

## BÌNH ĐƠN THUỐC

### Ổn định đường huyết và dự phòng biến chứng ở bệnh nhân đái tháo đường

*Actualites Pharmaceutiques số 489 – tháng 10/2009 trang 32 – 35.*

*Đàm Trung Bảo dịch*

Dạng đái tháo đường đáng chú ý nhất là đái tháo đường típ 2, mà đa số người mắc là người cao tuổi, được coi là “yêu đời”. Các biến chứng tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân đái tháo đường. Nguy cơ này liên quan đến tăng đường huyết và một số yếu tố khác trong đó có béo phì, nghiện thuốc lá và nếp sống tĩnh tại, ít hoạt động.

Tổ chức y tế thế giới đã xác định tim mạch và đái tháo đường là hai bệnh mãn tính chủ yếu, ảnh hưởng nhiều đến tỷ lệ tử vong toàn thể giới trong thế kỷ 21.

#### **Ca lâm sàng:**

Ông T 63 tuổi, cao 1m85, nặng 85kg, sống độc thân. Trước đây ông là thợ mỏ, rất khỏe mạnh, và nghiện thuốc lá tự cuốn (hút khoảng một bao/ ngày), và chưa hề có ý định cai thuốc. Thích “nhậu nhẹt, uống rượu”. Sống ở nông thôn, có một bà giúp việc nội trợ. Đã mắc đái tháo đường 11 năm, và có một y tá thường xuyên tiêm insulin cho ông ta. Bị tăng huyết áp đã 14 năm nay, tăng cholesterol máu. Bốn năm trước đây có đi khám bệnh do hay bị chuột rút ở bắp chân trái khi đi bộ hay khi lên cầu thang. Bác sỹ chẩn đoán có bệnh tắc mạch chi dưới ở giai đoạn II. Khám tìm thấy có loạn nhịp (ngoại tâm thu thất và nhịp tim nhanh). Ông T không có bệnh suy gan hay suy thận.

#### **Đơn thuốc**

Ông T đã được kê đơn thuốc như sau:

Amiodaron 200mg	1 lần/ ngày trừ chủ nhật
Coaprovel 150mg/ 12,5mg	1 lần/ ngày
Naftidrofuryl 200 mg	1 lần buổi sáng, 1 lần buổi tối
Plavix 15mg	1 lần vào buổi trưa
Lopressor 100mg	½ viên vào buổi sáng
Novorapid flexpen 100 U/ml	4 đơn vị vào chiều tối
Novomix flexpen 30 U/ml	6 đơn vị vào buổi sáng

Lượng đủ dùng cho 1 tháng, tái cấp 1 lần.

Các căn bệnh được điều trị:

- Đái tháo đường typ 2
- Viêm tắc động mạch chi dưới
- Loạn nhịp tim
- Tăng huyết áp
- Tăng cholesterol máu

#### **Tiền sử dùng thuốc**

Việc điều trị đái tháo đường ban đầu đã được tiến hành với Amarel và Glucophage. Sau đó bệnh nhân dùng Actos thay Amarel. Đến năm 2006, hàm lượng hemoglobin glycat hóa HbA1c của ông T là 9,9% (trung bình là từ 4 đến 6%) do đó phải bắt đầu điều trị bằng insulin. Sau khi đã thử qua nhiều thuốc, hiện tượng tăng huyết áp và tăng cholesterol máu được điều trị bằng Coaprovel và Elisor. Viêm tắc mạch chi dưới bắt đầu được chăm sóc từ 2005, đầu tiên bằng Fonzytone, sau đó bằng Plavix và Naftidrofuryl. Cũng vào thời gian này, bác sỹ chuyên khoa tim cho dùng Lopressor và Cordarone (sau đó là amiodaron).

### ***Những câu hỏi cần thiết trước khi khám.***

Ông có dùng những thuốc gì khác nữa không, nhất là các thuốc mua không cần đơn. Trả lời: không.

Ông có cơ địa dị ứng không? (do thành phần iod trong amiodarone và do đang dùng các thuốc chẹn beta). Trả lời: không.

Trong thời gian tới, ông có dự kiến phải thực hiện 1 ca phẫu thuật có dùng thuốc mê không? (do dùng thuốc chẹn beta, thuốc chống ngưng kết tiểu cầu). Trả lời: không.

### **Phân tích đơn điều trị**

Ngoài việc dùng insulin để điều trị đái tháo đường, viêm tắc động mạch được điều trị bằng Plavix và Naftidrofuryl, ngoại tâm thu được kiểm soát Amiodarone và Lopressor, tăng huyết áp được điều trị Coaprovel, còn tăng cholesterol máu được điều trị bằng Elisor.

❖ **Amiodarone 200mg (amiodaron):** là thuốc chống loạn nhịp loại III, được dùng để điều trị các trường hợp loạn nhịp tim nặng (nhịp nhanh trên thất). Thuốc làm chậm sự tái khử cực tim (giai đoạn 3 của điện thế hoạt động) bằng cách giảm dòng kali và kéo dài một cách đều đặn giai đoạn trơ.

Thuốc còn có những tác dụng sau:

Tác dụng chống loạn nhịp do phong bế các kênh Natri ở vị trí không có hoạt tính, làm chậm sự khử cực (giai đoạn 0 của điện thế hoạt động). Thuốc có tác dụng làm chậm sự dẫn tim.

Tác dụng làm chậm nhịp tim.

Tác dụng gi mạch vành, tăng lưu lượng máu mạch vành, thông qua tác động trên cơ trơn các động mạch ở cơ tim. Duy trì lưu lượng tim nhờ việc giảm huyết áp, giảm sức cản ngoại vi, và không có tác dụng cơ sợi cơ. Hoạt tính này quyết định việc dùng amiodaron trong điều trị đau thắt ngực.

Tác dụng kháng alpha và beta adrenergic không cạnh tranh.

Amiodaron có thời gian bán thải là 50 ngày. Thuốc tích lũy trong nhiễm mô, nên tác dụng còn kéo dài nhiều tháng sau khi ngừng thuốc. Phân tử amiodaron chứa nhiều iod (200mg amiodarone có 75mg iod).

❖ **Coaprovel 150mg/ 12,5mg (irbesartan + hydrochlorothiazid):** là kết hợp hai chất: irbesartan là thuốc chống tăng huyết áp, đối kháng với thụ thể của angiotensin II, với hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu thiazid. Kết hợp này có tác dụng chống tăng huyết áp, được chỉ định trong tăng huyết áp vô căn, khi mà dùng riêng từng thuốc không có tác dụng.

Irbesartan ức chế sự co mạch và sự giải phóng aldosteron gây ra bởi angiotensin II, bằng cách ức chế không cạnh tranh sự gắn của angiotensin II vào thụ thể angiotensin I. Tác động đối kháng này tạo điều kiện cho giãn mạch, làm tăng hoạt tính renin và angiotensin II trong huyết tương và làm giảm nồng độ aldosteron. Các dẫn chất sartan nói chung có tác dụng bảo vệ thận ở bệnh nhân đái tháo đường. Hydrochlorothiazid, một thuốc lợi tiểu thiazid, tác dụng vào cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận, làm tăng đào thải ion Natri và clo, tạo điều kiện thuận lợi cho việc bài niệu, giảm thể tích huyết tương, hạ huyết áp, kích thích hoạt tính của renin trong huyết tương, tăng tiết aldosteron, tăng bài tiết kali và nước.

tiểu, làm giảm kali máu và mất bicarbonat. Khi kết hợp với irbesartan, có thể do tác dụng phong bế trực renin-angiotensin-aldosteron, sẽ làm giảm nguy cơ hạ kali máu.

Naftidrofuryl 200mg (Naftidrofuryl): là chất giãn mạch, hay đúng hơn là chất chống co mạch ngoại biên, chủ yếu được chỉ định trong điều trị triệu chứng khấp khiễng cách hồi do viêm tắc động mạch chi dưới. Thuốc có tác dụng phong bế thụ thể 5HT<sub>2</sub> của serotonin, làm tăng khả năng biến dạng của hồng cầu, làm giảm độ nhớt của máu, làm giảm sự tổng hợp các cytokin, và có hoạt tính chống gốc tự do. Thuốc làm giảm cường độ và tần suất các cơn đau do gắng sức và làm tăng khoảng cách đi bộ được của bệnh nhân.

❖ **Plavia 75mg (clopidogrel):** chất chống ngưng kết tiểu cầu có tác dụng ức chế chọn lọc sự gắn adenosin diphosphat (ADP) vào thụ thể của tiểu cầu, do đó ức chế sự hoạt hóa phức hợp GP IIb/IIIa do ADP. Hoạt tính của clopidogrel có liên quan đến sự biến đổi không thuận nghịch của thụ thể ADP của tiểu cầu, làm cho hoạt động của tiểu cầu bị thay đổi suốt trong cuộc đời còn lại của nó (trung bình 7 đến 10 ngày). Clopidogrel được chỉ để dự phòng các biến cố tim mạch do huyết khối và xơ vữa động mạch như nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, tắc động mạch chi dưới.

❖ **Elisor 40mg (pravastatine):** hạ lipid máu, được dùng trong trường hợp tăng cholesterol thông qua khả năng ức chế enzym HMG-CoA reductase, là enzym cần thiết trong quá trình tổng hợp cholesterol. Điều này dẫn đến việc tăng số thụ thể của LDL ở bề mặt tế bào gan, làm tăng nắm bắt và giải hòa LDL-cholesterol trong máu. Thuốc còn ức chế sự phóng thích LDL vào máu thông qua ức chế sự tổng hợp VLDL-cholesterol ở gan, là tiền chất của LDL-cholesterol.

#### ❖ **Lopresor 100mg (metoprolol)**

Là một thuốc chẹn beta giao cảm được chỉ định trong tăng huyết áp, loạn nhịp tim, dự phòng đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim. Đặc tính của metoprolol là

Có hoạt tính chọn lọc với thụ thể beta-1

Có tác dụng chống loạn nhịp.

Không có tác dụng giống giao cảm nội tại.

Thuốc này không được dùng khi tắc động mạch chi dưới do hư tất cả các chất chẹn beta, thuốc có thể làm nặng thêm tình trạng của bệnh. Trong trường hợp này, nên dùng một thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim và có hoạt tính giao cảm nội tại, như acebutolol. Khi được dược sỹ cảnh báo điều này, bác sỹ F (người kê đơn), đã bảo vệ ý kiến của mình, với lý do đã dùng như vậy trong 3 năm và thấy mọi việc diễn ra bình thường, nhưng cam kết sẽ theo dõi chặt chẽ tiến triển lâm sàng của bệnh nhân.

❖ **Novorapid Flexpen 100 U/ml (insulin aspartat):** Tương tự như insulin, tác dụng nhanh, dạng bơm tiêm đóng sẵn. Tác dụng sẽ thể hiện trong vòng 10 đến 20 phút sau khi tiêm, đạt cực đại sau 1 đến 3 giờ, và kéo dài 3 đến 5 giờ. Dạng insulin này thường được dùng kèm với một chế phẩm insulin tác dụng chậm hoặc trung gian, tiêm một ngày một lần.

❖ **Novomix Flexpen 30 U/ml (insulin aspartat hòa tan insulin aspartat protamin kết tinh theo tỷ lệ 30/70):** Thuốc là dịch treo treo một chất tương tự insulin của người, có tác dụng nhanh, kết hợp với một chất tương tự insulin của người nhưng có tác dụng trung gian. Tác dụng suất hiện trong vòng 10 đến 20 phút sau khi tiêm, đạt cực đại sau từ 1 đến 4 giờ và duy trì tới 24 giờ.

#### **Các tác dụng không mong muốn**

Các tác dụng phụ thường gặp: dị ứng, rối loạn ở ngoài da, RL tiêu hóa – mệt mỏi, nhức đầu.

❖ **Amiodarone:** bệnh phổi kẽ (suất hiện ở khoảng 10% số bệnh nhân sử dụng). Có thể tiến triển thành xơ phổi và tử vong. Tăng nặng hoặc thiếu năng tuyến giáp, độc với gan (viêm gan, xơ gan), lắng đọng cặn ở giác mạc, tăng nhạy cảm với ánh sáng, nhiễm sắc tố da – loạn nhịp tim – nhịp tim chậm – xoắn đỉnh.

❖ **Trbesartan hydrochlorothiazid.** Irbesartan: hạ huyết áp thể đứng tăng kali máu (đặc biệt ở người đái tháo đường), nguy cơ suy thận, hạ natri máu, nhạy cảm với ánh sáng, hạ đường huyết, đau cơ xương.

Hydrochlorothiazid: Hạ kali máu, tăng đường huyết, tăng acid uric máu kèm cơn bệnh gút, nhạy cảm với ánh sáng, hạ huyết áp thể đứng.

- Naftidrofuryl: ảnh hưởng đến gan (hiếm gặp) – sỏi thận (oxalat calci)
- Clopidogrel: Xuất huyết, tụ máu, rối loạn huyết học, viêm gan.
- Pravastatin: Đau cơ xương (tiêu cơ vân), tăng transaminase.
- Metoprolol: Suy nhược, lạnh đầu chi, nhịp tim chậm, mất ngủ, ác mộng, bất lực. Hiếm gặp hơn: rối loạn về tim, suy tim, hạ huyết áp, co thắt phế quản, tụt đường huyết (cảnh báo cho bệnh nhân tiểu đường và tăng cường tự theo dõi đường huyết khi bắt đầu điều trị), làm tăng thêm hội chứng Raynaud, triệu chứng khớp khiếm cách hồi.

Các dấu hiệu báo trước hiện tượng tụt đường huyết có thể bị che lấp do metoprolol, đặc biệt là nhịp tim nhanh, hồi hộp và đổ mồ hôi. Trong trường hợp sốc phản vệ hay tụt huyết áp do thuốc hay do các nguyên nhân khác, phản ứng bù trừ của hệ tim mạch có thể bị giảm bởi các chất chẹn beta, đồng thời đáp ứng với adrenaline có thể bị rối loạn. Tốt nhất là không dùng chất chẹn beta ở bệnh nhân có cơ địa dị ứng. Trong thành phần của lopresor có chứa dầu thầu dầu nên cũng có nguy cơ tiêu chảy.

Insulin: Hạ đường huyết, tăng cân, loạn dưỡng mỡ chỗ tiêm.

#### **Các dấu hiệu cần báo cho bác sỹ điều trị**

- Bệnh phổi (do amiodaron): khó thở khi gắng sức đơn độc hoặc kết hợp với suy nhược toàn thân (mệt mỏi, gầy yếu, sốt nhẹ) thì phải chụp ngay X quang để theo dõi, thậm chí cần phải ngừng điều trị.
- Hạ đường huyết (insulin, metoprolol): xảy ra khi dùng liều insulin cao hơn nhu cầu. Biểu hiện cảm giác mệt mỏi, tái, mồ hôi, run, rối loạn thị giác. Hạ đường huyết nặng có thể mất tri giác, co giật, làm thương tổn tạm thời hoặc vĩnh viễn các chức năng của não, thậm chí có thể tử vong.
- Hạ huyết áp tư thế đứng (metoprolol, irbesartan, hydrochlorothiazid) chóng mặt, đặc biệt vào buổi sáng khi ngủ dậy, hay khi đứng dậy sau khi nằm, cảm giác yếu mệt, choáng váng, hồi hộp. Đôi khi cảm thấy khó chịu kèm theo ngất.
- Nặng thêm viêm tắc động mạch chi dưới (metoprolol): Thấy đau lúc nghỉ, đau khi ở tư thế nằm, làm cho bệnh nhân phải thông chân ngoài giường. Đó là biểu hiện của việc tắc động mạch chi dưới ở giai đoạn III. Sang giai đoạn IV có thể xuất hiện loét hoặc nguy cơ hoại thư.

- Tiêu cơ vân (Pravastatin): đau cơ, yếu cơ, chuột rút.

#### **Theo dõi trong quá trình điều trị**

- + Chiều cao, cân nặng, chỉ số khối lượng cơ thể, huyết áp (cho đái tháo đường và theo viêm tắc động mạch chi dưới).
- + Đường huyết hemoglobin glycat hóa (cho đái tháo đường).
- + Bilan lipid: cholesterol toàn phần, HDL, LDL, triglycerid trong máu (cho viêm tắc động mạch chi dưới).
- + Creatinin phosphokinase (CPK): kiểm tra khi có đau cơ (theo dõi pravastatine).
- + Enzym gan: các transaminase (tăng cholesterol máu)

- + Creatinin và tính độ thanh thải creatinin (cho tăng huyết áp và viêm tắc động mạch chi dưới).
- + Huyết học: làm công thức máu hàng năm theo dõi khi bắt đầu dùng clopidogrel trong 3 tháng vì nguy cơ mất bạch cầu hạt và ban xuất huyết do giảm tiểu cầu (cho viêm tắc động mạch chi dưới).
- + Điện tâm đồ: loạn nhịp tim.
- + Kali, natri, calci trong máu: ion đồ (cho theo dõi tăng huyết áp và viêm tắc động mạch chi dưới)
- + Protein niệu: tăng huyết áp, đái tháo đường.
- + TSH: theo dõi cho amiodaron
- + Siêu âm Doppler: tắc động mạch chi dưới.
- + Kiểm tra bàn chân: (đái tháo đường) 3 đến 4 tháng một lần.
- + Kiểm tra mắt (đái tháo đường) – hàng năm.

### **Tương tác thuốc**

+ Metoprolol – amiodaron nên tránh phối hợp này. Do đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Dẫn truyền nội tại trong tim sẽ cộng hưởng dưới tác dụng của 2 thuốc, gây nguy cơ rối loạn cơ bóp tim, dẫn truyền tim, tính tự động của tim, làm tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.

+ Hydrochlorothiazid – amiodaron: Các thiazid làm giảm kali máu, là yếu tố nguy cơ gây rối loạn nhịp thất, từ đó gây xoắn đỉnh: Việc kết hợp với amiodaron, thuốc có khả năng làm kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ, làm cho nguy cơ nói trên tăng thêm. Kết hợp 1 dẫn chất sartan và thuốc lợi tiểu làm giảm nguy cơ này.

+ Metoprolol cho bệnh nhân đái tháo đường: Các chất chẹn beta có thể che lấp những triệu chứng hạ đường huyết: run, nhịp tim nhanh. Cần tăng cường việc tự theo dõi đường huyết, nhất là trong giai đoạn mới bắt đầu điều trị. Ở người đái tháo đường, phải lưu ý sự có mặt của dầu thầu dầu, lactose trong amiodaron, Coaprovel, Naftidrofuryl, Plavix và Elisor. Tuy nhiên hàm lượng trong các chế phẩm này chưa vượt quá ngưỡng cho phép (5g).

### **Những thuốc tự điều trị cần lưu ý cho bệnh nhân**

- + Cây cỏ ban: Có tác dụng gây cảm ứng enzym, làm giảm tác dụng của amiodaron.
  - + Muối kali: irbesartan làm tăng kali máu, có thể làm tăng quá mức nồng độ kali trong máu.
- Các thuốc bao bọc niêm mạc dạ dày ruột: làm giảm hấp thu metoprolol qua đường tiêu hóa. Các thuốc này và các thuốc chẹn beta phải dùng cách nhau (ít nhất là 2 giờ).
- + Các thuốc nhuận tràng kích thích: nguy cơ hạ kali máu.
  - + Aspirin, thuốc chống viêm không steroid: nguy cơ xuất huyết. Aspirin dùng liều cao có tác dụng hạ đường huyết.

### **Thời gian dùng thuốc**

- + Amiodaron 200mg: uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn. Có thể điều trị cách quãng (nghi chủ nhật) do thuốc đào thải rất chậm.
- + Coaprovel 150mg/12,5mg: Một lần một ngày, dùng trong hay ngoài bữa ăn thường vào buổi sáng, với một lượng nước cần thiết.

+ Naftidrofuryl 200mg: uống hai lần trong ngày vào bữa ăn. Nếu uống không kèm nước lúc đi ngủ có thể gây viêm thực quản do đó luôn phải uống viên thuốc với một cốc nước to.

+ Plavix 75mg: Dùng vào giờ cố định (buổi trưa) trong hay ngoài bữa ăn.

+ Elisor 40mg: một lần một ngày, tốt nhất vào chiều tối, trong hay ngoài bữa ăn (với một ít nước).

+ Lopressor 100mg: uống 1 lần/ngày vào buổi sáng, với các thức ăn giàu lipid (metoprolol có tính thân lipid lớn nhất trong các chất chẹn beta).

+ Novorapid Flexpen 100 U/ml: Dùng insulin tác dụng nhanh với mục đích đưa đích cực đại của nồng độ insulin cần thiết để kiểm soát đường huyết sau bữa ăn. Dùng ngay trước hay sau bữa ăn. Ở đây thuốc được kê đơn dùng ngay sau bữa ăn buổi tối.

+ Novomix Flexpen 30U/ml: Cùng với lý do trên, tiêm ngay trước bữa ăn lót dạ buổi sáng.

### **Các lời khuyên kèm thêm**

+ Chống tăng cân: hoạt động thể lực đều đặn là cần thiết: xe đạp, bơi lội, đi bộ (với người bị viêm động mạch, đi bộ làm cho phát triển những mạch máu phụ và làm giảm nồng độ cholesterol). Chế độ ăn uống rất quan trọng: không cần kiêng, không bỏ bữa, nhưng hạn chế dùng chất béo động vật, ưu tiên dầu thực vật. Dùng thịt nạc, cá, tăng lượng rau xanh. Chú ý cung cấp đủ đạm và chất xơ. Ưu tiên các chất bột lâu hấp thu: thay gạo, khoai tây... bằng đậu. Hạn chế dùng trứng, phủ tạng động vật. Không dùng đồ uống có đường, bánh kẹo khi đói. Giảm muối trong khẩu phần.

+ Hạn chế uống rượu: một cốc vang một ngày là chấp nhận được, nhưng phải uống vào bữa ăn. Rượu làm tác dụng hạ đường huyết của insulin mạnh và kéo dài thêm. Hạn chế dùng cà phê và cam thảo (làm tăng huyết áp). Một ngày uống ít nhất 1,5 lít nước.

+ Cai thuốc lá: Phải thuyết phục ông T cai thuốc lá. Nicotin làm thiếu máu cục bộ ở động mạch. Ông T phải lựa chọn: hoặc là thuốc lá, hoặc là đôi chân. Cần có biện pháp giúp ông T cai thuốc.

+ Chăm sóc đôi chân: Thực hiện vệ sinh đôi chân thật tốt và phải theo dõi một cách cẩn thận. Cần tiêm vaccin phòng uốn ván.

+ Tự theo dõi bệnh đái tháo đường: Làm cho bệnh nhân đái tháo đường chủ động chịu trách nhiệm về bệnh của mình, và thay đổi cách ăn uống nếu cần thiết. Đối với bệnh nhân đái tháo đường mà tình trạng bệnh ổn định, thì đo đường huyết lúc đói và lúc no, mỗi xét nghiệm một lần một tuần lễ là đủ.