

**Tim mạch:** suy tim, loạn nhịp tim, ngất, nhịp tim chậm, thiếu máu ngoại vi, tụ máu, huyết khối.

**Hô hấp:** phù phổi, co thắt phế quản, tràn dịch màng phổi, viêm màng phổi.

**Tiêu hóa:** thủng tiêu hóa, hẹp ruột, viêm túi thừa, viêm tụy, viêm miệng, viêm gan, tổn thương tế bào gan, viêm túi mật.

**Da và mô mềm:** bã nhờn, hồng ban, tăng sừng, sắc tố da bất thường.

**Thận:** viêm bể thận.

**Hệ sinh sản:** viêm âm đạo.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Các phản ứng tiêm truyền mức độ vừa và nhẹ có thể giảm bằng cách giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền. Có thể truyền lại với tốc độ chậm hơn và/hoặc sử dụng các thuốc kháng histamin, paracetamol và/hoặc corticoid. Nếu bệnh nhân vẫn không dung nạp phải ngừng dùng infiximab.

Nếu xuất hiện các phản ứng tiêm truyền mức độ nặng, phải dừng ngay thuốc và điều trị các triệu chứng. Không tiếp tục điều trị bằng infiximab.

Bệnh nhân mắc mới nhiễm trùng trong thời gian dùng thuốc phải được giám sát chặt chẽ. Ngừng dùng infiximab nếu bệnh nhân xuất hiện các nhiễm trùng nặng hoặc nhiễm trùng máu và phải được dùng thuốc kháng sinh hoặc kháng nấm phù hợp.

Ở bệnh nhân viêm gan B tái hoạt động, dùng infiximab và điều trị bằng thuốc kháng virus và các thuốc điều trị triệu chứng.

Dùng infiximab ở bệnh nhân vàng da và/hoặc tăng ALT hơn 5 lần giới hạn bình thường trên, hoặc tác dụng phụ nghiêm trọng trên thần kinh, xuất hiện các dấu hiệu nặng hơn của bệnh suy tim hoặc xuất hiện mới bệnh suy tim.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Infiximab được dùng theo đường truyền tĩnh mạch.

Chuẩn bị thuốc trong điều kiện vô khuẩn. Hoàn nguyên lọ 100 mg bằng 10 ml nước cất pha tiêm. Khi bơm xy lanh nước cất vào lọ thuốc, hướng tia nước lên thành lọ. Xoay nhẹ lọ thuốc để hòa tan, không lắc mạnh. Lọ thuốc hoàn nguyên có thể có bọt, để yên lọ trong 5 phút. Pha dung dịch hoàn nguyên thuốc vào dung dịch truyền natri clorid 0,9% đảm bảo nồng độ infiximab không vượt quá 4 mg/ml, nên trong khoảng 0,4 - 4 mg/ml. Trộn đều thuốc nhẹ nhàng.

Dung dịch truyền sau khi pha xong nên được dùng ngay (tối đa để ở 25 °C trong vòng 3 giờ cho tới khi truyền).

Thuốc nên được truyền trong thời gian ít nhất là 2 giờ. Bệnh nhân cần được giám sát ít nhất 1 đến 2 giờ sau khi truyền. Có thể dùng các thuốc trước khi truyền như kháng histamin, paracetamol hoặc corticoid tùy theo nguy cơ xuất hiện phản ứng tiêm truyền của bệnh nhân.

Trước khi sử dụng thuốc này bệnh nhân phải được kiểm tra chắc chắn không nhiễm lao hoặc các nhiễm trùng đang trong thời gian ủ bệnh.

**Liều lượng**

**Điều trị viêm khớp dạng thấp**

Liều khởi đầu là 3 mg/kg ở các thời điểm khi bắt đầu điều trị, sau 2 tuần và sau 6 tuần so với thời điểm bắt đầu.

Liều duy trì là 3 mg/kg mỗi 8 tuần.

Hiệu quả thường đạt được sau 12 tuần từ khi bắt đầu điều trị. Nếu sau khoảng thời gian này bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ hoặc giảm đáp ứng, cân nhắc tăng dần liều, mỗi lần tăng 1,5 mg/kg cho tới tối đa 7,5 mg/kg mỗi 8 tuần (liều này ở Mỹ cho phép tăng đến 10 mg/kg); hoặc có thể giảm khoảng cách dùng thuốc từ mỗi 8 tuần tới ngưỡng mỗi 4 tuần.

Với các chỉ định khác

Liều khởi đầu là 5 mg/kg ở các thời điểm khi bắt đầu điều trị, sau

2 tuần và sau 6 tuần so với thời điểm bắt đầu điều trị.

Liều duy trì là 5 mg/kg mỗi 8 tuần, riêng với chỉ định viêm cột sống dính khớp liều duy trì là 5 mg/kg mỗi 6 tuần.

Cần nhắc lại việc dùng thuốc: Sau một khoảng thời gian dùng thuốc, bệnh nhân không đáp ứng thì cân nhắc dừng thuốc. Khoảng thời gian này cho mỗi chỉ định của các bệnh như sau:

Bệnh	Thời gian	Bệnh	Thời gian
Bệnh Crohn ở người lớn	6 tuần (sau 2 lần dùng thuốc)	Viêm loét đại tràng người lớn	14 tuần
Bệnh Crohn ở trẻ em	10 tuần	Viêm loét đại tràng trẻ em	8 tuần
Viêm cột sống dính khớp	6 tuần (sau 2 lần dùng thuốc)	Vảy nến	14 tuần

Trong trường hợp điều trị duy trì bị ngắt quãng và bệnh nhân cần điều trị lại, chỉ cần bắt đầu lại bằng điều trị duy trì.

Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều.

Người suy gan, suy thận: Chưa đủ dữ liệu về liều trên đối tượng này.

**Tương tác thuốc**

Chưa có các nghiên cứu về tương tác thuốc. Trong một số nghiên cứu có sử dụng infiximab cùng methotrexat và một số thuốc điều hòa miễn dịch khác, kháng thể chống lại infiximab giảm xuống và tăng nồng độ infiximab trong huyết tương. Tuy nhiên kết quả này không chắc chắn do hạn chế về phương pháp định lượng infiximab và kháng thể của thuốc.

Khuyến cáo không dùng infiximab cùng với các hoạt chất sinh học khác để điều trị cùng một bệnh.

Không tiêm vắc xin sống khi đang dùng infiximab.

Không dùng kèm infiximab với các thuốc điều trị nhiễm khuẩn.

**Tương kỵ**

Chưa có nghiên cứu về tương hợp tương kỵ của thuốc, do vậy không dùng chung với thuốc khác.

**Quá liều và xử trí**

Chưa ghi nhận trường hợp nào dùng quá liều. Dùng liều đơn tới 20 mg/kg không thấy độc tính.

Cập nhật lần cuối: 2019.

**INSULIN**

**Tên chung quốc tế:** Insulin

**Mã ATC:** A10AB01 (người); A10AB02 (bò); A10AB03 (lợn); A10AB04 (lispro); A10AB05 (aspart); A10AB06 (glulisin); A10AB30 (kết hợp); A10AC01 (người); A10AC02 (bò); A10AC03 (lợn); A10AC04 (lispro); A10AC30 (kết hợp); A10AD01 (người); A10AD02 (bò); A10AD03 (lợn); A10AD04 (lispro); A10AD05 (aspart); A10AD06 (glulisin); A10AD30 (kết hợp); A10AE01 (người); A10AE02 (bò); A10AE03 (lợn); A10AE04 (glargin); A10AE05 (detemir); A10AE06 (degludec); A10AE30 (kết hợp); A10AE54 (glargin và lixisenatid); A10AE56 (degludec và liraglutid); A10AF01 (người).

**Loại thuốc:** Hormon làm hạ glucose huyết, hormon chống đái tháo đường, insulin.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Đơn vị: Hiệu lực của insulin được chuẩn hóa theo khả năng làm giảm nồng độ glucose huyết của thỏ khôe mạnh lúc đói như khi so sánh với chuẩn insulin đối chiếu USP. Hiệu lực được biểu hiện bằng đơn vị USP/ml.

Một đơn vị insulin bò chứa 0,03891 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).

Một đơn vị insulin lợn chứa 0,03846 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).

Một đơn vị insulin người chứa 0,03846 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).

Các tá dược có trong các thành phẩm bán trên thị trường hiện nay có thể có một số tác dụng lâm sàng quan trọng đối với một số người, trước khi dùng, cần tham khảo kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Có thể phân loại insulin theo nhiều cách khác nhau (dựa trên nguồn gốc, thời gian tác dụng hoặc dựa trên thành phần). Dựa trên thời gian tác dụng, có các loại insulin như sau:

#### **Thuốc tác dụng nhanh**

**Insulin aspart:** Thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA và *Saccharomyces cerevisiae* biến đổi gen. Bắt đầu tác dụng trong 0,17 - 0,33 giờ.

Dung dịch để tiêm dưới da: 100 đv/ml; ống chứa 300 đv. 1 ml dung dịch chứa 100 đv insulin aspart, tương đương 3,5 mg.

Tá dược: Glycerol, phenol, metacresol, kẽm clorid, dinatri phosphat dihydrat, natri clorid, acid hydrocloric (để điều chỉnh pH), natri hydroxyd (để điều chỉnh pH), nước vđ (vừa đủ) để pha tiêm.

**Insulin aspart kết hợp:** Thời gian tác dụng 0,17 - 0,33 giờ.

Dung dịch để tiêm dưới da: 100 đv/ml; ống chứa 300 đv. Hỗn hợp chứa 30 đv insulin aspart, 70 đv insulin aspart protamin. 1 ml dung dịch chứa 100 đv insulin aspart.

**Insulin glulisin:** Dung dịch để tiêm dưới da (nước, trong, không màu) điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *E. Coli*. Thời gian tác dụng 0,41 giờ. Lọ 1 000 đv; ống 300 đv.

1 ml chứa 100 đv tương đương với 3,49 mg.

Tá dược: Metacresol, natri clorid, trometamol, polysorbat 20, acid hydrocloric đậm đặc, natri hydroxyd, nước vđ để pha tiêm.

**Insulin lispro:** Là dạng đồng phân có cấu trúc tương tự với insulin người, trừ 2 vị trí acid amin trên chuỗi B. Thời gian tác dụng 0,25 - 0,5 giờ. Dung dịch tiêm: 100 đv/ml, lọ 10 ml kèm theo 1 bơm tiêm thích hợp có chia độ tới 100 đv. Ống 3 ml để dùng với một bút tiêm.

Tá dược: Metacresol (3,15 mg/ml), glycerol, dinatri phosphat heptahydrat, kẽm oxyd, nước vđ để pha tiêm; acid hydrocloric và natri hydroxyd để điều chỉnh pH tới 7,0; 7,8.

**Thuốc tác dụng ngắn:** Bắt đầu tác dụng trong 0,5 - 1 giờ.

**Insulin human (regular)** (insulin người, thông thường) không chiết xuất từ tụy người mà sinh tổng hợp bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên các chủng *E. coli* hoặc *Saccharomyces cerevisiae* đã biến đổi gen. Insulin người có cấu trúc giống hệt insulin nội sinh tiết từ các tế bào beta của tuyến tụy. Mỗi mg insulin người có hiệu lực sinh học không dưới 27,5 đơn vị USP insulin người tính trên dạng khan. Dung dịch tiêm insulin người, loại thường (R) chứa 100 đv/ml, trong và không có màu. Mỗi 100 đv USP insulin người, loại thường (R) chứa 10 - 40 microgam kẽm. Biệt dược Novolin R chứa khoảng 7 microgam kẽm clorid/ml. Humulin R cũng chứa 1,4 - 1,8% glycerin, 0,225 - 0,275% cresol và có pH 7 - 7,8. Novolin R chứa 16 mg glycerol/ml và 3 mg metacresol/ml và có pH 7,4; 100 đv/ml. Lọ 10 ml hoặc ống 3 ml.

**Thuốc tác dụng trung gian:** Bắt đầu tác dụng từ 1 - 2 giờ.

**Isophan insulin người** là một hỗn dịch vô khuẩn của tinh thể insulin kẽm và protamin sulfat trong nước để tiêm. Mỗi 100 đv USP isophan insulin người sinh tổng hợp (Humulin N) chứa 10 - 40 mg kẽm và 0,15 - 0,25% dibasic natri phosphat. Ngoài ra còn chứa 1,4 - 1,8% glycerin, 0,15 - 0,175% cresol, 0,05 - 0,07% phenol, pH 7,1 - 7,4.

Hỗn dịch để tiêm 100 đv/ml.

**Thuốc tác dụng chậm, kéo dài:** Bắt đầu tác dụng 1 - 2 giờ và kéo dài đến 24 giờ.

**Insulin glargin:** Insulin glargin là một thuốc sinh tổng hợp tương tự

insulin người có tác dụng kéo dài, được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *E. coli* biến đổi gen và có cấu trúc khác với insulin người ở chỗ asparagin thay thế cho glycine ở vị trí 21 của chuỗi A và thêm 2 nhóm arginin vào điểm cuối C của chuỗi B.

Dung dịch chỉ để tiêm dưới da: 100 đv/ml; Lọ 10 ml và ống 3 ml.

1 ml dung dịch chứa 100 đv tương đương 3,64 mg hoạt chất.

**Insulin detemir** (nguồn gốc DNA) là một thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *Saccharomyces cerevisiae* biến đổi gen. Insulin detemir khác về cấu trúc với insulin người ở chỗ mất threonin ở vị trí 30 trên chuỗi B và acyl hóa lysin ở vị trí 29 trên chuỗi B với acid myristic, một acid béo 14 C. Ống đựng hoặc bút tiêm chứa 300 đv.

1 ml dung dịch chứa 100 đv insulin detemir tương đương 14,2 mg. **Insulin degludec** (nguồn gốc DNA) là một thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *Saccharomyces cerevisiae* biến đổi gen. Insulin degludec khác về cấu trúc với insulin người ở chỗ mất threonin ở vị trí 30 trên chuỗi B và acyl hóa lysin ở vị trí 29 trên chuỗi B với acid hexadecanoic thông qua gamma-L-glutamyl. Trong dịch chứa phenol và kẽm, insulin ở dạng dihexamer nhưng khi tiêm dưới da, chúng kết hợp thành những chuỗi multihexamer rất lớn gồm hàng ngàn dihexamer. Các chuỗi này phân tán rất chậm ở mô dưới da và các phân tử insulin monomer được phóng thích vào máu với nồng độ ổn định. Bút tiêm chứa 300 đv. 1 ml dung dịch chứa 100 đv insulin degludec tương đương 3,66 mg.

#### **Được lực học**

Insulin ngoại sinh thường có tất cả các tác dụng dược lý của insulin nội sinh. Insulin kích thích chuyển hóa carbohydrat ở mô cơ - xương, tim và mỡ bằng cách tạo thuận lợi cho quá trình vận chuyển glucose vào trong tế bào. Mô thần kinh, hồng cầu và các tế bào ở ruột, gan và ống thận không cần insulin để vận chuyển glucose. Ở gan, insulin tạo thuận lợi cho phosphoryl hóa glucose thành glucose-6-phosphat, chất này được chuyển thành glycogen hoặc chuyển hóa tiếp.

Insulin cũng tác dụng trực tiếp đến chuyển hóa mỡ và protein. Hormon này kích thích tạo mỡ và ức chế tiêu mỡ và giải phóng acid béo tự do từ các tế bào mỡ. Insulin cũng kích thích tổng hợp protein. Cho insulin với liều thích hợp cho người đái tháo đường typ 1 (phụ thuộc insulin) phục hồi nhất thời khả năng chuyển hóa carbohydrat, mỡ và protein. Khi dùng insulin với liều thích hợp cho người đái tháo đường, nồng độ glucose trong máu được duy trì cân bằng, nước tiểu không có glucose và chất ceton, ngăn chặn được nhiễm toan đái tháo đường, hôn mê. Tác dụng của insulin bị đối kháng bởi somatropin (hormon tăng trưởng), epinephrin, glucagon, hormon vỏ tuyến thượng thận, tuyến giáp và estrogen. Insulin kích thích kali và magesi chuyển vào trong tế bào, do đó tạm thời làm giảm nồng độ tăng cao của các ion đó.

#### **Được động học**

**Hấp thu:** Insulin do bản chất là một protein nên bị phá hủy ở đường tiêu hóa và thường phải tiêm. Tuy vậy, insulin thường (regular) cũng đã được đưa qua đường hít, qua đường mũi, hoặc trong da ở một số người bệnh. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đường dùng (tiêm bắp hấp thu nhanh hơn tiêm dưới da), vị trí tiêm, thể tích và nồng độ thuốc và loại thuốc insulin. Hấp thu có thể bị chậm và/hoặc giảm do có kháng thể gắn vào insulin, kháng thể này phát triển ở tất cả người bệnh sau 2 - 3 tuần điều trị insulin. Các insulin có trên thị trường khác nhau chủ yếu ở thời gian bắt đầu tác dụng, tác dụng tối đa và thời gian tác dụng sau khi tiêm dưới da.

Thời gian bắt đầu tác dụng, tác dụng tối đa, và tác dụng kéo dài ghi trên bảng sau chỉ có giá trị gần đúng; các trị số đó biến đổi nhiều giữa người bệnh và trên cùng người bệnh tùy theo vị trí

tiêm, kỹ thuật tiêm, cung cấp máu đến mô, thân nhiệt, có kháng thể insulin hay không, chế độ tập luyện, tá dược trong thuốc và/hoặc khác nhau về đáp ứng giữa các người bệnh và trên cùng một người bệnh.

Tác dụng	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Tác dụng tối đa (giờ)	Tác dụng kéo dài (giờ)
<i>Nhanh</i>			
Insulin aspart tiêm	0,17 - 0,33	1 - 3	3 - 5
Insulin glulisin tiêm	0,41	0,75 - 8	4 - 5,3
Insulin lispro tiêm	0,25 - 0,5	0,5 - 2,5	3 - 6,5
<i>Ngắn</i>			
Insulin người tiêm	0,5 - 1	1 - 5	6 - 10
<i>Trung gian</i>			
Insulin người isophan (NPH) tiêm	1 - 2	6 - 14	16 - 24+
<i>Kéo dài</i>			
Insulin glargin tiêm	1,1	2 - 20	24
Insulin detemir tiêm	1,1 - 2	3,2 - 9,3	5,7 - 24
Insulin degludec tiêm	0,5 - 1,5	Không đỉnh	42

Phối hợp insulin:

Phối hợp	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Tác dụng tối đa (giờ)	Tác dụng kéo dài (giờ)
Insulin người isophan (NPH) 70 đv/ml và insulin người 30 đv/ml (Novolin 70/30, Humulin 70/30)	0,5	1,5 - 12	24
Insulin người isophan (NPH) 50 đv/ml và insulin người 50 đv/ml	0,5 - 1	1,5 - 4,5	7,5 - 24
Insulin lispro protamin 75 đv/ml và insulin lispro 25 đv/ml (Humalog 75/25) hoặc insulin lispro protamin 50 đv/ml với insulin lispro 50 đv/ml (Humalog 50/50)	Thời gian bắt đầu tác dụng giống như khi dùng insulin lispro duy nhất: 0,25 - 0,5 giờ	2	> 22
Insulin spart rotamin 70 đv/ml và insulin aspart 30 đv/ml (NovoMix 30)	0,2 - 0,3	1 - 4	24
Insulin degludec 70 đv/ml và insulin aspart 30 đv/ml (Ryzodeg)	0,23	1,2	> 24

Khi cho phối hợp cố định với insulin aspart protamin, hấp thu nhanh của thành phần insulin aspart được duy trì và hấp thu của thành phần insulin aspart protamin được kéo dài. Sự phối trộn insulin degludec và insulin aspart theo tỷ lệ 70 : 30 là một công thức phối hợp pha trộn sẵn 2 loại insulin hòa tan với mục tiêu có thể duy trì các đặc điểm dược động học/dược lực học của từng thành phần insulin một cách độc lập.

**Phân bố:** Insulin phân bố nhanh vào khắp dịch ngoại bào. Chưa biết insulin aspart có vào sữa mẹ không. Insulin aspart gắn rất ít vào protein huyết tương (0 - 9%).

**Thời trừ:** Ở người khỏe mạnh, nửa đời thải trừ khoảng vài phút; tuy vậy, có thể kéo dài ở người đái tháo đường, có thể là do hormon gắn vào kháng thể, và ở người suy thận, có thể do giáng hóa thay đổi/thanh thải giảm. Sau khi tiêm dưới da, nửa đời insulin aspart trung bình 81 phút. Nửa đời của insulin aspart trong phối hợp cố định với insulin aspart protamin khoảng 8 - 9 giờ. Độ thanh thải

của insulin aspart giảm khoảng 28% ở người béo phì bị đái tháo đường typ 1 so với người gầy hơn.

Insulin chuyển hóa nhanh chủ yếu ở gan do enzym glutathion insulin transhydrogenase và ở một mức độ ít hơn ở thận và mô cơ. Ở thận, insulin được lọc qua cầu thận và hầu như được tái hấp thu hoàn toàn (98%) ở ống thận gần. Khoảng 40% insulin tái hấp thu đó trở lại máu tĩnh mạch, còn 60% được chuyển hóa ở tế bào lót ống lượn gần. Ở người bình thường, chỉ một lượng nhỏ (< 2%) liều insulin được bài tiết không biến đổi qua nước tiểu.

Trong một nghiên cứu về dược động học trên một số ít người bệnh truyền tĩnh mạch (1,5 mili đv/kg/phút trong 120 phút) insulin aspart hoặc insulin người, độ thanh thải trung bình tương tự đối với 2 typ insulin (1,22 - 1,24 lít/giờ/kg).

#### Chỉ định

Đái tháo đường typ 1, nhiễm toan ceton do đái tháo đường, tăng glucose huyết.

Đái tháo đường typ 2 khi giảm cân, điều chỉnh chế độ ăn và/hoặc uống thuốc chống đái tháo đường không duy trì được nồng độ glucose thỏa đáng trong máu lúc đói cũng như lúc no.

Đái tháo đường typ 2 ổn định nhưng phải đại phẫu, mắc các bệnh cấp tính như sốt, chấn thương nặng, nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, rối loạn chức năng thận hoặc gan, hoặc các bệnh phổi hợp như hoại thư, bệnh Raynaud.

Phụ nữ đái tháo đường mang thai hoặc phụ nữ mang thai mới phát hiện đái tháo đường.

Đái tháo đường ở lần điều trị khởi đầu nếu mức HbA<sub>1c</sub> > 9,0% và glucose huyết lúc đói > 15,0 mmol/lít.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc. Hạ glucose huyết.

#### Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng insulin vì dễ gây hạ glucose huyết. Nguy cơ hạ glucose huyết tăng ở người đái tháo đường typ 1, bệnh thần kinh thực vật hoặc ăn uống thất thường nhất là sau bữa tiệc hoặc đang dùng liệu pháp tăng cường insulin hoặc luyện tập mà không điều chỉnh liều insulin. Hạ glucose huyết cũng có thể xảy ra do hấp thu insulin nhanh (như nhiệt độ ở da tăng lên do tắm nắng hoặc tắm nước nóng). Hạ glucose huyết cũng có thể xảy ra do tăng nhạy cảm với insulin kèm với suy vô tuyến thượng thận thứ phát. Triệu chứng hạ glucose huyết ở người cao tuổi giống như tai biến mạch não. Do đó phải thường xuyên giải thích các biểu hiện hạ glucose huyết cho người bệnh và phải thường xuyên kiểm tra glucose huyết. Một số trường hợp như đái tháo đường lâu ngày, một liệu pháp insulin tăng cường, hoặc điều trị thuốc như khi dùng thuốc chẹn beta, có thể làm các triệu chứng báo hiệu hạ glucose huyết thay đổi hoặc lu mờ.

Phải thận trọng khi chuyển dùng các loại insulin khác (nhanh, isophan, kẽm, v.v.), nhãn mác (nhà sản xuất), loại (động vật, người, thuốc tương tự insulin người), phương pháp sản xuất (tái tổ hợp DNA hoặc nguồn gốc động vật). Có thể cần thiết phải thay đổi liều. Cần chú ý đến phản ứng tăng glucose huyết sau hạ glucose huyết. Cần phân biệt hiệu ứng Somogyi và "hiện tượng bình minh" cùng có biểu hiện tăng glucose huyết sáng sớm bằng cách giám sát glucose huyết lúc 3 giờ sáng. Nếu glucose huyết luôn luôn thấp, nên nghĩ đến hiệu ứng Somogyi: giảm dần liều insulin tác dụng trung gian tối hoặc ăn thêm bữa tối kèm theo giám sát glucose huyết. Hiện tượng bình minh phản ánh thiếu insulin và điều trị bằng tăng liều insulin trung gian buổi tối và/hoặc cho insulin muộn hơn (như lúc đi ngủ, không cho vào bữa chiều).

Nhu cầu insulin có thể giảm khi suy thận, suy gan (do giảm khả năng tân tạo glucose và giảm đào thải insulin). Tuy vậy, ở người suy gan mạn tính, tăng kháng insulin có thể dẫn đến tăng nhu

cần insulin.

Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều khi người bệnh tăng hoạt động thể lực hoặc thay đổi chế độ ăn. Tập luyện thể lực ngay sau bữa ăn tăng nguy cơ hạ glucose huyết.

#### Thời kỳ mang thai

Nhu cầu insulin thường tăng lên, đôi khi có thể tăng rất cao, ở bệnh nhân đái tháo đường có thai. Ngoài ra, trong thời kỳ mang thai có thể xuất hiện tình trạng đái tháo đường tạm thời ở những bệnh nhân không bị đái tháo đường trước đó (đái tháo đường thai nghén). Sự tăng nhu cầu insulin thường bắt đầu trong 3 tháng giữa của thai kỳ. Ở những phụ nữ mang thai nguy cơ cao, có thể cần nhập viện để đảm bảo việc điều trị bằng insulin được tối ưu nhất. Trong khi có thai, ngưỡng glucose của thận có thể giảm, cần đo glucose huyết để theo dõi điều trị. Ở phụ nữ mang thai dùng insulin, cần tự kiểm tra glucose huyết ít nhất 3 lần/ngày. Việc tự theo dõi glucose huyết thường xuyên tại nhà có hiệu quả phát hiện tăng glucose huyết hơn là thỉnh thoảng kiểm tra glucose huyết tại bệnh viện. Đo nồng độ glucose huyết sau ăn sau khi đã tiêm insulin có hiệu quả hơn đo glucose huyết lúc đói. Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, bệnh nhân cần theo dõi chặt chẽ glucose huyết và nhập viện trong vòng 1 - 2 tuần trước khi sinh. Nhu cầu insulin có thể giảm đột ngột sau khi sinh, do đó, cần giảm liều hoặc quay về liều dùng trước khi có thai. Đa số các nhà lâm sàng khuyên nên bắt đầu liệu pháp insulin tăng cường bằng insulin người trước khi mang thai cho người đái tháo đường đã được kiểm soát tốt bằng thuốc uống chống đái tháo đường và chuẩn bị để mang thai. Các thuốc tương tự insulin mới tác dụng nhanh ngày càng được dùng phổ biến cho người mang thai. Ngày nay có nhiều bằng chứng cho thấy insulin lispro và insulin aspart không gây quái thai. Các thuốc tương tự insulin tác dụng nhanh này đã chứng tỏ độ an toàn và hiệu quả trong thời kỳ mang thai và có thể kiểm soát glucose huyết sau ăn tốt hơn, ít gây hạ glucose huyết hơn so với insulin thường. Kinh nghiệm còn hạn chế đối với insulin degludec và insulin glargin ở phụ nữ mang thai. Duy trì glucose huyết bình thường khi mang thai làm giảm nguy cơ gây dị tật bẩm sinh, tật không rõ cho thai nhi và các tật khác cho sơ sinh (như hạ glucose huyết, hạ calci huyết, chứng tăng hồng cầu, tăng bilirubin huyết) cũng như gây tử vong chu sinh (như sẩy thai, thai chết lưu). Cần thông báo cho phụ nữ ở tuổi sinh đẻ về nguy cơ mang thai ngoài kế hoạch và phải dùng biện pháp tránh thai thích hợp cho đến khi kiểm soát được glucose huyết. Trong thời gian chu sinh, phải theo dõi cẩn thận trẻ sơ sinh về phát triển béo phì và các bất thường về dung nạp glucose.

#### Thời kỳ cho con bú

Insulin không qua sữa mẹ và dùng an toàn khi cho con bú. Nhu cầu về insulin của người mẹ có thể giảm xuống trong thời kỳ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

*Rất thường gặp*

Hạ glucose huyết.

*Ít gặp*

Phản ứng tại chỗ: dị ứng ban đỏ, ngứa ở chỗ tiêm, phát triển mô mỡ (thường do tiêm thuốc dưới da nhiều lần tại một vị trí).

Thần kinh: đau thần kinh ngoại biên.

Mắt: rối loạn khúc xạ.

Chung: phù.

*Hiếm gặp*

Phản ứng phản vệ. Bệnh lý võng mạc. Kháng insulin. Hạ kali huyết.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng dị ứng tại chỗ có thể xảy ra với bất cứ loại insulin nào và có thể xảy ra trong vòng 1 - 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Các

phản ứng tại chỗ thường tương đối nhẹ và thường hết trong vài ngày hoặc tuần. Kỹ thuật tiêm kém cũng góp phần vào phản ứng tại chỗ. Biểu hiện mẫn cảm tức thì thường xảy ra trong vòng 30 - 120 phút sau khi tiêm, có thể kéo dài trong vài giờ hoặc vài ngày và thường tự hết. Dị ứng insulin thực sự hiếm, biểu hiện bằng nổi mề đay toàn thân, nổi phỏng, khó thở, thờ khò khè, hạ huyết áp, tim đập nhanh, vã mồ hôi, phù mạch và phản vệ. Các phản ứng này chủ yếu xảy ra khi dùng insulin ngắn hoặc ở người có kháng thể kháng insulin tăng trong máu. Nhiều trường hợp nặng đòi hỏi phải sẵn sàng cấp cứu. Người bệnh nào đã có phản ứng dị ứng nặng phải được làm test da trước khi dùng bất cứ thuốc insulin mới nào. Có thể giải mẫn cảm cho người bệnh có tiềm năng dị ứng. Vì thường hay bị dị ứng với insulin bò hoặc lợn, hoặc protamin, hoặc protein, có thể ngăn chặn các phản ứng dị ứng về sau bằng cách thay thế một insulin chứa ít protein (như các insulin tinh chế bao gồm insulin người) hoặc không chứa protamin.

Nếu có hiệu ứng Somogyi, giảm liều insulin tác dụng trung gian buổi chiều hoặc tăng bữa phụ tối. Nếu có hiện tượng bình minh, tăng liều insulin tác dụng trung gian buổi tối và/hoặc tiêm muộn (như tiêm vào lúc đi ngủ, không tiêm vào bữa chiều).

ADR phổ biến nhất của insulin là hạ glucose huyết và có thể cả hạ kali huyết. Đặc biệt chú ý đến người có nguy cơ cao như đói, có đáp ứng kém chống lại hạ glucose huyết (như người bệnh có bệnh thần kinh thực vật, suy tuyến yên hoặc thượng thận, người dùng thuốc chẹn beta) hoặc người dùng thuốc giảm kali. Nồng độ glucose và kali huyết phải được theo dõi sát khi insulin được truyền tĩnh mạch. Thay đổi nhanh nồng độ glucose huyết có thể thúc đẩy biểu hiện hạ glucose huyết bất kể nồng độ glucose huyết là bao nhiêu. Có thể giảm nguy cơ tiềm ẩn hạ glucose huyết muộn sau ăn do insulin tác dụng nhanh bằng thay đổi giờ ăn, số lần ăn, lượng ăn, thay đổi tập luyện, giám sát thường xuyên glucose huyết, điều chỉnh liều insulin và/hoặc chuyển sang insulin tác dụng nhanh hơn (như insulin lispro, insulin glulisin). Nếu hạ glucose huyết nặng và thường xuyên xảy ra, bắt buộc phải chỉ định thay đổi phác đồ điều trị. Người đái tháo đường trước khi lái xe, phải kiểm tra glucose huyết và phải có biện pháp tránh hạ glucose huyết (nguồn cung cấp glucose) trên xe.

Xử lý hạ glucose huyết: Đối với hạ glucose nhẹ, tốt nhất là cho qua miệng 10 - 20 g glucose, hoặc bất cứ thức ăn dạng carbohydrat chứa glucose như nước cam hoặc nước quả, đường, đường phèn... Liều lượng có thể lặp lại 15 phút sau nếu glucose huyết vẫn dưới 70 mg/dl (tự đo) hoặc vẫn còn triệu chứng của hạ glucose huyết. Một khi glucose huyết trở lại bình thường, nên ăn một bữa nếu gần đến giờ ăn hoặc ăn một bữa phụ.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Insulin thường tiêm dưới da (hấp thu kéo dài và ít đau hơn tiêm bắp). Insulin thường (regular) có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp nhưng phải theo dõi sát glucose và kali huyết. Tiêm dưới da vào vùng đùi, cánh tay trên, mông hoặc bụng, dùng kim dài 1,3 - 1,6 cm cỡ 25 - 28. Bắt buộc chỉ dùng bơm tiêm định cỡ phù hợp với nồng độ insulin được dùng. Để tránh đau, phải tiêm insulin ở nhiệt độ phòng. Tiêm insulin kéo dài ít nhất trong 6 giây. Các vị trí tiêm dự kiến quay vòng trong một vùng để bất cứ vị trí tiêm nào cũng không quá một mũi cách nhau 1 - 2 tuần. Nên chọn tiêm quay vòng trong một vùng nhất định (thí dụ vùng bụng) hơn là chọn nhiều vùng khác nhau để giảm tính thay đổi hấp thu insulin từng ngày. Hiện nay nhà sản xuất đã cung cấp các loại bơm truyền dưới da có kiểm soát. Cần tham khảo hướng dẫn.

#### Liều lượng

Mục tiêu chung của liệu pháp insulin thay thế là cung cấp insulin gần giống như cơ thể tiết insulin nội sinh. Điều này đòi hỏi một nồng độ cơ bản insulin suốt ngày, được bổ sung thêm insulin vào

bữa ăn. Vì các phối hợp thường dùng chứa nhiều loại insulin khác nhau nên khi điều chỉnh liều phải quan tâm vào thành phần của từng insulin có tác động trực tiếp nhất đến nồng độ glucose huyết đang quan tâm, dựa trên thời gian bắt đầu tác dụng và kéo dài của thành phần insulin đó.

**Đái tháo đường typ 1:** Người lớn và trẻ em: Liều hàng ngày dựa vào giám sát nồng độ glucose huyết (1 - 4 lần/ngày). Liều dưới đây là tổng liều đv/kg/ngày của tất cả các chế phẩm insulin được dùng. Liều ban đầu: Tiêm dưới da 0,2 - 1 đv/kg. Liều thận trọng ban đầu 0,2 - 0,4 đv/kg/ngày thường được khuyến cáo để tránh khả năng bị hạ glucose huyết. Insulin thường (regular) có thể là chế phẩm insulin duy nhất được dùng ban đầu.

Phân chia nhu cầu insulin hàng ngày (liệu pháp thông thường): Thường 50% cho tới 75% (hoặc 40 - 60%) tổng liều insulin hàng ngày được cho dưới dạng insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài (tiêm 1 hoặc 2 mũi mỗi ngày), phần còn lại cho tiêm trước bữa ăn dưới dạng insulin tác dụng nhanh hay ngắn (cùng thời gian trước các bữa ăn).

Trẻ em mới được chẩn đoán đái tháo đường typ 1 thường cần một tổng liều hàng ngày ban đầu khoảng 0,5 - 1 đv/kg; liều thấp hơn nhiều khi bệnh đã đỡ.

Hầu như tất cả các người bệnh đái tháo đường typ 1 và nhiều người bệnh typ 2 cần tiêm hàng ngày 2 mũi insulin hoặc hơn dưới dạng insulin tác dụng trung gian và/hoặc tác dụng nhanh hoặc ngắn để duy trì kiểm soát glucose huyết suốt đêm trong khi tránh được hạ glucose huyết ban ngày. Có thể dùng các phối hợp insulin sẵn có trên thị trường nếu tỷ lệ insulin thích hợp với nhu cầu insulin của người bệnh. Các chế phẩm này đặc biệt hữu ích cho người đái tháo đường typ 2 buổi trưa ăn ít, người cao tuổi không có khả năng dùng các phác đồ phức tạp hơn hoặc mắt kém. Insulin phối hợp sẵn ít có khả năng ứng phó với bữa ăn ít hay nhiều, sớm hay muộn, đặc biệt đối với người thiếu insulin nặng (như đa số người bị đái tháo đường typ 1) vì hỗn hợp insulin này không cung cấp đủ insulin cho nhu cầu thời gian bữa trưa.

Đái tháo đường typ 1 không ổn định, có triệu chứng nặng, rối loạn chuyển hóa, hoặc có biến chứng: Phải nhập viện và dùng insulin thường. Người bệnh đái tháo đường typ 1 có ceton huyết tăng hoặc thiếu niên đang tuổi lớn cần liều insulin ban đầu là 1 - 1,5 đv/kg/ngày. Nếu có kháng insulin, đặc biệt ở người béo, có thể cần liều hàng ngày ban đầu là 0,7 - 2,5 đv/kg. Trái lại, người có thể lực tốt có thể cần insulin ít hơn (0,5 đv/kg/ngày) vì tăng nhạy cảm với insulin hoặc còn khả năng sản xuất một ít insulin nội sinh. Thông thường ở người lớn có cân nặng trung bình có thể bắt đầu bằng 15 - 20 đv hàng ngày một insulin tác dụng trung gian (như insulin người isophan [NPH]) hoặc tác dụng kéo dài (như insulin glargin, insulin detemir, insulin degludec) tiêm dưới da trước bữa ăn sáng, bữa chiều hoặc lúc đi ngủ. Người béo, có thể bắt đầu cho 25 - 30 đv hàng ngày, vì có thể có kháng insulin.

Đái tháo đường typ 2 thất bại khi dùng thuốc uống chống đái tháo đường: Có thể thêm một insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài vào phác đồ uống hiện có. Các phối hợp insulin chứa sẵn trước insulin người isophan (NPH) có thể cho ngày 1 lần vào bữa chiều. Liều ban đầu của insulin cơ bản (như insulin tác dụng trung gian cho vào lúc đi ngủ, insulin tác dụng dài cho vào lúc đi ngủ hoặc sáng) dùng cho người đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt bằng thuốc uống chống đái tháo đường thường là 0,1 - 0,2 đv/kg/ngày hoặc 10 đv/ngày. Liều phải điều chỉnh trong vài tuần sau. Liều insulin cơ bản có thể tăng 2 đv cách nhau 3 ngày nếu cần cho tới khi nồng độ glucose huyết lúc đói nằm trong phạm vi 70 - 130 mg/dl (3,9 - 7,2 mmol/lit). Ở người bệnh có glucose huyết tăng cao lúc đói (> 180 mg/dl) (10 mmol/lit), liều insulin cơ bản có thể tăng mỗi lần 4 đv cách nhau 3 ngày cho tới khi glucose huyết trở về nồng độ đích.

Nếu xảy ra hạ glucose huyết, (như nồng độ glucose huyết lúc đói < 70 mg/dl [3,9 mmol/lit]), liều insulin cơ bản lúc đi ngủ có thể giảm 4 đv hoặc 10% bất kể liều thế nào.

Nếu đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt glucose huyết (khi nồng độ HbA1c  $\geq$  7%) sau 2 - 3 tháng điều trị bằng một mũi tiêm duy nhất insulin cơ bản và thuốc uống chống đái tháo đường nhưng nồng độ glucose huyết lúc đói vẫn nằm trong phạm vi đích, lúc đó nên kiểm tra glucose huyết trước bữa trưa, bữa chiều và lúc đi ngủ để xác định xem có cần tiêm 1 mũi thứ hai insulin tác dụng trung gian hay tác dụng nhanh không. Nếu glucose huyết trước bữa trưa nằm ngoài phạm vi đích, hàng ngày tiêm thêm một mũi insulin tác dụng nhanh vào bữa sáng. Nếu glucose huyết trước bữa chiều nằm ngoài phạm vi đích ở người ban đầu tiêm một insulin tác dụng trung gian lúc đi ngủ, có thể hàng ngày tiêm thêm một mũi insulin người isophan (NPH) vào bữa sáng, hoặc một insulin tác dụng nhanh vào bữa trưa. Nếu glucose huyết trước khi đi ngủ nằm ngoài phạm vi đích, có thể hàng ngày cho thêm một mũi insulin tác dụng nhanh vào bữa chiều. Liều ban đầu của mũi tiêm thứ hai khoảng 4 đv, có thể tăng thêm 2 đv cách nhau 3 ngày cho tới khi glucose huyết trước bữa ăn nằm trong phạm vi đích.

Liệu pháp insulin tăng cường thường quy cho các phác đồ insulin bao gồm từ 3 mũi tiêm insulin trở lên mỗi ngày tiêm dưới da hoặc truyền dưới da liên tục thông qua một bơm với liều điều chỉnh tùy theo kết quả xét nghiệm máu tự làm (ít nhất 3 - 4 lần/ngày).

Đái tháo đường typ 2 có glucose huyết không kiểm soát tốt mặc dù đã tiêm 2 mũi insulin cơ bản hoặc insulin cơ bản phối hợp với một insulin tác dụng nhanh, có thể tăng cường thêm một mũi thứ 3 insulin tác dụng nhanh hay ngắn vào trước bữa ăn. Nếu nồng độ HbA1c vẫn tiếp tục ở trên đích, phải kiểm tra glucose huyết 2 giờ sau bữa ăn và phải điều chỉnh liều insulin tác dụng nhanh trước bữa ăn.

Đái tháo đường typ 1 đang điều trị theo phác đồ thông thường, có thể bắt đầu điều trị tăng cường bằng cách tăng dần số lần tiêm mỗi ngày cho tới khi kiểm soát được glucose huyết cơ bản và sau bữa ăn gần bình thường. Có thể dùng một phác đồ mềm dẻo hơn bao gồm một liều hoặc hơn insulin tác dụng trung gian (insulin người isophan [NPH] trước bữa sáng và/hoặc trước bữa chiều phối hợp với liều insulin tác dụng nhanh (như insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin) hoặc tác dụng ngắn (như insulin thường) trước mỗi bữa ăn. Người bệnh hạ glucose huyết ban đêm và tăng glucose huyết lúc đói trong phác đồ này có lợi vì 2/3 tổng liều insulin hàng ngày được cho trước bữa ăn sáng dưới dạng insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn cộng thêm insulin tác dụng trung gian; 1/6 tổng liều insulin hàng ngày sau đó được cho thêm vào bữa chiều dưới dạng insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn; 1/6 tổng liều hàng ngày còn lại cho vào lúc đi ngủ dưới dạng insulin tác dụng trung gian nên tác dụng hạ glucose huyết tối đa xảy ra vào sáng hôm sau khi bắt đầu ăn.

Truyền tĩnh mạch insulin thường (regular) cho người bệnh nằm bệnh viện vì nhiễm toan ceton do đái tháo đường, trạng thái tăng áp lực thẩm thấu không có ceton, sốc tim, tăng glucose huyết quá mức trong liệu pháp liều cao corticosteroid, đái tháo đường kiểm soát kém, glucose huyết dao động mạnh, kháng insulin mạnh hoặc kế hoạch tim trước khi bắt đầu hoặc bắt đầu lại liệu pháp tiêm insulin dưới da. Truyền tĩnh mạch insulin thường cũng được khuyến cáo dùng trong thời gian trước, trong và sau phẫu thuật như thời gian sau phẫu thuật tim hoặc ghép cơ quan. Tốc độ truyền ban đầu duy trì insulin ở người đang đại phẫu là 0,2 đv/kg/giờ. Khi insulin thường truyền tĩnh mạch liên tục, phải làm xét nghiệm glucose tại giường cách 1 giờ 1 lần cho tới khi glucose huyết ổn định trong 6 - 8 giờ, sau đó có thể giảm làm xét nghiệm cách 2 - 3 giờ 1 lần.

Khi glucose huyết bình thường sau truyền insulin tĩnh mạch ở người bệnh nằm viện, một số bệnh nhân cần phải duy trì tiêm dưới da insulin, một số khác đái tháo đường typ 2 cần chuyển sang thuốc

uống chống đái tháo đường. Đối với người cần tiêm insulin dưới da, phải cho một liều insulin tác dụng ngắn hoặc nhanh 1 - 2 giờ trước khi ngừng truyền và phải tiêm một insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài 2 - 3 giờ trước khi ngừng insulin tĩnh mạch. Có thể bắt đầu liệu pháp insulin trước bữa ăn, có thể dùng một liều hay nhiều liều lặp lại insulin cơ bản để tạo thuận lợi chuyển sang phác đồ thông thường trước khi vào viện.

**Giám sát điều trị insulin:** Bệnh nhân điều trị đái tháo đường bằng insulin nên tự giám sát nồng độ glucose huyết thường xuyên từ 1 - 2 lần/ngày đến 2 - 3 lần/tuần. Đa số bệnh nhân đái tháo đường typ 1 và phụ nữ mang thai sử dụng insulin, giám sát nồng độ glucose huyết được khuyến cáo ít nhất 3 lần/ngày. Ở bệnh nhân điều trị tăng cường bằng insulin, bổ sung hoặc giảm liều trước ăn của insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn dựa trên nồng độ glucose huyết của mỗi lần tiêm insulin trước ăn liền kề. Nồng độ glucose nước tiểu chỉ sử dụng khi bệnh nhân không thể tự kiểm tra nồng độ glucose huyết (như bệnh nhân tâm thần nặng, suy giảm nghiêm trọng thị lực, hội chứng Raynaud's, liệt, hoặc đang sử dụng thuốc chống đông) hoặc sẽ không kiểm tra nồng độ glucose huyết. Nồng độ glucose huyết có thể ảnh hưởng bởi thức ăn, tập luyện, stress, thay đổi hormon, bệnh tật, đi lại, tốc độ hấp thu insulin, mức độ nhạy cảm với insulin.

Nếu nồng độ glucose huyết trước ăn vượt quá 300 mg/dl, bệnh nhân được hướng dẫn giám sát ceton trong nước tiểu hoặc máu (acid beta-hydroxybutyric). Sự có mặt của ceton trong nước tiểu hoặc máu có thể do thiếu hụt insulin như quên liều hoặc kháng insulin. Nếu nồng độ glucose huyết quá cao so với mong đợi thì tăng liều lên tới 15% so với liều thông thường và đánh giá lại sau 4 giờ. Nếu nồng độ glucose huyết vẫn cao thì thêm một liều insulin khác tăng liều lên tới 5% so với liều thông thường.

**Sử dụng insulin ở phụ nữ mang thai:** Phụ nữ mang thai có đái tháo đường thì nhu cầu insulin thường tăng lên từ ba tháng giữa của thai kỳ. Với rủi ro cao trong thời kỳ mang thai, bệnh nhân có thể được yêu cầu nhập viện để đảm bảo việc sử dụng insulin tối ưu. Giám sát nồng độ glucose huyết ít nhất 3 lần/ngày được khuyến cáo. Giám sát nồng độ glucose huyết sau ăn ở phụ nữ đái tháo đường thai kỳ hiệu quả hơn giám sát nồng độ đường huyết trước ăn. Ở ba tháng cuối thai kỳ, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ và nhập viện trước sinh 1 - 2 tuần.

### Tương tác thuốc

**Thuốc có tác dụng thay đổi đối với kiểm soát glucose huyết:** Steroid đồng hóa, muối lithi, pentamidin, clonidin và thuốc chẹn beta adrenergic có nhiều tác dụng thay đổi đối với chuyển hóa glucose: Có thể tác động xấu đến dung nạp glucose hoặc làm tăng số lần hoặc mức độ nặng của hạ glucose huyết. Thuốc chẹn beta làm mất triệu chứng tim đập nhanh do hạ glucose huyết, nhưng không làm mất triệu chứng vã mồ hôi, làm chậm tốc độ phục hồi glucose huyết sau hạ glucose huyết do thuốc, làm thay đổi đáp ứng huyết động đối với hạ glucose huyết, có thể dẫn đến tăng huyết áp và có thể ảnh hưởng xấu đến tuần hoàn ngoại vi. Các thuốc chẹn beta không chọn lọc (như propranolol, nadolol) không có hoạt tính giao cảm nội tại có nhiều khả năng tác động đến chuyển hóa glucose hơn các thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol, atenolol) hoặc thuốc có hoạt tính giao cảm nội tại (như acebutolol, pindolol). Các thuốc này phải dùng thận trọng cho người đái tháo đường, đặc biệt khi bệnh không ổn định, hoặc hay bị hạ glucose huyết. Dùng liều thấp, thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol, atenolol) hoặc có hoạt tính giao cảm nội tại, về lý thuyết có thể làm giảm nguy cơ tác động đến kiểm soát glucose huyết ở người đang dùng insulin. Khi phối hợp insulin cùng thuốc chẹn beta, cần khuyến người bệnh theo dõi sát glucose huyết.

**Thuốc khác có tác động đến kiểm soát glucose huyết:** Hoạt tính hạ

glucose huyết có thể tăng lên khi phối hợp với rượu, thuốc chẹn alpha-adrenergic, disopyramid, một số thuốc chống trầm cảm (như thuốc ức chế monoamin oxidase), fibrat, fluoxetine, guanethidin, thuốc uống hạ glucose huyết, pentoxifylin, propoxifen, salicylat, kháng sinh sulfamid, một số thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin và thuốc ức chế chức năng tụy (như octreotid). Khi dùng thêm hoặc ngừng dùng các thuốc này cho người đang dùng insulin, bao gồm cả insulin lispro, phải theo dõi sát người bệnh để phát hiện thay đổi glucose huyết và có khả năng giảm nhu cầu insulin.

Thuốc có hoạt tính làm tăng glucose huyết có thể đối kháng hoạt tính của insulin, làm khó kiểm soát glucose huyết ở người đái tháo đường dùng insulin gồm có: asparaginase, thuốc chống loạn thần không điển hình (như olanzapin, clozapin), thuốc chẹn calci, diazoxid, một số thuốc chống mỡ (như niacin); corticosteroid, danazol, estrogen, glucagon, thuốc tránh thai uống, isoniazid, phenothiazin, thuốc ức chế protease, somatropin, thuốc giống thần kinh giao cảm (như epinephrin, albuterol, terbutalin), lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrynic và hormon tuyến giáp. Khi dùng thêm hoặc ngừng dùng thuốc này ở người đang dùng insulin, phải theo dõi sát người bệnh vì nhu cầu insulin có thể tăng lên.

### Tương kỵ

**Phối trộn insulin:** Insulin thường (người) (regular insulin, human insulin) có thể pha với các chế phẩm insulin khác có pH xấp xỉ trung tính (như insulin người isophan [NPH]). Insulin người khi pha với bất cứ chế phẩm insulin nào cũng phải hút đầu tiên vào bơm tiêm để tránh truyền chế phẩm insulin biến đổi sang lọ insulin người (thường). Khi insulin người pha lẫn vào insulin NPH, insulin người được gắn thêm (*in vitro*) vì thừa protamin trong chế phẩm NPH. Sự gắn insulin người (thường) vào insulin NPH xảy ra nhanh và rõ *in vitro* trong vòng 5 - 15 phút sau khi pha lẫn. Nhưng thay đổi hóa học đó không có ý nghĩa lâm sàng, vì thời gian bắt đầu và kéo dài tác dụng của hỗn hợp tương tự như khi tiêm riêng rẽ.

Hỗn hợp chứa insulin người và insulin NPH ổn định ít nhất 1 tháng khi bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc 3 tháng khi bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C; tuy nhiên, phải chú ý đến nhiễm khuẩn. Hiện nay trên thị trường có các phối hợp sẵn chứa 30 đv/ml dung dịch tiêm insulin người và 70 đv/ml hỗn dịch insulin người isophan (NPH) (Humulin 70/30, Novolin 70/30); 25 đv/ml insulin lispro và 75 đv/ml hỗn dịch insulin lispro protamin (Humalog mix 75/25); 30 đv/ml insulin aspart và 70 đv/ml insulin aspart protamin (Novolog mix 70/30); 50 đv/ml insulin lispro và 50 đv/ml insulin lispro protamin (Humalog 50/50); 50 đv/ml dung dịch tiêm insulin người và 50 đv/ml hỗn dịch insulin người isophan (NPH).

Insulin thường (người) có thể pha với bất cứ tỷ lệ nào với nước để tiêm, dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm, dùng cho bơm truyền dưới da. Nhưng dịch pha loãng phải dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha, vì pH thay đổi và chất đệm pha loãng có thể tác động đến độ ổn định. Insulin thường (người) có thể tạo ra các tinh thể trên ống truyền của bơm tiêm.

Insulin thường (người) khi thêm vào một dung dịch truyền tĩnh mạch có thể dẫn đến hấp phụ insulin vào bình chứa hoặc dây truyền. Lượng insulin bị mất do hấp phụ vào hệ thống truyền thay đổi nhiều, phụ thuộc vào nồng độ insulin, typ và diện tích bề mặt của hệ thống truyền, thời gian tiếp xúc và tốc độ truyền. Cho thêm insulin vào dung dịch có thể bão hòa các vị trí gắn ở hệ thống truyền. Một cách khác, dung dịch insulin có thể cho trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào ống truyền với lượng mất do hấp phụ không đáng kể. Hấp phụ insulin giảm khi có mặt protein điện tích âm, như albumin huyết thanh bình thường.

Insulin aspart, insulin glulisin, insulin lispro. Khi pha lẫn một insulin tác dụng nhanh với một insulin tác dụng dài hơn (như insulin người isophan [NPH]), bắt đầu tác dụng nhanh của insulin

tác dụng nhanh (như insulin lispro, insulin aspart) không thay đổi, do đó các insulin này có thể pha lẫn. Tốc độ hấp thu giảm nhẹ nhưng không giảm toàn bộ sinh khả dụng khi pha lẫn insulin tác dụng nhanh với insulin người isophan (NPH). Kiểm soát glucose huyết sau bữa ăn tương tự khi một insulin tác dụng nhanh pha với insulin người isophan hoặc insulin kềm người tác dụng kéo dài. Insulin lispro pha lẫn với các insulin khác có thể làm thay đổi đặc tính lý hóa (ngay tức khắc hoặc sau một thời gian) làm thay đổi đáp ứng sinh lý đối với insulin. Tính tương hợp của dung dịch tiêm insulin lispro với các thuốc khác phụ thuộc vào nhiều yếu tố (như pH dung dịch, nồng độ các thuốc, dung môi được dùng, nhiệt độ, pH cuối cùng). Để tiện, insulin lispro đã được tiêm với một insulin tác dụng dài hơn trong cùng một bơm tiêm. Insulin lispro (Humalog) khi pha lẫn với insulin người isophan (NPH) phải tiêm ngay trong vòng 5 phút sau khi pha. Hỗn hợp không được tiêm tĩnh mạch. Khi insulin lispro cho qua bơm truyền dưới da, thuốc không được pha loãng hoặc pha lẫn với bất kỳ insulin nào khác.

Insulin aspart hoặc insulin glulisin có thể pha lẫn với insulin người isophan (NPH) tuy có giảm đôi chút nồng độ đỉnh insulin aspart hoặc insulin glulisin, nhưng thời gian đạt nồng độ đỉnh và toàn bộ sinh khả dụng của insulin aspart không bị ảnh hưởng nhiều.

Khi insulin aspart, insulin lispro, insulin glulisin được dùng cho bơm truyền dưới da thuốc không được pha loãng hoặc pha lẫn với bất kỳ insulin nào. Bơm truyền hoạt động không tốt hoặc insulin bị giáng hóa có thể dẫn đến tăng glucose huyết hoặc tích ceton trong cơ thể trong một thời gian ngắn. Bất cứ khi nào insulin lispro pha lẫn với một insulin tác dụng dài hơn cũng phải hút insulin lispro vào bơm tiêm đầu tiên để tránh kết tủa hoặc vẩn đục.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Hậu quả chính của quá liều là hạ glucose huyết với các triệu chứng như cơ, cảm giác đói, vã mồ hôi toàn thân, nhức đầu, run, rối loạn thị giác, dễ bị kích thích, lú lẫn và hôn mê do hạ đường huyết. Các yếu tố thuận lợi làm xuất hiện hạ đường huyết là rượu, đói, hoạt động thể lực quá mức so với thường ngày, nhầm liều, do tiêm bắp, đôi dùng từ dạng insulin hòa tan thông thường sang loại insulin đơn loại tinh khiết cao hay do tương tác thuốc.

**Xử trí:** Hạ glucose huyết nhẹ (vã mồ hôi, nhợt nhạt, đánh trống ngực, run, nhức đầu, thay đổi hành vi) có thể cho ăn thức ăn chứa carbohydrat (bánh ngọt, viên đường, kẹo) hoặc uống (nước ép quả, cam). Hạ glucose huyết nặng (hôn mê, co giật) đòi hỏi phải điều trị bằng glucagon hoặc dung dịch glucose tĩnh mạch. Hạ glucose huyết nặng do insulin ít xảy ra nhưng là một cấp cứu nội khoa đòi hỏi phải điều trị ngay. Người lớn hạ glucose huyết nặng (như li bì, đau đầu, lú lẫn, vã mồ hôi, vật vã, co giật) hoặc hôn mê do quá liều insulin và có đủ dự trữ glycogen ở gan, phải cho tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 đv (1 mg) glucagon; người bệnh phải có sẵn một lọ glucagon trong gia đình để tiêm trong trường hợp cấp cứu. Nếu người bệnh không đáp ứng hoặc không có glucagon, phải cho khoảng 10 - 25 g glucose dưới dạng dung dịch glucose tiêm tĩnh mạch 50%, 20 - 50 ml. Trong trường hợp nặng (có ý quá liều), có thể cần glucose tĩnh mạch liều cao hơn hoặc lặp lại nhiều lần. Tiếp tục truyền glucose tĩnh mạch liên tục 5 - 10 g/giờ để duy trì nồng độ glucose huyết thỏa đáng cho tới khi người bệnh tỉnh và ăn được. Phải giám sát chặt người bệnh vì hạ glucose huyết có thể trở lại. Để phòng phản ứng hạ glucose huyết, phải cho ăn ngay carbohydrat khi người bệnh tỉnh.

Ở trẻ em và thiếu niên bị hạ glucose huyết nặng, glucagon với liều 30 microgam/kg, tiêm dưới da, tối đa 1 mg (1 đơn vị) làm tăng nồng độ glucose huyết trong 5 - 10 phút nhưng có thể gây nôn hoặc buồn nôn. Cho glucagon liều thấp hơn (10 microgam/kg) ít gây buồn nôn nhưng tăng glucose huyết ít hơn.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## INTERFERON ALFA

**Tên chung quốc tế:** Interferon alfa.

**Mã ATC:** Interferon alfa natural: L03AB01.

Interferon alfa-2a: L03AB04.

Interferon alfa-2b: L03AB05.

Interferon alfa-n3: L03AB06.

**Loại thuốc:** Interferon. Chất điều biến miễn dịch, thuốc chống ung thư, thuốc kháng virus.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

*Interferon alfa-2a (nguồn gốc DNA tái tổ hợp):*

Dung dịch tiêm dưới da: 3 triệu đvqt/0,5 ml; 4,5 triệu đvqt/0,5 ml; 6 triệu đvqt/0,5 ml; 9 triệu đvqt/0,5 ml.

*Interferon alfa-2b (nguồn gốc DNA tái tổ hợp)*

Dung dịch tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch: 10 triệu đvqt/ml.

Dung dịch tiêm: 10 triệu đvqt/ml, 15 triệu đvqt/ml tới 25 triệu đvqt/ml và tới 50 triệu đvqt/ml.

*Interferon alfa-n3 (nguồn gốc bạch cầu người)*

Dung dịch tiêm: 5 triệu đvqt/ml.

#### Dược lực học

Interferon là một họ gồm nhiều phân tử protein nhỏ có khối lượng phân tử khoảng 15 000 tới 21 000 dalton. Interferon được tiết ra từ các tế bào để đáp ứng với nhiễm virus hoặc với các chất gây cảm ứng sinh học và tổng hợp khác. Đã xác định được 3 lớp chính interferon: alfa, beta và gama. Bản thân 3 lớp chính đó cũng không thuần nhất và có thể là tập hợp của nhiều loại phân tử interferon khác nhau. Trên 14 interferon alfa khác nhau về di truyền ở người đã được xác định.

Interferon alfa ít nhất có 23 protein và đôi khi là glycoprotein, có hoạt tính phức tạp chống virus, chống tăng sinh tế bào và điều biến miễn dịch. Interferon alfa nội sinh được sản xuất chủ yếu để đáp ứng đối với nhiễm virus (đặc biệt đối với virus RNA sợi kép) và được tiết ra chủ yếu do các bạch cầu ngoại biên (như bạch cầu đơn nhân, đại thực bào; tế bào lympho không B không T, tế bào tiêu diệt tự nhiên, [tế bào NK]), nhưng còn do một số chất tổng hợp và sinh học (như một số vi khuẩn hoặc vi sinh có khả năng phát triển trong tế bào, nội độc tố, glycoprotein bề mặt, lipopolysaccharid, polynucleotid) cũng có thể kích thích sản xuất interferon. Ngoài ra, các tế bào khác cũng có thể sản xuất và tiết ra các interferon đó. Interferon được sản xuất nội sinh tùy theo thông tin được các gen interferon mã hóa và có hoạt tính kháng virus không đặc hiệu ít nhất ở các tế bào tương đồng, thông qua quá trình tổng hợp RNA và protein.

Cơ chế tác dụng của interferon chưa biết chính xác nhưng phức tạp và các hoạt tính liên quan với nhau. Không giống như các thuốc cổ điển kháng virus và gây độc tế bào, tính chất kháng virus và chống tăng sinh tế bào của interferon là do kết quả của nhiều quá trình điều hòa sinh học phức tạp và tác dụng được lý, hơn là tác dụng trực tiếp diệt virus và gây độc tế bào. Thuốc có thể tác động đến nhiều chức năng tế bào dẫn đến khôi phục, tăng và/hoặc điều biến hệ thống miễn dịch của túc chủ; hoạt tính trực tiếp chống tăng sinh và kháng virus; điều biến biệt hóa tế bào; điều biến phiên mã và dịch mã tế bào, kể cả giảm biểu hiện gen ung thư. Một số hoặc tất cả các tác dụng đó liên quan với nhau và cuối cùng dẫn đến tác dụng kháng virus và kháng u của interferon.

**Tác dụng kháng virus:** Interferon alfa có phổ tác dụng rộng chống nhiều virus bao gồm virus HIV, virus u nhú ở người, virus viêm gan B, C, D, herpes simplex, virus cự bào typ 1 và 2, virus thủy đậu - zona, virus bại liệt, virus đậu mùa, rhinovirus, coronavirus, adenovirus, virus viêm não - cơ tim, virus viêm miệng mụn nước. Hoạt tính kháng virus của interferon chống một virus đã biết phụ thuộc một phần vào