SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG NHÓM BIGUANID

Nguồn: Actualités pharmaceutiques, số 506, tháng 5/2011
Võ Tất Thắng, Hoàng Hà Phương dịch

Hiện nay, tại Pháp có hơn 2 triệu người mắc bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 2). Tình trạng tăng đường huyết này là nguyên nhân của rất nhiều biến chứng, đặc biệt là trên mạch máu. Nếu như điều trị ban đầu với đái tháo đường chỉ dừng ở mức độ thay đổi chế độ ăn uống và lối sống thì điều trị bằng thuốc, đặc biệt là nhóm biguanid, là cần thiết để đạt được mục tiêu giữ cân bằng đường huyết.

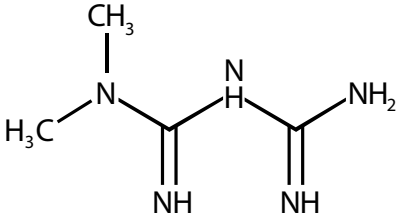
Mặc dù đã ra đời từ rất lâu, các thuốc nhóm biguanid vẫn luôn là chỉ định đầu tay trong điều trị đái tháo đường. Trong số ba hoạt chất được đưa ra thị trường vào những năm 1960, metformin là thuốc duy nhất tiếp tục được lưu hành ở Pháp cho tới thời điểm hiện tại (*bảng 1*).

Bảng 1: Các thuốc trong nhóm biguanid

Biệt dược	Dạng bào chế	Liều dùng	Thời gian bán thải (giờ)
Glucophage và các thuốc generic	Viên nén bao phim chứa 500, 850 hoặc 1000 mg	Liều khởi đầu: 500 hoặc 850 mg 2-3 lần/ngày. Liều tối đa mỗi ngày: Từ 2550 đến 3000 mg chia làm 3 lần.	6,5

Cơ chế tác dụng - Đặc tính dược lý

Các thuốc nhóm biguanid là tác nhân hạ đường huyết có nguồn gốc từ một cây thân thảo có tên khoa học là *Galega officinalis*, được sử dụng từ lâu trong y học cổ truyền. Cây này có chứa một alkaloid cấu trúc guanidin có tên gọi là galegin, có tác dụng hạ đường huyết. Chính từ phân tử này, người ta đã tìm ra metformin có tác dụng chống tăng đường huyết *(hình 1)*.



Hình 1: Cấu trúc phân tử của metformin

- Giảm sản xuất glucose ở gan (ức chế quá trình tân tạo glucose và quá trình chuyển glycogen thành glucose, tăng tổng hợp glycogen nội bào, tăng độ nhạy cảm với tác động của insulin tại gan);
- Tăng độ nhạy cảm với insulin của cơ (thúc đẩy sự hấp thu và sử dụng glucose ở ngoại vi);
- Làm chậm hấp thu glucose ở ruột.

Ngoài ra, metformin còn hoạt hóa tất cả các hệ vận chuyển glucose trên màng tế bào (các GLUTs). Metformin cũng thể hiện tác động có lợi trên chuyển hóa lipid (giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và triglycerid). Một phần tác dụng của metformin được giải thích là do sự kích hoạt adenosin monophosphat kinase hoạt hóa (AMPK) trong gan và tế bào cơ *(hình 2)*.

Thuốc đặc biệt có tác dụng trên cả đường huyết nền và sau ăn. Do không kích thích tăng tiết insulin, metformin không gây hạ đường huyết.

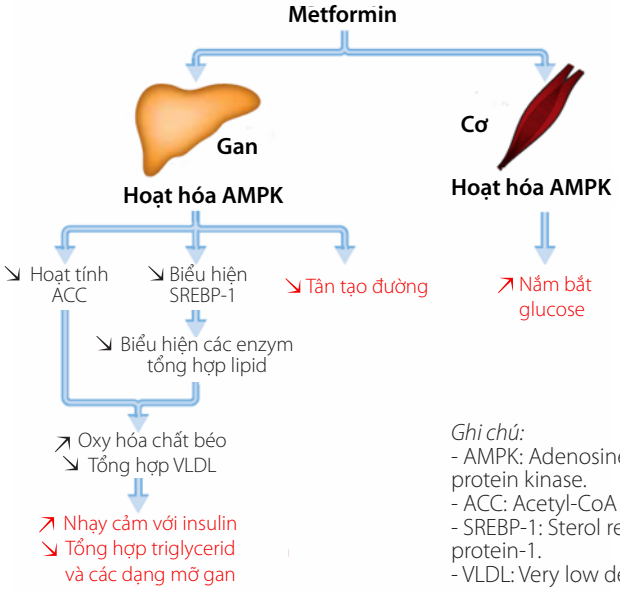
Cơ chế tác dụng của metformin đến nay vẫn chưa sáng tỏ hoàn toàn, có thể thông qua ba cơ chế:

Ghi nhớ:
Tăng đường huyết được định nghĩa là khi nồng độ glucose trong máu cao hơn 7 mmol/l.

Dược động học

Hấp thu: Metformin hấp thu không hoàn toàn. Sinh khả dụng chỉ đạt khoảng 50-60 %. Sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 giờ 30 phút. Ở liều thông thường, trạng thái cân bằng đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ. Thức ăn làm giảm nhẹ hấp thu.

Phân bố: Thuốc liên kết với protein huyết



Ghi chú:
- AMPK: Adenosine monophosphate-activated protein kinase.
- ACC: Acetyl-CoA carboxylase.
- SREBP-1: Sterol regulatory element-binding protein-1.
- VLDL: Very low density lipoprotein.

Hình 2: Cơ chế tác dụng của metformin

tương ở mức không đáng kể, mặc dù thuốc phân bố chủ yếu trong huyết tương và thứ cấp trong hồng cầu.

Chuyển hóa: Metformin không bị chuyển hóa ở gan do bản chất phân cực mạnh. Thuốc được thải trừ ở dạng nguyên vẹn.

Thải trừ: Thuốc thải trừ qua thận bởi 2 con đường: lọc qua cầu thận và bài xuất ở ống thận.

Chỉ định

- Metformin là thuốc được chỉ định đầu tay trong điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), đặc biệt là ở những bệnh nhân thừa cân (BMI > 25 kg/m^2), sau khi luyện tập và điều chỉnh chế độ ăn không đủ để kiểm soát đường huyết.

- Metformin đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc phòng ngừa biến chứng mạch máu lớn ở bệnh nhân đái tháo đường (khởi phát nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, ...), và cả trong phòng ngừa các biến chứng mạch máu nhỏ (bệnh lý võng mạc, bệnh thận, ...).

- Metformin cũng có thể được sử dụng như là lựa chọn cuối cùng, kết hợp với insulin cho bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2 ở giai đoạn cần sử dụng insulin).

- Những năm gần đây, trong khi chưa có biện pháp thay thế có hiệu quả, metformin còn được sử dụng để điều trị hội chứng buồng trứng đa nang (nguyên nhân hàng đầu gây vô sinh ở nữ giới). Bệnh lý này thường liên quan đến tình trạng kháng insulin. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng metformin kết hợp với clomiphen (tác nhân gây rụng trứng) làm tăng cơ hội mang thai ở phụ nữ mắc hội chứng này.

Lưu ý:
Khác với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác, meformin có ưu điểm là không gây tăng cân.

Chống chỉ định

- Rối loạn liên quan đến tình trạng thiếu oxy mô (suy tim hoặc suy hô hấp, sau nhồi máu cơ tim mới mắc, ...).

- Suy thận mạn, ngay cả suy thận ở mức độ trung bình (thanh thải creatinin < 60 ml/phút), ***bất kỳ bệnh lý nào gây ảnh hưởng đến chức năng thận, mất nước*** (tiêu chảy nặng, buồn nôn, nôn, giảm thể tích máu tuần hoàn, sốt).

- Suy gan, ngộ độc rượu cấp tính, nghiện rượu (do tăng nguy cơ nhiễm acid lactic).

- Đái tháo đường có nhiễm toan ceton, tiền hôn mê đái tháo đường.

- Nhiễm khuẩn nặng (nhiễm trùng huyết, nhiễm khuẩn tiết niệu, ...), sốc nhiễm trùng.

Sử dụng metformin không được khuyến cáo ở bệnh nhân ăn chay nghiêm ngặt (nguy cơ nhiễm toan lactic).

Phụ nữ có thai và cho con bú:
Trong khi còn thiếu dữ liệu trên đối tượng này, không khuyến cáo sử dụng metformin trong thai kỳ, trong thời gian cho con bú và cả ở bệnh nhi dưới 10 tuổi.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa (gặp trên 5 % đến 20 % bệnh nhân): Đau bụng và co thắt cơ trơn vùng bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đầy bụng, đầy hơi, chán ăn, cảm giác khó chịu do vị kim loại trong miệng. Các phản ứng này thường xuất hiện sớm trong quá trình điều trị, có thể hồi phục và giảm đi nếu dùng thuốc tăng liều từ từ và uống thuốc vào cuối bữa ăn.

- Giảm hấp thu vitamin B12: Vitamin này có vai trò quan trọng trong tổng hợp ADN và các acid béo, cũng như trong hoạt động của hệ thần kinh. Thiếu cobalamin có thể là nguyên nhân gây thiếu máu, mệt mỏi hay rối loạn cảm xúc. Vì vậy, có thể phải bổ sung vitamin B12 cho một số bệnh nhân.

- Phản ứng trên da (hiếm gặp): Ban đỏ, ngứa, nổi mề đay.

- Nhiễm toan lactic (rất hiếm gặp, nhưng tỷ lệ tử vong lên tới 50 %).

Nhiễm toan lactic:

- Acid lactic: Các biến chứng chuyển hóa biểu hiện bằng tình trạng tăng nồng độ lactat trong máu (> 5 mmol/l), giảm pH máu, rối loạn thăng bằng điện giải thể hiện bằng tăng giá trị khoảng trống anion và tăng tỷ lệ lactat/pyruvat.
- Triệu chứng lâm sàng: Co thắt cơ, đau bụng và/hoặc ngực, yếu cơ và liệt cơ.
- Dấu hiệu cảnh báo: Mệt mỏi nhiều, đau bụng và co thắt cơ trơn vùng bụng, rối loạn tiêu hóa.
- Yếu tố thuận lợi: Suy thận hoặc suy gan, nhiễm toan ceton, ăn chay, nghiện rượu, tình trạng thiếu oxy tổ chức.
- Xử trí: Ngừng dùng thuốc và nhập viện cấp cứu.

Tương tác thuốc

- Tương tác chống chỉ định: Thuốc cản quang chứa iod (có khả năng gây độc cho thận, tăng nguy cơ nhiễm acid lactic). Phải ngừng dùng metformin trong trường hợp cần tiêm các thuốc cản quang chứa iod (48 giờ trước và sau tiêm) do nguy cơ suy thận và nhiễm toan lactic. Tương tự, trong trường hợp phẫu thuật có gây mê, cần tạm ngừng sử dụng metformin.

- Tương tác thuốc cần thận trọng khi sử dụng:

+ Các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose, làm tăng đường huyết (clorpromazin, glucocorticoid, progesteron liều cao, thuốc tác động giống giao cảm);

+ Thuốc lợi tiểu quai (nguy cơ suy giảm chức năng thận và tích lũy metformin).

Do tỷ lệ liên kết với protein thấp, metformin ít có nguy cơ tương tác với các thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương (salicylat, sulfonamid, probenecid, ...). Về mặt lý thuyết, có thể có nguy cơ tương tác gián tiếp (thông qua cạnh tranh) với các thuốc thải trừ ở ống thận ở dạng cation (amilorid, morphin, quinidin, ranitidin, trimethoprim, vancomycin, ...). Trên thực tế, các phân tử có dạng cation này cũng thải trừ qua ống thận, do đó có thể cạnh tranh với metformin. Hiện tượng này dẫn đến tăng nồng độ metformin trong huyết tương, do đó tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.

Cần giám sát chặt chẽ hơn khi sử dụng đồng thời metformin với thuốc lợi tiểu, thuốc hạ huyết áp, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), insulin, sulfamid, thuốc kháng nấm nhóm azol, các chế phẩm thuốc có chứa cồn. Cần hiệu chỉnh liều của metformin tùy thuộc vào diễn biến lâm sàng và kết quả xét nghiệm (creatinin huyết thanh, transaminase, ...).

Theo dõi nền với bệnh nhân sử dụng metformin:

- Mỗi 3 tháng: Kiểm tra HbA1c (phản ánh mức đường huyết trong 3 tháng gần nhất), kiểm soát huyết áp, theo dõi cân nặng và tuân thủ điều trị.
- Hàng năm: Kiểm tra đáy mắt, creatinin máu, sự xuất hiện micro-albumin niệu, kiểm tra bàn chân, làm xét nghiệm theo dõi các thành phần lipid máu, điện giải đồ.

Hemoglobin liên kết với đường:

Khi tỷ lệ glucose trong máu quá cao sẽ dẫn đến một hiện tượng gọi là liên kết đường. Lượng đường tự do dư thừa sẽ liên kết với các protein mà chúng gặp trong máu, đặc biệt là hemoglobin typ A1c. Cơ chế này là nguyên nhân của các biến chứng gặp phải trong đái tháo đường. Vì thế trong quá trình theo dõi bệnh, cần theo dõi tỷ lệ hemoglobin liên kết với đường (HbA1c). Mục tiêu ban đầu trong điều trị là đạt HbA1c < 6 %.

Phối hợp thuốc trong điều trị đái tháo đường

Nếu sử dụng metformin đơn độc không đủ để đạt được mục tiêu đường huyết, có thể phối hợp thuốc với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác hoặc insulin *(bảng 2)*.

- Metformin + glitazon: Pioglitazon cũng làm giảm sự kháng insulin thông qua tác động ưu tiên trên các tế bào mô mỡ. Kết hợp thuốc này có khuynh hướng tăng sự nhạy cảm của tế bào với

insulin (không kèm theo nguy cơ hạ đường huyết).

- Metformin + các chất làm tăng tiết insulin (thuốc nhóm sulphonylure hoặc glinid): Đây là các chất làm tăng bài tiết insulin thông qua tác động lên các tế bào beta của tụy. Metformin có khuynh hướng làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các chất kích thích bài tiết insulin (kèm theo nguy cơ hạ đường huyết).

- Metformin + các chất tương tự incretin: Các chất tương tự GLP-1 có tính ổn định cao và các chất ức chế DPP-4 là các thuốc mới được đưa vào sử dụng trong điều trị có thể có tác dụng hiệp đồng khi kết hợp với metformin .

- Metformin + chất ức chế alpha-glucosidase: Ascarbose và miglitol ức chế sự tiêu hóa carbohydrat tại ruột và do đó làm chậm sự hấp thu glucose. Cùng với metformin, thuốc làm tăng tác dụng ức chế sự hấp thu của glucose tại đường tiêu hóa.

Nhiều phối hợp chứa metformin đã được lưu hành trên thị trường (với glibenclamid: Glucovance; với pioglitazon: Competact; với sitagliptin: Janumet; với vildagliptin: Galvus Met).

Cách thức kê đơn

Metformin được sử dụng đầu tay sau khi việc thay đổi chế độ ăn không giúp đạt được đích điều trị. Liều dùng nên được điều chỉnh từ từ, sau khoảng 10 đến 15 ngày và phải phù hợp với kết quả xét nghiệm. Liều khởi đầu là 500 mg hoặc 850 mg x 2-3 lần một ngày. Ở Pháp, liều tối đa hàng ngày dao động trong khoảng 2550-3000 mg, chia làm 3 lần. Tuy nhiên, theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), liều thông thường hàng ngày là 2000 mg/ngày.

Bảng 2: Vị trí của metformin trong phác đồ điều trị đái tháo đường typ 2

Giá trị HbA1c	Điều trị		Mức HbA1c mục tiêu
> 6 %	**Bước 1:** Thay đổi chế độ ăn uống, lối sống.		< 6 %
Mặc dù thực hiện bước 1 nhưng HbA1c vẫn > 6,5 %	**Bước 2:** Đơn trị liệu + thay đổi chế độ ăn uống, lối sống: metformin (hoặc các thuốc uống khác nếu có chống chỉ định hoặc không dung nạp với metformin).		Duy trì HbA1c < 6,5 %
Mặc dù thực hiện bước 2 nhưng HbA1c vẫn > 6,5 %	**Bước 3:** Kết hợp 2 thuốc + thay đổi chế độ ăn uống, lối sống.		Đưa HbA1c về mức < 6,5 %
Mặc dù thực hiện bước 3 nhưng HbA1c vẫn > 7 %	**Bước 4:** Kết hợp 3 thuốc + thay đổi chế độ ăn uống, lối sống.	**Bước 4:** Insulin ± thuốc điều trị đái tháo đường đường uống + thay đổi chế độ ăn uống, lối sống.	Đưa HbA1c về mức < 7 %
Mặc dù thực hiện bước 4 nhưng HbA1c vẫn > 8 %	**Bước 5:** Insulin ± thuốc điều trị đái tháo đường đường uống + thay đổi chế độ ăn uống, lối sống.	**Bước 5:** Insulin phân đoạn + thay đổi chế độ ăn uống, lối sống.	Đưa HbA1c về mức < 7 %

Nên uống metformin trong bữa ăn để tránh cảm giác kích ứng đường tiêu hóa. Nên uống thuốc hàng ngày, không gián đoạn, trong trường hợp chỉ cần dùng một liều duy nhất/ngày thì nên uống vào buổi sáng. Có thể sử dụng thuốc cho trẻ em trên 10 tuổi, đơn trị liệu hoặc kết hợp với insulin với liều tối đa 2000 mg mỗi ngày.

Khi sử dụng cho người cao tuổi, cần hiệu chỉnh liều và theo dõi chặt chẽ hơn (theo dõi thường xuyên creatinin huyết thanh) để kiểm soát nguy cơ suy thận.

Mục tiêu điều trị đối với đái tháo đường typ 2 là duy trì HbA1c ở mức 6,5 %-7 % tùy từng trường hợp.

Một số lời khuyên kèm theo

Các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống chỉ nên được sử dụng sau khi thất bại với các biện pháp thay đổi chế độ ăn uống, lối sống, đồng thời các biện pháp này vẫn phải được thực hiện ở tất cả các giai đoạn điều trị. Do đó, kể cả khi sử dụng metformin, vẫn cần tôn trọng các quy tắc cơ bản này.

- Chế độ ăn uống: Nên sử dụng các loại đường có chỉ số glucid thấp (tinh bột, trái cây và rau) và hạn chế các loại đường đơn (kẹo, bánh ngọt, ...). Chế độ ăn uống nên có hàm lượng calo thấp nếu thừa cân. Trên thực tế, khi thừa cân, việc giảm cân, ngay cả khi mức độ thấp (5 % khối lượng cơ thể), thường mang lại lợi ích về mặt đường huyết. Trong mọi trường hợp, quan trọng nhất là điều chỉnh mức năng lượng trong thực phẩm cho phù hợp với nhu cầu cá nhân. Tăng lipid máu thường liên quan

với đái tháo đường, nên giảm lượng mỡ động vật (chứa acid béo bão hòa), thay thế bằng dầu thực vật và các loại chất béo không bão hòa đa.

- Tập thể dục: Kết hợp với chế độ ăn uống, tập thể dục thường xuyên sẽ giúp bình thường hóa đường huyết. Khuyến khích đi bộ nhanh mỗi ngày ít nhất 30 phút. Bài tập này cũng phù hợp nhất với người thừa cân, tiếp đó là đạp xe và bơi lội. Sự gắng sức sẽ dẫn đến sử dụng lượng đường huyết dư thừa trong máu để duy trì hoạt động của các cơ.

- Ngừng hút thuốc lá: Ngừng hút thuốc là bắt buộc do nguy cơ tích lũy các biến chứng tim mạch (bệnh mạch máu).

- Theo dõi các biến chứng của bệnh: Cần thiết để ngăn chặn các bệnh thần kinh và mạch máu liên quan đến đái tháo đường.

+ Các vết thương ở bàn chân: Tăng đường huyết làm thay đổi độ nhạy cảm của các dây thần kinh ngoại vi, đặc biệt là ở lòng bàn chân, do đó các bệnh nhiễm trùng không phải luôn được phát hiện kịp thời ở bệnh nhân đái tháo đường. Để tránh nguy cơ phải cắt cụt chi, cần kiểm tra tình trạng bàn chân thường xuyên.

+ Tổn thương mạch máu: Đái tháo đường khó kiểm soát có thể gây ra bệnh lý mạch máu lớn và dẫn đến tăng huyết áp. Nên kiểm tra huyết áp thường xuyên. Tăng lipid máu kèm theo sẽ làm tăng nguy cơ tai biến mạch não. Khi chế độ ăn giảm cholesterol không đủ để kiểm soát lipid máu, nên bắt đầu dùng thuốc. Ngoài ra, các bệnh mạch máu võng mạc điển hình ở bệnh nhân đái tháo đường cũng cần được xem xét. Thăm khám mắt ít nhất mỗi năm 1 lần là cần thiết để tránh nguy cơ mù lòa.

Một số điều cần nhớ trong thực hành:

Nhóm thuốc biguanid kinh điển này được sử dụng rộng rãi hiện nay, mặc dù đã có những tiến bộ trong điều trị đái tháo đường.

Metformin có ưu điểm là không gây hạ đường huyết quá mức, đặc biệt có lợi cho những bệnh nhân hay hoạt động nhiều (dễ bị tụt đường huyết).

Metformin thường gây rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng, ...) do thuốc là một base yếu rất phân cực. Để tránh các tác dụng phụ này, khuyên bệnh nhân uống thuốc vào trong hoặc ngay sau bữa ăn.

Metformin cũng có thể gây chuột rút và đau cơ, đây có thể là dấu hiệu cảnh báo nhiễm toan lactic, một tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc.

Trong trường hợp bệnh nhân phải chiếu chụp sử dụng thuốc cản quang có iod hoặc trải qua các phẫu thuật cần gây mê, phải dừng điều trị với metformin trước 48 giờ và chỉ sử dụng trở lại sau 48 giờ để tránh nguy cơ suy thận, dẫn đến tăng tồn lưu metformin trong cơ thể (quá liều) với hậu quả nhiễm toan lactic.

Tránh sử dụng rượu ở bệnh nhân dùng metformin do hội chứng nhiễm độc rượu cấp là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến nhiễm toan lactic.

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

Nguồn: BPJ, số 61, tháng 6/2014

Nguyễn Tiến Pháp, Lương Anh Tùng dịch

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc được sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. PPI có hiệu quả cao trong việc làm giảm các triệu chứng gây ra do tăng tiết acid dịch vị và nhìn chung được dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, không nên kê đơn PPI vô thời hạn mà không đánh giá lại người bệnh. PPI nên được dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc sử dụng "khi cần" có thể phù hợp hơn việc dùng hàng ngày với một số bệnh nhân. Bệnh nhân nên được cảnh báo về hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng thường xuất hiện thậm chí trong vòng 4 tuần sau khi ngừng điều trị. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát các triệu chứng sau khi ngừng thuốc này bằng các thuốc thay thế khác như antacid.

Sử dụng PPI

Việc điều trị các triệu chứng liên quan đến tăng tiết acid dịch vị đã bắt đầu từ thời Hy Lạp cổ đại với việc sử dụng bột san hô (calci carbonat) để làm giảm chứng khó tiêu. Trong những năm 1970 và 1980, các thuốc đối kháng thụ thể H2, như ranitidin đã ra đời, tiếp đó là các thuốc ức chế bơm proton (PPI) có hiệu quả cao hơn trong giảm tiết acid dịch vị. Hiện PPI đã thay thế phần lớn các thuốc đối kháng thụ thể H2 trong thực hành, giúp