

# DƯỢC LÝ THUỐC GIẢM ĐƯỜNG HUYẾT

**Đối tượng:** *Sinh viên y khoa, Hệ chính quy, Năm 3*

**Thời lượng giảng:** tiết

**ThS. BSCK1. Phạm Phương Phi**  
BM Dược lý – Khoa Y  
Đại Học Y Dược Tp. HCM

# Mục tiêu học tập

Sau khi học, sinh viên có thể trình bày được (về thuốc giảm đường huyết):

1. Phân định các nhóm thuốc
2. Các đặc điểm căn bản về dược động học
3. Các đặc điểm căn bản về dược lực học

# Nội dung

- I. Khái niệm căn bản & thuật ngữ
- II. Tổng quan về các nhóm thuốc
- III. Dược động học: *Số phận thuốc*
- IV. Dược lực học: *Cơ chế tác động*
- V. Thông điệp quan trọng

# I. Căn bản & thuật ngữ

---

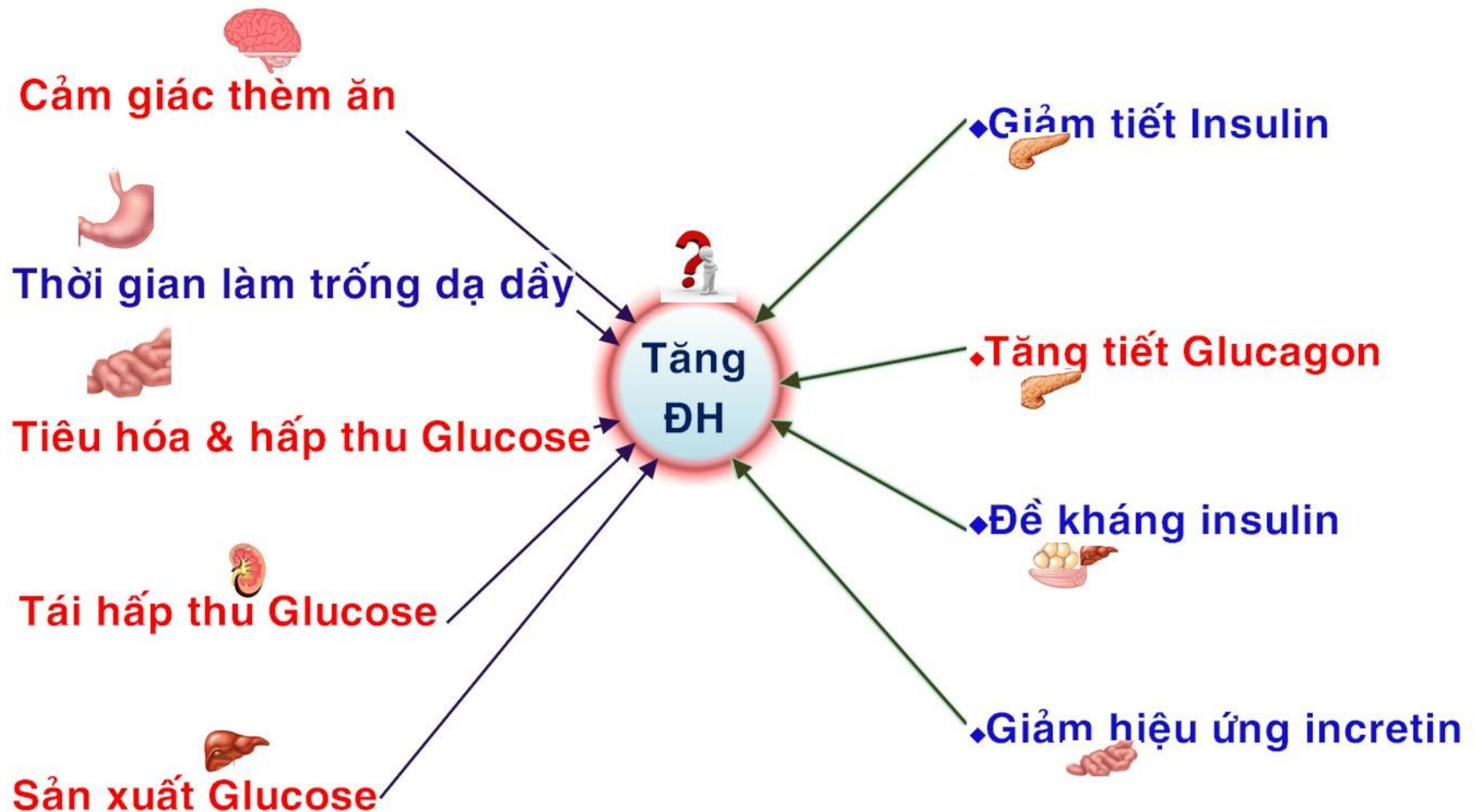
# Thuật ngữ

- **NPH** = Neutral protamine Hagedorn
- **AMPK** = AMP-activated protein kinase: an enzyme that plays a role in cellular energy homeostasis.
- **SGLT2** = Sodium-glucose transporter 2

# Các yếu tố bệnh sinh của tăng ĐH/ ĐTĐ loại 2

## Nguồn thu vào

## Rối loạn khả năng điều hòa



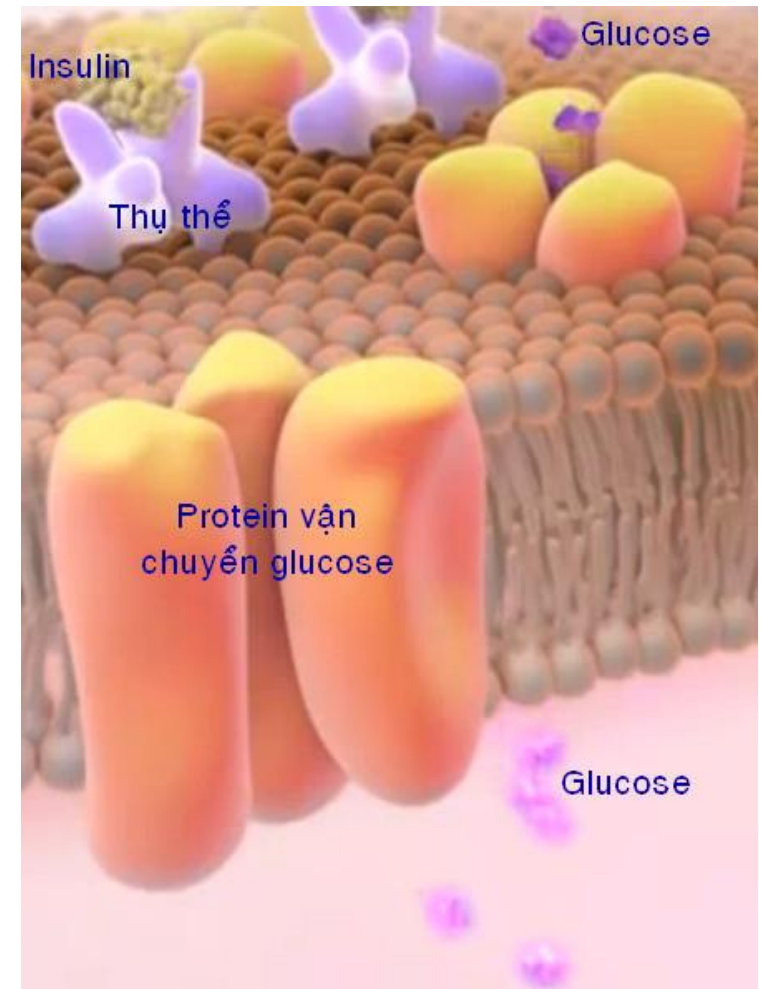
Chú thích màu

— Tăng, kích thích — Giảm, ức chế

# Sự đề kháng Insulin

- Là tình trạng thụ thể insulin trên TB mô đích (*gan, cơ bắp, mỡ*) bị “*trơ*” với insulin:

- *Có insulin trong máu*
- *Nhưng không phát huy được tác dụng điều hòa ĐH/ mô đích*



Insulin = **chìa khóa** – Thụ thể = **ổ khóa**  
– Ngõ vào TB của glucose = **cánh cửa**

# Hiệu ứng incretins

- Là hiện tượng glucose dùng **đường uống** kích thích tiết insulin mạnh hơn khi **tiêm mạch**.
- **Cơ chế:** do tác động của **incretins** (**GLP-1** & *GIP*), là nội tiết tố tiết ra từ TB ruột khi tiếp xúc glucose → nhanh chóng được bất hoạt/ *dipeptidyl peptidase-IV* (**DPP-IV**)



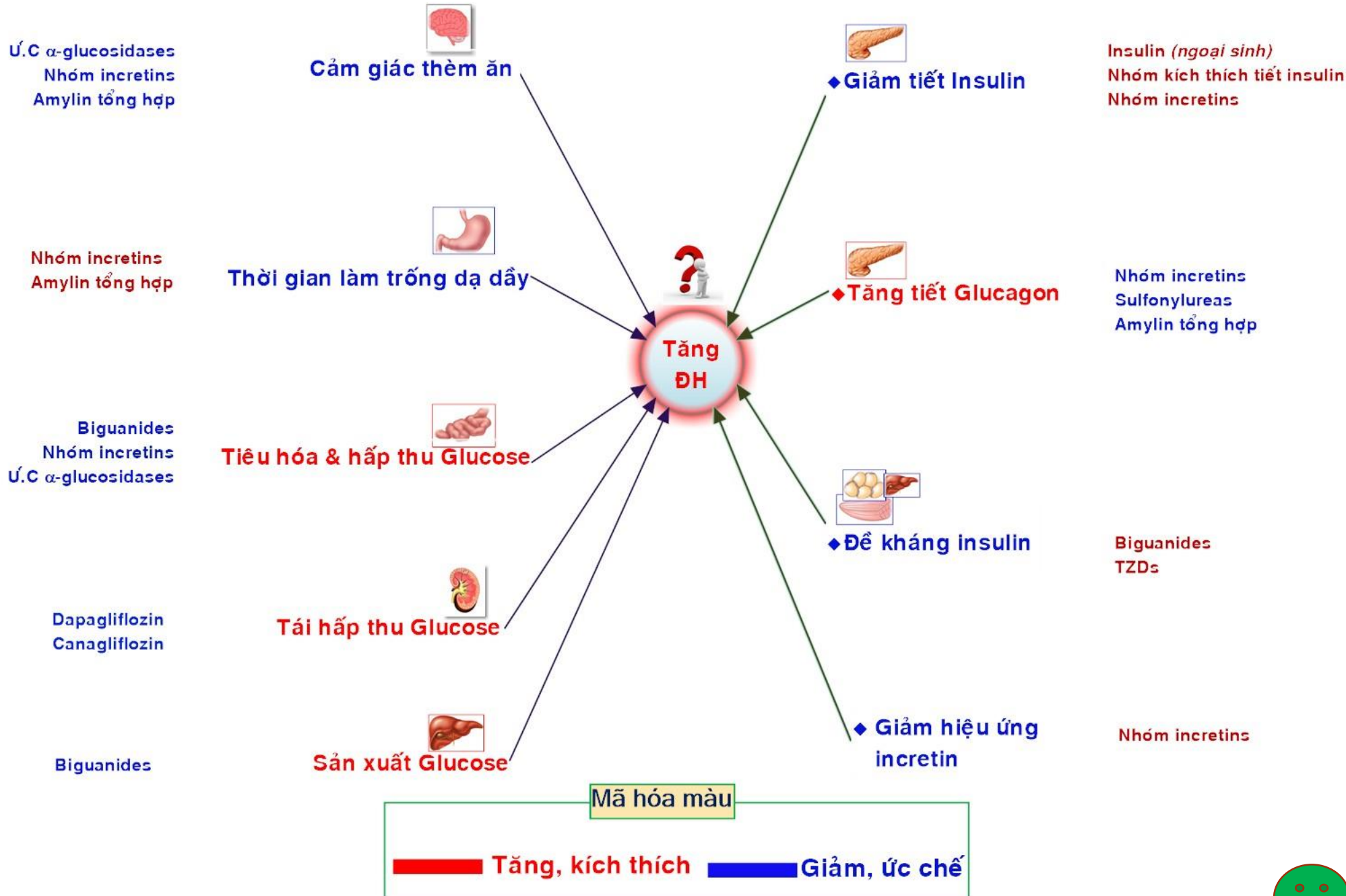


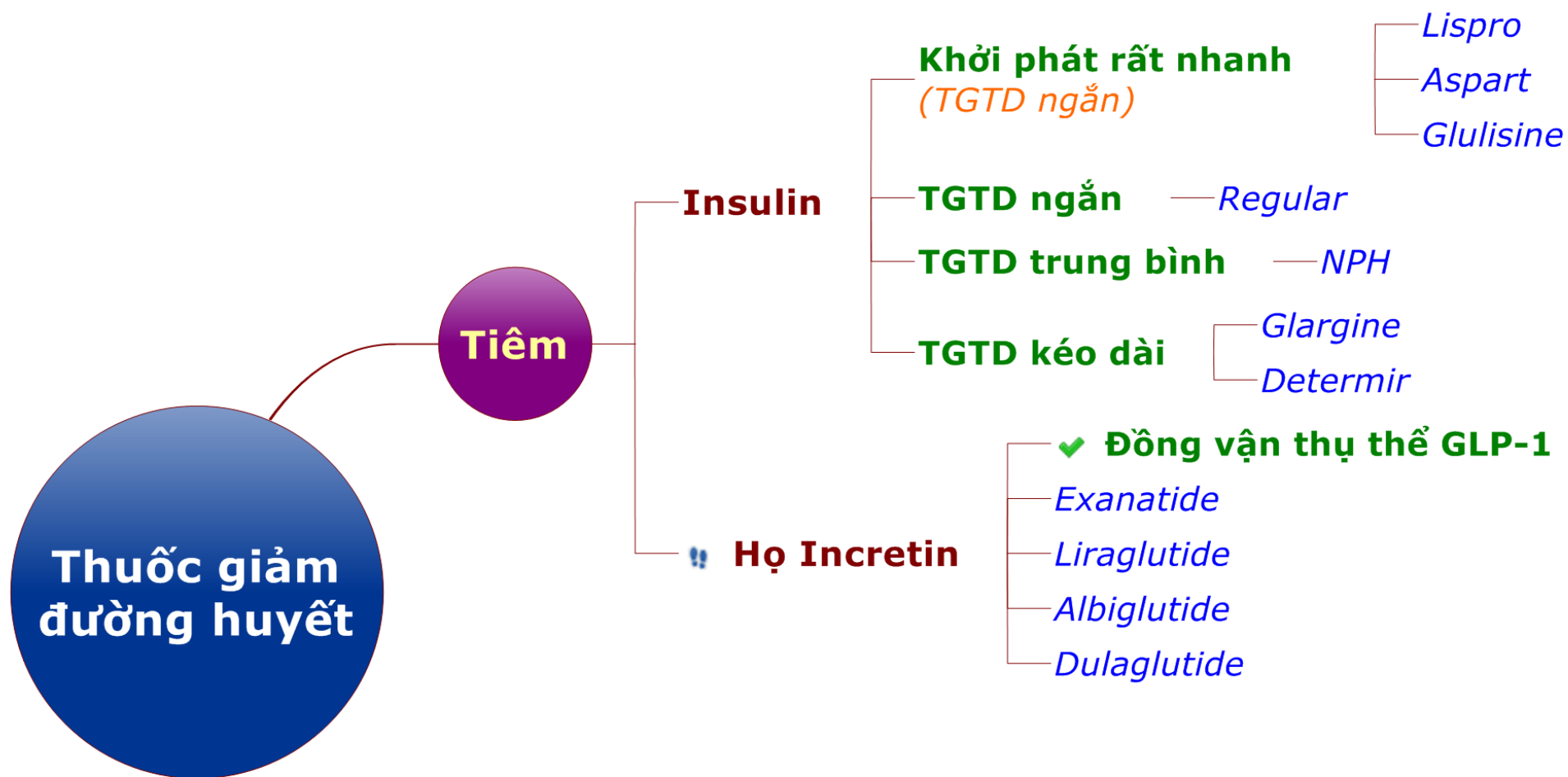
## **II. Tổng quan về các nhóm thuốc**

---

## Nguồn thu vào

## Rối loạn khả năng điều hòa





# Thuốc giảm đường huyết

## Uống

### ↑ Xuất tiết Ins

#### Sulfonylureas

✗ 1st

? Tolbutamide  
 Chlorpropamide  
 Tolazamide  
 Acetohexamide

✓ 2nd

Glyburide  
 Glipizide  
 Glimepiride  
 Gliclazide

#### Meglitinides (Glinides)

Repaglinide  
 Mitiglinide  
 Nateglinide

### ↓ Đề kháng Ins

#### Biguanides

✗ Phenformin  
 Metformin

#### Thiazolidin-ediones (TZD)

Rosiglitazone  
 Pioglitazone

### Họ Incretin

#### ⊘ DPP-IV

Sitagliptin  
 Saxagliptin  
 Linagliptin  
 Alogliptin  
 Vildagliptin

### ↓ Hấp thu glu/ruột

#### ⊘ Alpha-glucosidases

Acarbose  
 Miglitol

### ↓ Tái hấp thu glu/ thận

Canagliflozin  
 Dapagliflozin  
 Empagliflozin

### Thuốc khác

#### Hỗ trợ Amylin

Pramlintide

#### ? Dopamine agonist

Bromocriptine

#### ? Bile acid sequestrant

Colesevelam hydrochloride

# Insulin ngoại sinh – *Phân loại*

## ❖ Theo thời gian tác dụng:

1. *Khởi phát nhanh*
2. *TGTD ngắn*
3. *TGTD trung bình*
4. *TGTD kéo dài*

## ❖ Theo sinh lý bệnh & mục tiêu điều trị:

1. Insulin tạo nền (Basal)
2. Insulin theo bữa ăn (Prandial)

### III. Dược động học: *Số phận thuốc*

---

# Đặc điểm dược động học

Nhóm	Hấp thu	Phân bố	Chuyển hóa	Bài xuất	Lưu ý
<b>Tăng tiết insulin</b>					
<b>Sulfonylurea</b>	Nhanh (50%); TĂ giảm HT	90-99% gắn protein ( <b>alb</b> ); qua nhau; SM?	Gan	Thận (có dạng nguyên)	Thận trọng/ ở BN suy gan, suy thận Không an toàn/ thai, bú mẹ
<b>Meglitinides</b>	Nhanh (56-73%)	98% gắn protein; SM? Nhau?	<b>Gan (CYP3A4, 2C9)</b> , thận	<b>Mật</b> , nước tiểu	Tương tác thuốc! không cần chỉnh liều/ suy thận. Không an toàn/ thai, bú mẹ
<b>Giảm đề kháng insulin</b>					
<b>Biguanides (metformin)</b>	50-60%	Không gắn protein	Không chuyển hóa/ gan	Thận (nguyên dạng)	Cẩn trọng/ suy thận; Khá an toàn/ thai, bú mẹ
<b>Thiazolidinediones (TZD)</b>	Nhanh (100%)	98 % gắn <b>alb</b>	Gan ( <b>CYP2C8</b> , CYP2C9)	Pioglitazone/ gan, thận; Rosiglitazone dạng bất hoạt/ thận	Không cần chỉnh liều/ suy thận Không an toàn/ thai; Thận trọng cho bú mẹ

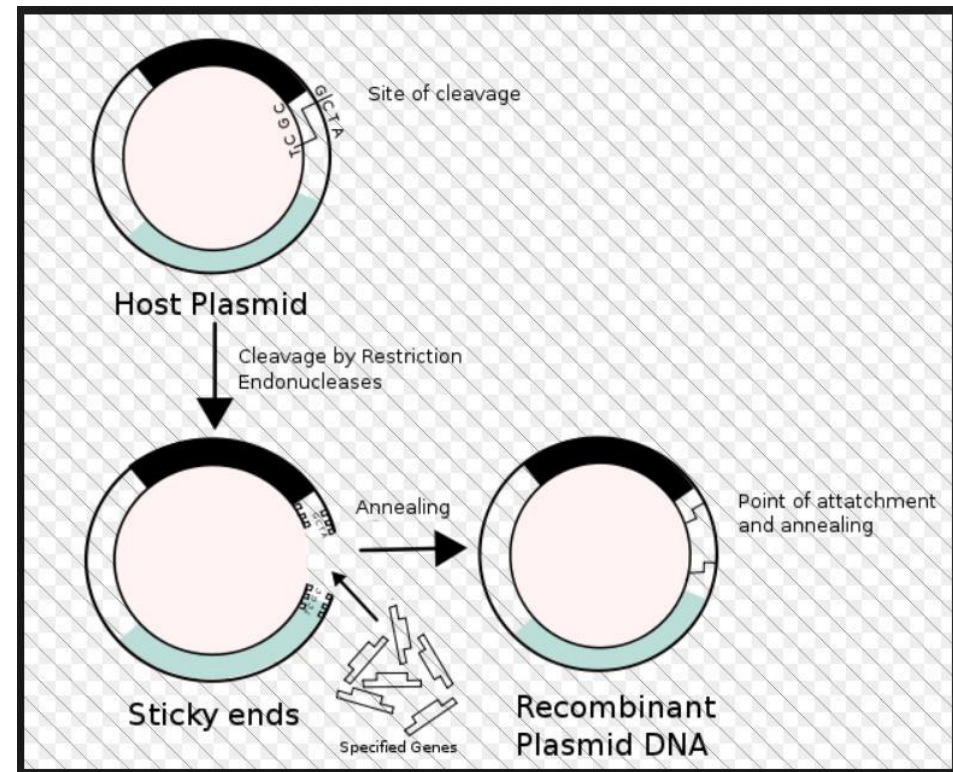
# Đặc điểm dược động học (tt)

Nhóm	Hấp thu	Phân bố	Chuyển hóa	Bài xuất	Lưu ý
Ức chế tái hấp thu glucose tại thận	Tốt, T.Ă không ảnh hưởng	99% gắn albumin	Gan ( <i>liên hợp</i> , CYP3A4)	Phân, nước tiểu	
Ức chế men DPP-IV	Nhanh (87%)	Rộng, 38% gắn protein	Gan (ít)	<b>Nước tiểu</b> / dạng nguyên; phân	
Ức chế $\alpha$ - glucosidases	<2%/ dạng hoạt tính; ~35%/ chất CH		Tại đường TH	Phân, nước tiểu	Tác động tại chỗ



# Insulin ngoại sinh: *nguồn gốc*

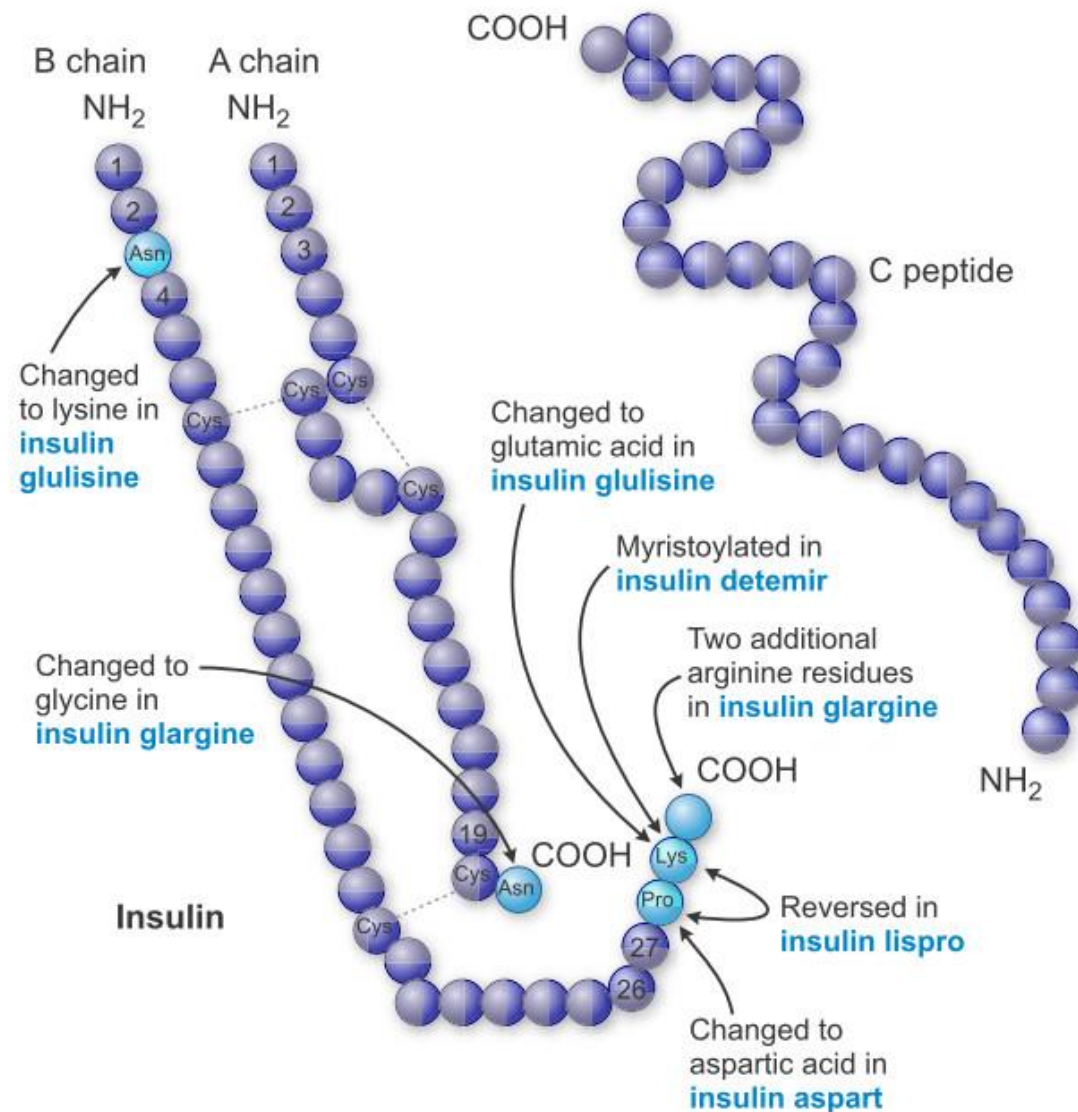
- Được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp DNA
- Dùng các chủng đặc biệt của *E.coli* hay nấm men biến đổi gen có chứa các gen mã hóa insulin người.



# Insulin ngoại sinh:

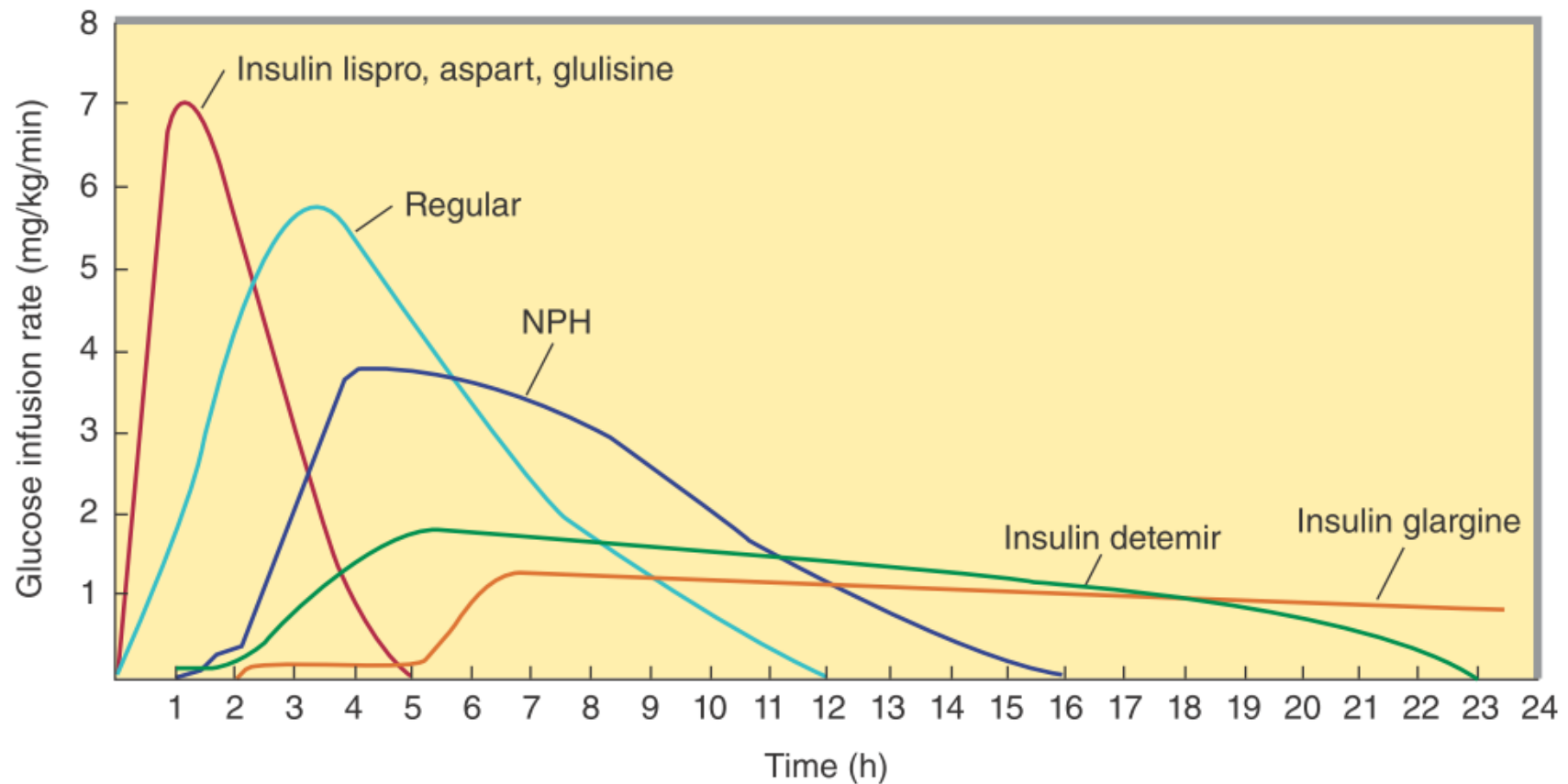
## *Hiệu chỉnh cấu trúc & thành phần*

- Ngăn sự hình thành các phần tử đa phân → ↑ hấp thu & ↓ TG khởi phát
- Thêm protamine → ↓ tính tan → chậm hấp thu
- Thêm lượng nhỏ Zinc → ↑ ổn định insulin



# Dược động học Insulin

- Bất hoạt bởi insulin protease/ gan & thận → qua nước tiểu
- Dễ bị hủy/ đường tiêu hóa, hiệu ứng chuyển hóa bước đầu cao
- Hiệu chỉnh chuỗi polypeptide → thay đổi đặc tính PKs



## IV. Dược lực học: *Cơ chế tác động*

---

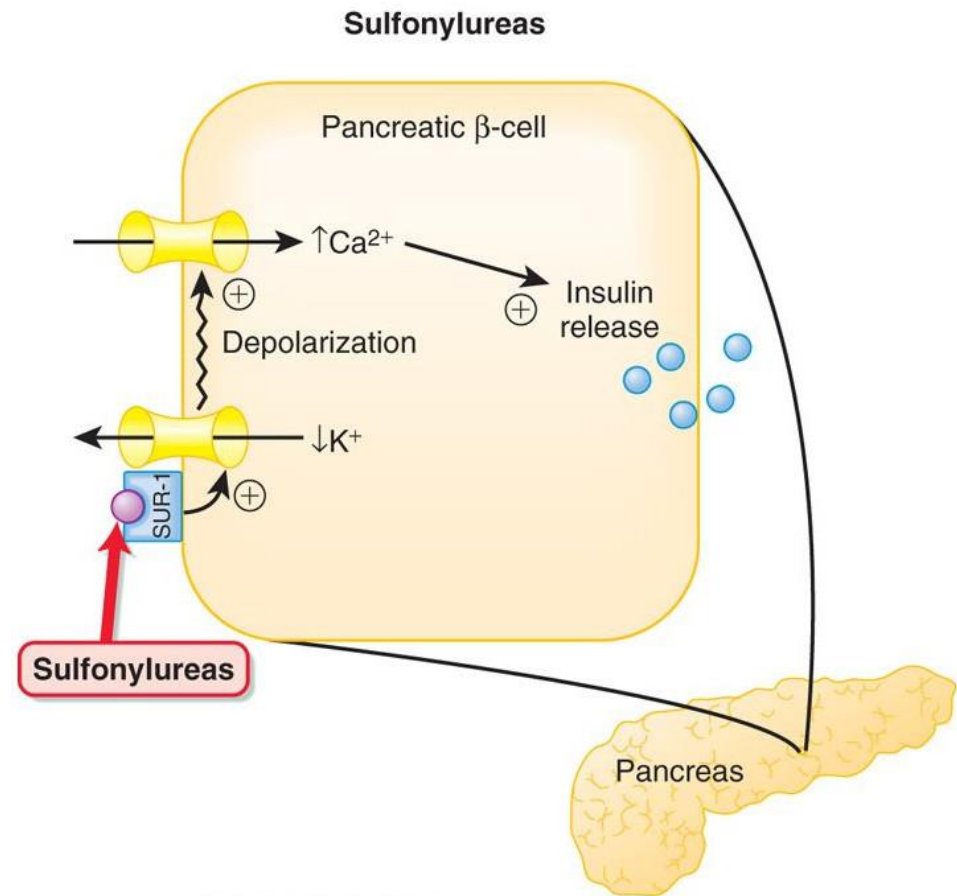
# Thuốc đường uống

---

1. Nhóm kích thích tiết insulin
2. Nhóm tăng sự nhạy cảm insulin
3. Nhóm ức chế tái hấp thu glucose tại thận
4. Nhóm ức chế men  $\alpha$ -Glucosidase

# Nhóm kích thích tiết insulin: *Sulfonylureas*

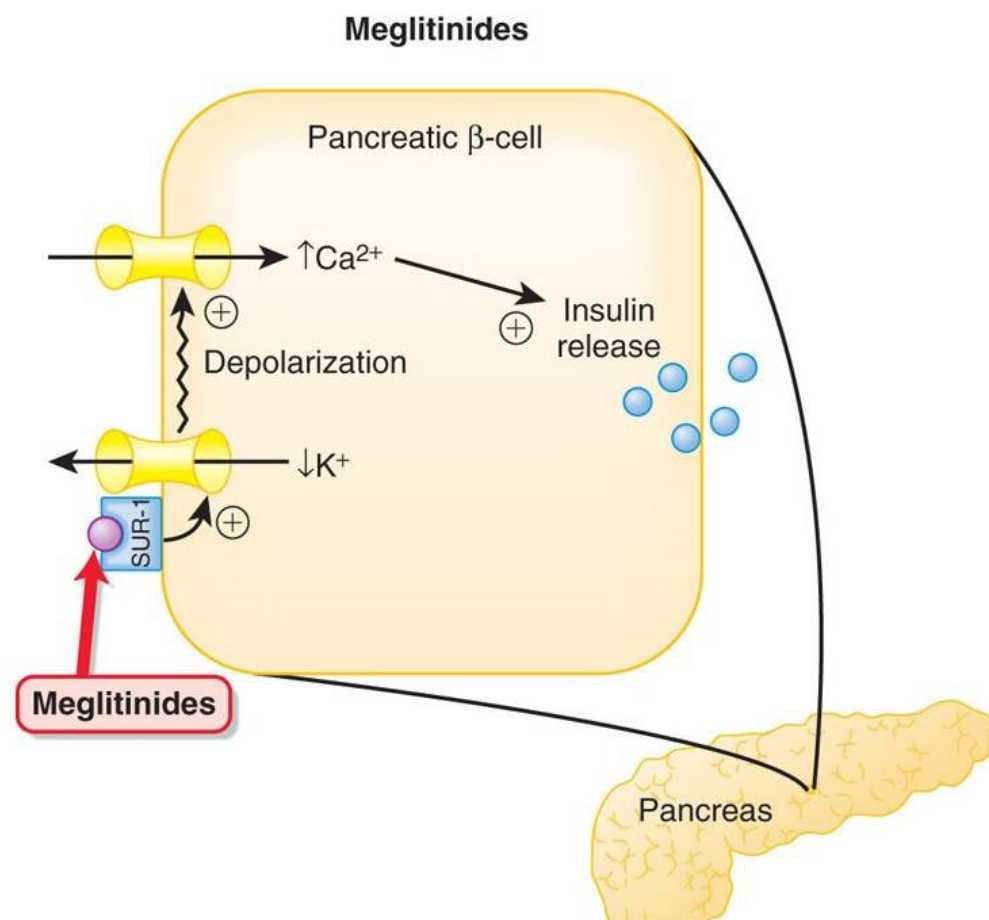
- **Gắn với SUR-1** → khóa kênh  $K^+$  chỉnh lưu nhập bào nhạy cảm ATP →  $\uparrow Ca^{2+}$  **nhập bào**
  - $\uparrow$  Phóng thích insulin/ TB  $\beta$
  - $\downarrow$  [Glucagon]/ máu (?)
  - $\uparrow$  Cân do  $\uparrow$  hoạt tính insulin/ mô mỡ



Bardal et al: Applied Pharmacology  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.  
Figure 14-6

# Nhóm kích thích tiết insulin: *Meglitinides*

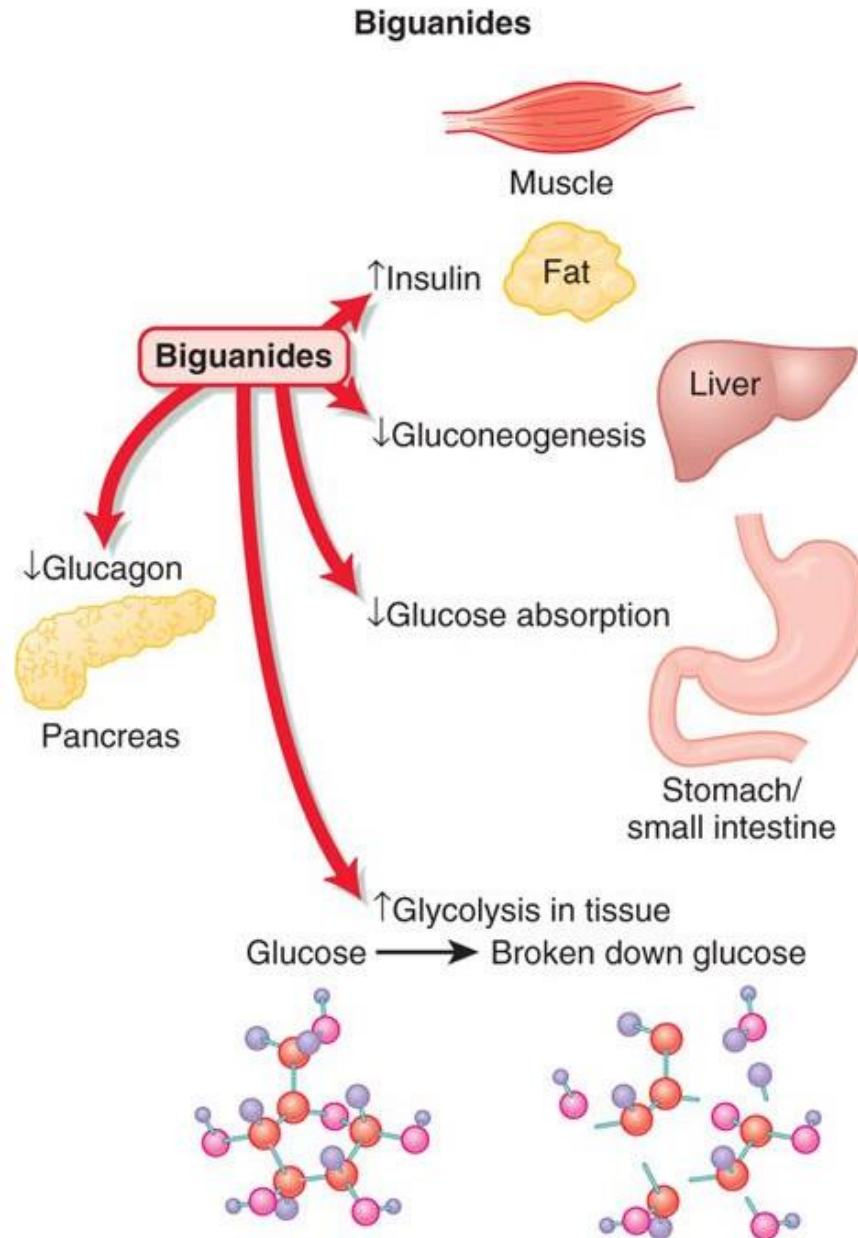
- Tương tự SU  $\pm$  *vị trí gắn riêng biệt*
- Khởi phát TD nhanh, kết thúc sớm
- Hiệu quả đặc biệt/ phóng thích insulin sớm sau ăn  
→ *điều hoà ĐH sau ăn.*



Bardal et al: Applied Pharmacology  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.  
Figure 14-5



# Nhóm cải thiện đề kháng insulin: *Biguanides*

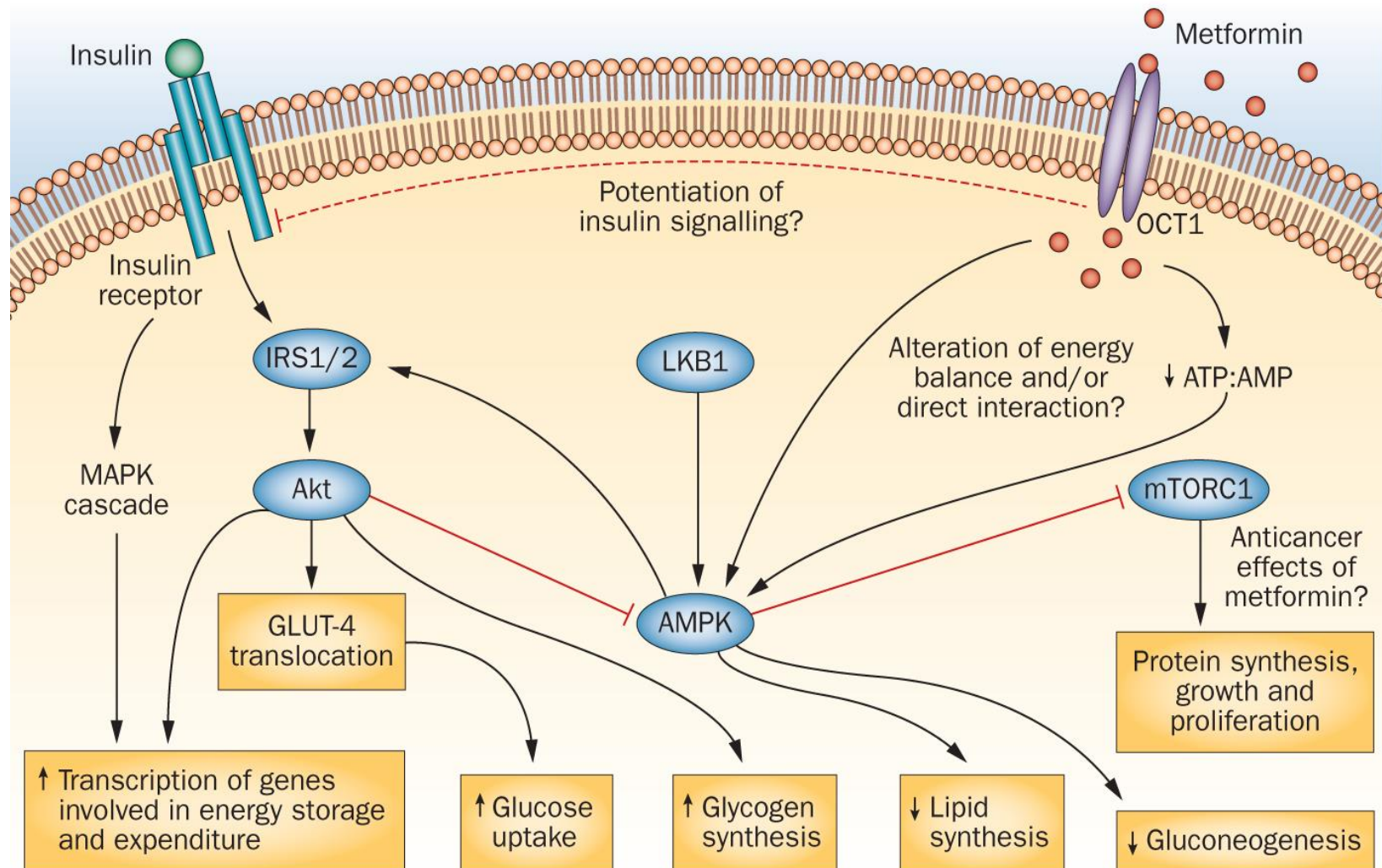


Bardal et al: Applied Pharmacology  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figure 14-2



# Gợi ý các cơ chế tác động của metformin & sự tương tác của nó với lộ trình tín hiệu của insulin



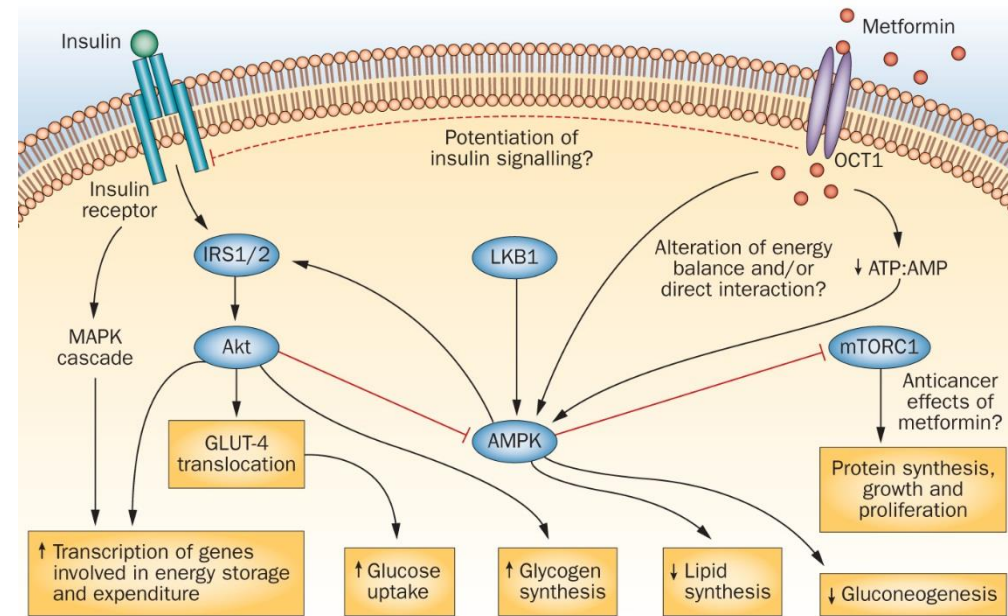
Bailey, C. J. (2012) Insulin plus metformin for T2DM—are there benefits?  
*Nat. Rev. Endocrinol.* doi:10.1038/nrendo.2012.106

# Nhóm cải thiện đề kháng insulin: *Biguanides*

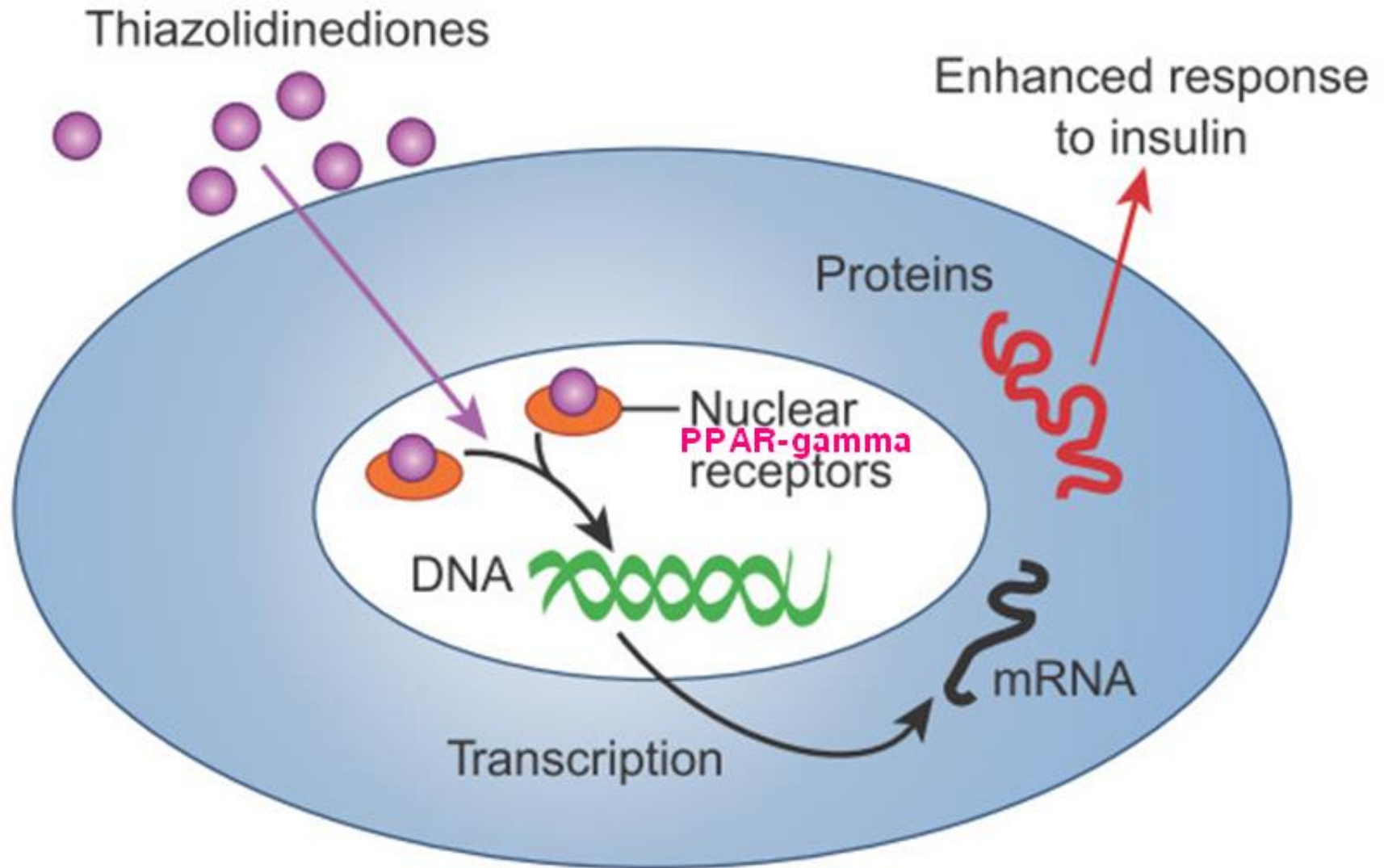
- Cơ chế chưa hoàn toàn sáng tỏ:

- ↑ hoạt AMPK → ↓ *tân tạo glucose/ gan & ↑ hoạt tính insulin/ cơ bắp & mỡ*

- Kích thích trực tiếp sự đường phân/ mô
- ↓ [Glucagon]/ máu
- ↓ hấp thu glucose/ ruột



# Nhóm cải thiện đề kháng insulin: **TZDs**

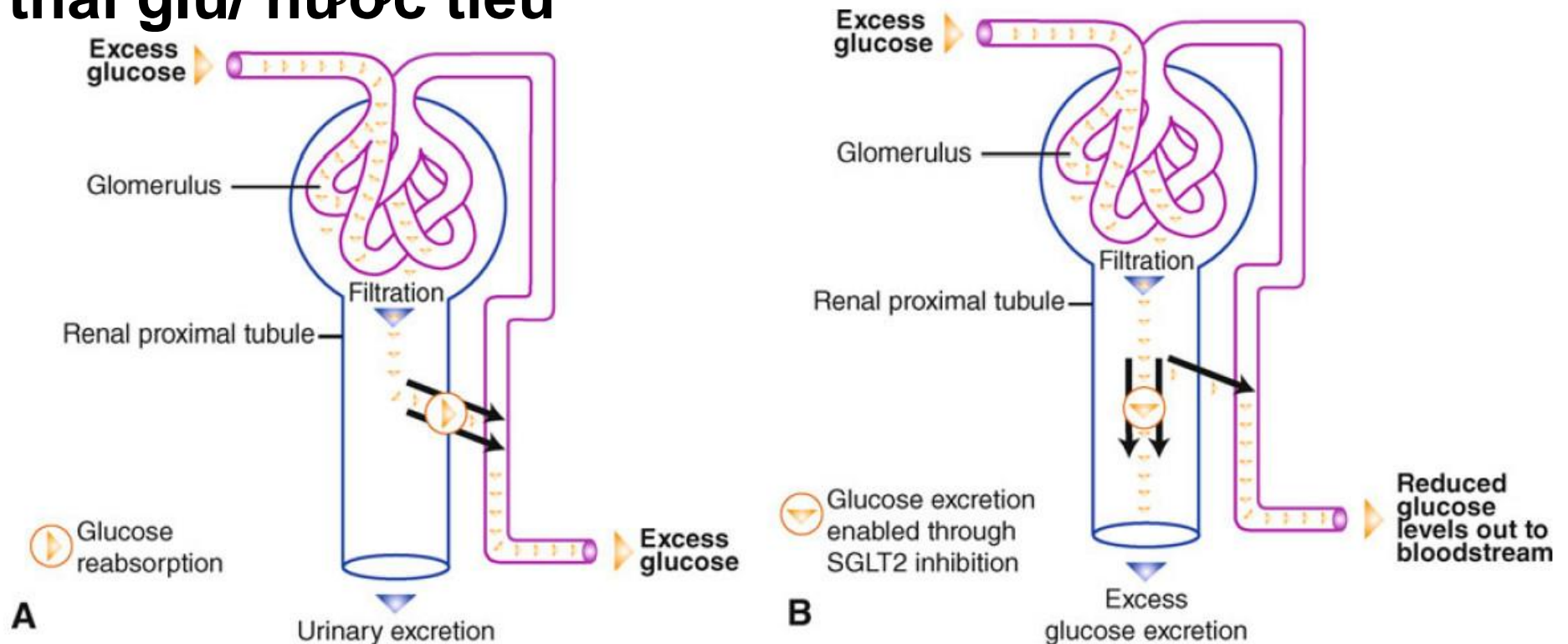


PPAR- $\gamma$  = *Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma*

# Nhóm ức chế tái hấp thu glucose/ thận

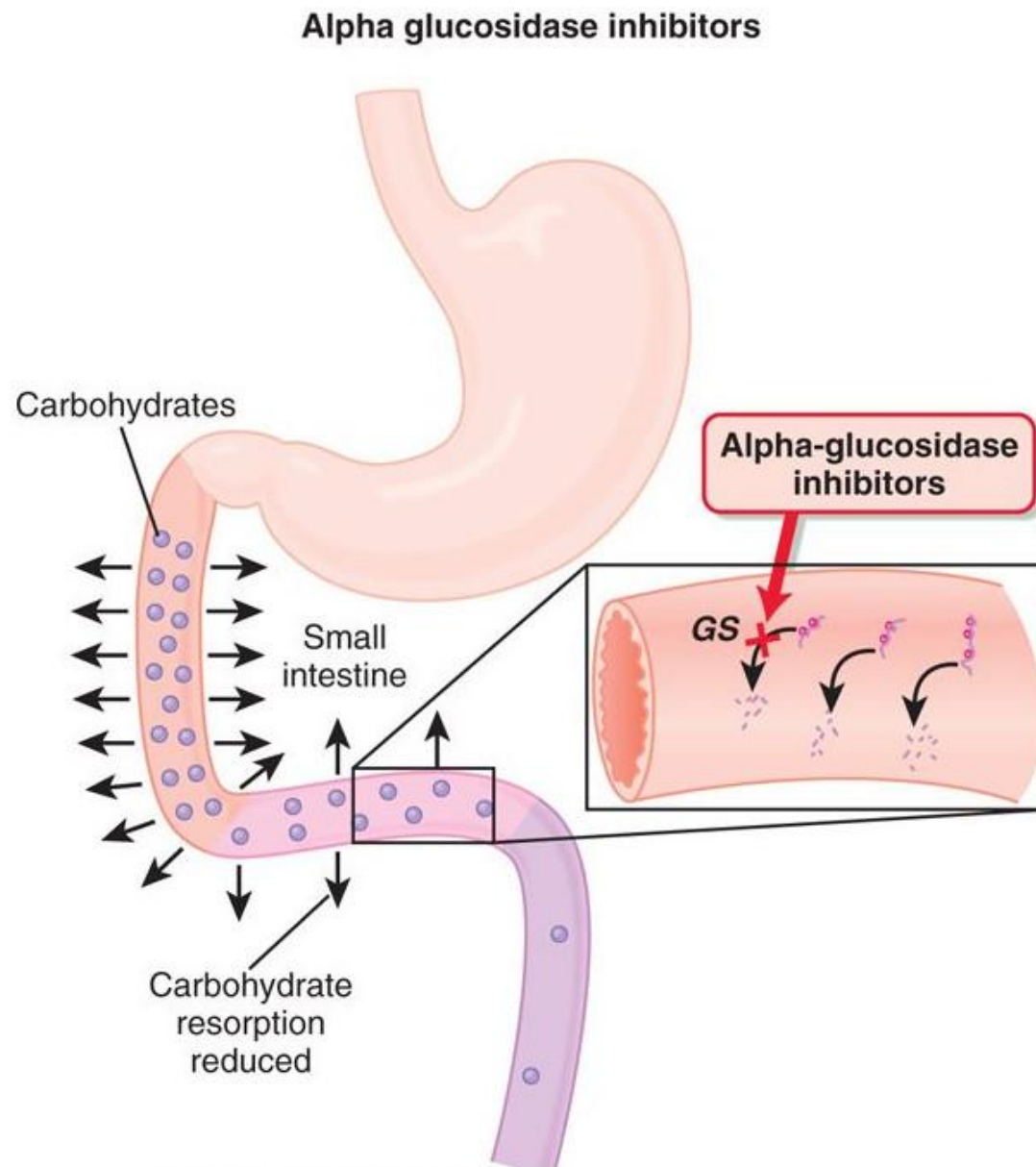
- SGLT2/ ống lượn gần  $\rightarrow$  tái HT  $>90\%$  glu từ dịch lọc thận
- Khóa SGLT2/ ống lượn gần  $\rightarrow$  ngăn tái HT  $\rightarrow \uparrow$

thải glu/ nước tiểu





# Nhóm ức chế men $\alpha$ -Glucosidase (*Inhibitors*)



Bardal et al: Applied Pharmacology  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

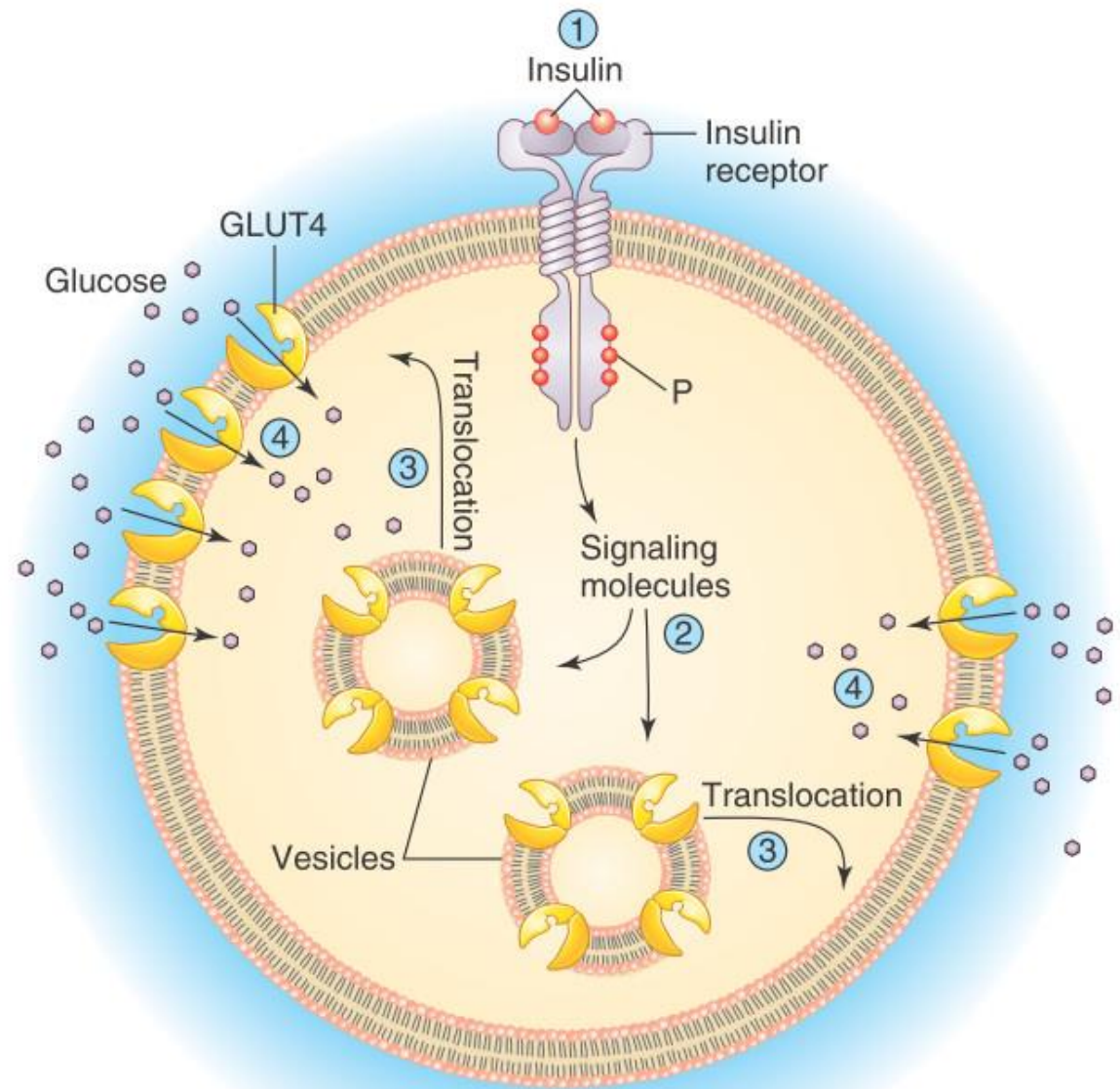
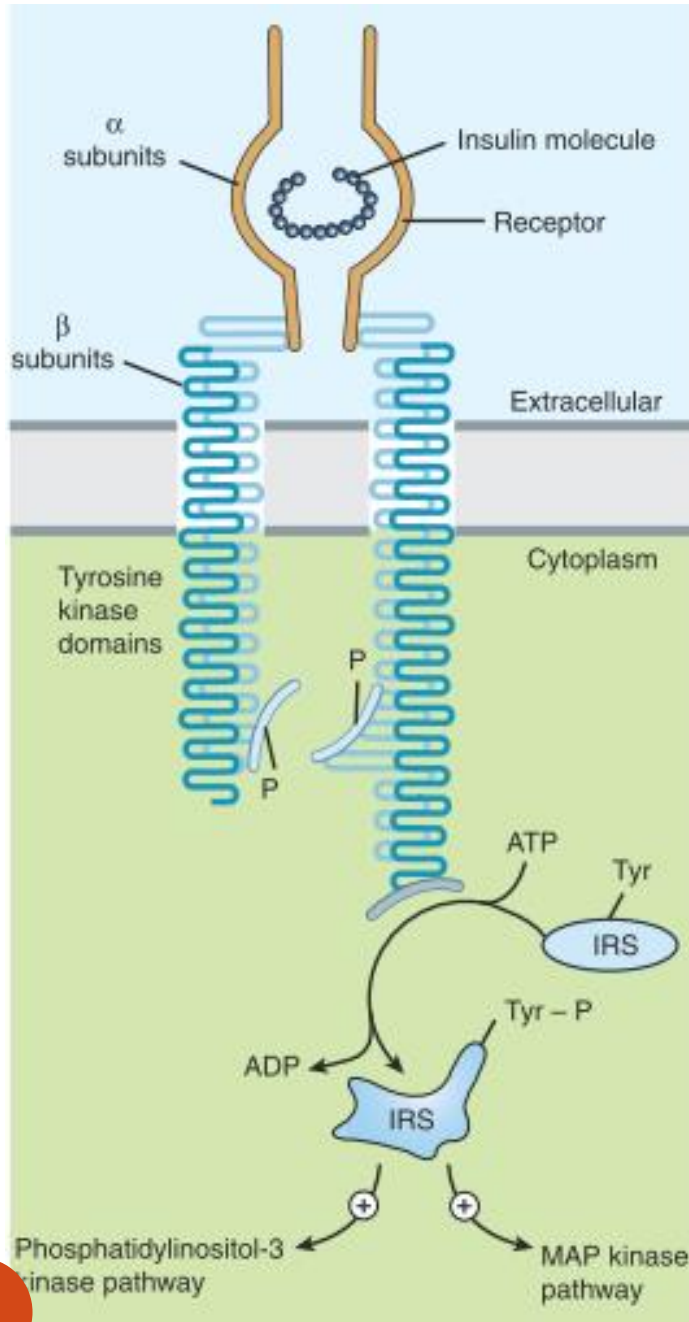
Figure 14-1

# Thuốc tiêm

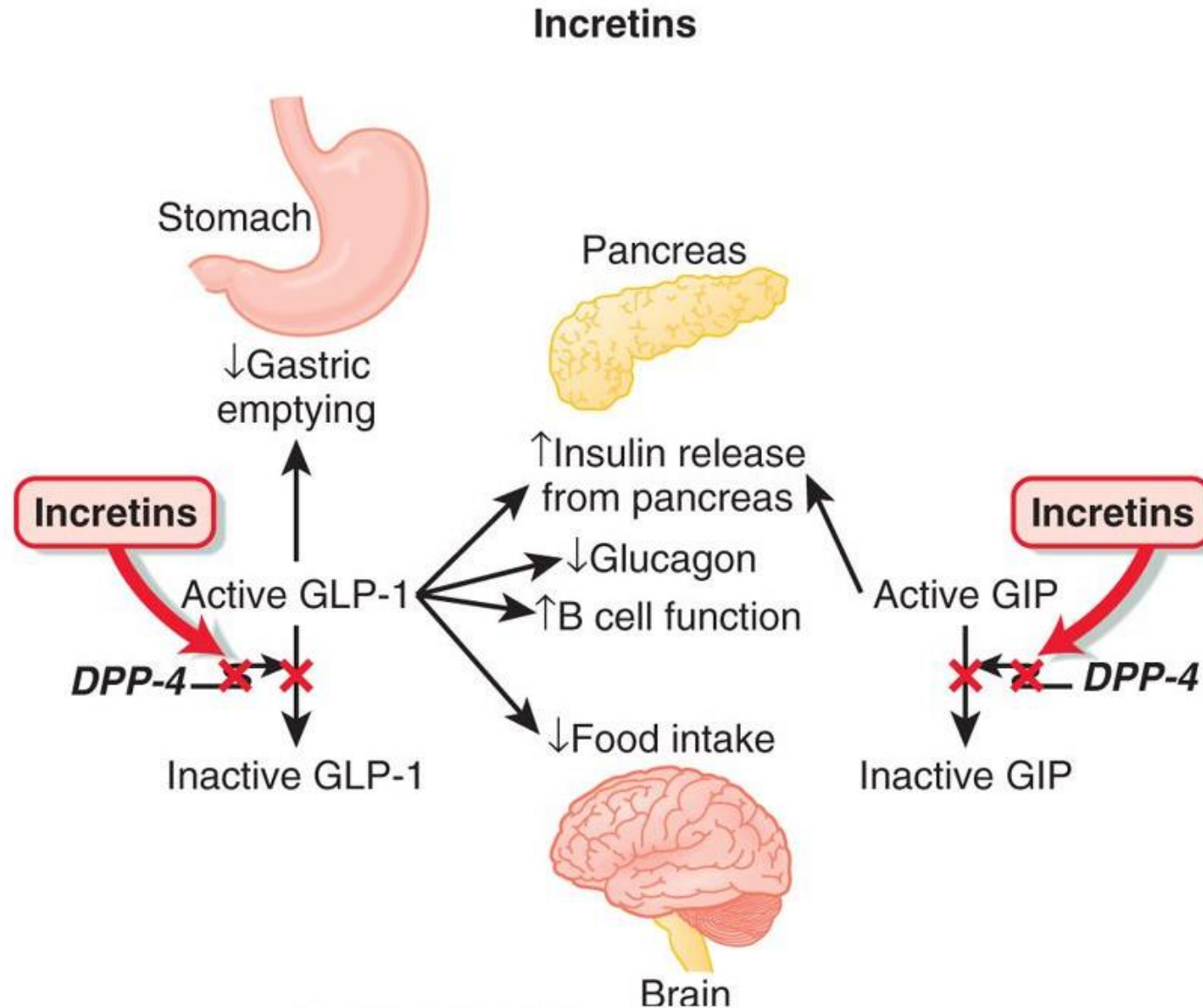
---

1. Insulin ngoại sinh
2. Incretins tổng hợp

# Insulin ngoại sinh: *liệu pháp thay thế*



# Họ Incretins

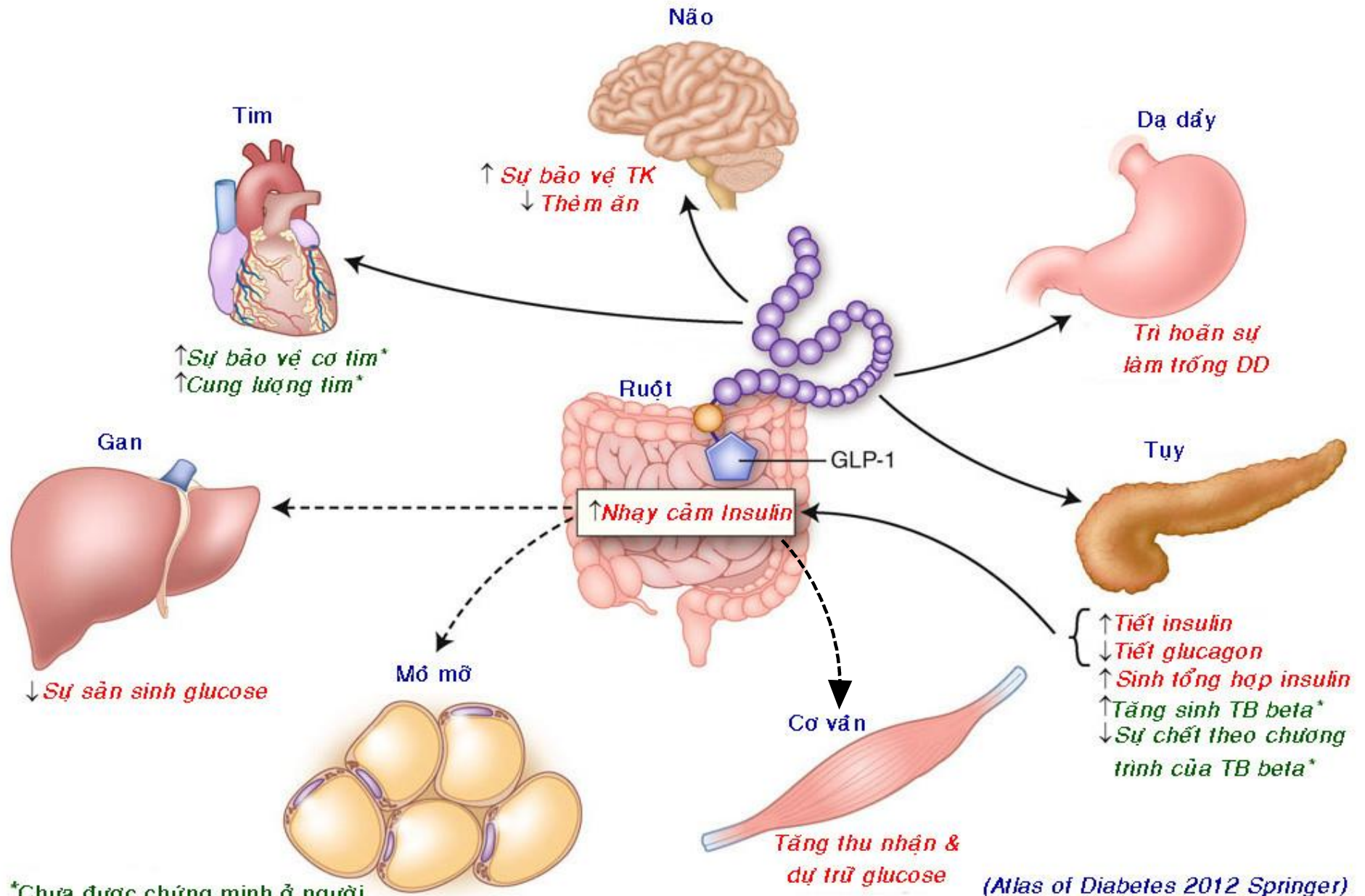


Bardal et al: Applied Pharmacology  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figure 14-3



# Hoạt tính sinh học của GLP-1



# Thông điệp quan trọng

- **Sự phân định các nhóm thuốc** giảm đường huyết không phải luôn luôn rõ rệt
- 01 nhóm thuốc có thể tác động trên nhiều điểm bệnh sinh của tăng đường huyết
- Đồng thời, 01 yếu tố bệnh sinh có thể chịu tác động hiệu chỉnh của nhiều nhóm thuốc
- Phối hợp thuốc là một yêu cầu quan trọng trong kiểm soát tăng đường huyết, nhưng cần dựa trên cơ sở dược lý và các khuyến cáo chính thức

# Thông điệp quan trọng

- **Đặc điểm dược động học** của các nhóm thuốc rất phong phú, quyết định nhiều góc độ ứng dụng: *liều lượng, tương tác thuốc, chống chỉ định, ...*
- **Cơ sở tác động chính của các nhóm thuốc:** *đề kháng insulin, giảm [insulin] tương đối, hiệu ứng incretin, sản xuất glucose/ gan, tái hấp thu glucose/ thận*
- **Hạ đường huyết** là biến chứng nguy hiểm của nhiều nhóm thuốc điều trị giảm đường huyết, trong đó nguy cơ cao nhất là **insulin**, tiếp đến là các loại thuốc có tác dụng tăng tiết insulin

# Tài liệu tham khảo

1. Nội tiết học đại cương – *Mai Thế Trạch & Nguyễn Thy Khuê* – NXB Y Học 2003
2. Atlas of Diabetes 2012 Springer
3. Diabetes: An Old Disease, a New Insight 2013 (Springer)
4. Drug Guide for Physicians 13<sup>th</sup> 2012 F. A. Davis Company (DrDrugs on Skyscape)
5. Pharmacotherapy: Principles and Practice 3<sup>rd</sup> 2013 McGraw-Hill
6. Uptodate 20.1 2013 (*offline version*)

# Cảm ơn sự quan tâm theo dõi!

---

