



Thuốc điều trị đái tháo đường trong thời kỳ mang thai

Người dịch Trần Thị Thu Hằng

Nguồn: Aust Prescr 2010;33:141-4.

Tỷ lệ mắc đái tháo đường (ĐTĐ) thai nghén hiện nay có xu hướng gia tăng. Các biện pháp can thiệp không dùng thuốc như chế độ ăn uống, luyện tập là biện pháp điều trị chủ yếu, tuy nhiên trong một số trường hợp vẫn phải sử dụng insulin để kiểm soát đường huyết. Bơm tiêm định liều insulin tự động (Basal-bolus insulin) là biện pháp tối ưu nhất, nhưng liệu pháp này cần được cá thể hóa trên từng bệnh nhân. Bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn của metformin ngày càng có nhiều nhưng do thiếu dữ liệu theo dõi lâu dài nên hiện metformin không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ thai nghén. Phụ nữ bị đái tháo đường thai nghén cần được theo dõi lâu dài do tăng nguy cơ tiến triển thành đái tháo đường typ 2 sau này.



Ảnh: TL



Giới thiệu

Đái tháo đường thai nghén được định nghĩa là sự không dung nạp glucose được chẩn đoán lần đầu tiên hoặc khởi phát trong thời kỳ mang thai. Ước tính có khoảng 3-9% phụ nữ mang thai trên toàn thế giới mắc chứng bệnh này. Tỷ lệ bệnh tăng theo tuổi, từ 1% ở phụ nữ trong độ tuổi 15-19 đến 13% ở phụ nữ độ tuổi 44 - 49. Những yếu tố nguy cơ khác bao gồm thừa cân và béo phì, tiền sử gia đình có ĐTĐ typ 2, tiền sử gia đình hay bản thân mắc ĐTĐ thai nghén hoặc không dung nạp glucose, nguồn gốc Châu Á. Mặc dù ĐTĐ thai nghén không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong chu sinh, nhưng làm tăng khả năng mắc bệnh, bao gồm nguy cơ kẹt vai khi sinh, liệt thần kinh và hạ đường huyết sơ sinh. Người mẹ bị ĐTĐ thai nghén cũng có tỷ lệ tiền sản giật cao hơn và tỷ lệ phải mổ (đặc biệt với người kiểm soát glucose huyết kém) cao hơn.

Chẩn đoán

Việc sàng lọc ĐTĐ thai nghén cho tất cả mọi người đã được khuyến cáo từ lâu. Kiểm tra đường huyết lúc đói cần được thực hiện vào tuần 26-28 của thai kỳ. Nếu có bất thường, cần kiểm tra nghiệm pháp dung nạp glucose sau 2 giờ uống 75 g glucose. Tiêu chuẩn chẩn đoán được trình bày trong bảng 1. Đối với những phụ nữ có nguy cơ ĐTĐ thai nghén, có thể thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose ở bất kỳ giai đoạn nào trong thai kỳ. Tuy nhiên, do việc sản xuất hormone gây tăng đường huyết của nhau thai có xu hướng tăng trong suốt 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ nên xét nghiệm đường huyết bình thường trong thời kỳ đầu không loại trừ được sự phát triển ĐTĐ thai nghén sau này. Do đó, nghiệm pháp dung nạp glucose cần thực hiện lần thứ hai ở tuần thứ 26-28 của thai kỳ kể cả khi xét nghiệm trước đó cho kết quả bình thường.

Khuyến cáo mới cho việc sàng lọc và chẩn đoán ĐTĐ thai nghén đang được các chuyên gia trong lĩnh vực này xem xét nghiên cứu và hiện vẫn chưa có khuyến cáo nào được phê duyệt hay thông qua. Tuy nhiên, có khả năng nghiệm pháp uống 50 g glucose sẽ được rút ra khỏi chương trình sàng lọc và tiêu

chuẩn chẩn đoán ĐTĐ thai kỳ sẽ là glucose huyết bất thường lúc đói hoặc 1-2 giờ sau khi dùng 75 g glucose (xem Bảng 1)

Mục tiêu kiểm soát đường huyết

Sau chẩn đoán, tất cả bệnh nhân cần được truyền thông về ảnh hưởng của ĐTĐ thai kỳ (đối với cả thai nhi và bà mẹ) và được hướng dẫn theo dõi đường huyết tại nhà. Xét nghiệm đường huyết bằng cách chích máu ngón tay cần được thực hiện bốn lần một ngày (trước bữa sáng và 2 giờ sau các bữa ăn). Mục tiêu đường huyết cần đạt được, mô tả trong bảng 2, cần được giải thích rõ ràng.

Kết quả từ nghiên cứu “Tăng đường huyết và Tác dụng bất lợi ở phụ nữ có thai” (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) của nhóm tác giả Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U và cộng sự, đăng trên tạp chí National England Journal Medicine năm 2008 đã chỉ ra rằng các nguy cơ liên quan đến tăng đường huyết ở người mẹ xảy ra khi đường huyết liên tục vượt mức bình thường. Để giảm thiểu các nguy cơ này, mục tiêu điều trị trong tương lai cần phải được hạ thấp hơn và thực hiện các can thiệp quyết liệt hơn để đạt đường huyết mục tiêu.

Bảng 1 Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ

	Xét nghiệm	Glucose máu tĩnh mạch
Các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện tại	Nghiệm pháp sàng lọc: uống 50 g glucose ở thời điểm bất kỳ	1 giờ ≥ 7,8 mmol/L (tiến hành nghiệm pháp chẩn đoán)
	Nghiệm pháp chẩn đoán: Khả năng dung nạp 75 g glucose lúc đói	Một trong số các tiêu chí: Lúc đói ≥ 5,5 mmol/L Sau 2 giờ ≥ 8,0 mmol/L
Các tiêu chuẩn chẩn đoán tương lai	Khả năng dung nạp khi uống 75 g glucose lúc đói	Một trong 3 tiêu chí: Lúc đói ≥ 5,1 mmol/L Sau 1 giờ ≥ 10,0 mmol/L Sau 2 giờ ≥ 8,5 mmol/L

Can thiệp không dùng thuốc

Tất cả phụ nữ bị ĐTĐ thai kỳ cần được tư vấn về dinh dưỡng và điều chỉnh chế độ ăn như là can thiệp ưu tiên được áp dụng. Tư vấn chế độ ăn uống phải



phù hợp với từng người bệnh, có tính đến các yếu tố như chỉ số BMI và nhu cầu dinh dưỡng chung của người bệnh. Cần tránh hạn chế calo quá mức do có thể gây ceton niệu dẫn đến tác dụng bất lợi cho phụ nữ có thai. Nên khuyến khích các biện pháp luyện tập với cường độ vừa phải, như đi bộ nhanh 30 phút mỗi ngày, để làm giảm tình trạng kháng insulin.

Insulin

Insulin được coi là can thiệp dược lý chính và ngày càng được áp dụng rộng rãi. Cần nhắc tới việc sử dụng insulin khi đường huyết vượt quá mục tiêu khuyến cáo từ hai lần trở lên trong vòng một tuần (xem bảng 2). Chỉ định bắt đầu điều trị bằng insulin rõ ràng hơn khi có bằng chứng thai to hoặc tăng chu vi vòng bụng của thai.

Người bệnh được điều trị bằng insulin cần được dặn dò về cách bảo quản, kỹ thuật tiêm cũng như nhận diện các dấu hiệu và điều trị chứng hạ đường huyết kèm theo tư vấn của bác sĩ chuyên ngành nội tiết/ĐTĐ.

Liệu pháp insulin cần được cá thể hóa trên từng người bệnh và phụ thuộc vào nồng độ đường huyết, trọng lượng của bệnh nhân và mong muốn điều trị của họ. Chế độ liều được xác định dựa vào mức tăng đường huyết lúc đói, sau khi ăn hoặc cả hai.

Tăng đường huyết lúc đói

Nếu đường huyết lúc đói tăng lên nhưng vẫn nằm trong khoảng mục tiêu khuyến cáo sau ăn thì chỉ cần tiêm một liều duy nhất insulin tác dụng trung bình (ví dụ insulin isophane) trước khi đi ngủ. Liều khởi đầu hợp lý là 4-12 đơn vị. Nếu xảy ra tăng đường huyết sau ăn trong thai kỳ, có thể tiêm insulin tác dụng nhanh trong bữa ăn.

Bảng 2. Nồng độ đường huyết mục tiêu trong đời tháo đường thai kỳ

	Glucose máu mao mạch (mmol/l)
Lúc đói	< 5,5
Sau khi ăn	< 7,0 (2 giờ) < 8,0 (1 giờ)

Tăng đường huyết sau ăn

Đôi khi, bệnh nhân có thể bị tăng đường huyết

sau ăn trong khi nồng độ lúc đói vẫn bình thường. Khi đó, điều chỉnh chế độ ăn có thể hiệu quả. Nếu biện pháp này chưa đủ để kiểm soát đường huyết thì cần tiêm insulin tác dụng nhanh (ví dụ insulin aspart, insulin lispro) trong bữa ăn. Liều khởi đầu hợp lý là 4-8 đơn vị/bữa ăn. Insulin người dạng hòa tan là lựa chọn thay thế nhưng có bất lợi là cần tiêm trước khi ăn 30 phút.

Tăng đường huyết cả lúc đói và sau khi ăn

Chế độ bơm định liều tự động insulin (hỗ trợ insulin tác dụng nhanh trong bữa ăn và insulin tác dụng trung bình trước khi đi ngủ) thường được ưu tiên sử dụng do giúp bệnh nhân có thể linh hoạt hơn trong chế độ ăn uống và tập luyện thể thao. Tiêm insulin dạng hỗn hợp 2 lần/ngày (ví dụ insulin aspart/protamin hoặc lispro/protamin) là lựa chọn thay thế, đặc biệt khi bệnh nhân không chấp nhận hoặc thấy khó khăn khi phải tiêm 4 lần/ngày.

Liều dùng

Liều lớn hơn insulin được chỉ định cho những người có chỉ số BMI cao hơn hoặc đường huyết tăng đáng kể so với mục tiêu. Liều nhỏ hơn có thể phù hợp với bệnh nhân có triệu chứng nhẹ hơn. Liều có thể được điều chỉnh với chu kỳ sau 2-3 ngày trong trường hợp cần thiết, tăng dần mỗi lần 2-4 đơn vị (không tăng quá 20% liều) cho đến khi đạt được mục tiêu hoặc khi bị hạ đường huyết quá mức (nhiều hơn 2-3 lần một tuần hoặc có cơn hạ đường huyết nghiêm trọng).

Hiện vẫn chưa rõ liệu hạ đường huyết ở mẹ có ảnh hưởng bất lợi đến thai nhi hay không. Ảnh hưởng bất lợi này có xu hướng xảy ra ở những phụ nữ đã có ĐTĐ từ trước đó trong 3 tháng đầu của thai kỳ (quá trình hình thành các cơ quan của thai) và không xảy ra ở những người bị ĐTĐ thai nghén.

Có thể tăng liều insulin trong 3 tháng cuối của thai kỳ do tình trạng kháng insulin của người mẹ tăng lên. Xu hướng tăng liều này chỉ dừng lại ổn định ở tuần 36-38 của thai kỳ.



Các chất tương tự insulin

Hiện có rất ít bằng chứng ủng hộ việc sử dụng các chất tương tự insulin khác (ví dụ như insulin glargin, insulin detemir) ở phụ nữ có thai mặc dù việc sử dụng chúng đang gia tăng.

Metformin

Ngày càng có nhiều bằng chứng về việc sử dụng metformin ở phụ nữ có thai. Một thử nghiệm về việc dùng metformin trong ĐTD thai kỳ (Metformin in Gestational Diabetes - MiG) đã được tiến hành. Đây là một thử nghiệm lâm sàng nhân mở ngẫu nhiên có đối chứng metformin với insulin. Kết quả cho thấy hiệu quả và độ an toàn của metformin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ, không ghi nhận được sự khác biệt về biến chứng chu sinh giữa hai thuốc sử dụng. Dĩ nhiên bệnh nhân sẽ ưu tiên lựa chọn metformin đường uống hơn là tiêm insulin. Gần một nửa số bệnh nhân dùng metformin vẫn cần dùng thêm insulin để đạt được mục tiêu điều trị. Nguy cơ dị tật bẩm sinh không tăng lên, ngay cả khi thai nhi phơi nhiễm với metformin trong 3 tháng đầu tiên.

Đây là kết quả đầy triển vọng nhưng hiện vẫn chưa có nghiên cứu theo dõi lâu dài trẻ sau khi sinh và người mẹ đã dùng metformin trong suốt thai kỳ. Vì vậy, việc sử dụng metformin ở phụ nữ có thai hiện nay vẫn chưa được phê duyệt bởi các cơ quan quản lý Dược phẩm cũng như các tổ chức chuyên môn, bao gồm Hiệp hội Đái tháo đường ở Phụ nữ mang thai của Australia. Mặc dù không có tác dụng bất lợi nào được chứng minh nhưng do metformin qua được nhau thai nên các tổ chức chuyên môn rất thận trọng trong việc đưa ra những khuyến cáo. Trên thực tế, metformin vẫn được sử dụng để điều trị ĐTD thai nghén ở rất nhiều bệnh viên tại Australia và New Zealand nhưng ít được dùng hơn ở Mỹ và châu Âu.

Metformin có thể được cân nhắc sử dụng ở những bệnh nhân thất bại với liệu pháp điều trị không dùng thuốc và từ chối hoặc không thể dùng insulin. Người mẹ cần được tư vấn về nguy cơ, lợi ích cũng như các vấn đề còn chưa chắc chắn trước khi đưa ra quyết định điều trị.

Thuốc nhóm sulfonylurea

Glibenclamid là thuốc có nhiều bằng chứng nhất về việc sử dụng ở phụ nữ mang thai. Khác với các sulfonylurea kinh điển, glibenclamid qua nhau thai không đáng kể. Hiện chưa ghi nhận được về sự tăng biến chứng ở thai nhi, nhưng tương tự metformin, thuốc này hiện không được khuyến cáo rộng rãi sử dụng cho phụ nữ có thai do thiếu nghiên cứu theo dõi lâu dài ở trẻ đã phơi nhiễm với glibenclamid trong giai đoạn bào thai.

Có rất ít bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn của các sulfonylurea khác trên phụ nữ có thai. Việc sử dụng các thuốc này không được khuyến cáo.

Các thuốc điều trị ĐTD khác

Có ít dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của acarbose, các thiazolidinedion hay các gliptin trong thai kỳ. Hiện những thuốc này không được khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ.

Theo dõi người bệnh và tiên lượng

Sau khi sinh, ĐTD thai kỳ sẽ khỏi trên 90% người bệnh. Tất cả các loại insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống cần dừng sử dụng ngay sau khi sinh và cần theo dõi liên tục đường huyết sau khi ra viện. Nếu đường huyết trở về bình thường (đa số trường hợp), cần làm lại nghiệm pháp dung nạp glucose sau 6-8 tuần sau khi sinh để chắc chắn rằng bệnh nhân không bị ĐTD typ 2.

Nguy cơ tiến triển ĐTD typ 2 ở những phụ nữ bị ĐTD thai nghén tăng 7 lần so với những phụ nữ mang thai có đường huyết bình thường. Phụ nữ trước khi mang thai có BMI lớn hơn 27 kg/m², bà mẹ lớn tuổi và những người cần sử dụng insulin để kiểm soát đường huyết là đối tượng nguy cơ cao. Việc tư vấn cho những phụ nữ này về những yếu tố nguy cơ rất quan trọng, cần phải tiếp tục điều chỉnh chế độ ăn, luyện tập thường xuyên và cố gắng duy trì lâu dài trọng lượng cơ thể ở mức bình thường. Tăng cường thay đổi lối sống và dùng thuốc (metformin) có thể có hiệu quả trong việc giảm nguy cơ tiến triển ĐTD typ 2 ở bệnh nhân.



Hiện chưa có hướng dẫn điều trị dựa trên bằng chứng về việc theo dõi lâu dài ở người mẹ bị ĐTĐ thai kỳ. Hướng dẫn điều trị của Australia khuyến cáo thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose ít nhất mỗi 2 năm 1 lần, trong khi một số tài liệu cho rằng chỉ cần xét nghiệm đường huyết lúc đói, 1-2 năm/lần. Chế độ theo dõi cần tăng cường hơn khi có bằng chứng cho thấy bệnh nhân giảm dung nạp glucose hoặc giảm glucose lúc đói trong xét nghiệm sớm sau khi sinh, tiền sử gia đình có ĐTĐ typ 2 hoặc có những yếu tố nguy cơ khác như béo phì, hội chứng buồng trứng đa nang.

Trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên có mẹ bị ĐTĐ thai

ngén có nguy cơ bị hội chứng chuyển hóa cao hơn so với những người có mẹ không bị ĐTĐ.

Kết luận

ĐTĐ thai nghén có xu hướng gia tăng. Việc sàng lọc, chẩn đoán và điều trị thích hợp đóng vai trò quan trọng, không những giúp cải thiện các hậu quả ở giai đoạn chu sinh và trên người mẹ mà còn giúp giảm tỷ lệ mắc ĐTĐ typ 2 trong tương lai. Insulin hiện vẫn là thuốc chính trong điều trị nhưng việc sử dụng các thuốc hạ đường huyết đường uống (đặc biệt là metformin) đang có xu hướng gia tăng.