

Thuốc Trị Bệnh Tiểu Đường

Cường Trịnh, M.D.

Giang Nguyễn Trịnh, R.Ph., D.Ph.

Hiện nay có nhiều loại thuốc uống và insulin để điều trị bệnh tiểu đường. Bài viết này đề cập đến những thuốc đang lưu hành trên nước Mỹ.

Thuốc uống

1- Sulfonylureas.

* Chlorpropamide (Diabinese) 100mg, 250mg.

* Glipizide- 2.5 mg, 5mg, 10mg, ext. rel. tabs.

Glucotrol-XL: là thuốc glipizide có tác dụng lâu dài uống ngày một hay hai lần và làm giảm lượng đường một cách đều đặn.

* Glimepiride (Amaryl) 1mg, 2mg, 4mg: uống ngày một lần với bữa ăn chính. Tối đa 8mg/ngày.

Với 2 thuốc trên ta có thể dùng liều tương đối thấp, khoảng 5mg Glucotrol hoặc 4mg Amaryl.

Nhưng sau đó nếu liều thuốc cần phải tăng mà lượng đường không giảm được, là tới lúc ta phải dùng thuốc khác.

* Glyburide (Micronase, Diabeta) 1.25mg, 2.5mg, 5mg. Tối đa 20mg/ngày.

* Glyburide, micronized (Glynase Press tab) 1.5mg, 3mg, 6mg.

2- Biguanide

* Metformin (Glucophage, Gluphage XR, Riomet). Tác dụng của nó là làm cho gan giảm sản xuất đường và gia tăng sự hấp thu của các bắp thịt với Insulin (làm cho glucose được tồn trữ trong bắp thịt dưới hình thức glycogen).

Thuốc này có thể được dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với một thuốc loại sulfonylurea.

Tùy theo nhu cầu từng cá nhân, liều thuốc có thể từ 500 mg ngày một lần tới 1000mg ngày hai tới ba lần tùy theo liều.

Với liều tối đa metformin làm giảm lượng đường trong máu ngang với sulfonylureas. Vì

metformin tác dụng trên đường bằng một cơ chế khác với sulfonylureas, chúng có thể được dùng chung với nhau để làm giảm lượng đường một cách hữu hiệu hơn.

Metformin có một vài lợi điểm đáng kể. Nó không giảm lượng đường quá nhiều như đôi khi thuốc sulfonylurea có thể gây nên. Những bệnh nhân uống thuốc đó không lên cân và đôi khi lượng cholesterol và triglycerides trong máu họ giảm đi. Metformin cũng không làm tăng insulin trong máu vì theo một số chuyên-gia nhiều insulin có thể gia tăng nguy cơ bệnh tim.

Những phản ứng không mong muốn như buồn nôn, đau bụng, hoặc ỉa chảy có thể xảy ra, chúng thường nhẹ và sẽ giảm đi với thời gian. Uống thuốc trong khi ăn sẽ làm giảm thiểu những phản ứng trên.

Hiếm hoi hơn, đôi khi bệnh nhân có thể có chất acid lactic tích tụ trong máu. Ta có thể tránh phản ứng hiếm nghèo này bằng cách tránh không dùng thuốc đó nếu bị bệnh gan hạt creatinine trong máu trên 1.5 mg/dl và đàn bà nếu creatinine trên 1.4 mg/dl), nếu nghiện rượu hoặc mắc bệnh nặng nào khác.

Lactic acidosis có những đặc điểm như acid lactic trong máu cao hơn 5 mmol/L, pH máu giảm, có xáo trộn những chất ly giải (electrolytes) với anion gap tăng, cùng tỷ lệ lactate/pyruvate tăng.

Khi metformin dùng và nghi ngờ là nguyên nhân gây nên lactic acidosis thì hàm lượng metformin trong máu thường cao hơn > 5 mcg/mL.

Glucophage 500mg, 850mg, 1000mg tabs

Glucophage XR 500mg, 750 mg ext-rel. tabs.

Riomet. Metformin 500mg/5ml

3-Alpha-glucosidase Inhibitors

a-Acarbose (Precose) 25mg, 50mg, 100mg: tác dụng của nó là ngăn chặn điều-tổ thường biến đổi các chất carbohydrate (alpha-glucosidase) trong đồ ăn để chúng có thể được hấp thụ vào ruột non. Vì ngăn cản điều tổ đó, nó chặn không cho lượng đường trong máu tăng lên mau như thường xảy ra sau bữa ăn. Acarbose đặc biệt hữu dụng cho những bệnh nhân thường có lượng đường cao sau bữa ăn. Acarbose đã được dùng riêng rẽ hoặc chung với sulfonylureas, metformin và insulin.

Mặc dầu Acarbose chỉ được chấp nhận để điều trị bệnh tiểu đường loại 2, nó có được dùng trong bệnh tiểu đường loại 1 vì trong bệnh này đôi khi insulin không được hấp thụ đủ mau để ngăn chặn đường trong máu tăng sau bữa ăn và acarbose có thể ngăn chặn sự hấp thụ chất carbohydrate để cho insulin có tác dụng đúng lúc đường trong máu tăng lên.

Acarbose không mạnh bằng sulfonylureas và metformin. Sức làm giảm đường trong máu của nó chỉ bằng nửa của sulfonylurea và metformin thôi và như vậy nó sẽ không công hiệu nếu lượng đường trong máu quá cao.

Cũng như metformin, nó không làm giảm lượng đường quá mức và cũng không làm bệnh nhân lên cân. Nó hữu hiệu nhiều nhất trong giai đoạn đầu của bệnh và khi được phối hợp với các thuốc khác.

Trở ngại đáng kể nhất là những phản ứng phụ trên bộ tiêu hóa như có hơi, lình bình, và đau bụng. Chúng có thể được giảm thiểu nếu khởi sự bằng liều nhẹ và tăng dần dần.

Với thời gian những phản ứng đó sẽ giảm đi.

Thuốc cần phải được uống khi bắt đầu ăn với liều 25mg ngày một lần. Liều tối đa là 100 mg ngày ba lần. Nếu bệnh nhân dùng acarbose với insulin hoặc sulfonylurea mà bị lượng đường xuống thấp thì họ phải uống glucose thay vì đường dùng tại bàn ăn (table sugar) hoặc nước trái cây vì chất đường chính trong đường dùng tại bàn ăn và trong nước trái cây là sucrose và acarbose ngăn chặn sự hấp thụ của đường đó.

b-Mitglitol (Glyset) 25mg, 50mg, 100mg: alpha glucosidase inhibitor dùng phụ trợ thêm với tiết thực cho bệnh tiểu đường loại 2, dùng một mình hay chung với sulfonylurea.

4- Thuốc thuộc loại thiazolidinediones (TZD)

Loại thuốc này được coi làm gia tăng sự mẫn cảm của insulin (insulin sensitizers) bằng cách giảm sự lờn insulin thường được nhận thấy trong bệnh tiểu đường loại 2.

Trong các loại thuốc viên thuộc gia đình thiazolidinedione, một loại thuốc dùng để trị sự đề kháng hay lờn insulin (gia tăng sự hấp thụ đường vào bắp thịt và mô mỡ), thuốc troglitazone (Rezulin) đã được rút khỏi thị trường vào tháng 4 năm 2000 vì nó đã gây lên nhiều trường hợp suy gan đòi hỏi một số bệnh nhân phải ghép lá gan và một số bị tử vong. Hiện nay cơ Quan Quản Trị Thực phẩm và Dược Phẩm (FDA) đã cho phép 2 thứ thuốc đồng loại với troglitazone (Rezulin) là rosiglitazone (Avandia) và pioglitazone (Actos) được dùng trong việc điều trị bệnh tiểu đường loại 2 từ giữa năm 1999. Những thử nghiệm về gan (ALT và AST) phải được thực hiện trước khi cho bệnh nhân dùng thuốc cứ 2 tháng 1 lần trong năm đầu; hai thuốc này kỵ dùng trong bệnh suy tim thuộc loại III và IV (New York classification).

Avandia 4-8 mg mỗi ngày làm một hay 2 lần.

Actos 15-45 mg mỗi ngày.

Thuốc này có thể làm bệnh nhân lên cân và gây phù thũng.

Hai thuốc này nếu được dùng riêng rẽ sẽ làm giảm Hemoglobin A1c (HbA1c) khoảng 1%.

Rosiglitazone có thể được dùng chung với metformin nếu chức năng thận bình thường.

Pioglitazone có thể được phối hợp với metformin, sulfonylureas và insulin.

Thuốc thuộc loại TZD làm cho bệnh nhân mẫn cảm với insulin (insulin sensitizers), làm giảm lượng đường cao trong máu được nhận thấy trong hội chứng noãn sào đa u nang (Polycystic ovary syndrome/PCOS). Những thuốc này có thể làm cho người

đàn bà mắc hội chứng đó phục hồi rụng noãn (ovulation), vì vậy họ phải cần dùng thuốc ngừa thai nếu muốn tránh thụ thai.

5- Thuốc hỗn hợp

Hỗn hợp của sulfonylurea và biguanide

Glyburide và metformin: Glucovance 1.25mg/250mg; 2.5mg/500mg

Glipizide và metformin: Metaglip 2.5mg/250mg; 2.5mg/500mg; 5mg/500mg

Hỗn hợp của thiazolidinedione và biguanide

Avandamet là một hỗn hợp của rosiglitazone và metformin: Avandamet 1mg/500mg;

2mg/500mg; 4mg/500mg; 2mg/1000mg; 4mg/1000mg.

6- Meglitinides. Repaglinide (Prandin) 0.5mg, 1mg, 2mg

Repaglinide làm tăng sự phân tiết insulin một cách mau chóng và tác dụng của nó cũng rất ngắn. Sau khi bệnh nhân uống thuốc, insulin lên cao độ (peak) sau 1 giờ và trở lại như lúc đầu sau 4 giờ, sự thay đổi giống như hoạt tính bình thường của insulin.

Thuốc được uống với đồ ăn và liều có thể được sửa đổi để thích hợp với bữa ăn nhiều hay ít hoặc bỏ nếu bệnh nhân không ăn (từ 0.5mg, 1mg hay 2mg). Trong phòng thí nghiệm (in vitro) repaglinide làm insulin tiết ra khỏi các tế bào beta để đáp ứng lại sự kích thích do lượng đường trong máu. Trong những thử nghiệm lâm sàng, repaglinide làm giảm HbA1c tới 2.1% sau 24 tuần. Một nghiên cứu kéo dài 52 tuần cho thấy repaglinide công hiệu hơn glipizide khi làm giảm HbA1c.

7- Insulin secretagogues. Nateglinide (Starlix) 60mg, 120mg có tác dụng tương tự như repaglinide.

Phản ứng thông thường nhất của loại thuốc làm phân tiết insulin (insulin secretagogues) này là làm lượng đường xuống quá thấp (hypoglycemia), nhưng so sánh với repaglinide, nateglinide ít làm lượng đường xuống quá thấp vì nó kích thích sự phân tiết insulin ít hơn repaglinide.

Thuốc nateglinide một chuyển hóa chất của amino acid D-phenylalanine, do hãng Novartis bào chế đã được FDA cho phép lưu hành từ tháng 2-2001.

Uống thuốc trước bữa ăn, nateglinide sẽ làm giảm sự tăng lượng đường sau khi ăn. Liều từ 60mg đến 120mg ngày ba lần, uống 30 phút trước khi ăn. Phản ứng phụ thông thường nhất là lượng đường xuống quá thấp (chỉ có 0.3% bệnh nhân ngưng uống thuốc vì lý do này). Thuốc có thể được uống riêng rẽ (monotherapy) hoặc chung với metformin.

Thuốc chích Insulin

Trên thị trường hiện nay có rất nhiều loại Insulin từ thuốc có tác dụng rất nhanh, nhanh trung bình và tác dụng chậm như NovoLog, NovoLog Mix 70/30, Humalog, Humalog Mix 75/25, Humulin R, Iletin II Regular, Novolin R, Humulin 70/30, Humulin 50/50, Novolin 70/30, Humulin N, Iletin II NPH, Novolin N, Humulin L, Iletin II Lente, Humulin U, Lantus.

Insulin Lispro (Humalog) có tác dụng rất mau (very fast acting insulin analog - Humalog), được dùng để chữa trị cả hai loại bệnh tiểu đường 1 và 2.

Lispro bắt đầu có tác dụng năm phút sau khi được chích và lượng lên cao điểm sau một giờ. Insulin thường (Regular insulin) là insulin có tác dụng mau trước đây, thường có tác dụng từ 30 tới 60 phút và lên tới cao điểm từ 2 tới 4 giờ. Như vậy là chậm hơn sự hấp thụ đồ ăn, ngay cả khi insulin được chích 30 phút trước khi ăn. Insulin Lispro có thể được dùng ngay khi bắt đầu ăn, làm giảm nguy cơ bị phản ứng insulin nếu người bệnh đã chích insulin rồi mà bữa ăn bị chậm trễ.

Insulin Lispro có ích lợi nhiều đối với bệnh nhân bị bệnh tiểu đường loại 1 thường dùng insulin có tác dụng ngắn trước bữa ăn phối hợp với insulin có tác dụng lâu dài hơn mỗi ngày một hoặc hai lần. Những bệnh nhân hay đo lượng đường và căn cứ vào đó để tính liều insulin có thể dùng Insulin Lispro để giúp họ bắt chước sự tiết insulin từ tụy tạng như những người không bị tiểu đường.

Insulin Aspart (Novolog) là một insulin có tác dụng mau chóng. Vì có tác dụng rất mau chóng nên nó thường được dùng với một loại insulin có tác dụng chậm.

Insulin Lispro Protamine/Insulin Lispro (Humalog 75/25) là một hình thức phối hợp do Eli Lilly sản xuất có thể được dùng giống như **Humalog 70/30**.

Insulin Glargine (Lantus) là một insulin mới hơn có thể phối hợp với insulin có tác dụng mau chóng (Lispro hay Aspart). Insulin glargine có một pH acít, làm cho sự hấp thụ qua da chậm và có thể được chích ngày một lần. Vì có pH acít, nó không thể pha lẫn được với insulin loại khác trong một ống chích.

Mặc dầu là một insulin có tác dụng chậm nhưng Insulin glargine là một sản phẩm lỏng và trong (clear) chứ không đục như những insulin có tác dụng chậm khác (Ultralente và Lente).

Inhaled Insulin là một loại insulin có tác dụng mau được hít vào mũi, một loại thuốc đã được nói đến từ năm 2001, nhưng cho đến March 2005, thuốc vẫn chưa thông qua được FDA. Hãng Pfizer của Mỹ và Sanofi-Aventis của Pháp vẫn chưa có đủ dữ kiện tài liệu tường trình chứng minh cho FDA rằng thuốc inhaled insulin Exubera nếu trị liệu lâu dài không có tác dụng có hại hay làm suy giảm chức năng phổi (lung function)

Điều-trị phối hợp

Phối hợp các thuốc uống

Mỗi loại thuốc có tác dụng một cách khác nên nếu dùng chung, chúng sẽ có tác dụng mạnh hơn.

Sulfonylureas, acarbose và metformin đã được dùng phối hợp bằng nhiều cách và chúng công hiệu hơn nếu được dùng chung hơn là dùng riêng rẽ. Metformin sẽ công hiệu nếu được thêm vào sulfonylurea hơn là nếu được dùng thay nó.

Một lý do khác để dùng hai thuốc chung là để giảm thiểu những phản ứng phụ.

Ví dụ như nếu dùng acarbose chung với sulfonylurea sẽ không làm bệnh nhân lên cân.

Phối hợp thuốc uống với insulin

Khi thuốc uống đã hết công hiệu là đến lúc phải dùng insulin. Bác sĩ có thể cho ngưng thuốc viên và khởi sự cho chích insulin ngày 2 lần, một lần trước khi điếm tâm và một lần trước bữa ăn tối.

Một cách khác là phối hợp thuốc uống với một liều insulin. Thuốc viên được tiếp tục, thường là với liều thấp hơn và insulin được chích vào trước bữa ăn chiều hoặc trước khi đi ngủ. Liều insulin được tăng lên cho tới khi lượng đường buổi sáng trước khi điếm tâm đạt tới mức tiêu chuẩn (dưới 120 tới 140 mg/dl).

Phương pháp này có thể công hiệu trong nhiều năm. Nhưng nếu lượng đường vào buổi sáng được kiểm soát nhưng lượng đường vào buổi trưa tăng lên thì đã tới lúc phải dùng hai liều insulin mỗi ngày.

Cường Trịnh, M.D.

Giang Nguyễn Trịnh, R.Ph., D.Ph.

22 March 2005