĐTD thai kỳ, người >45 tuổi, gia đình có người bị ĐTD, tiền sử rối loạn dung nạp glucose cao, một số dân tộc có nguy cơ cao (Mỹ gốc Phi, Mỹ bản địa, châu Á)

ĐTD thai kỳ: đái tháo đường được bắt đầu phát hiện ở quý II của thai kỳ.

1.2. Dịch tễ

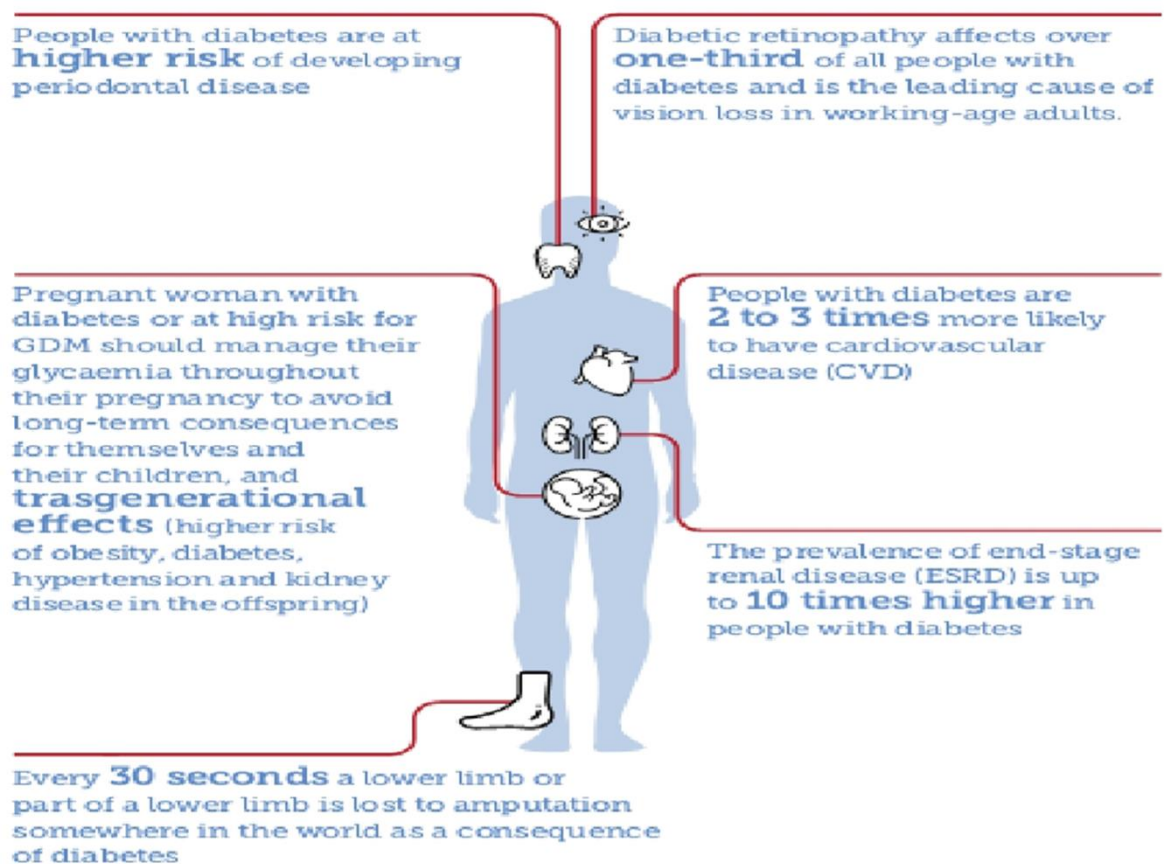
ĐTD là bệnh lý phổ biến hiện nay và tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường vẫn đang tiếp tục tăng cao. Theo Hiệp hội đái tháo đường thế giới (IDF) 2018, số người mắc bệnh đái tháo đường trên toàn thế giới là 424,9 triệu người, dự kiến đến năm 2045, con số này sẽ là hơn 600 triệu người. Gần 50% người bệnh chưa được chẩn đoán. ĐTD cũng là bệnh có tỷ lệ vong cao. Theo thống kê, năm 2017, thế giới có khoảng 4 triệu người trong độ tuổi 20-79 tử vong vì đái tháo đường. Mỗi 8 giây, có 1 người tử vong vì đái tháo đường. ĐTD chiếm 10,7% nguyên nhân gây tử vong và gần 50% trường hợp tử vong do ĐTD dưới 60 tuổi. Ngoài hệ lụy về sức khỏe, ĐTD cũng gây nhiều tổn thất về nhân lực y tế và chi phí điều trị. Năm 2017, thế giới đã chi hơn 700 tỷ USD cho điều trị đái tháo đường.

Tại Việt Nam, năm 2017 có hơn >3,5 triệu người mắc ĐTD, chiếm 5,5% dân số, trong đó hơn 1,8 triệu người chưa được chẩn đoán và gần 30.000 người tử vong do ĐTD.

1.3. Biến chứng

Biến chứng cấp tính như hôn mê nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu, hạ đường huyết, nhiễm trùng

Biến chứng mạn tính: các cơ quan chịu ảnh hưởng nhiều nhất của tình trạng đường huyết cao và mạch máu, thần kinh, thận, mắt. Tại mắt, đái tháo đường có thể gây bệnh đục thủy tinh thể, bệnh võng mạc do đái tháo đường. ĐTĐ có thể gây các biến chứng lên thận, điển hình như bệnh vi mạch cầu thận do ĐTĐ là thể xơ hóa cầu thận gây hội chứng thận hư. Các biến chứng mạch máu bao gồm suy mạch vành, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp. Ngoài ra, người bệnh cũng có thể gặp các bệnh thần kinh do ĐTĐ như viêm đa dây thần kinh hoặc bệnh lý thần kinh tự động. Bệnh lý bàn chân đái tháo đường là sự phối hợp giữa biến chứng mạch máu và biến chứng thần kinh.



1.4. Chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường dựa vào 1 trong 4 tiêu chí sau đây:

- Glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (hay 7 mmol/L) hoặc:
- Glucose huyết tương ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp với 75g glucose bằng đường uống ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L)
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Xét nghiệm HbA1c phải được thực hiện bằng phương pháp đã chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế.

d) BN có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết hoặc của cơn tăng glucose huyết cấp kèm mức glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L).

Chẩn đoán xác định nếu có 2 kết quả trên ngưỡng chẩn đoán trong cùng 1 mẫu máu xét nghiệm hoặc ở 2 thời điểm khác nhau đối với tiêu chí a, b, hoặc c; riêng tiêu chí d: chỉ cần một lần xét nghiệm duy nhất.

Glucose huyết đối được đo khi bệnh nhân nhịn ăn ít nhất 8 giờ

2. Các thuốc điều trị đái tháo đường

Insulin

Nhóm kích thích tiết insulin từ tế bào beta tụy: nhóm Sulfonyl ure, nhóm Glinide

Nhóm tăng nhạy cảm với insulin tại mô sử dụng: nhóm Biguanides, nhóm Thiazolidinedione

Nhóm ức chế hấp thu glucose từ ruột non: nhóm ức chế enzym alpha glucosidase

Thuốc có tác dụng Incretin: nhóm ức chế dipeptid peptidase 4, thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (GLP-1RA: GLP-1 Receptor Agonist)

Nhóm ức chế kênh đồng vận chuyển Natri glucosidase 2 (SGLG-2)

2.1. Insulin

Insulin là thuốc có tác dụng hạ glucose máu mạnh nhất. Insulin được chỉ định trong đái tháo đường typ 1 hoặc một số trường hợp đái tháo đường typ 2. Theo thời gian tác dụng, insulin được chia thành các loại: insulin tác dụng nhanh, ngắn (Aspart, Lispro, Glulisine, hoặc Regular insulin), insulin tác dụng trung bình, trung gian (NPH), insulin tác dụng kéo dài (Degludec, Glargine, Detemir). Thời gian tác dụng của các loại insulin được trình bày trong bảng dưới đây:

Loại insulin	Khởi đầu tác dụng	Đỉnh tác dụng	Thời gian kéo dài tác dụng
Insulin aspart, lispro, glulisine	5-15 phút	30-90 phút	3-4 giờ
Human regular	30-60 phút	2 giờ	6-8 giờ
Human NPH	2-4 giờ	6-7 giờ	10-20 giờ
Insulin glargine	30-60 phút	Không đỉnh	24 giờ
Insulin detemir	30-60 phút	Không đỉnh	24 giờ
Insulin degludec	30-90 phút	Không đỉnh	42 giờ

Insulin được tiêm dưới da (ngoại trừ trường hợp cấp cứu), vị trí tiêm là ở bụng, phần trên cánh tay, đùi. Cần luân chuyển vị trí tiêm để tránh gây loạn dưỡng mô mỡ. Insulin được hấp thu thay đổi tùy tình trạng bệnh nhân và vị trí tiêm. Trường hợp cấp cứu hôn mê do nhiễm ceton acid, tăng áp lực thẩm thấu máu, lúc phẫu thuật, Regular insulin (Insulin thường) được sử dụng để truyền tĩnh mạch.

Liều dùng insulin:

- Dùng phối hợp với thuốc viên: liều khởi đầu của insulin nền (dùng insulin tác dụng trung bình hay tác dụng dài) là 0,1 – 0,2 đơn vị/kg cân nặng, tiêm dưới da vào buổi tối trước khi đi ngủ hoặc vào một giờ nhất định trong ngày.

- Điều trị chỉ bằng insulin (ĐTĐ típ 1- ĐTĐ típ 2) có biểu hiện thiếu hụt insulin nặng: liều khởi đầu insulin là: 0,25 – 0,5 đơn vị/kg cân nặng/ngày. Tổng liều Insulin chia thành 1/2 - 1/3 dùng cho insulin nền (Degludec, Glargine, Detemir hoặc NPH), phần còn lại chia tiêm trước 3 bữa ăn sáng, trưa, chiều (Aspart, Lispro, Glulisine, hoặc Regular insulin). Có thể dùng insulin trộn sẵn, thường insulin trộn sẵn tiêm 2 lần/ngày vào bữa ăn sáng và chiều. Một số Insulin trộn sẵn loại analog có thể tiêm 3 lần/ngày.

- Điều chỉnh liều insulin mỗi 3-4 ngày.

Khi dùng insulin, cần lưu ý tác dụng phụ hạ glucose huyết. Cần chỉ dẫn cho BN cách phát hiện các triệu chứng sớm của hạ glucose máu (đói, bồn chồn, hoa mắt, vã mồ hôi, tay chân lạnh). Khi glucose huyết xuống đến khoảng 54 mg/dL (3 mmol/L) bệnh nhân thường có các triệu chứng cường giao cảm (tim đập nhanh, hồi hộp, đổ mồ hôi, lạnh run) và đói giao cảm (buồn nôn, đói). Nếu các triệu chứng này không được nhận biết và xử trí kịp thời, glucose huyết giảm xuống dưới 50 mg/dL (2,8 mmol/L) sẽ xuất hiện các triệu chứng thần kinh như bứt rứt, lú lẫn, nhìn mờ, mệt mỏi, nhức đầu, nói khó. Glucose huyết giảm hơn nữa có thể dẫn đến hôn mê, co giật. Khi có biểu hiện thần kinh thực vật, cần đo glucose huyết mao mạch ngay (nếu có máy) và ăn 1-2 viên đường (hoặc 1 miếng bánh ngọt hoặc 1 ly sữa...) Cách phòng ngừa: Giáo dục BN, người nhà, người chăm sóc nhận biết các triệu chứng của hạ glucose máu và phòng tránh các tình huống có thể hạ glucose máu. Không nên chọn cách dùng insulin tích cực trong các trường hợp sau: không có khả năng tự theo dõi glucose huyết, ví dụ người già, không có máy thử đường, rối loạn tâm thần, nhiều bệnh đi kèm, biến chứng nặng (suy thận mạn giai đoạn cuối, tai biến mạch máu não...).

Các phương tiện tiêm insulin là bút tiêm (chứa sẵn insulin) và bơm tiêm (được dùng với các lọ insulin có chia vạch đơn vị). Chọn kim tiêm 8mm là tốt nhất vì kim vừa nằm trong tổ chức dưới da. Để tránh tác dụng phụ gây rối loạn tổ chức dưới da khi tiêm nhiều lần vào một chỗ, nên chia mỗi vùng thành nhiều ô nhỏ, mỗi lần tiêm vào một ô tương ứng, chuyển vùng từ phải sang trái và ngược lại.

Cách lấy thuốc khi sử dụng bơm tiêm:

- Bước 1: Chọn bơm tiêm 1ml, kim tiêm loại 8mm, dụng cụ phải vô trùng
- Bước 2: sát trùng nắp lọ insulin
- Bước 3: Kéo pittong hút không khí tương đương với lượng insulin cần lấy.

- Bước 4: đưa kim qua nút cao su của lọ insulin và đẩy pittong đưa lượng khí vào lọ insulin
- Bước 5: lật ngược lọ insulin và kéo ngược pittong để lấy đủ lượng insulin cần thiết.
- Bước 6: Rút kim và chuẩn bị tiêm

2.2. Nhóm sulfonyl ure (SU)

Sulfonyl ure kích thích tế bào beta tụy tạng tiết insulin, tăng tính nhạy cảm của mô ngoại biên đối với insulin, ức chế nhẹ bài tiết glucagon. Các thuốc thế hệ 1 như tolbutamid, acetohexamid, tolazamid, chlorpromamid hiện nay không dùng. Các thuốc thế hệ 2 (như Glyburide/glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride, Glipizide) được ưa dùng hơn các thuốc thế hệ 1. Tác dụng phụ chính của thuốc là hạ glucose máu và tăng cân. Cần chú ý khi dùng cho bệnh nhân lớn tuổi. Gliclazid ít tác dụng phụ hạ đường huyết hơn các SU khác. Đa số các thuốc thải qua thận nên cần chú ý giảm liều hay ngưng thuốc khi bệnh nhân có suy thận.

Một số sulfonyl ure thường dùng

Thuốc	Liều dùng
Gliclazide Gliclazide giải phóng kéo dài	Liều khởi đầu 40-80mg/ngày. Liều tối đa 320 mg/ngày. Dạng phóng thích chậm, liều khuyến cáo tối đa là 120 mg/ngày.
Glipizide Glipizide giải phóng kéo dài	Liều khởi đầu 2,5-5mg, liều tối đa có thể dùng là 40 mg/ngày nhưng liều tối đa khuyến dùng là 20mg/ngày Để thuốc phát huy tác dụng tối đa sau ăn, cần uống 30 phút trước khi ăn
Glyburide/ glibenclamide	Liều khởi đầu 2,5mg/ngày, liều trung bình thường dùng 5-10 mg/ngày uống 1 lần vào buổi sáng
Glimepiride	Liều thường được khuyến cáo 1mg-8mg /ngày. Có thể uống ngày 1 lần vào buổi sáng

2.3. Metformin

Metformin làm tăng nhạy cảm với insulin ở gan và mô ngoại biên, tăng sử dụng glucose ở mô ngoại biên. Metformin thường được lựa chọn là thuốc khởi đầu điều trị ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Liều thường dùng 500-2000 mg/ngày, tối đa 2550 mg/ngày. Thuốc dùng đơn độc không gây hạ glucose máu, làm giảm hấp thu vitamin B12 nhưng ít khi gây thiếu máu. Tác dụng phụ thường gặp là buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, có thể hạn chế bằng cách dùng liều thấp tăng dần, uống sau bữa ăn hoặc dùng dạng phóng thích chậm. Thuốc chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận (độ lọc cầu thận ước tính eGFR < 30 mL/phút, giảm liều

khi độ lọc cầu thận ước tính trong khoảng 30-45 mL/phút). Thận trọng khi dùng Metformin ở bệnh nhân > 80 tuổi, những BN có nguy cơ nhiễm acid lactic như suy thận, nghiện rượu mạn.

2.4. *Glinides*

Hiện tại Việt Nam có Repaglinide hàm lượng 0,5-1-2mg. Cơ chế tác dụng tương tự như sulfonylurea. Thuốc 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 của thuốc là giảm glucose huyết sau ăn. Thuốc cũng làm tăng cân và có nguy cơ hạ glucose máu tuy thấp hơn nhóm sulfonylurea. Do thời gian bán hủy ngắn, thuốc có thể dùng ở người già, khi suy thận.

2.5. *Nhóm thiazolidinedione (TZD)*

TZD làm tăng nhạy cảm với insulin ở tế bào cơ, mỡ và gan. Hiện nay tại Việt Nam chỉ có pioglitazone còn được sử dụng. Nhóm TZD không gây hạ glucose máu nếu dùng đơn độc. Thuốc làm phù/tăng cân, tăng nguy cơ suy tim, tăng nguy cơ ung thư bàng quang. Khi sử dụng pioglitazone cần phải hỏi kỹ BN 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. Thuốc được dùng 1 lần mỗi ngày, không phụ thuộc bữa ăn. Liều khuyến cáo pioglitazone 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 Hiệp Hội Tim New York (NYHA), bệnh gan đang hoạt động, enzyme gan ALT tăng gấp 2,5 giới hạn trên của trị số bình thường.

2.6. *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. Thuốc chủ yếu giảm glucose huyết sau ăn, dùng đơn độc không gây hạ glucose máu. 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: sinh bụng, đầy hơi, đi ngoài phân lỏng. Uống thuốc ngay trước ăn hoặc ngay sau miếng ăn đầu tiên. Bữa ăn phải có carbohydrat. Thuốc hiện có tại Việt Nam là Acarbose, hàm lượng 50 mg. Liều đầu có thể từ 25 mg, 3 lần/ngày.

2.7. *Thuốc có tác dụng incretin*

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). Các incretin này còn làm giảm tiết glucagon ở tế bào alpha tụy, làm chậm nhu động dạ dày và tăng cảm giác no. Ngoài ra, thụ thể GLP-1 cũng có mặt tại một số vị trí cụ thể ở tim, hệ thống mạch máu, hệ thống miễn dịch và thận, ngăn ngừa tiến triển và giảm viêm mảng xơ vữa động mạch chủ. GLP-1 bị thoái giáng nhanh chóng bởi enzyme dipeptidyl peptidase - 4, do đó các

thuốc ức chế enzyme DPP- 4 duy trì nồng độ GLP-1 nội sinh. Thuốc có tác dụng incretin không làm tăng cân và không gây hạ glucose máu.

2.7.1. Thuốc ức chế DPP-4

Thuốc	Số lần dùng/ngày	Liều (mg/ngày)
Sitagliptin	1	100
Vildagliptin	2	50
Saxagliptin	1	5
Linagliptin	1	5
Alogliptin	1	25

Tác dụng phụ có thể gặp là ho, viêm hầu họng, mẩn ngứa, dị ứng, viêm tụy cấp. Linagliptin thải trừ chủ yếu qua mật (80%) nên không cần điều chỉnh liều khi độ lọc cầu thận giảm đến 15 ml/phút. Các thuốc còn lại cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận trung bình (tốc độ lọc cầu thận < 50ml/phút).

2.7.2. Thuốc đồng vận GLP-1

Hiện ở Việt Nam chỉ có liraglutide. Liraglutide được dùng bằng đường tiêm dưới da một lần/một ngày. Khởi đầu tiêm 0,6 mg rồi tăng 0,6 mg hằng tuần (nếu dung nạp) đến khi đạt được đường huyết mục tiêu. Liều tối đa 1,8 mg/ngày. Tác dụng phụ chính của liraglutide là buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Tác dụng phụ hiếm gặp nhưng nguy hiểm là viêm tụy và ung thư tế bào C tuyến giáp. Không cần chỉnh liều liraglutide trên các đối tượng BN đặc biệt bao gồm BN > 65 tuổi hoặc suy thận nhẹ, trung bình, nặng hoặc suy gan nhẹ, trung bình.

2.8. 7. Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-glucose SGLT2 (Sodium Glucose Transporter 2)

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 BN ĐTĐ típ 2 sẽ làm tăng thải glucose qua đường tiểu và giúp giảm glucose huyết. Ngoài tác dụng hạ đường huyết, thuốc còn gây giảm cân và có tác dụng tốt đối với tim mạch, thận. Tác dụng phụ chính là nhiễm trùng tiểu, nhiễm candida âm đạo. Thuốc được dùng vào buổi sáng, cách xa bữa ăn.

Các thuốc ức chế SGLT2

	Liều khởi đầu (mg)	Liều tối đa (mg)
Canagliflozin	100	300

Dapagliflozin	5	10
Empagliflozin	10	25

3. Cách tiếp cận điều trị đái tháo đường type 2

3.1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị đái tháo đường cần được cá nhân hóa cho mỗi bệnh nhân. Nguyên tắc điều trị là can thiệp thay đổi lối sống ưu tiên hàng đầu, hạn chế tối đa lượng thuốc dùng, định kỳ kiểm tra tác dụng và tuân thủ thuốc cũ trước khi kê đơn mới, lựa chọn phác đồ phù hợp để bệnh nhân có thể tuân thủ tốt.

3.2. Mục tiêu điều trị

Mục tiêu điều trị cho BN ĐTĐ ở người trưởng thành, không có thai:

- HbA1c < 7% (53mmol/mol)
- Glucose huyết tương mao mạch lúc đói, trước ăn 80-130 mg/dL (4,4-7,2 mmol/L)
- Định glucose huyết tương mao mạch sau ăn 1-2 giờ <180 mg/dL (10,0 mmol/L)
- Huyết áp: Tâm thu <140 mmHg, Tâm trương <90 mmHg. Nếu đã có biến chứng thận, hoặc có yếu tố nguy cơ tim mạch do xơ vữa cao: Huyết áp <130/80 mmHg
- Lipid máu:
 - + LDL cholesterol <100 mg/dL (2,6 mmol/L), nếu chưa có biến chứng tim mạch. LDL cholesterol <70 mg/dL (1,8 mmol/L) nếu đã có bệnh tim mạch vừa xơ, hoặc có thể thấp hơn <50 mg/dL nếu có yếu tố nguy cơ xơ vữa cao

+ Triglycerides <150 mg/dL (1,7 mmol/L)

+ HDL cholesterol >40 mg/dL (1,0 mmol/L) ở nam và >50 mg/dL (1,3 mmol/L) ở nữ

3.3. Các yếu tố cần xem xét khi lựa chọn thuốc điều trị đái tháo đường typ 2:

- Hiệu quả giảm glucose huyết
- Nguy cơ hạ glucose máu: sulfonylurea, insulin
- Tăng cân: Pioglitazon, insulin, sulfonylurea
- Giảm cân: GLP-1 RA, ức chế SGLT2, ức chế DPP-4 (giảm cân ít)
- Không ảnh hưởng nhiều lên cân nặng: ức chế enzym DPP-4, metformin
- Ảnh hưởng lên bệnh lý tim mạch do xơ vữa:
 - + Hiệu quả có lợi (bằng chứng rõ ràng): GLP-1 RA và ức chế SGLT-2 trừ lixisenatide
 - + Có thể có lợi pioglitazone và metformin
- Ảnh hưởng lên suy tim, đặc biệt suy tim phân suất tống máu giảm LVEF<45%:
 - + SGLT-2i giảm tiến triển suy tim, nguy cơ nhập viện do duy tim.

- + Chống chỉ định dùng nhóm TZD do tăng suy tim sung huyết.
- Ảnh hưởng lên thận:
 - + Tác động tốt, giúp phục hồi chức năng thận, giảm tiến triển bệnh thận mạn: AECi, SGLT-2i. Nếu không dung nạp hoặc chống chỉ định với SGLT-2i hoặc mức lọc cầu thận không phù hợp, bổ sung GLP-1 RA
 - + Tác động không có lợi hoặc thận trọng, giảm liều khi suy thận: SU, Metformin
 - Các đối tượng BN đặc biệt:
 - + Người cao tuổi (> 65 tuổi): Không cần chỉnh liều GLP-1 RA, SGLT-2i
 - + Suy thận: Không cần chỉnh liều GLP-1 RA, Linagliptin đối với suy thận nhẹ, trung bình hay nặng. SGLT-2i được ưu tiên trên BN có eGFR 30-60 mL/phút/1,73m² da hoặc albumin niệu > 30mg/g creatinin để giảm tiến triển bệnh thận mạn
 - + Suy gan: Không cần chỉnh liều GLP-1 RA, SGLT-2i đối với suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở BN suy gan nặng, dapagliflozin có thể khởi trị với liều 5 mg, nếu dung nạp có thể tăng lên 10 mg. Empagliflozin không khuyến cáo trên BN suy gan nặng.
 - Giá thuốc, tính sẵn có, sự dung nạp và khả năng chi trả của BN

3.4. Lựa chọn thuốc điều trị

Hướng dẫn lựa chọn thuốc điều trị đái tháo đường typ 2 theo Bộ Y Tế 2020

