

HƯỚNG DẪN CHỈNH LIỀU INSULIN NỀN THỂ HỆ MỚI

BS CK1 Lê Ngọc Hồng Nhung

Bệnh viện Hòa Hảo

MS 2102/DBS2/TOU/083

12h00-13h05, ngày 27/05/2021

Bệnh viện Hòa Hảo, thành phố Hồ Chí Minh

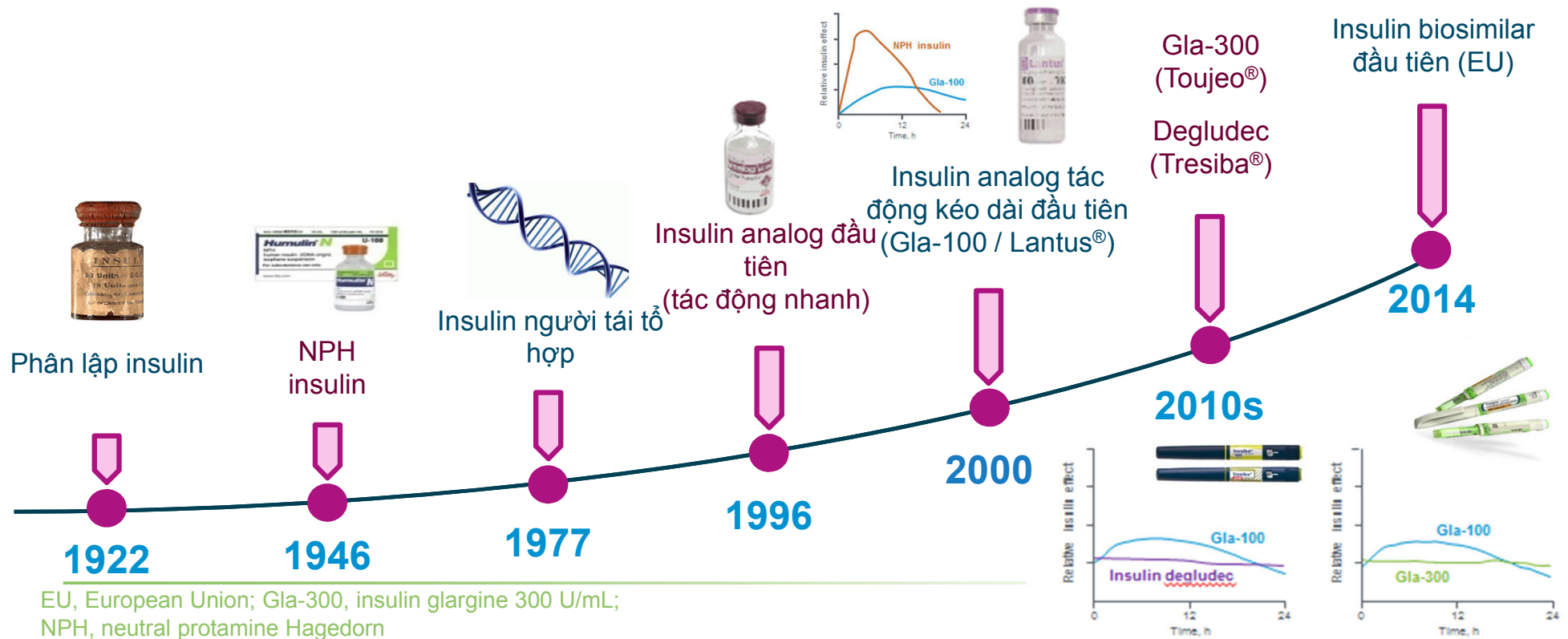


Nội dung

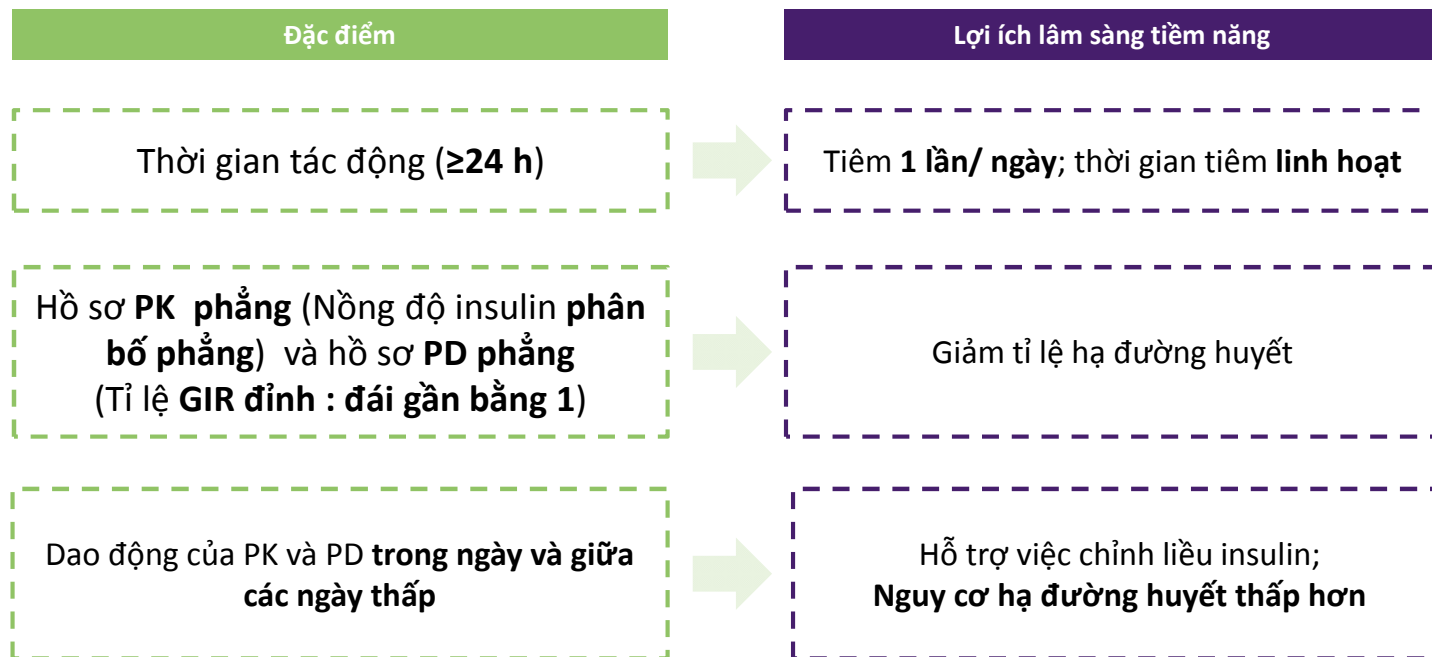
1. **Sự phát triển của insulin nền**
2. Chỉnh liều insulin nền thể hệ mới
3. Ca lâm sàng



Sự phát triển và cải tiến của insulin nền



Insulin nền analog: Các lợi ích lâm sàng của một hồ sơ PK/PD lý tưởng



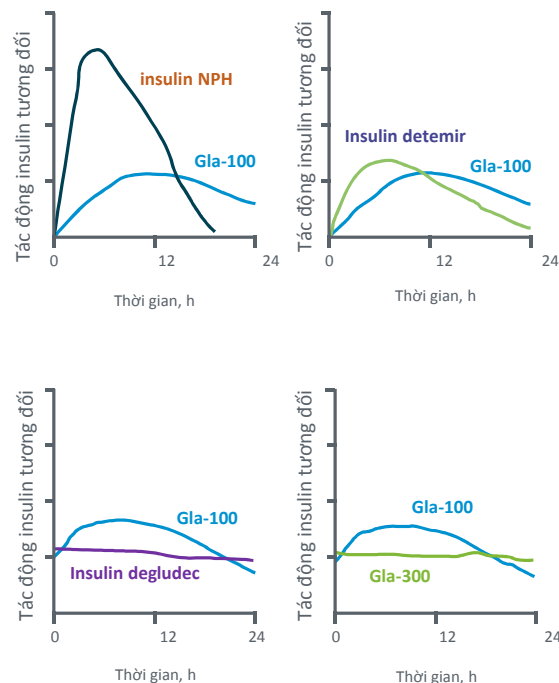
GIR, glucose infusion rate; PD, pharmacodynamics;
PK, pharmacokinetics

Becker RHA, et al. Diabetes Care 2015;38:637–



Sự phát triển của insulin nền: Vượt qua các giới hạn

- **Insulin glargine 100 U/mL (Gla-100)** và **insulin detemir** được phát triển nhằm vượt qua các giới hạn của insulin trước kia như insulin **NPH**, với sự hấp thu ổn định và thời gian tác dụng dài hơn^{1,2}
- Insulin nền tác dụng dài **insulin glargine 300 U/mL (Gla-300)** và **insulin degludec**, được phát triển với sự ổn định và thời gian tác dụng kéo dài hơn (>24 h)^{1,2}



So sánh tác dụng sau 1 liều NPH với Gla-100 và Gla-100 với insulin detemir;
So sánh tại giai đoạn ổn định của Gla-100 với Gla-300 và Gla-100 với insulin degludec
NPH, neutral protamine Hagedorn

1. Eliaschewitz FG, Barreto T. Diabetol Metab Syndr. 2016;8:2; 2. Adapted from Pettus J et al. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32:478–96

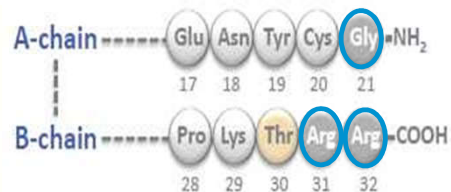


Cơ chế tác động: cơ chế kéo dài thông qua sự hình thành hồ chứa

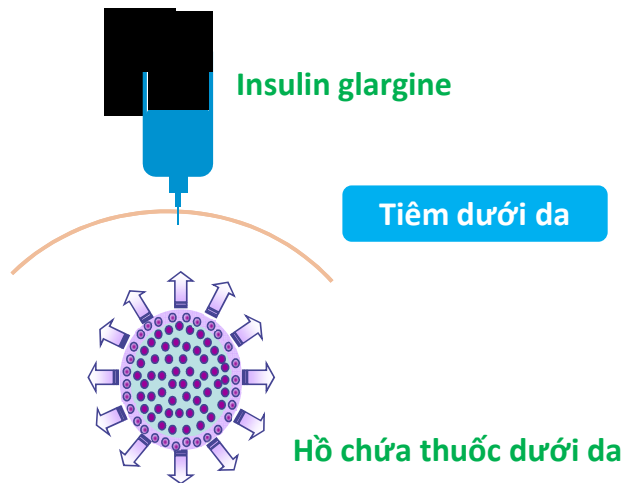
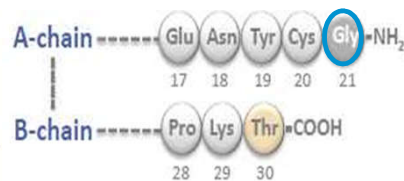
Insulin glargine khác với insulin người do thay thế 1 phân tử glycine tại vị trí A21 và thêm 2 tận cùng arginine vào chuỗi B

Insulin glargine ổn định về mặt hóa học và tan hoàn toàn trong dung dịch acid

Insulin glargine



21A-Gly-human insulin

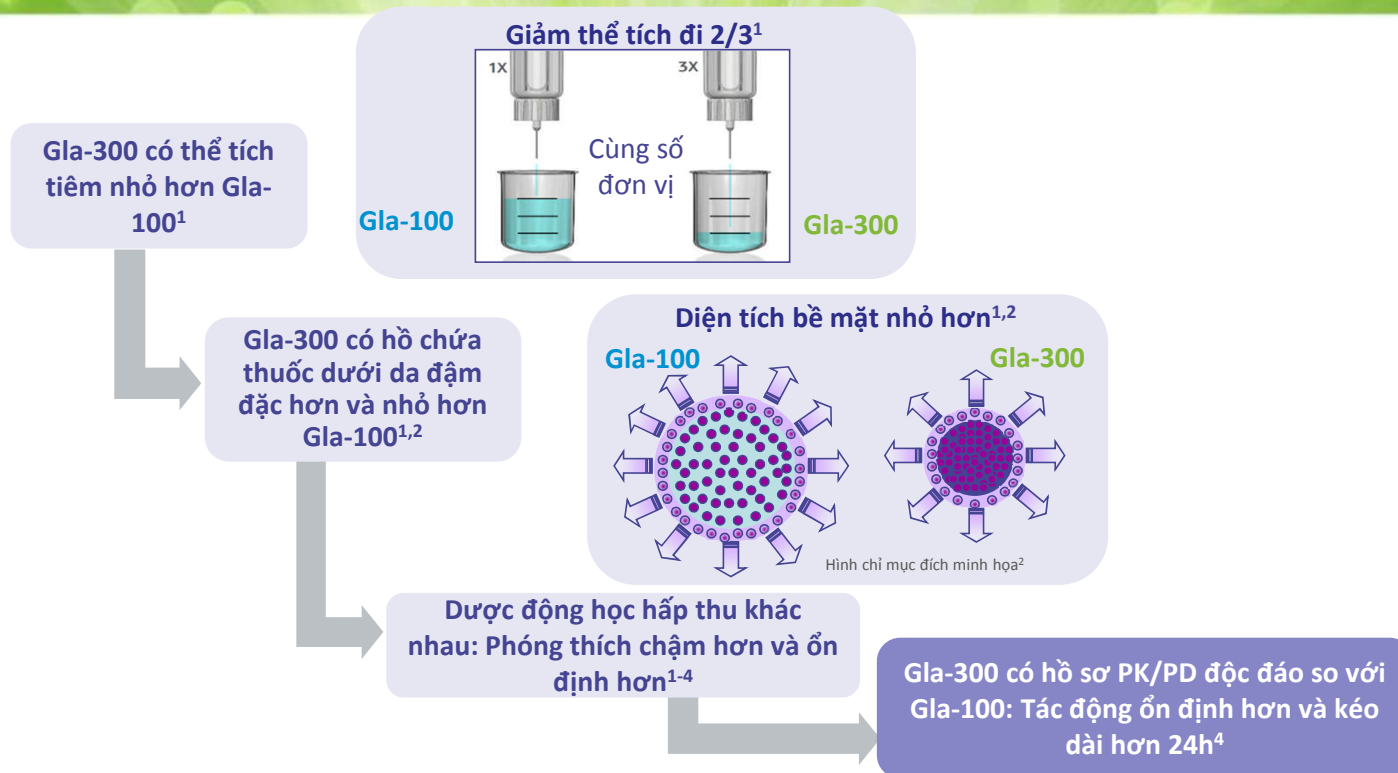


Hình chỉ mục đích minh họa

Sau khi tiêm dưới da, insulin glargine kết tụ vô định hình, tạo thành hồ chứa thuốc dưới da ở pH sinh lý

Dưới tác động của enzyme hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính 21A-Gly-human insulin (M1), được phóng thích chậm từ hồ chứa vào tuần hoàn

Điểm khác biệt giữa Gla-300 và Gla-100?



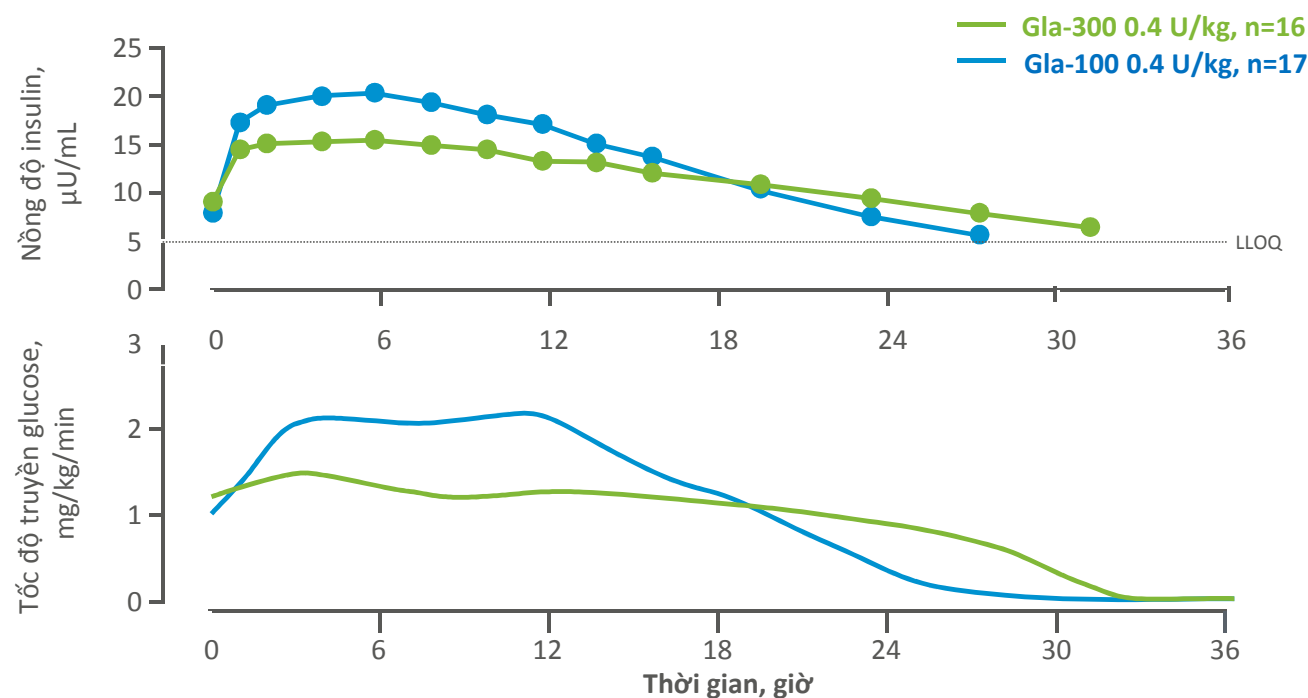
**Chuyển hóa của insulin glargine như nhau dù ở dạng Gla-100 hay Gla-300;
Chất chuyển hóa M1 được xác nhận là nửa có hoạt tính cơ bản tuần hoàn trong máu³**

PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic; SC, subcutaneous

1. Pettus J, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2015 Oct 28. doi: 10.1002/dmrr.2763. [Epub ahead of print]; 2. Adapted from Sutton G et al. Expert Opin Biol Ther. 2014;14:1849-60; 3. Steintraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:873-6; 4. Becker RH et al. Diabetes Care. 2015;38:637-43



Gla-300 có hồ sơ PK/PD ổn định và kéo dài hơn (qua 24h) so với Gla-100



* Nghiên cứu tình trạng ổn định ở BN Đái tháo đường typ 1

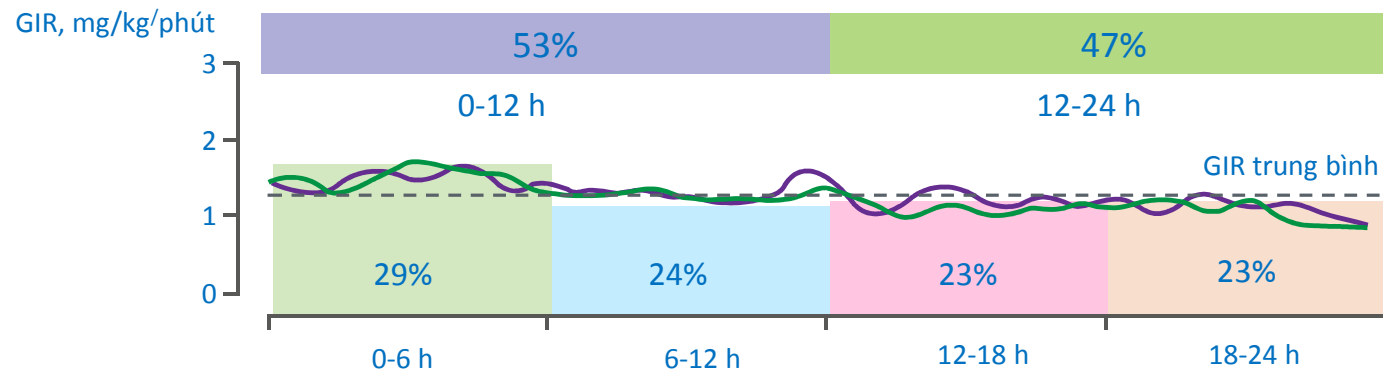
LLOQ, lower limit of quantification; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic; T1DM, type 1 diabetes mellitus
Becker RH et al. Diabetes Care. 2015;38:637-43



Hiệu quả giảm glucose của Gla-300 phân bố đều

Phân bố đồng đều về nồng độ insulin và sự thay đổi glucose trong ngày

$INS-AUC_{0-6}/INS-AUC_{0-24}$	$INS-AUC_{6-12}/INS-AUC_{0-24}$	$INS-AUC_{12-18}/INS-AUC_{0-24}$	$INS-AUC_{18-24}/INS-AUC_{0-24}$
0.28 (0.26 – 0.30)	0.27 (0.26 – 0.29)	0.24 (0.23 – 0.26)	0.20 (0.19 – 0.22)
0.55 (0.53 – 0.57)		0.45 (0.43 – 0.47)	
$GIR-AUC_{0-6}/GIR-AUC_{0-24}$	$GIR-AUC_{6-12}/GIR-AUC_{0-24}$	$GIR-AUC_{12-18}/GIR-AUC_{0-24}$	$GIR-AUC_{18-24}/GIR-AUC_{0-24}$
0.29 (0.23 – 0.34)	0.24 (0.20 – 0.28)	0.23 (0.20 – 0.28)	0.23 (0.19 – 0.27)
0.53 (0.48 – 0.58)		0.47 (0.42 – 0.52)	



Nghiên cứu kẹp đẳng đường bất chéo của Gla-300 0.4 U/kg trên 50 bệnh nhân ĐTĐ týp 1



Nội dung

1. Sự phát triển của insulin nền
- 2. Chỉnh liều insulin nền thể hệ mới**
3. Ca lâm sàng



Điều trị Insulin bao gồm 2 giai đoạn riêng biệt:

KHỞI ĐẦU VÀ TĂNG LIỀU



Giai đoạn chỉnh liều thường được định nghĩa là **8–12 tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị insulin** trong NC lâm sàng

(Thời gian này có thể dài hơn trong thực tế, nhưng dữ liệu không có sẵn trong các NC thế giới thật do bản chất của các NC)

DUY TRÌ

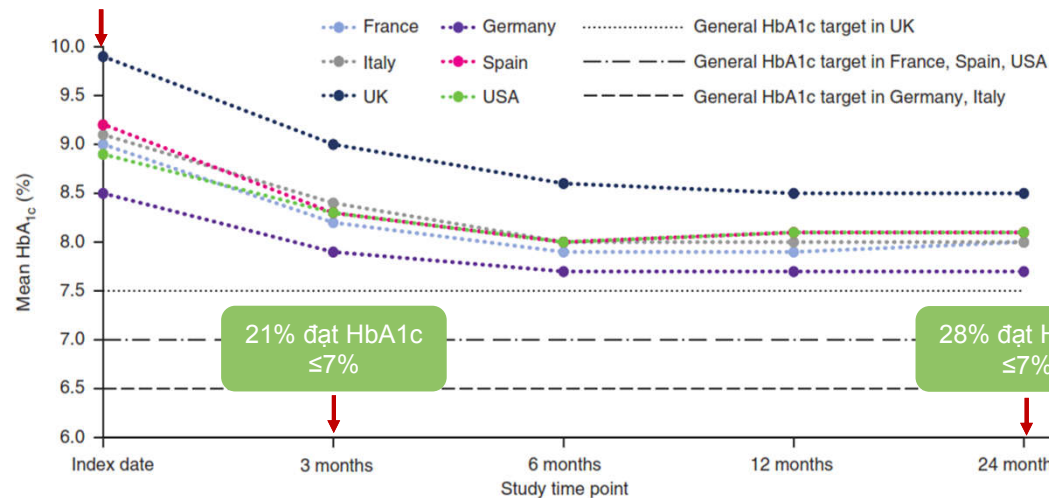


Giai đoạn duy trì được định nghĩa là giai đoạn **liều insulin được giữ ổn định**, trừ khi cần phải chỉnh liều vì lý do an toàn
(vd. Hạ ĐH)

Đáp ứng ĐH trong 3 tháng đầu của liệu pháp insulin nền Là yếu tố tiên đoán cho việc kiểm soát ĐH trung và dài hạn

- Nhiều bệnh nhân bắt đầu insulin nền với HbA1c >9% = trì hoãn tăng cường điều trị
- HbA1c trung bình cho thấy có sự giảm từ từ trong 3 tháng đầu, trước khi đạt mức ổn định trong giai đoạn còn lại

42% có HbA1c >9% tại thời điểm bắt đầu insulin nền



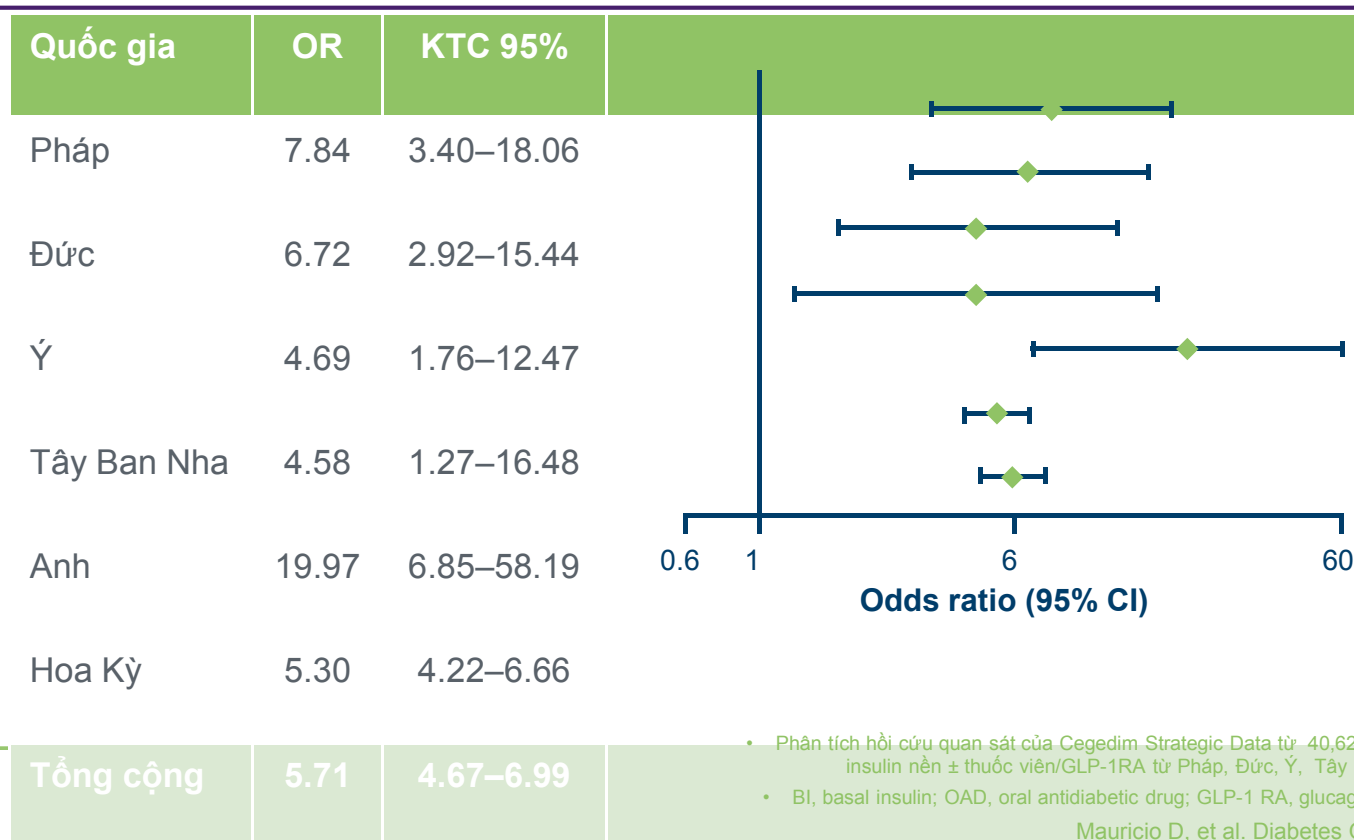
- Phân tích hồi cứu quan sát của Cegedim Strategic Data từ 40.627 bệnh nhân ĐTĐ tip 2 khởi động insulin nền ± thuốc viên/GLP-1RA từ Pháp, Đức, Ý, Tây Ban Nha, Anh và Mỹ (2008–2012)
- BI, basal insulin; OAD, oral antidiabetic drug; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist

Mauricio D et al. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1155–64



Hạ ĐH trong 3 tháng đầu tiên điều trị insulin nền là yếu tố dự đoán nguy cơ hạ ĐH lâu dài

Nguy cơ hạ ĐH sau 24 tháng nếu bệnh nhân có cơn hạ ĐH trong 3 tháng đầu sau khởi trị insulin nền



- Phân tích hồi cứu quan sát của Cegedim Strategic Data từ 40,627 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 khởi động insulin nền ± thuốc viên/GLP-1RA từ Pháp, Đức, Ý, Tây Ban Nha, Anh và Mỹ (2008–2012)
 - BI, basal insulin; OAD, oral antidiabetic drug; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist
- Mauricio D, et al. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1155–64

Bỏ trị thường xuất hiện sớm sau khi bắt đầu insulin

- Một phân tích hồi cứu (N=55,608) cho thấy 4.5% bệnh nhân ĐTĐ típ 2 bắt đầu insulin nền có 1 cơn hạ ĐH trong 6 tháng đầu
- Hơn **1/3** số bệnh nhân có **cơn hạ ĐH trong tháng đầu tiên** sau khởi trị
- Phân tích cho thấy những bệnh nhân có cơn hạ ĐH có khả năng bỏ trị insulin cao hơn trong 12 tháng

Bệnh nhân có cơn hạ ĐH
<6 tháng sau khởi trị
insulin nền liên quan tới:

Gia tăng nguy cơ bỏ trị



Gia tăng nguy cơ nhập viện hay khám cấp cứu



Chi phí y tế liên quan ĐTĐ và do mọi nguyên nhân cao hơn



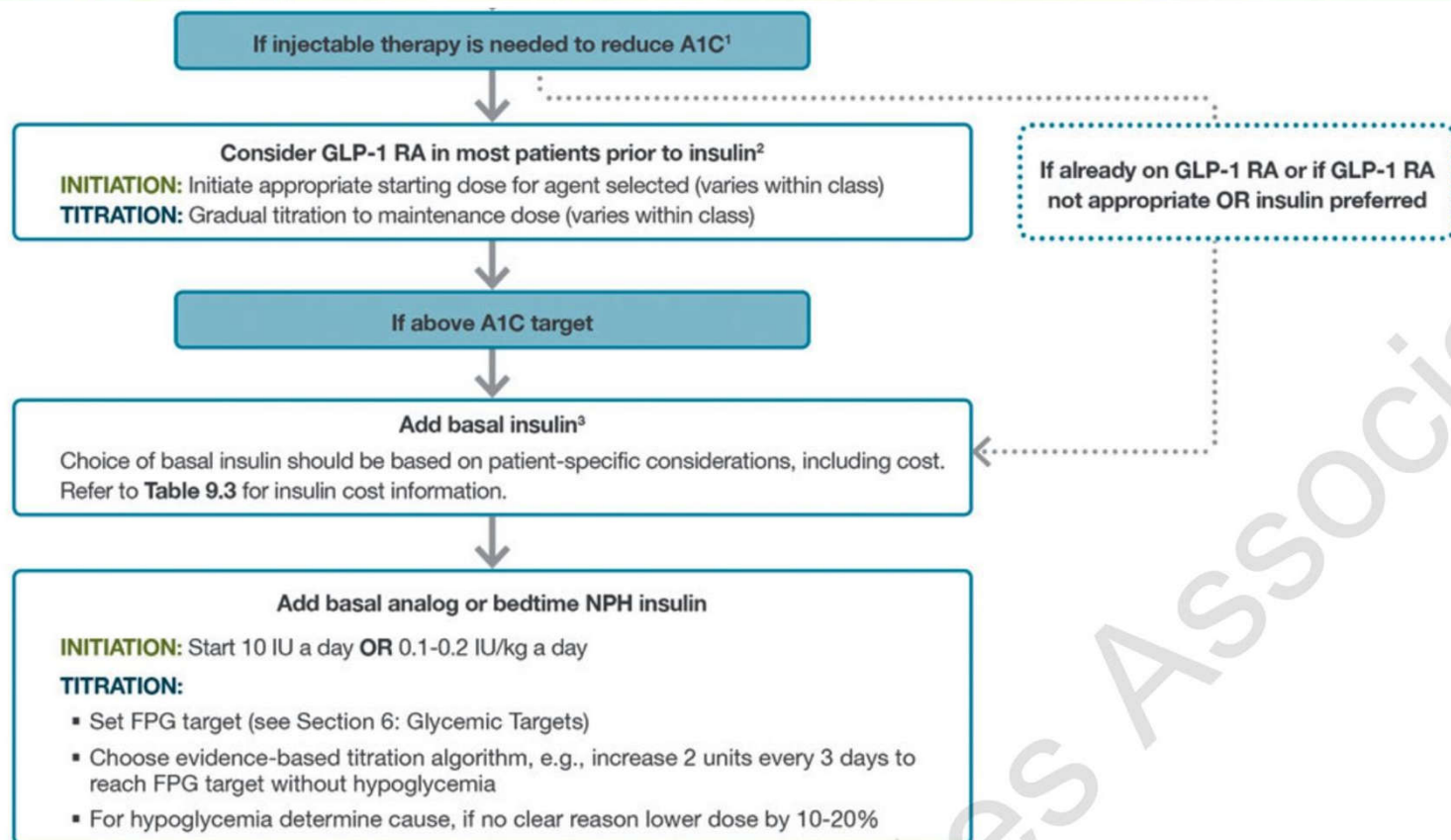
• ER, emergency room



Lưu đồ chỉnh liều insulin nên AN TOÀN và DỄ THỰC HIỆN



KHUYẾN CÁO ADA 2020



Khởi trị và chỉnh liều insulin nền

ĐẦU TIÊN: chỉnh liều để đạt mục tiêu ĐH đối

BẮT ĐẦU VỚI LIỀU **10 IU insulin nền**
và chỉnh liều để đạt mục tiêu đường huyết đối¹



đến khi đạt mục tiêu đường huyết đối **80 – 130 mg/dL**



Một số công thức chỉnh liều

CHỈNH LIỀU INSULIN: Khuyến cáo của Hội bác sỹ gia đình Hoa Kỳ (công thức 2468)



Đường huyết đói	Chỉnh liều insulin nền
120 - 140 mg/dL (6,66 - 7,77 mmol/L)	2 đơn vị
141 - 160 mg/dL (7,83 - 8,88 mmol/L)	4 đơn vị
161 - 180 mg/dL (8,94 - 9,99 mmol/L)	6 đơn vị
> 180 mg/dL (9,99 mmol/L)	8 đơn vị



Chỉnh liều insulin nền

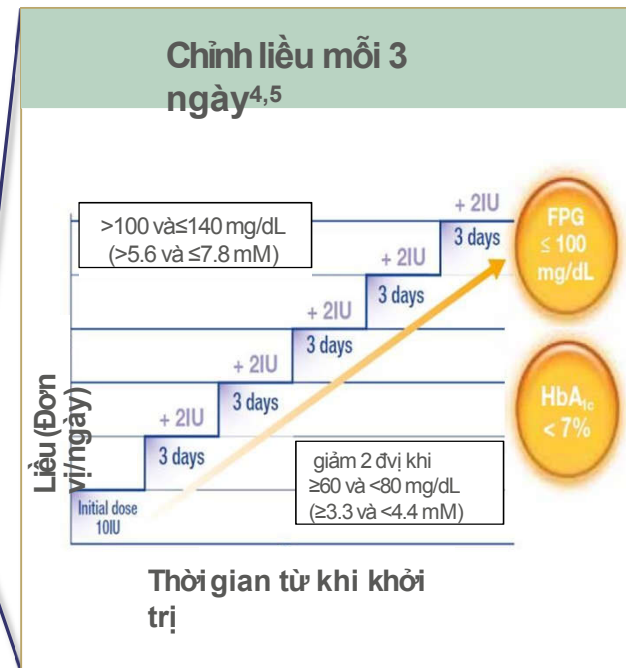
Glargine đã được kiểm chứng trong vô số nghiên cứu lâm sàng, sử dụng những công thức chỉnh liều khác nhau dựa vào ĐH đối để linh hoạt điều chỉnh liều cho Bn và để đáp ứng theo nhu cầu của từng cá thể^{1,2}

Điều chỉnh 1 đơn vị mỗi ngày (INSIGHT)³unHT)³

Điều chỉnh 2 đơn vị mỗi 3 ngày (LANMET, ANTUS)^{4,5}

Điều chỉnh 2 đến 8 đơn vị mỗi tuần (TREAT-TO-TARGET)⁶

Bất cứ cách chỉnh liều có hệ thống nào cũng đều hiệu quả



1. Strange P. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1(4): 540-548
2. Barnett A. *Clin Therapeutics* 2007; 29: 987-999
3. Gerstein H, et al. *Diabetes Med* 2006; 23: 736-742
4. Yki-Järvinen H, et al. *Diabetologia* 2006; 49(3): 442-451
5. Davies M. et al. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282-



Công thức chỉnh liều insulin nền thể hệ mới từ NC BRIGHT

ĐHMM lúc đói trung bình của 3 ngày đo cuối cùng trong khoảng mg/dL (mmol/L):	Chỉnh liều, đơn vị/ngày
	Gla-300 hay iDeg
>140 (>7.8)	+6 U
>120–≤140 (>6.7–≤7.8)	+4 U
>100–≤120 (>5.6–≤6.7)	+2 U
≥80–≤100 (≥4.4–≤5.6)	0
<80 (<4.4) HOẶC 1 cơn hạ đường huyết xác định có triệu chứng trong tuần trước đó	–2 U hoặc theo quyết định của nghiên cứu viên

- Việc chỉnh liều nên được thực hiện mỗi tuần, nhưng không quá thường xuyên **mỗi 3 tới 4 ngày**



Tính an toàn và dễ dàng của việc chỉnh liều được chứng minh trên các lưu đồ chỉnh liều khác nhau



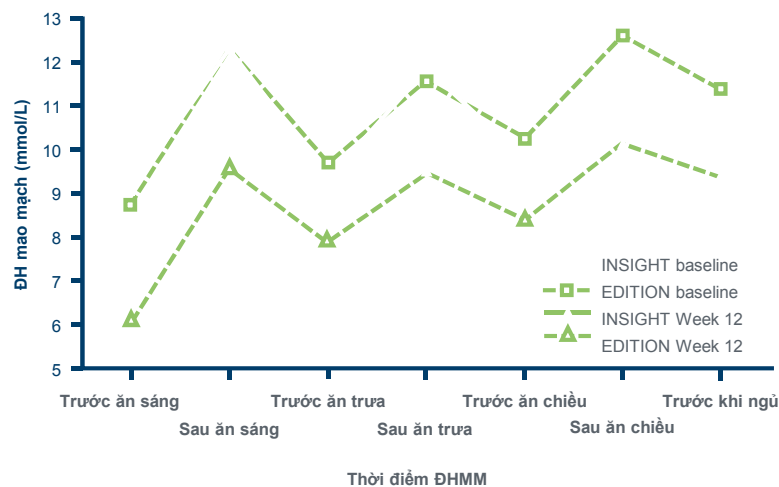
Có nhiều lưu đồ đơn giản 3-4 bước cho Gla-300 đã chứng minh tính hiệu quả và an toàn trong các NC RCT- Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có thể chọn lựa 1 kế hoạch phù hợp tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân

*Not specified in algorithm; **Dose adjustment >126 mg/dL not specified in algorithm

Adapted from: 1. Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014;37:2755–62; 2. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care. 2014;37:3735–43; 3. Bolli GB, et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:386–94; 4. Edelman S, et al. ADA 77th Scientific Sessions 2017, late breaking poster 131-LB; 5. Gerstein HC, et al. Diabet Med. 2006;23:736–42; 6. Philis-Tsimikas A, et al. Adv Ther. 2013;30:607–22; 7. Cheng A, et al. ADA 78th Scientific Sessions; 301-OR; 8. Strojek K, et al. ADA 78th Scientific Sessions 2018; 303-OR

Các kết cục ĐH đạt được với các lưu đồ chỉnh liều Gla-300 khác nhau là tương đương nhau

- NC TITRATION¹ đánh giá và so sánh kết cục ĐH, nguy cơ hạ ĐH và thay đổi cân nặng trong lúc chỉnh liều Gla-300 với lưu đồ sử dụng trong NC EDITION (n=104)²⁻⁴ và INSIGHT (n=108)⁵



Thang điểm hài lòng điều trị cho thấy cho thấy có sự gia tăng mức độ hài lòng tương đương (INSIGHT: 11.7 ± 7.2 , EDITION: 11.3 ± 7.3). Cả 2 nhóm cho thấy sự giảm nhẹ tương đồng về tình trạng hạ ĐH và tăng ĐH được nhận biết

Những người tham gia có quyết định chỉnh liều GLA-300 phù hợp trong $94.2\% \pm 16.2\%$ và $96.1\% \pm 11.1\%$ số ngày trong thời gian điều trị trong lưu đồ điều trị của NC INSIGHT và EDITION

Các chuyên gia y tế đồng thuận NC INSIGHT là dễ, hiệu quả và an toàn để sử dụng

SMBG, Self-monitored blood glucose

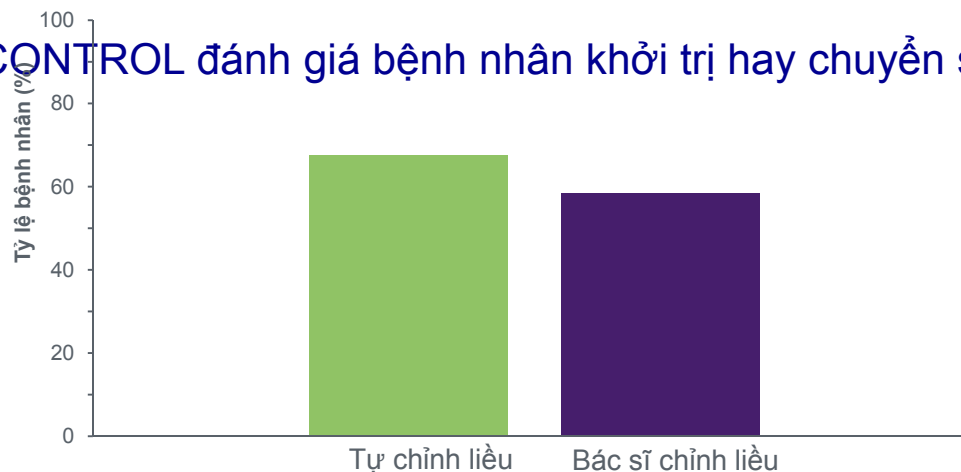
1. Yale J, et al. Can J Diabetes. 2017;41:478–84; 2. Riddle M, et al. Diabetes Care. 2014;37:2755–62;
3. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care. 2014;37:3235–43; 4. Bolli G, et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:386–94; 5. Gerstein H, et al. Diabet Med. 2006;23:736–42



Việc tự chỉnh liều Gla-300 cho kết quả kiểm soát ĐH tương đương hoặc tốt hơn mà không có hạ ĐH, so với nhóm được chỉnh liều bởi bác sĩ

Tỷ lệ bệnh nhân đạt kiểm soát ĐH mà không có cơn hạ ĐH^{1,*}

- Nghiên cứu TAKE CONTROL đánh giá bệnh nhân khởi trị hay chuyển sang Gla-300 trên 6 tháng



NC TAKE CONTROL cho thấy **bệnh nhân tự chỉnh liều Gla-300** cho kết quả kiểm soát ĐH tốt hơn mà không gia tăng nguy cơ hạ ĐH so với nhóm được bác sĩ chỉnh liều, bất kể tuổi hay tình trạng điều trị insulin.^{2,3}
Những kết quả này cho thấy việc **tự chỉnh liều Gla-300** là **an toàn và dễ dàng**

*Hypoglycemia events either blood-glucose confirmed or severe symptomatic

1. Kvapil M, et al. ADA 78th Scientific Sessions 2018; 1050-P; 2. Strojek K, et al. ADA 78th Scientific Sessions 2018; 303-OR;
3. Delgado E, et al. ADA 78th Scientific Sessions 2018; 1028-P



Nội dung

1. Sự phát triển của insulin nền
2. Chỉnh liều insulin nền thể hệ mới
- 3. Ca lâm sàng**



CA LÂM SÀNG 1

- Bệnh nhân nữ, 65 tuổi
- ĐTĐ2 10 năm, THA, RLLP máu
- Đang điều trị:
 - Gliclazide 60mg 1. viên/ngày
 - Sita/Met 50/1000mg 2. viên/ngày
 - Thuốc huyết áp, statin...
- Đường huyết: 190 mg%, HbA1c: 8.4%
- BN thể trạng trung bình, BMI 24, chức năng gan thận bình thường



CÁ LÂM SÀNG 1

- Tư vấn dinh dưỡng, theo dõi đường huyết
- Tiếp tục thuốc đang có
- **Thêm Glargine U300 12 đơn vị TDD tối**



CA LÂM SÀNG 1

- Bệnh nhân khỏe, không triệu chứng hạ đường huyết
- ĐH dao động 100 – 130 mg%
- ★HbA1c : 7.0%
- Duy trì ổn định liên tục



CA LÂM SÀNG 2

- Bệnh nhân nam, 56 tuổi
- ĐTĐ típ 2, THA, bệnh thận mạn
- Bệnh nhân cao 165cm, nặng 65kg
- Đang điều trị:
 - Glibenclamid 5mg 2. viên/ngày
 - Metformin 850mg 3. viên/ngày
 - Thuốc huyết áp, statin...
- Đường huyết: 180 mg%, HbA1c: 8.2 %
- Creatinin 155 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR = 42)



CA LÂM SÀNG 2

- Tư vấn dinh dưỡng
- Giảm liều SU và Metformin
- Thêm DPP4i theo chức năng thận
- Khởi trị insulin nền
- Thuốc điều trị:
 - Gliclazide 30mg 01 viên/ngày
 - Vilda/Met 50/1000 01 viên/ngày
 - Glargine U300 12 đơn vị TDD buổi tối



CA LÂM SÀNG 2

- Bệnh nhân tái khám sau 2 tuần
 - Đường huyết 180 – 220 mg/dl
- ⇒ Tăng liều Glargine U300 thành 18 đơn vị**
-
- Bệnh nhân tái khám sau 1 tháng
 - Đường huyết 160 – 190 mg/dl
- ⇒ Tăng liều Glargine U300 thành 24 đơn vị**



CA LÂM SÀNG 2

- Bệnh nhân tái khám sau 8 tuần
 - Đường huyết 135 – 145 mg%
- => Tăng liều Glargine U300 thành 28 đơn vị
- Bệnh nhân tái khám sau 12 tuần
 - Đường huyết 100 – 132 mg%
 - Không có triệu chứng hạ đường huyết
 - HbA1c: 7.2%
 - Creatinin: 148 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR = 45)



CA LÂM SÀNG 3

- Bệnh nhân nữ, 79 tuổi
- ĐTĐ típ 2 khoảng 20 năm, THA, TMCT, bệnh thận mạn đang điều trị tại địa phương
- Thuốc ĐTĐ đang dùng:
→ LisproMix 75/25 16 – 0 – 14
- Đường huyết đói 80 – 140 mg%
- Thỉnh thoảng bệnh nhân tự ngưng Insulin buổi sáng do đường huyết đói thấp
- Đường huyết 124 mg%, HbA1c 7.8 %
- eGFR 48



ADA 2020: Điều trị Insulin cho người cao tuổi

- Điều chỉnh liều tùy từng bệnh nhân, hạn chế tối đa nguy cơ hạ đường huyết.
- Chỉnh liều 1 tuần/ lần.
- **Phác đồ 1 mũi insulin nền được ưu tiên lựa chọn** do có ít tác dụng phụ, dễ sử dụng và phù hợp cho người lớn tuổi.
- Phác đồ nhiều mũi insulin có thể quá phức tạp cho BN cao tuổi, có nhiều biến chứng, chức năng bị hạn chế



Bệnh nhân đang dùng insulin trộn sẵn²

Thay đổi thời gian tiêm tối thành SÁNG

- Chỉnh liều insulin nền dựa trên kết quả XN đường huyết đói MM trong 1 tuần
- Mục tiêu ĐH đói: 90 – 150 mg/dl (4.9-8.3 mmol/l). Có thể thay đổi mục tiêu dựa trên sức khỏe tổng quát và mục tiêu chăm sóc

- Nếu 50% các giá trị ĐH đói trên mục tiêu => Tăng liều lên 2U
- Nếu > 2 giá trị ĐHMM < 80 mg/dl (4.4 mmol/l)
=> Giảm liều 2U

Sử dụng 70% tổng liều insulin bằng insulin nền vào buổi sáng

Cần nhắc thêm thuốc khi cần dựa trên các đặc điểm bệnh nhân và thuốc:

- Mỗi 2 tuần, chỉnh liều insulin và/hoặc các thuốc hạ ĐH dựa trên xét nghiệm đường huyết ngón tay trước ăn trưa và ăn tối
- Mục tiêu 90-150 mg/dl (4.9-8.3 mmol/l) trước các bữa ăn, mục tiêu có thể thay đổi dựa trên sức khỏe tổng quát và mục tiêu chăm sóc.
- Nếu trên 50% giá trị ĐHMM trước ăn trong 2 tuần trên mục tiêu, tăng liều hoặc thêm thuốc
- Nếu > 2 giá trị ĐHMM trước ăn/ tuần < 90 mg/dl (4.9 mmol/l), giảm liều thuốc



CA LÂM SÀNG 3

- Bệnh nhân được chuyển phác đồ
 - **Glargine U300 20 đơn vị TDD sáng**
 - **Vildagliptin 50mg/ngày**
- Tái khám bệnh nhân khỏe
- ĐH dao động 110 – 140 mg%
- Không có cơn hạ đường huyết
- Chất lượng cuộc sống cải thiện



Tóm lại

- Điều trị ĐTĐ cần cá thể hóa, tùy từng cá nhân cụ thể
- Điều trị kiểm soát đường huyết tích cực ở giai đoạn sớm để mang lại hiệu quả lâu dài
- Insulin nền được khuyến cáo trong các phác đồ khởi trị insulin
- Gla-300 là insulin nền thế hệ mới có PK/PD phẳng hơn và thời gian tác động dài hơn (> 24h)
- Hiệu quả giảm HbA_{1c} của Gla-300 không-thua-kém và ít gây nguy cơ hạ đường huyết hơn insulin nền thế hệ cũ.



THANK YOU!