

DƯỢC LÝ THUỐC GLUCOCORTICOIDS

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 *glucocorticoids*):

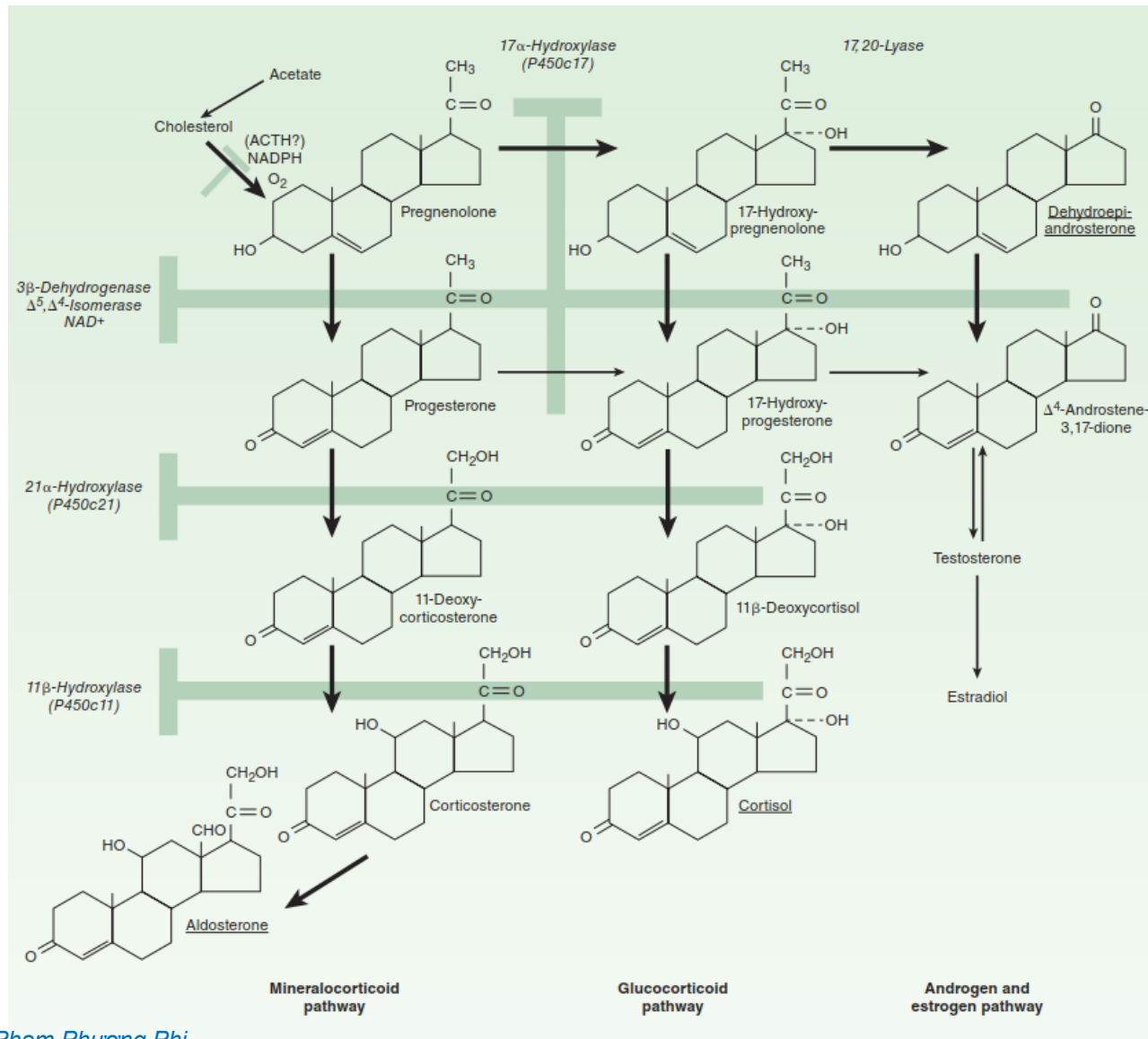
1. Phân loại và thuộc tính cơ bản
2. Các đặc điểm căn bản về dược động học
3. Các đặc điểm Căn bản về dược lực học
4. Cơ sở gây độc tính

Nội dung

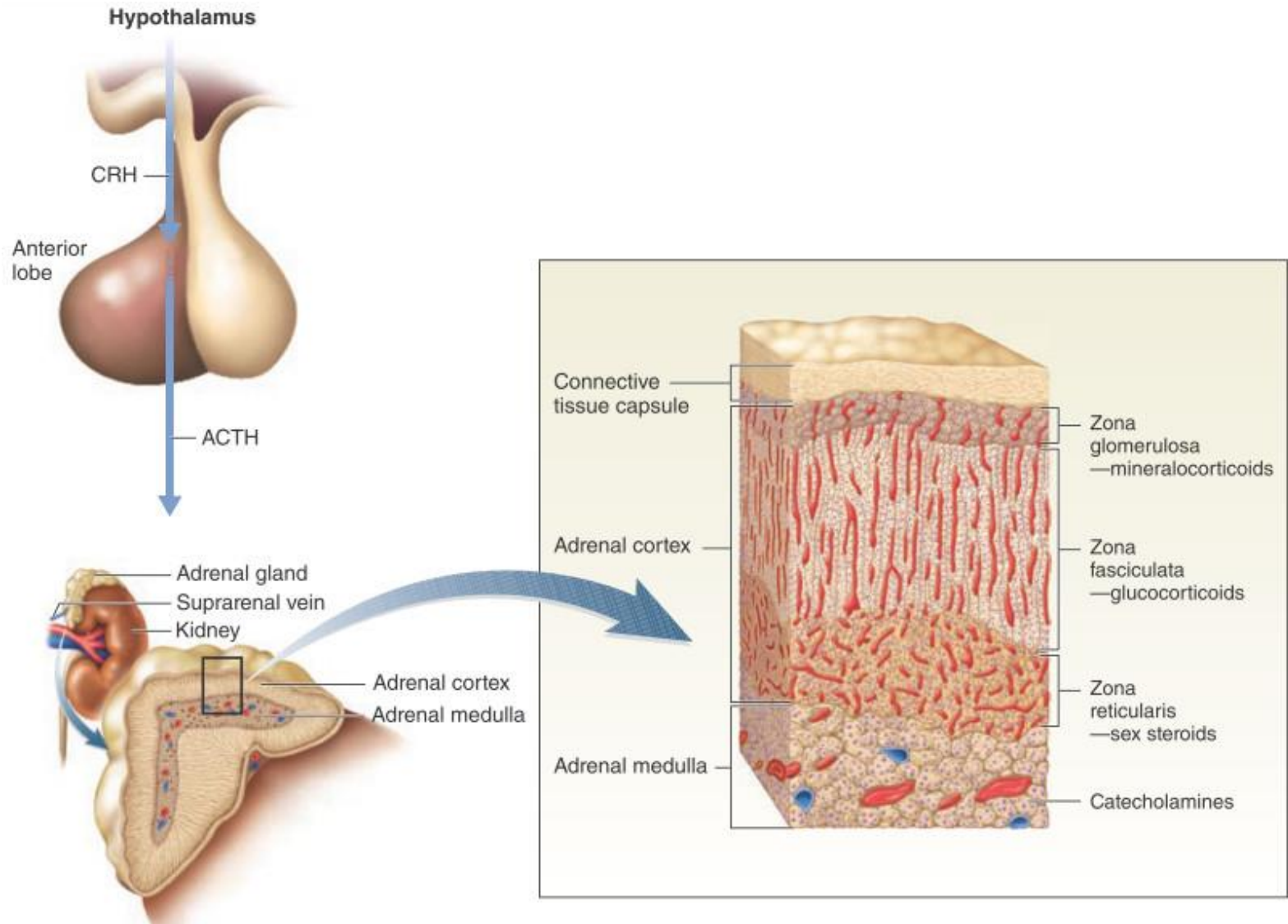
- I. Căn bản & thuật ngữ
- II. Tổng quan về các nhóm thuốc
- III. Dược động học: *Số phận thuốc*
- IV. Dược lực học: *Cơ chế tác động*
- V. Cơ chế gây độc tính

I. Căn bản & thuật ngữ

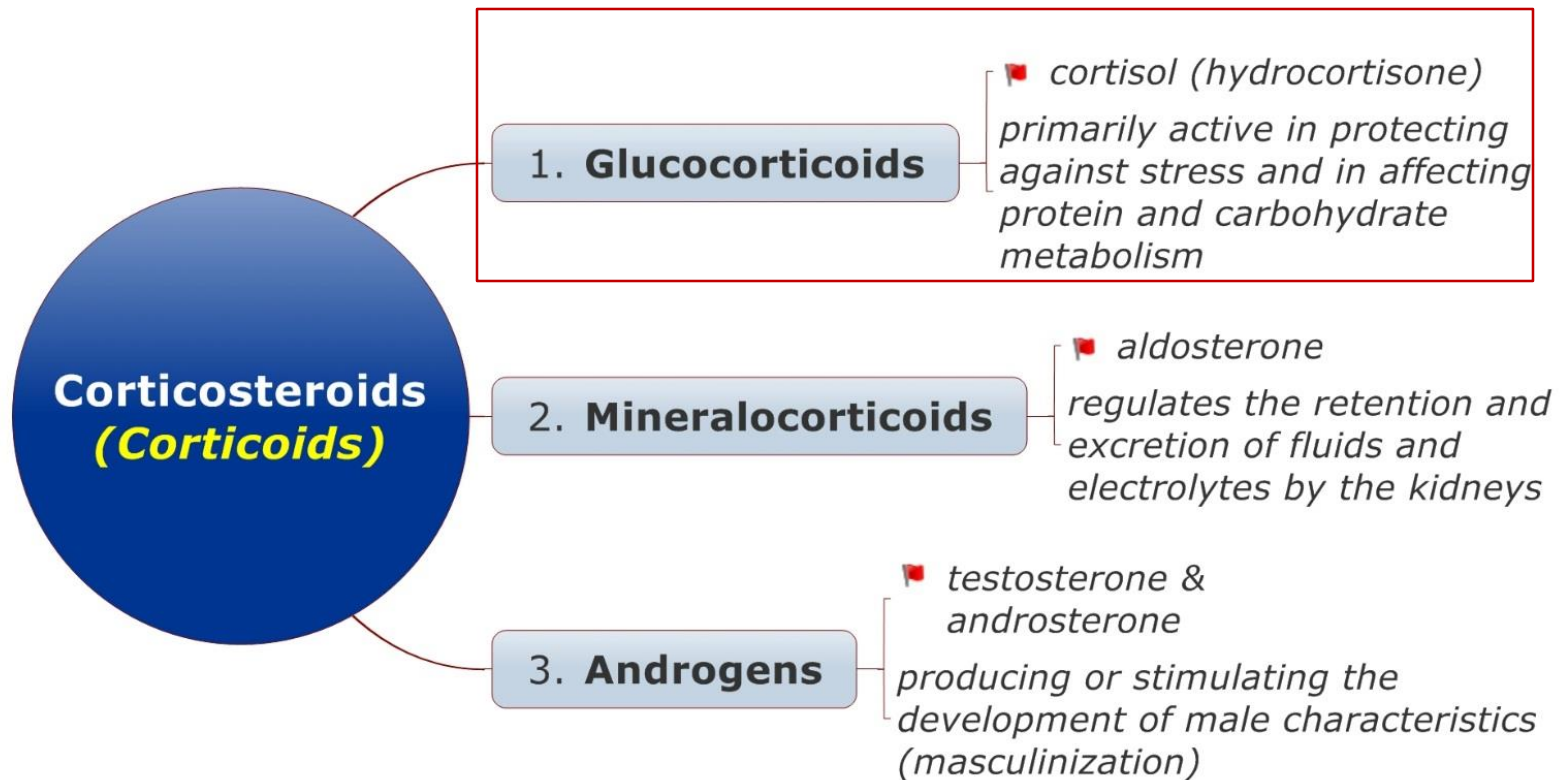
Nguồn gốc & tiền chất



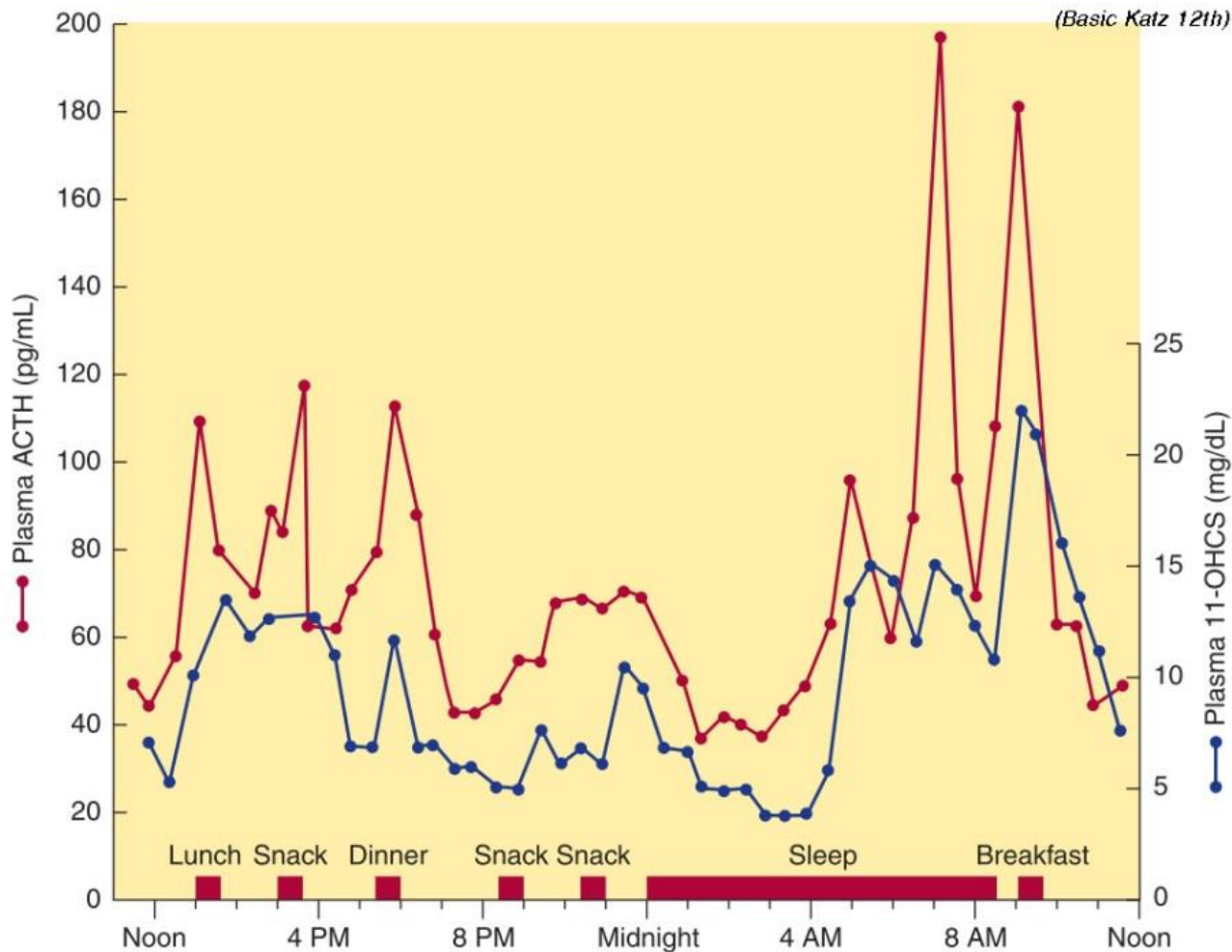
Tuyến thượng thận: *Mô học chức năng*

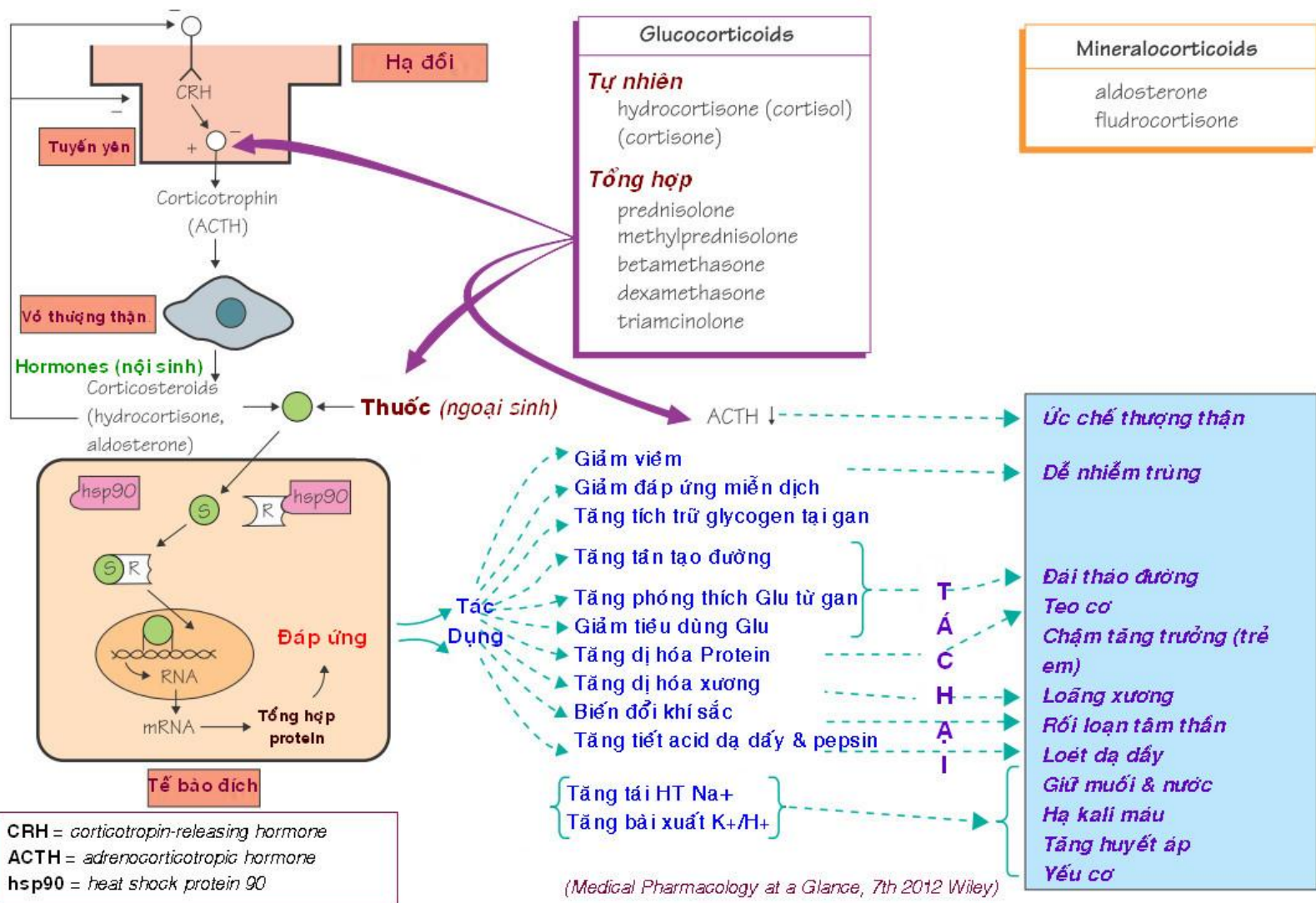


Thuật ngữ



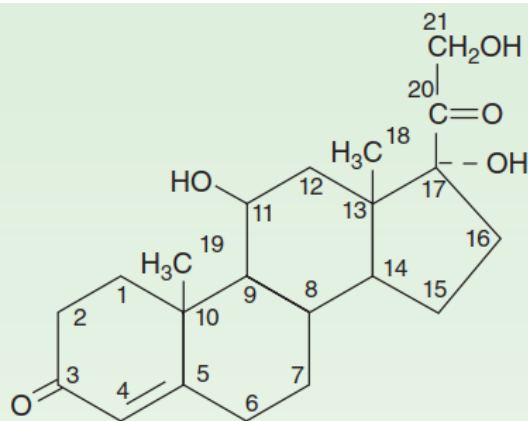
Biến động nồng độ sinh lý GCs



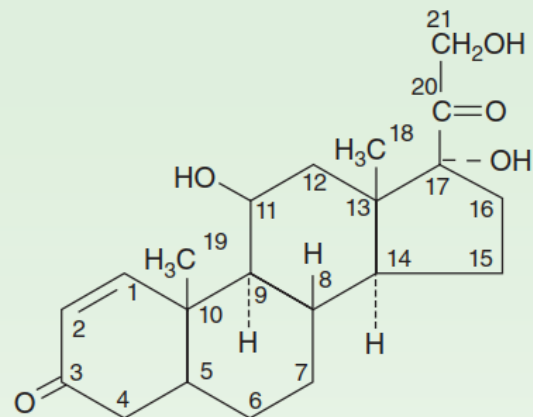


II. Tổng quan về các nhóm thuốc

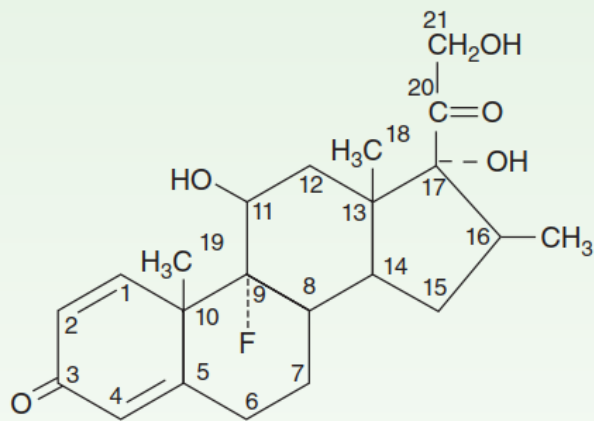
Cấu trúc vài GCs



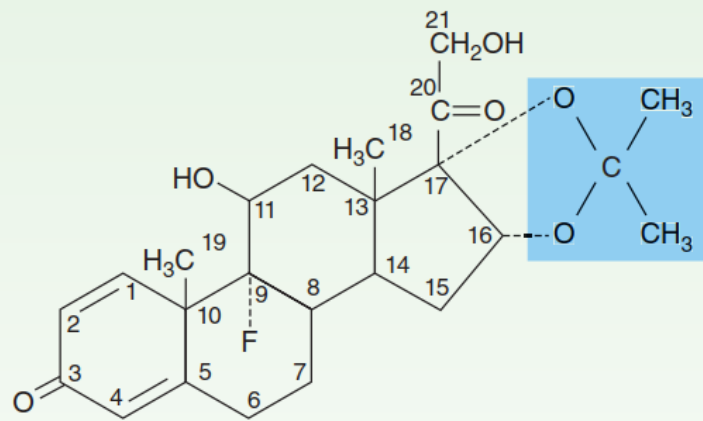
Cortisol (hydrocortisone)



Prednisolone



Betamethasone



Triamcinolone (acetone moiety shaded)

Cortisol (*hydrocortisone*): GCs tự nhiên

- Nhiều tác động sinh lý:
 - Điều hòa chuyển hóa trung gian
 - Chức năng tim mạch
 - Tăng trưởng
 - Miễn dịch
- Tiền chất: cholesterol
 - Tốc độ bài tiết theo nhịp sinh học, được quản lý bởi nhịp [ACTH] (đỉnh/ vài giờ lúc sáng sớm và sau bữa ăn)
 - TKTU' điều hòa chặt chẽ sự chế tiết, bằng cơ chế hồi tác âm rất nhạy (cả cortisol và các GCs ngoại sinh)

Cortisol (*hydrocortisone*): GCs tự nhiên

- Bình thường/ huyết tương:
 - 90% cortisol gắn kết CBG (α_2 globulin). Vai trò albumin không đáng kể
 - 5-10% ở dạng tự do hoặc gắn lỏng lẻo/ albumin (# 5%) → có thể tác động lên tế bào đích.
- Khi [cortisol] huyết tương >20-30 mcg/dl: CBG bão hòa, [cortisol tự do] tăng nhanh.
- [CBG] tăng/ thai kỳ, sử dụng estrogen, và cường giáp; Giảm/ suy giáp, các bệnh di truyền liên quan tổng hợp, và tình trạng thiếu protein.
- T1/2 bình thường # 60-90 phút; có thể tăng khi stress, suy giáp, bệnh gan

Cortisol (*hydrocortisone*): GCs tự nhiên

- Hầu hết cortisol được chuyển hóa trong gan.
- Nhiều chất chuyển hóa từ cortisol được liên hợp với axit glucuronic hoặc sulfat/ gan → thải qua nước tiểu.
- # 1/3 cortisol sản xuất hàng ngày được bài tiết qua nước tiểu/ dạng dihydroxy ketone (đo đạt bằng 17-hydroxysteroids)
- 1% cortisol được bài tiết trong nước tiểu ở dạng cortisol tự do không biến đổi;
- # 20% cortisol → cortisone/ thận, các mô có thụ thể mineralocorticoid trước khi đến gan

Phân loại theo TG tác dụng:

Đường toàn thân

- I. Nhóm có TG tác dụng ngắn: **8-12 giờ**
(cortisol)
- II. Nhóm có TG tác dụng trung bình: **12-36 giờ**
(prednisolone)
- III. Nhóm có TG tác dụng kéo dài: **36-72 giờ**
(dexamethasone)

BẢNG PHÂN LOẠI CORTICOSTEROIDS

Phân nhóm	Hoạt tính ^a			T _{1/2} (phút)	Liều tương đương (uống)	Ghi chú
	Kháng viêm	Giữ muối	Tại chỗ			

Glucocorticoids

Thời gian tác dụng ngắn → trung bình (8 - 12 giờ)

Cortisone	0,8	0,8	0	30	25	
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	90	20	
Prednisone	4	0,3	0	60	5	
Prednisolone	5	0,3	4	200	5	
Methylprednisolone	5	0,25	5	180	4	
Meprednisone ^b	5	0			4	

Thời gian tác dụng trung bình (12 - 36 giờ)

Triamcinolone	5	0	5 ^c	300	4	
Paramethasone ^b	10	0			2	
Fluprednisolone ^b	15	0	7		1,5	

Thời gian tác dụng dài (36 - 72 giờ)

Betamethasone	25-40	0	10	100-300	0,6	
Dexamethasone	30	0	10	100-300	0,75	

Mineralocorticoids

Aldosterone	0,3	3000	0			
Fludrocortisone	10	125 - 250	0	210	2	
Desoxycorticosterone acetate ^b	0	20				

III. Dược động học: *Số phận thuốc*

GCs tổng hợp (*ngoại sinh*): Hấp thu

- Các chế phẩm hấp thu dễ, nhanh và hoàn toàn/ uống
- Một số chế phẩm dùng qua đường tiêm: *TM, TB, nội khớp*; Tại chỗ: *bôi, hít, xịt mũi*
- Các dạng dùng tại chỗ/hít có hấp thu một phần

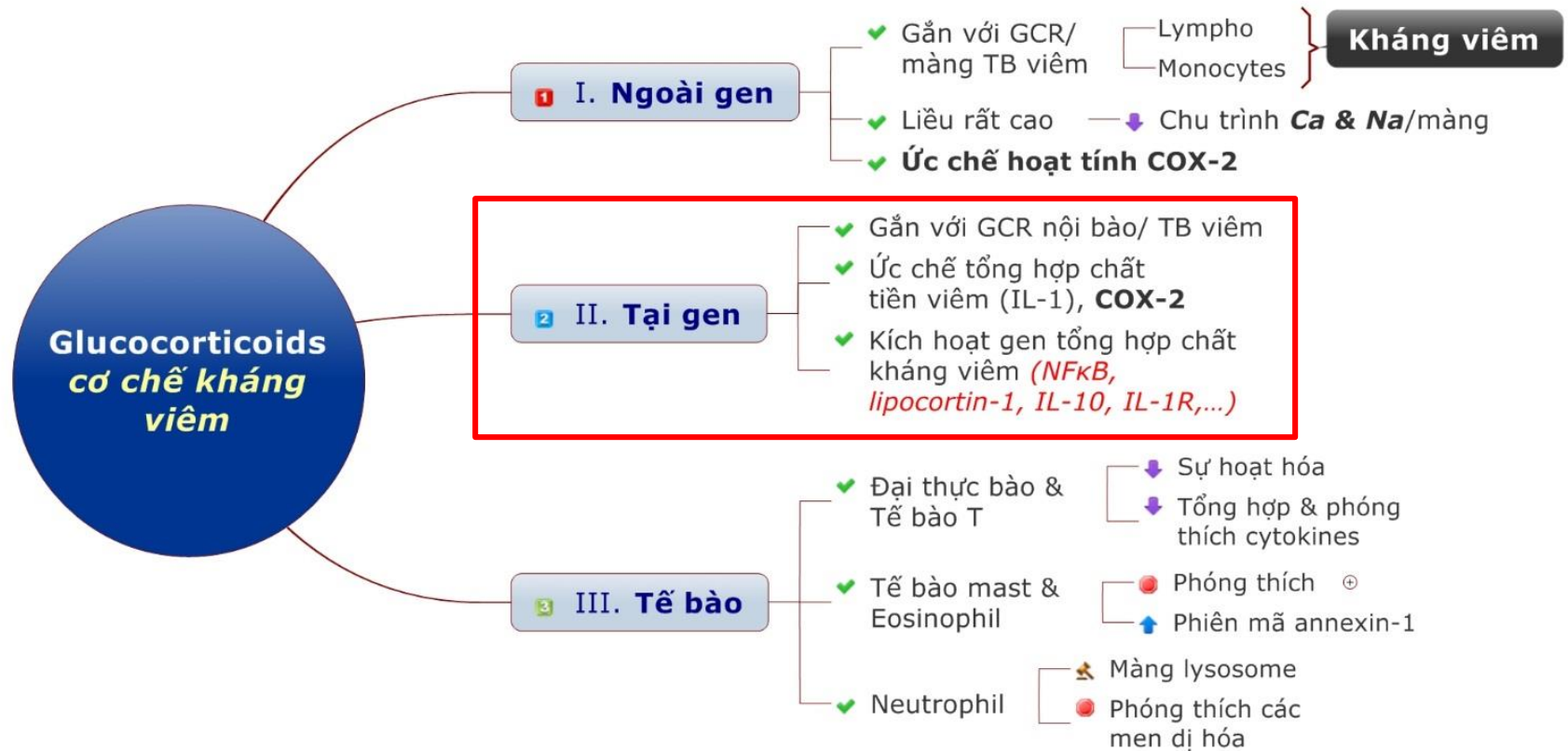
GCs tổng hợp (ngoại sinh):

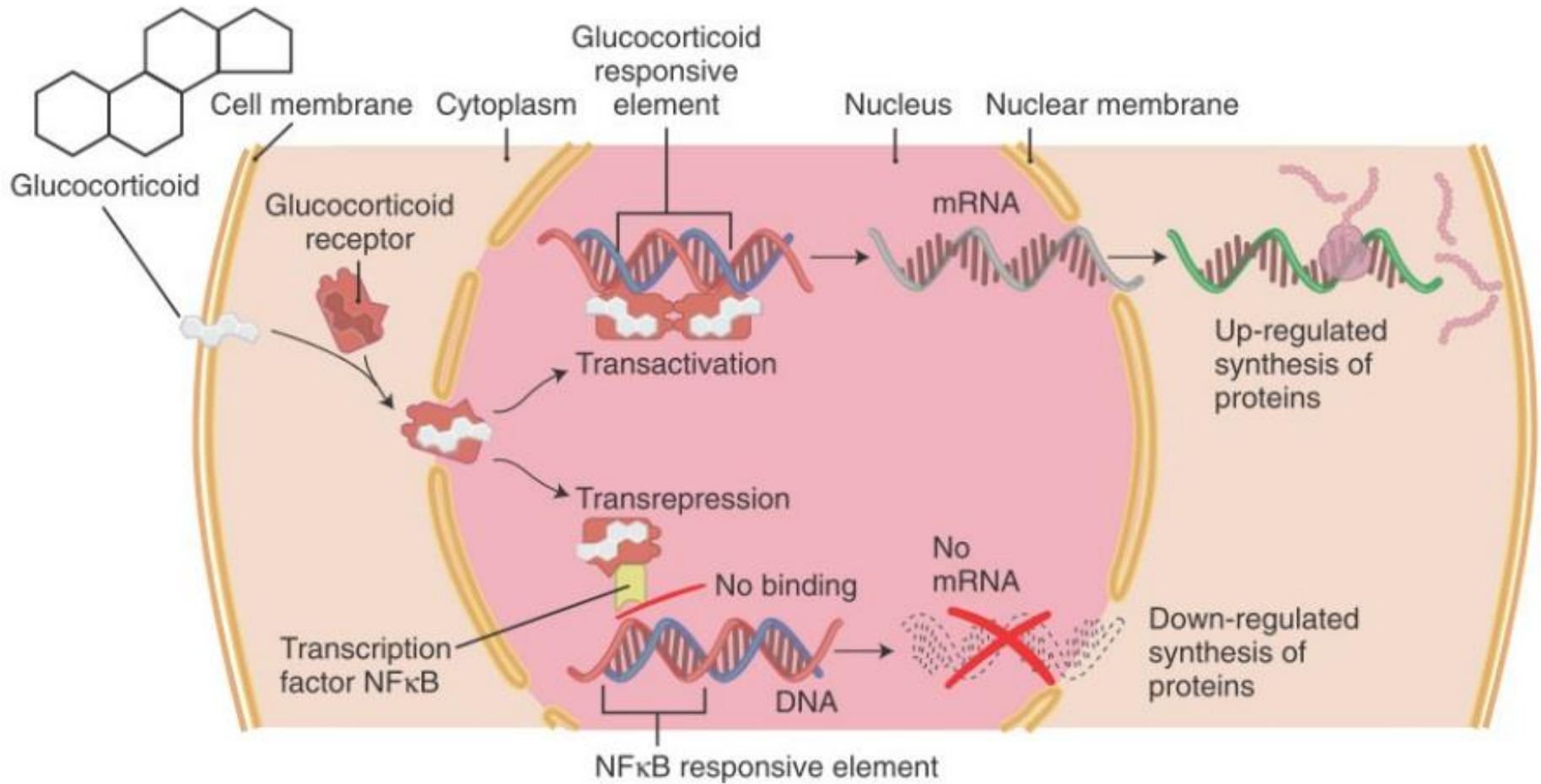
Phân phối, chuyển hóa & bài xuất

- Kiểu vận chuyển và chuyển hóa tương tự cortisol, nhưng có nhiều khác biệt quan trọng
- Thay đổi cấu trúc PT → ái lực thụ thể (GC & MC), ái lực protein vận chuyển, tính ổn định nhánh bên, tốc độ thải trừ, chất chuyển hóa, T1/2
- > 90% GCs hấp thu được sẽ gắn kết với protein huyết tương (globulin, hoặc albumin).

IV. Dược lực học: *Cơ chế tác động*

Tổng quan

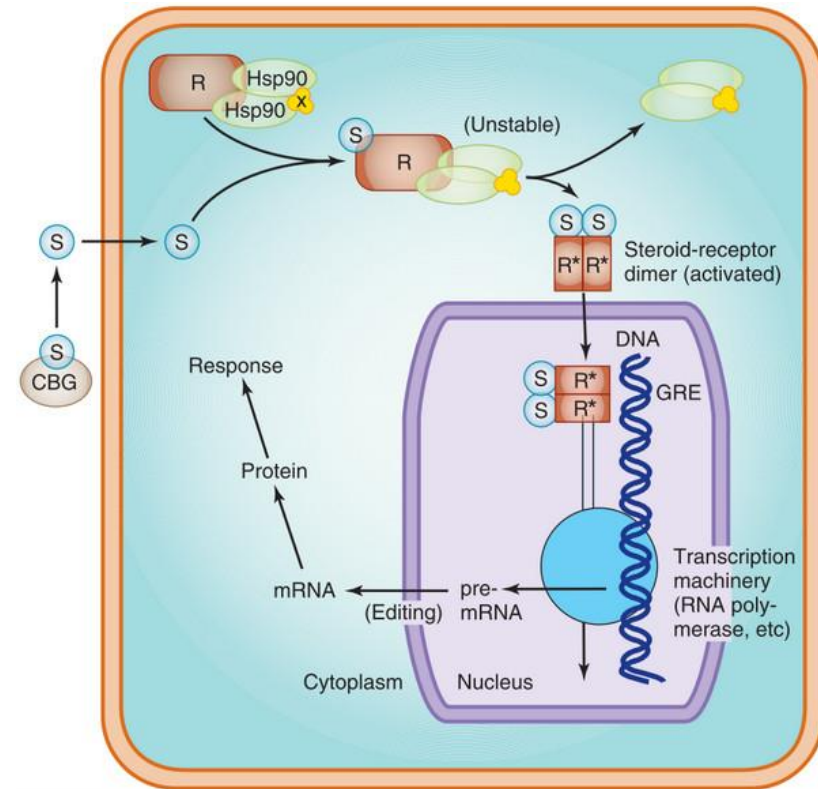




(Lippincott Illustrated Reviews Pharmacology, 6th 2015)

Cơ chế tác dụng tại gen

- GCs xâm nhập TB → gắn kết với **thụ thể nội bào** → di chuyển vào trong nhân.
- Phức hợp **GCs – thụ thể** gắn vào các **yếu tố đáp ứng** của glucocorticoid → thay đổi sự biểu hiện gen → tạo **protein chức năng**



Cơ chế tác dụng tại gen

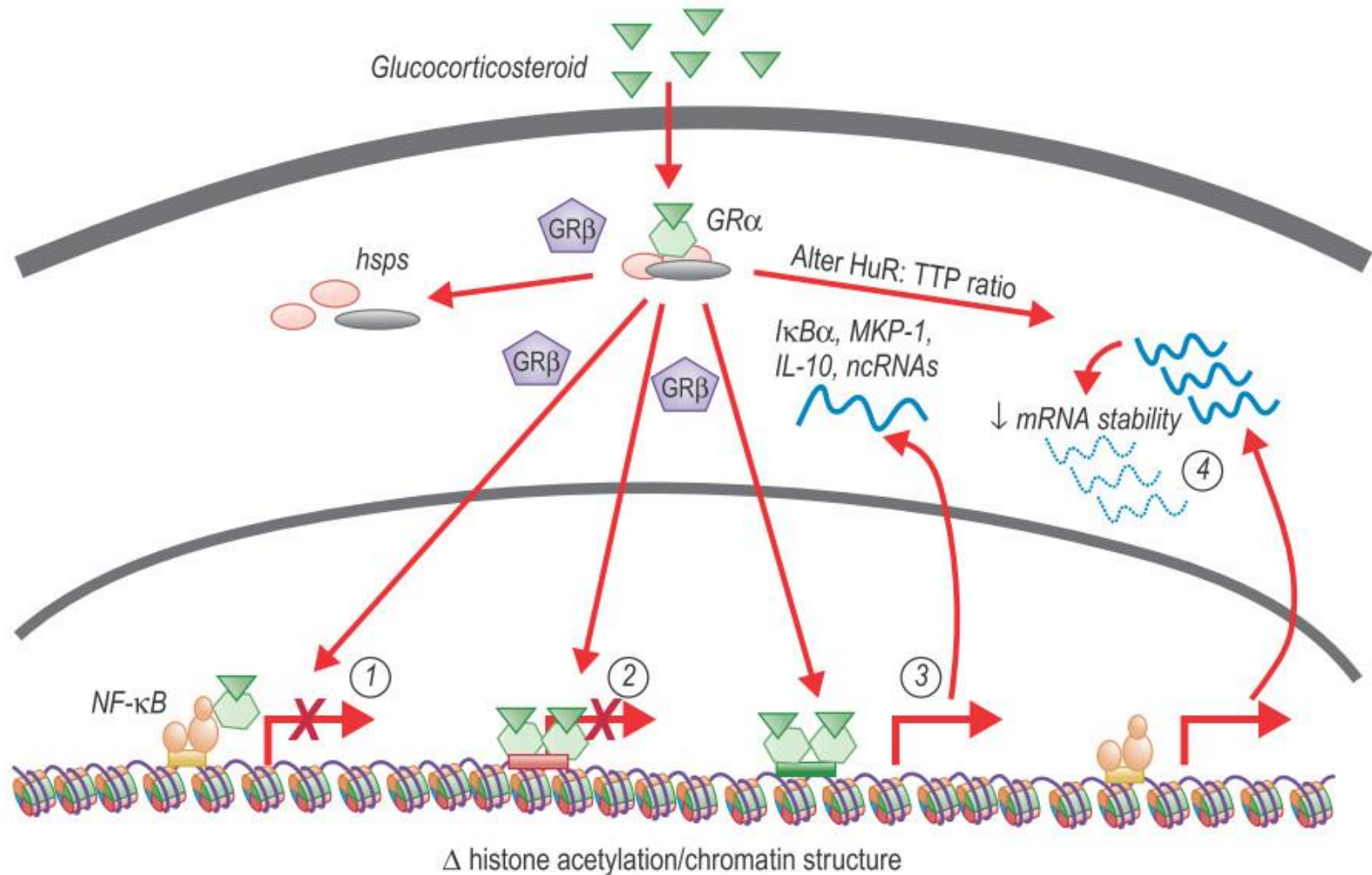
Tại nhân, GR có hai vai trò chính:

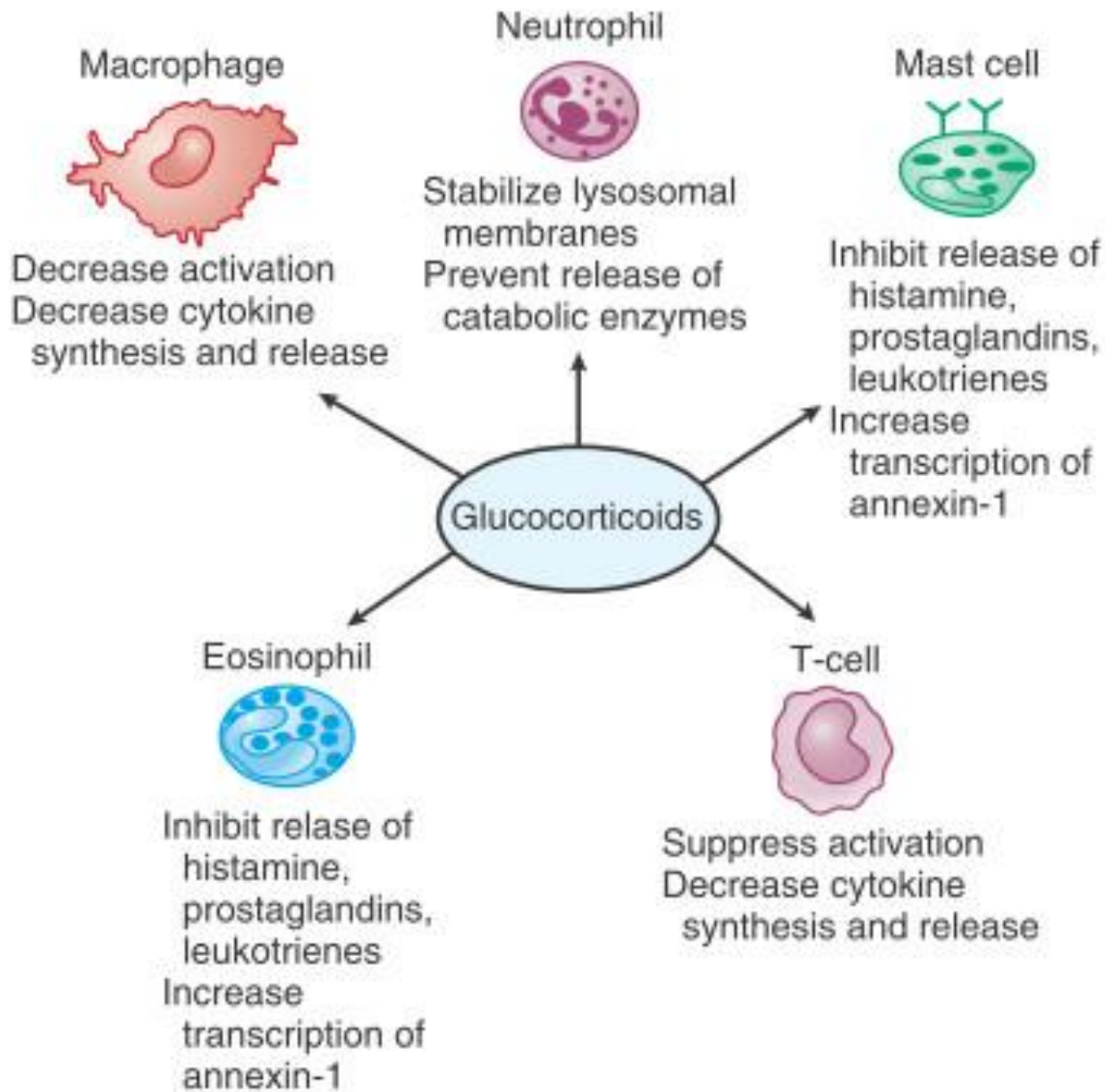
- 1. GR dạng dimer:** *có thể liên kết với DNA tại các yếu tố đáp ứng đặc hiệu của glucocorticosteroid (**Gres**) → kích thích sự biểu hiện gen mã hóa sự kháng viêm.*
- 2. GR dạng monomer:** *có thể khóa các yếu tố phiên mã mã hóa cho các chất tiền viêm → bất hoạt các phức hợp phiên mã → ức chế biểu hiện gen mã hóa các yếu tố viêm.*

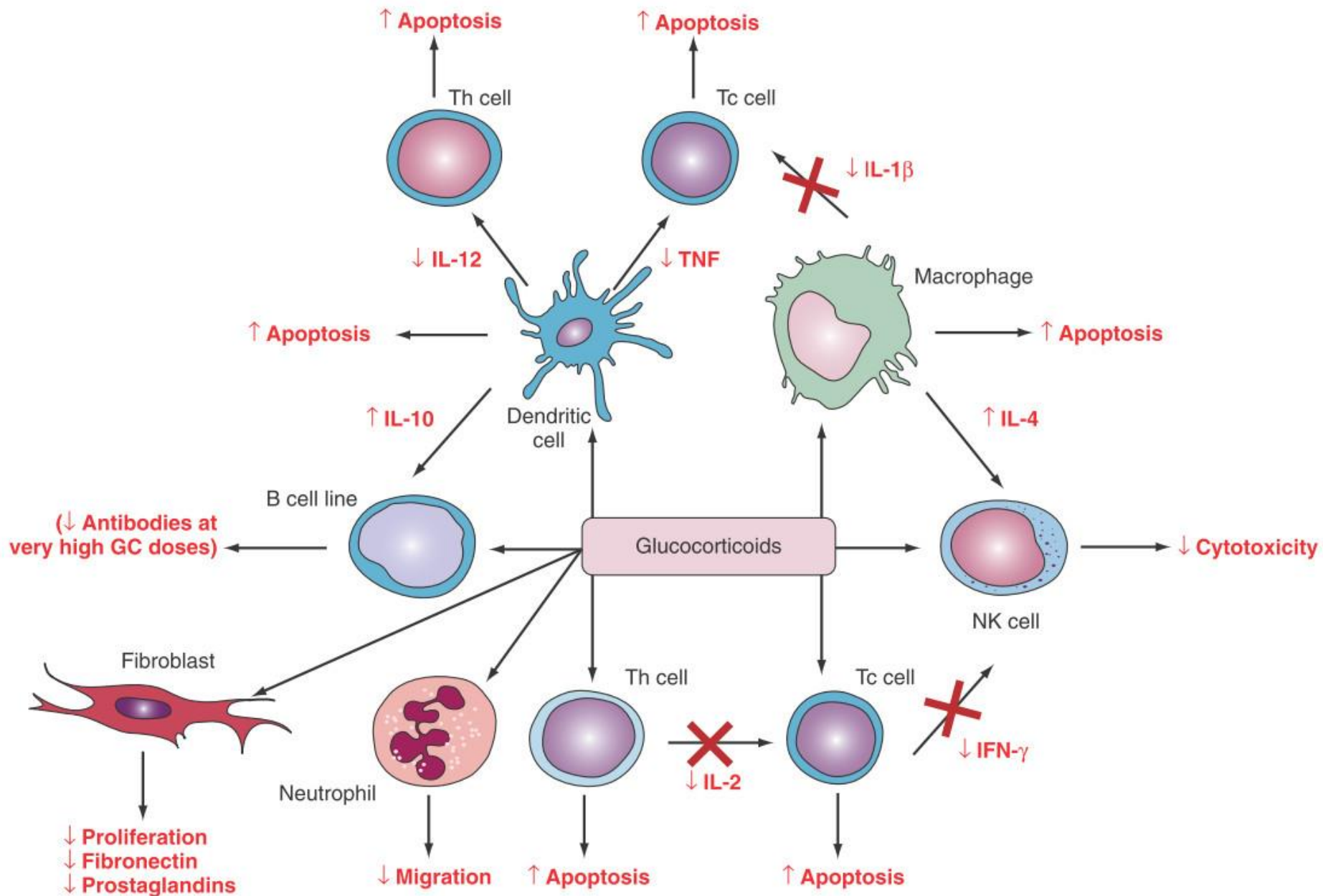
Cơ chế tác dụng tại gen

- Các protein điều hòa đặc hiệu/ từng mô
 - Kiểm soát sự tương tác giữa **GCs-thụ thể** và các *yếu tố đáp ứng* đặc thù.
 - Các đáp ứng đặc hiệu đối với GCs

Cơ chế phân tử của hoạt tính GR

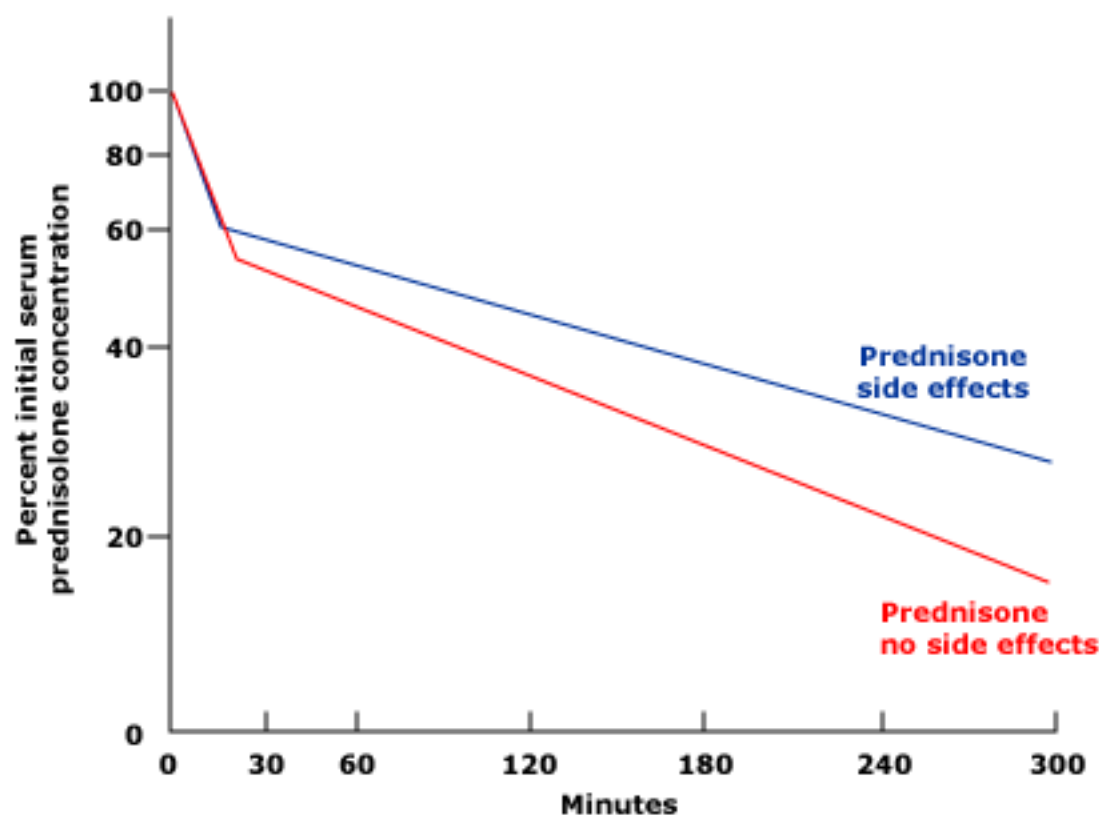






V. Cơ chế gây độc tính của GCs

Prednisolone metabolism may influence side effects



Disappearance curves of tritiated prednisolone in five patients who did not develop side effects while taking prednisone and in eight who did. The patients who developed side effects cleared prednisolone from the circulation more slowly.

Data from: Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38:407.

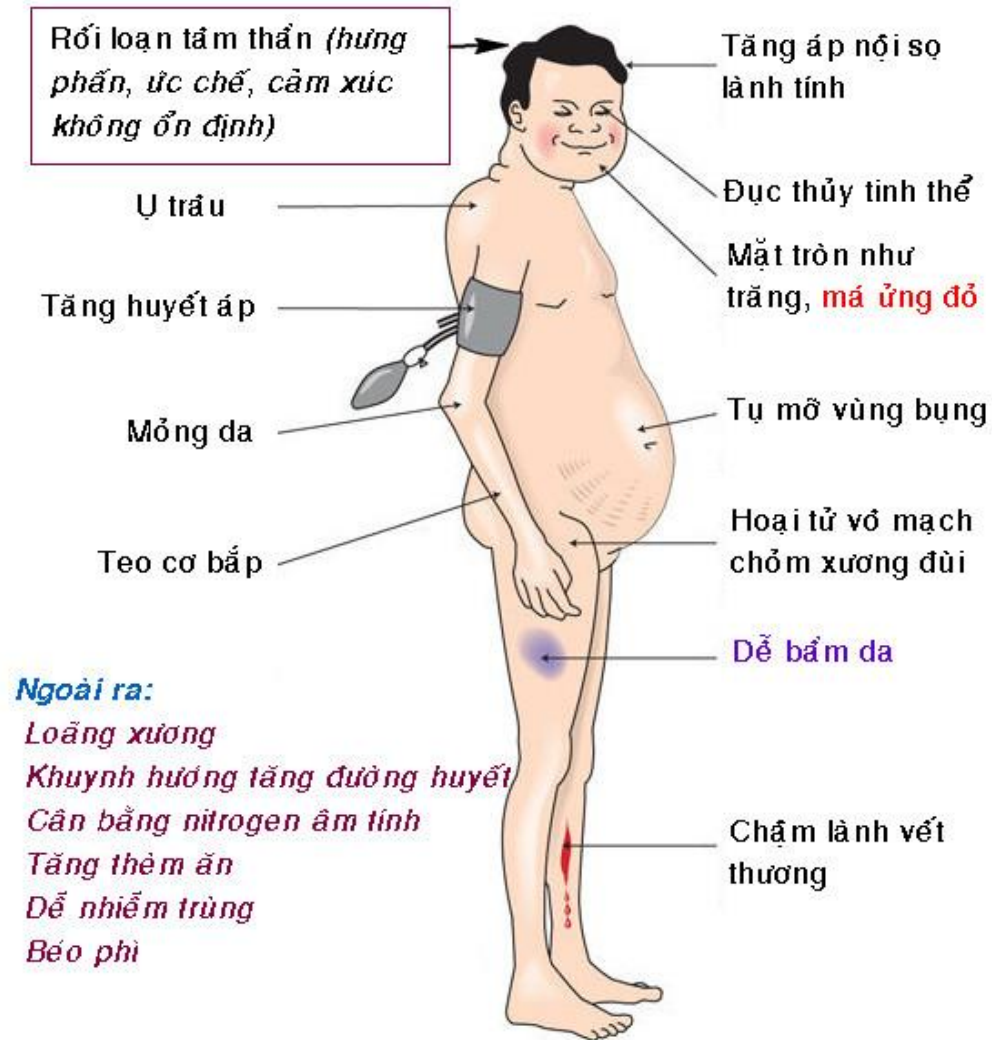
Các độc tính cấp

- Nhiễm trùng, tăng huyết áp
- Rối loạn điện giải (**giữ Na^+ , mất K^+**)
- Bất dung nạp glucose
- **Với liều cao:**
 - Tác động đáng kể trên TKTƯ:
 - Thay đổi nghiêm trọng về hành vi
 - Mất ngủ, hưng cảm, trầm cảm
 - Tăng áp lực nội sọ.
 - Tăng tiết acid dạ dày & giảm sức đề kháng tại chỗ với H. pylori → loét, xuất huyết TH

Các độc tính mạn tính

- Ức chế trục *Hạ đồi – Tuyến yên – Thượng thận*
→ **HC Cushing**
- Loãng xương, bệnh cơ, teo da, rụng lông
- Bất dung nạp glucose, đái tháo đường
- Dễ nhiễm trùng; Viêm loét dạ dày
- Tăng nhãn áp, đục thủy tinh thể
- Tăng huyết áp; RL điện giải (*giữ Na^+ , mất K^+*)

Các biến chứng do glucocorticoids



Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e
Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.

Cơ chế gây độc tính

- Liên quan tới hoạt tính tăng dị hóa & tân tạo đường
- Hiệu ứng tất yếu, gắn liền với hoạt tính kháng viêm.
- Tính kháng viêm càng mạnh → càng dễ gây các biến chứng/độc tính

Ví dụ: *Dexamethasone có tính kháng viêm mạnh nhất, gây tăng đường huyết nhiều nhất và ức chế vỏ thượng thận nhiều nhất*

Cơ chế gây độc tính

- Ức chế thượng thận → thiếu hụt glucocorticoids
- Thường xảy ra khi dùng GCs > 2 (3) tuần
- Cần 2–12 tháng để hồi phục chức năng của trục **Hạ đồi-Tuyến yên-Thượng thận**, và thêm 6–9 tháng để nồng độ cortisol trở về bình thường

Các yếu tố ảnh hưởng độc tính

1. Thời gian sử dụng
2. Liều dùng
3. Phác đồ
4. Loại GCs
5. Đặc điểm BN

➤ ***Quyết định tần suất, mức độ tác hại***

Thông điệp quan trọng

- GCs là những hoạt chất có nguồn gốc tự nhiên và tổng hợp, với nhiều tác động lên cơ thể thông qua cơ chế gen, ngoài gen
- Sự thay đổi về mặt cấu trúc phân tử so với cortisol → sự khác biệt ái lực thụ thể, ái lực protein vận chuyển, tính ổn định nhánh bên, tốc độ thải trừ, chất chuyển hóa, T_{1/2}
- Việc phân loại GCs trong trị liệu đường toàn thân dựa chủ yếu trên thời gian tác dụng của thuốc, hoạt tính kháng viêm, hoạt tính giữ muối

Thông điệp quan trọng

- Với liều thích hợp, GCs có tính kháng viêm, ức chế miễn dịch, bên cạnh nhiều tác dụng không mong đợi khác (độc tính cấp, mạn)
- Độc tính là hiệu ứng tất yếu, gắn liền và tỷ lệ với hoạt tính kháng viêm
- Độc tính của GCs lệ thuộc vào *thời gian, liều lượng, phác đồ, loại GCs, đặc điểm BN* → **tần suất, mức độ nghiêm trọng**
- Chỉ nên sử dụng GCs khi thật sự cần thiết, có mục tiêu điều trị rõ ràng, đủ liều & thời gian để đảm bảo lợi ích và phòng tránh tác hại

Guidelines for pharmacological glucocorticoid therapy

- Initiate only if there is published evidence of objective therapeutic benefit
- Use only after other specific therapies fail
- Identify a specific therapeutic objective
- Use objective criteria of response
- Administer sufficient glucocorticoid for a sufficient time to achieve the desired response
- Administer glucocorticoid for no longer than is necessary to achieve the desired response
- Terminate if objective therapeutic benefit is not observed when expected, if complications arise, or if maximum benefit has been achieved

Tài liệu tham khảo

1. Basic & Clinical Pharmacology 12th 2012 Katzung
2. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th 2011 MG
3. UpToDate online (2018)

Cảm ơn sự quan tâm theo dõi!

