

Bài giảng lý thuyết

DƯỢC LÝ THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

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

Thời lượng giảng:tiết

ThS. BS. Phạm Phương Phi

BM Dược lý – Khoa Y – ĐHYD Tp.HCM

Thầy Phùng Trung Hùng

Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn

Mục tiêu học tập

Sau khi học, sinh viên có thể trình bày được (về thuốc điều trị rối loạn chức năng tuyến giáp):

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

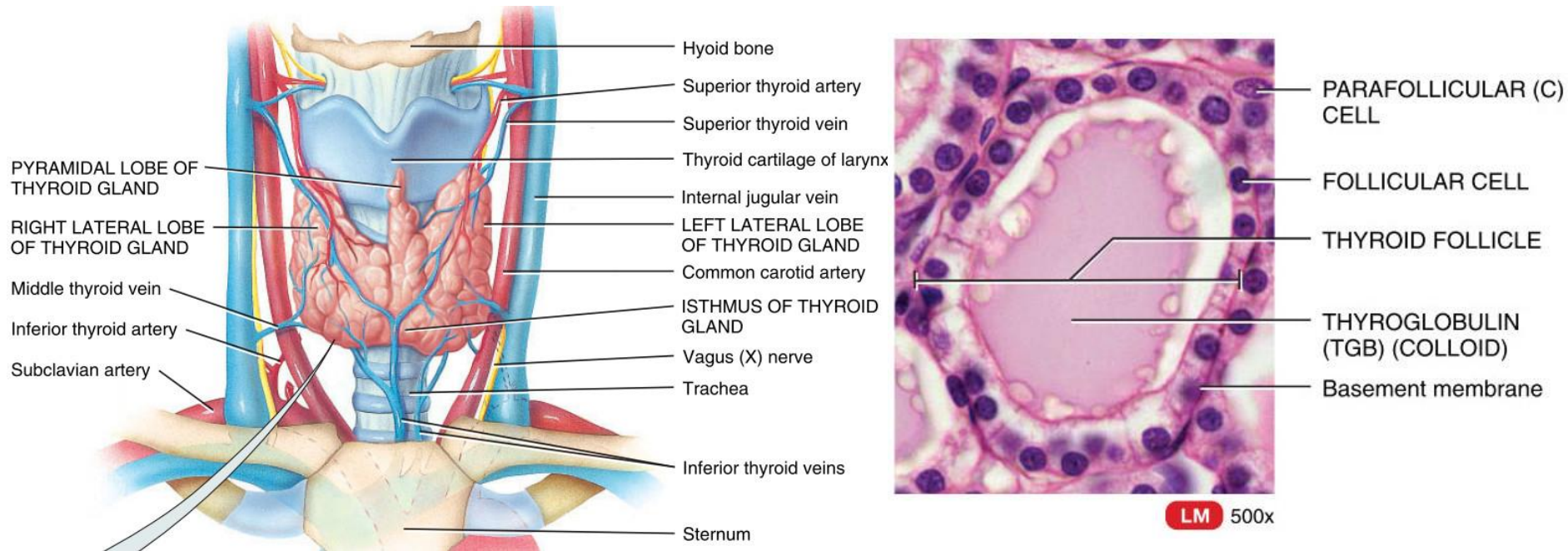
- I. Căn bản & thuật ngữ
- II. Tổng quan về các nhóm thuốc
- III. Dược động học: *Số phận thuốc*
- IV. Dược lực học: *Cơ chế tác động*

I. Căn bản & thuật ngữ

Một số thuật ngữ, từ viết tắt

- Iodine (I_2): nguyên tố i-ốt
- Iodide (I^-): gốc i-ốt, có thể tạo hợp chất với các nguyên tố khác, *VD: Kali iodide*
- MIT = monoiodotyrosine; DIT = diiodotyrosine
- TPO = Thyroid peroxidase
- Tg = thyroglobulin
- PTU = **P**ropyl**T**hio**U**racil
- Hữu cơ hóa i-ốt: sự gắn kết i-ốt → thyroglobulin

Căn bản về tuyến giáp

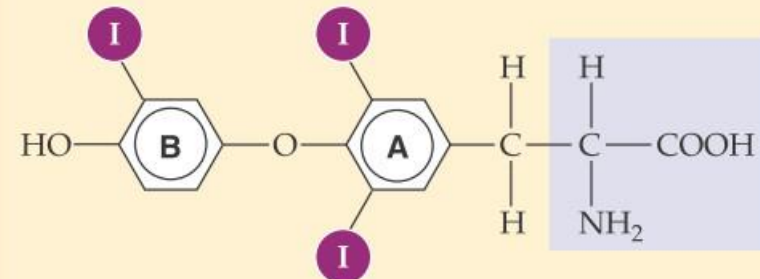


- Tuyến nội tiết lớn nhất, rất giàu mạch máu, hình cánh bướm
- Nằm ngay dưới sụn giáp, mặt trước khí quản, vỏ bao bằng mô liên kết
- **Nang tuyến giáp:** cấu trúc chức năng chính của mô tuyến giáp

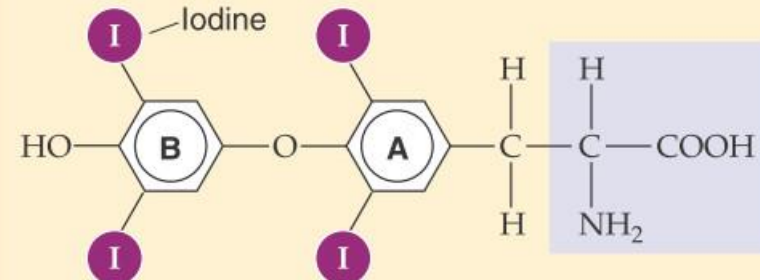
Hormon tuyến giáp

- **T3** = triiodothyronine, **T4** = tetraiodothyronine hay thyroxine
- Luôn gắn kết với **thyroxine-binding globulin/** huyết tương
- Hiệu lực **T3 > T4 # 4-5 lần**, và hầu hết **T4 → T3/** gan, thận, các mô đích khác

Triiodothyronine (T₃) (3,5,3'-triiodo-L-thyronine)

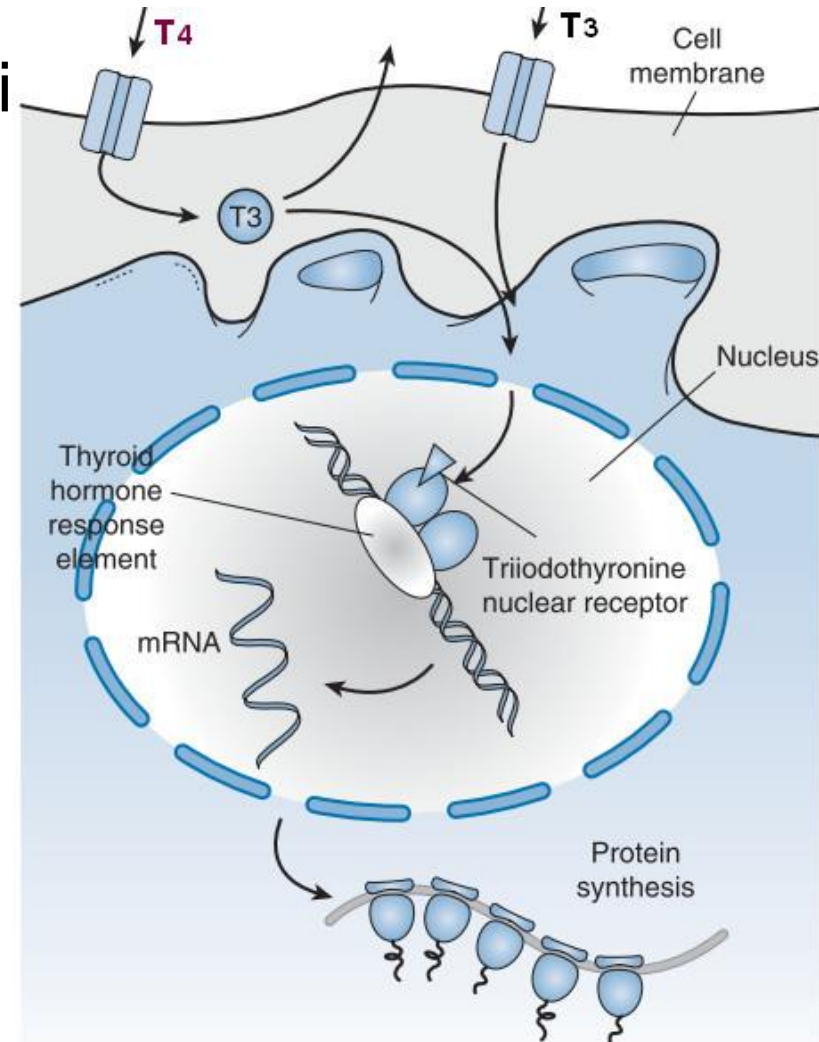


Thyroxine (T₄) (3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine)



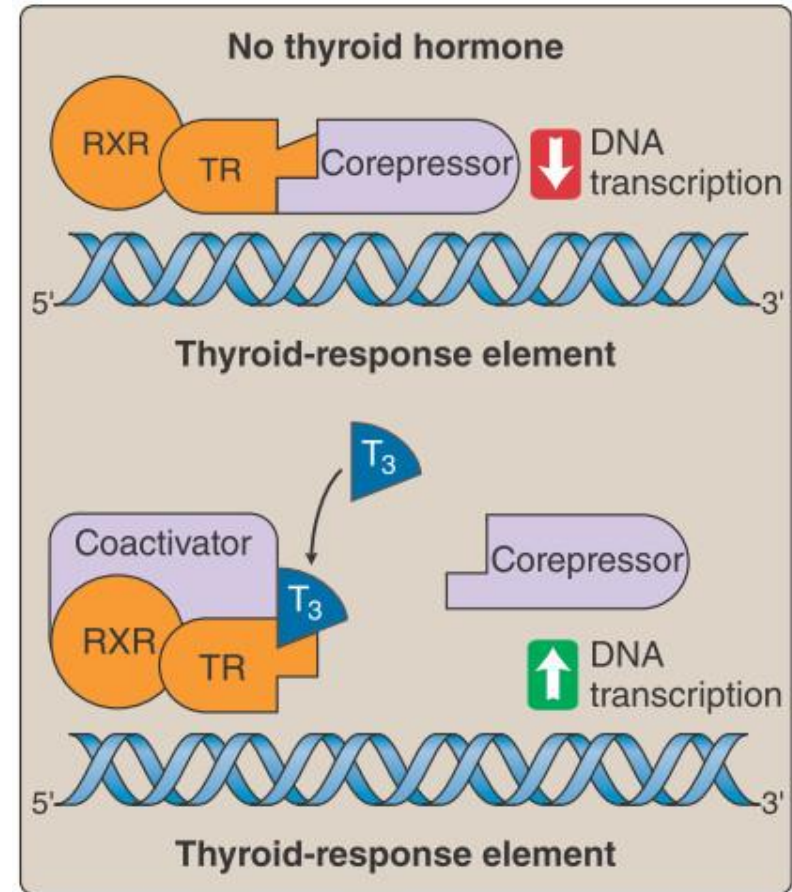
Thụ thể hormon tuyến giáp

- Thụ thể trong nhân/thụ thể nội bào, thuộc họ thụ thể TR (*thyroid hormone receptor family*)
- TR gắn với đoạn DNA đặc hiệu gọi là **YT đáp ứng với hormone giáp** [*thyroid-response element (TRE)*]



Thụ thể hormon tuyến giáp

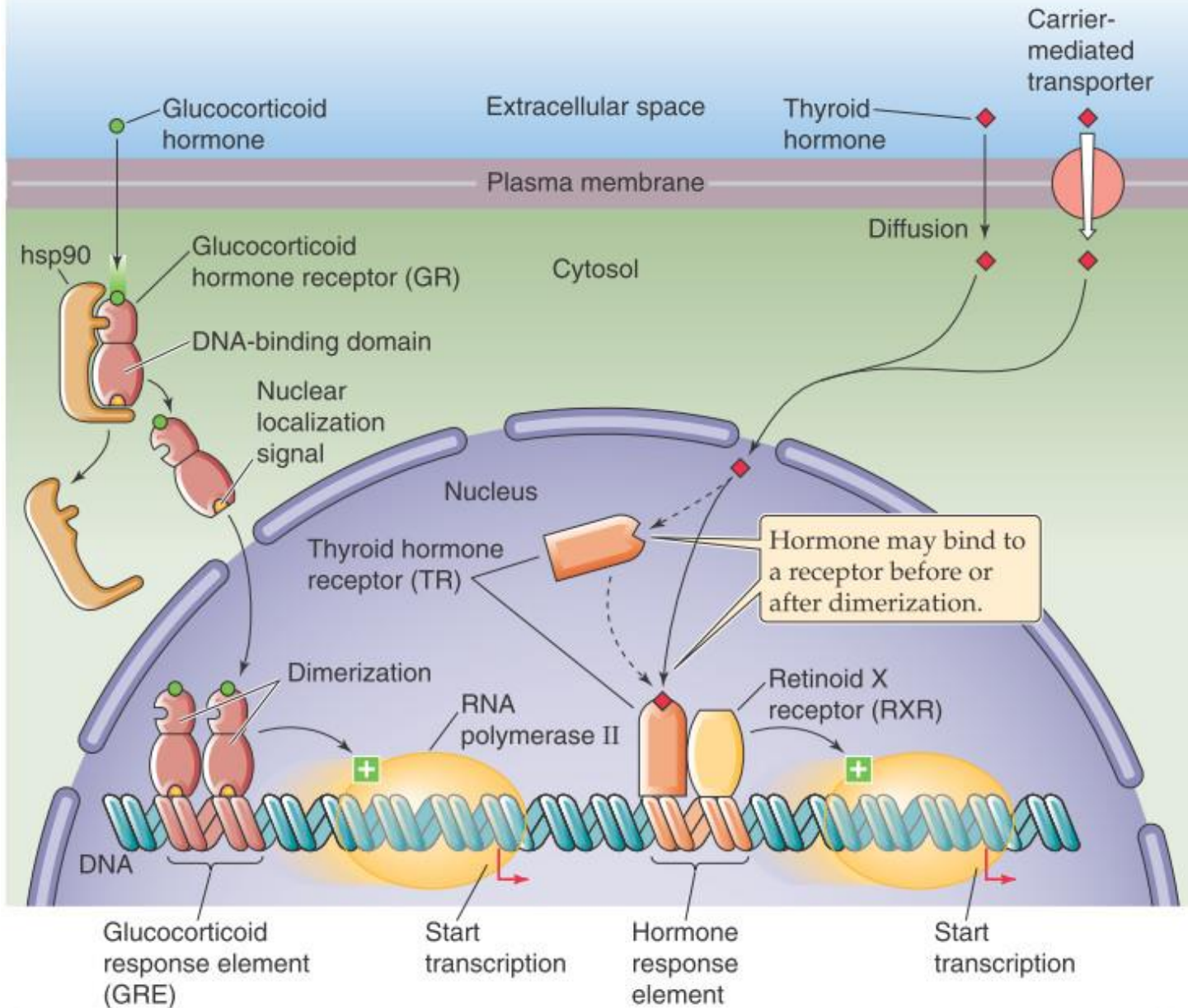
- Phức hợp T_3 -TR gắn với *TRE*
→ *kích hoạt sự phiên mã*
- T_3 có ái lực $> T_4$



Lippincott's Illustrated Reviews - Physiology 2013

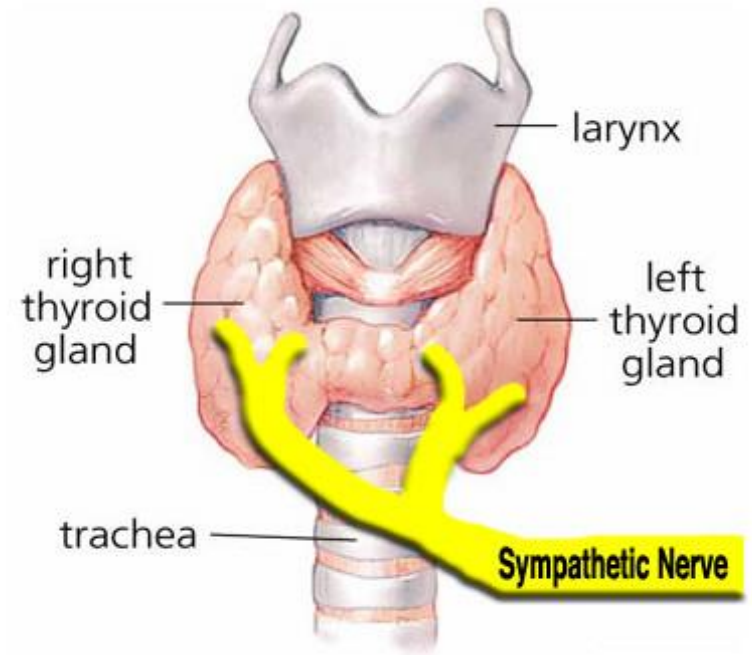
A TRANSCRIPTIONAL ACTIVATION BY GLUCOCORTICOID HORMONE

B TRANSCRIPTIONAL ACTIVATION BY THYROID HORMONE



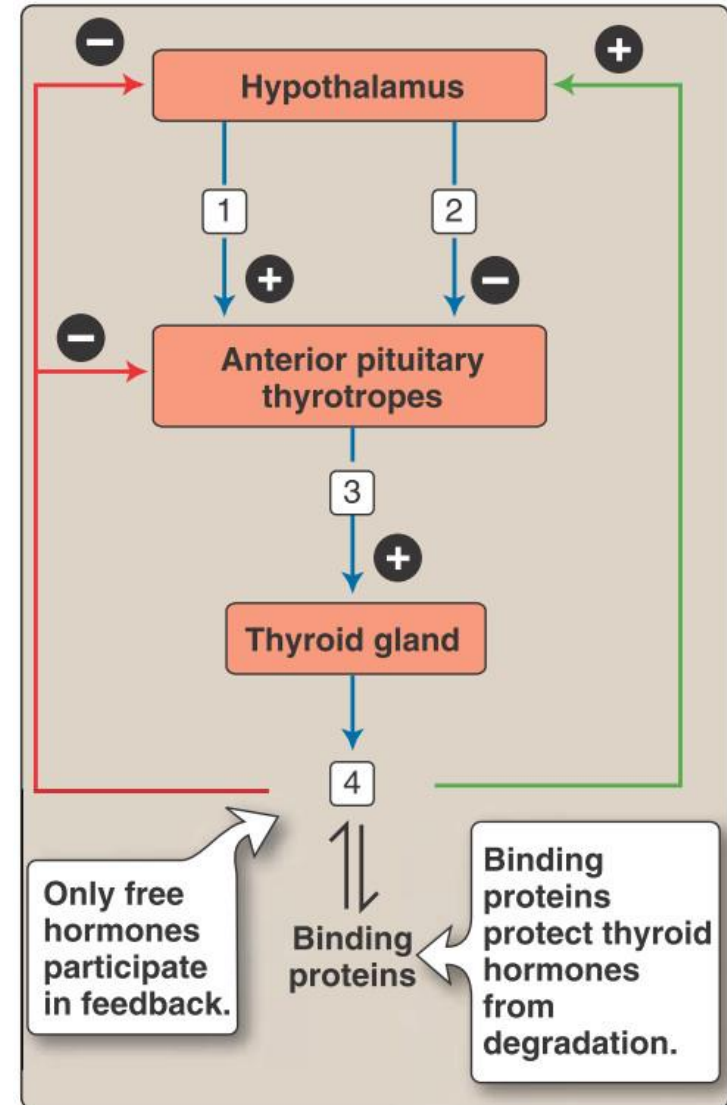
Hormon tuyến giáp & TK giao cảm

- Có sự tương tác hiệp đồng trên chức năng tim mạch
- ↑ hormon tuyến giáp → nhịp tim nhanh, hồi hộp, RLNT



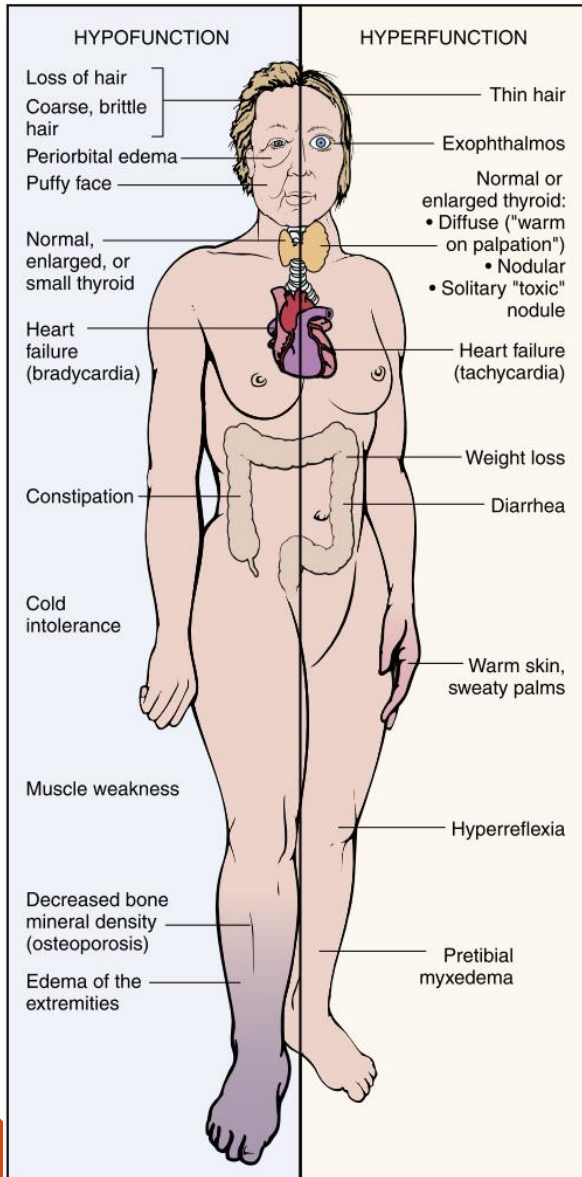
Điều hòa sự tiết hormon tuyến giáp

- Trục **HẠ ĐÒI-TUYẾN YÊN-TUYẾN GIÁP**
- Cơ chế **hồi tác âm**, do các hormone:
 1. *Thyroid-releasing hormone (TRH)*
 2. *Somatostatin*
 3. *Thyroid-stimulating hormone (TSH)*
 4. *T3 và T4*
- Chỉ có dạng T3, T4 tự do mới tham gia **hồi tác âm**



II. Tổng quan về các nhóm thuốc

Tổng quan rối loạn & thuốc trị liệu



Thuốc điều trị RLCN tuyến giáp
(Katzung Board)

Suy giáp

1. **Levothyroxine**
(T4 tổng hợp)
2. **Liothyronine**
(T3 tổng hợp)
3. **Thyroid USP**
(Bột sấy tuyến giáp động vật)
4. **Thyroglobulin**
(Tinh chất từ tuyến giáp heo)

Cường giáp

1. **Thioamides**
(propylthiouracil)
2. **Iodide**
(Dung dịch Lugol)
3. **Beta blockers**
(propranolol)
4. **I-ốt phóng xạ**
(131)

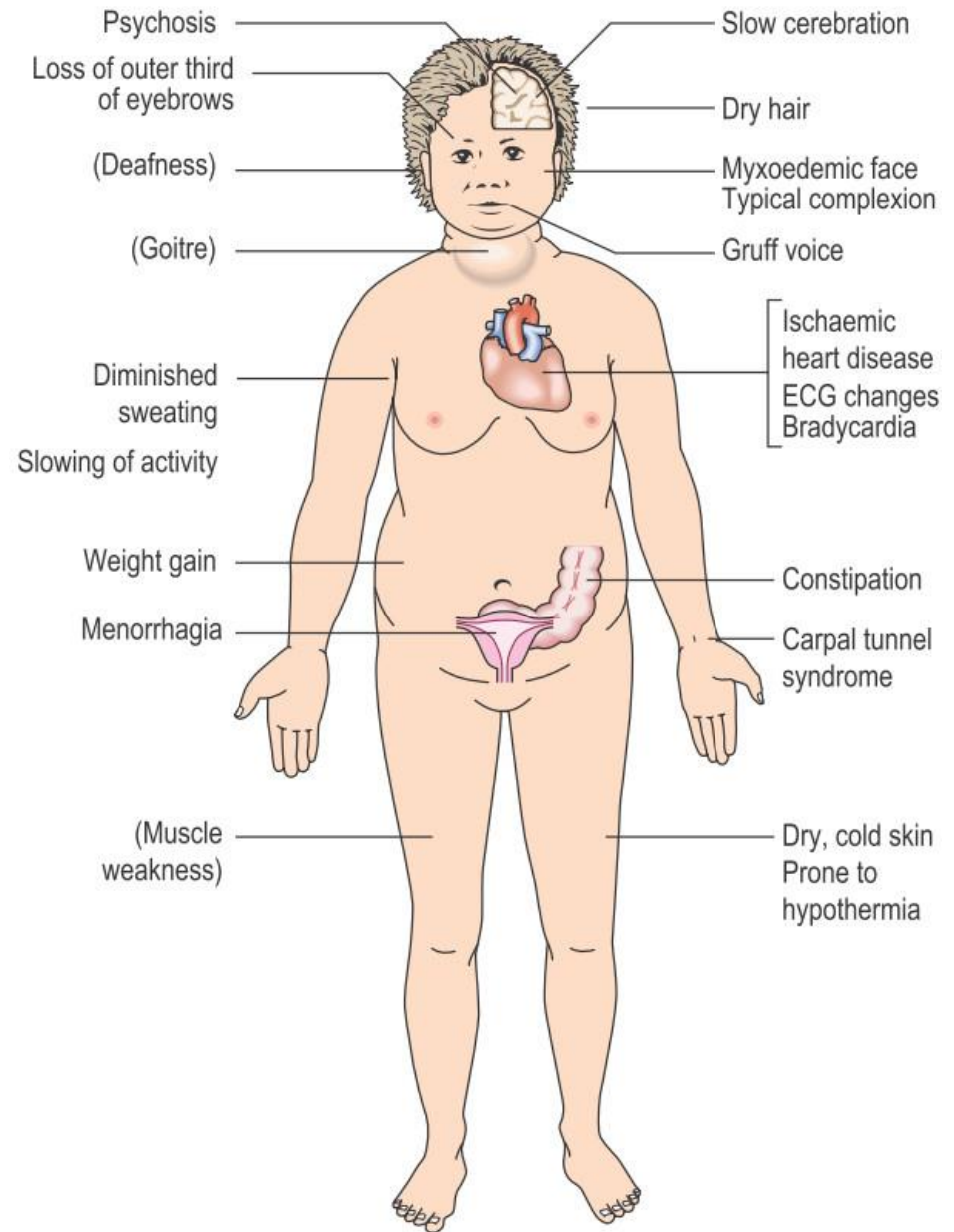
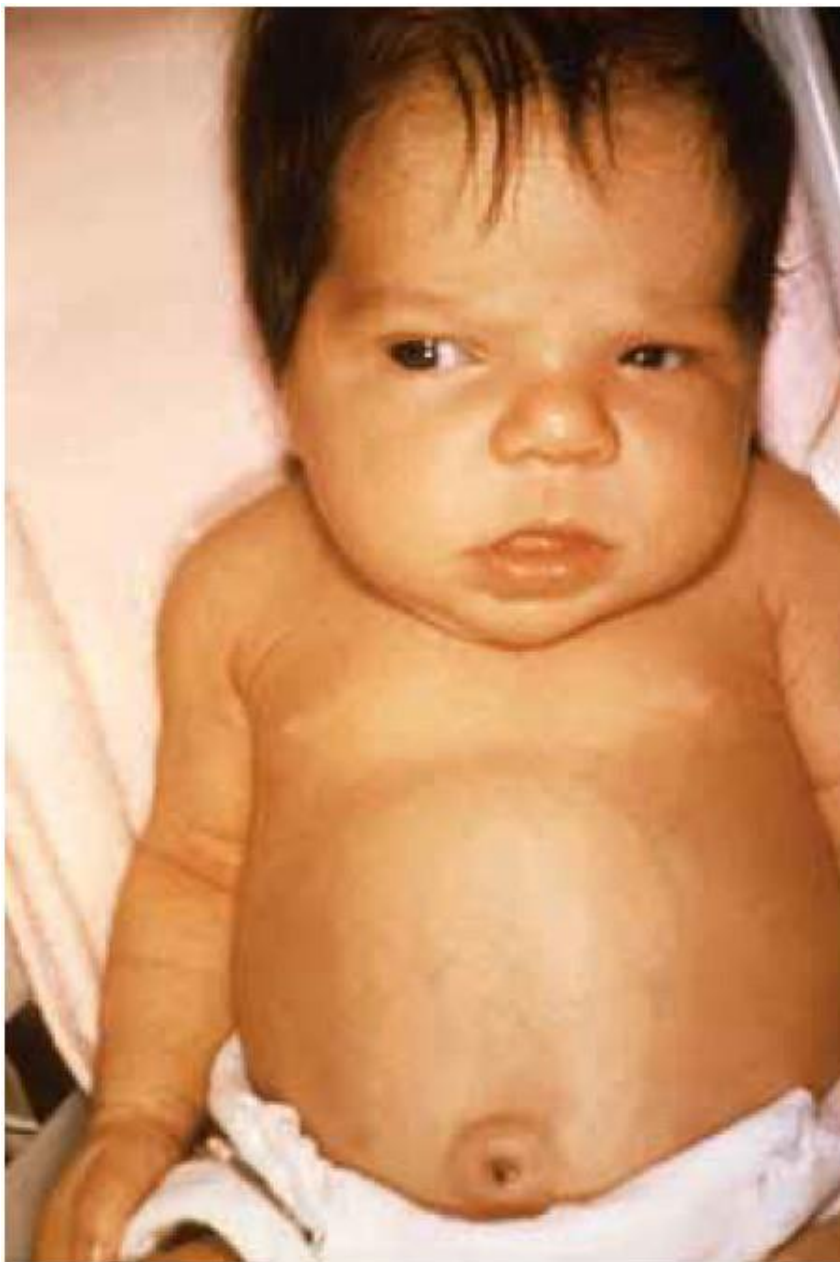
III. Dược động học: *Số phận thuốc*

Đặc điểm dược động học

Nhóm	Hấp thu	Phân bố	Chuyển hóa	Bài xuất
Hormon giáp tổng hợp				
<i>Levothyroxine</i>	F # 40-80% (70%)	Không qua nhau, rất ít/ SM Gắn protein > 99%	Gan , thận và hầu hết mô đích (→ T3). Chu trình G-R.	Thải/ mật & nước tiểu (T1/2 = 6 - 7 ngày)
<i>Liothyronine</i>	F # 95%	Không qua nhau, qua SM rất ít; Gắn protein yếu	Gan , các mô khác. Chu trình G-R.	Thải/ phân (T1/2 = 1-2 ngày)
Kháng giáp				
<i>Thioamides</i>	Methi F = 100%, chậm. PTU nhanh, F = 50-80% (1st pass-eff/ gan)	Tập trung/ mô giáp Methi qua nhau, vào SM nhiều; PTU qua nhau, vào SM rất ít	Gan.	Thải/ nước tiểu , Methi chậm hơn PTU (<10% Methi còn nguyên dạng)
<i>Muối Iodide</i>	F > 90%	Tập trung/ mô giáp. Qua nhau dễ, vào SM.	Chủ yếu/ tuyến giáp	Thận ; T ½ ?
<i>I-ốt phóng xạ</i>	Nhanh	Tập trung/ mô giáp. Qua nhau dễ, vào SM	Tương tự iodine	Tương tự iodine
<i>Beta-blocker</i> (Propranolol)	Tốt, 1st pass -eff cao	Qua nhau, vào mô TKTU, SM. Gắn protein 93%	Gan (CYP2D6).	Nước tiểu , phân. T ½ = 3,4–6 h

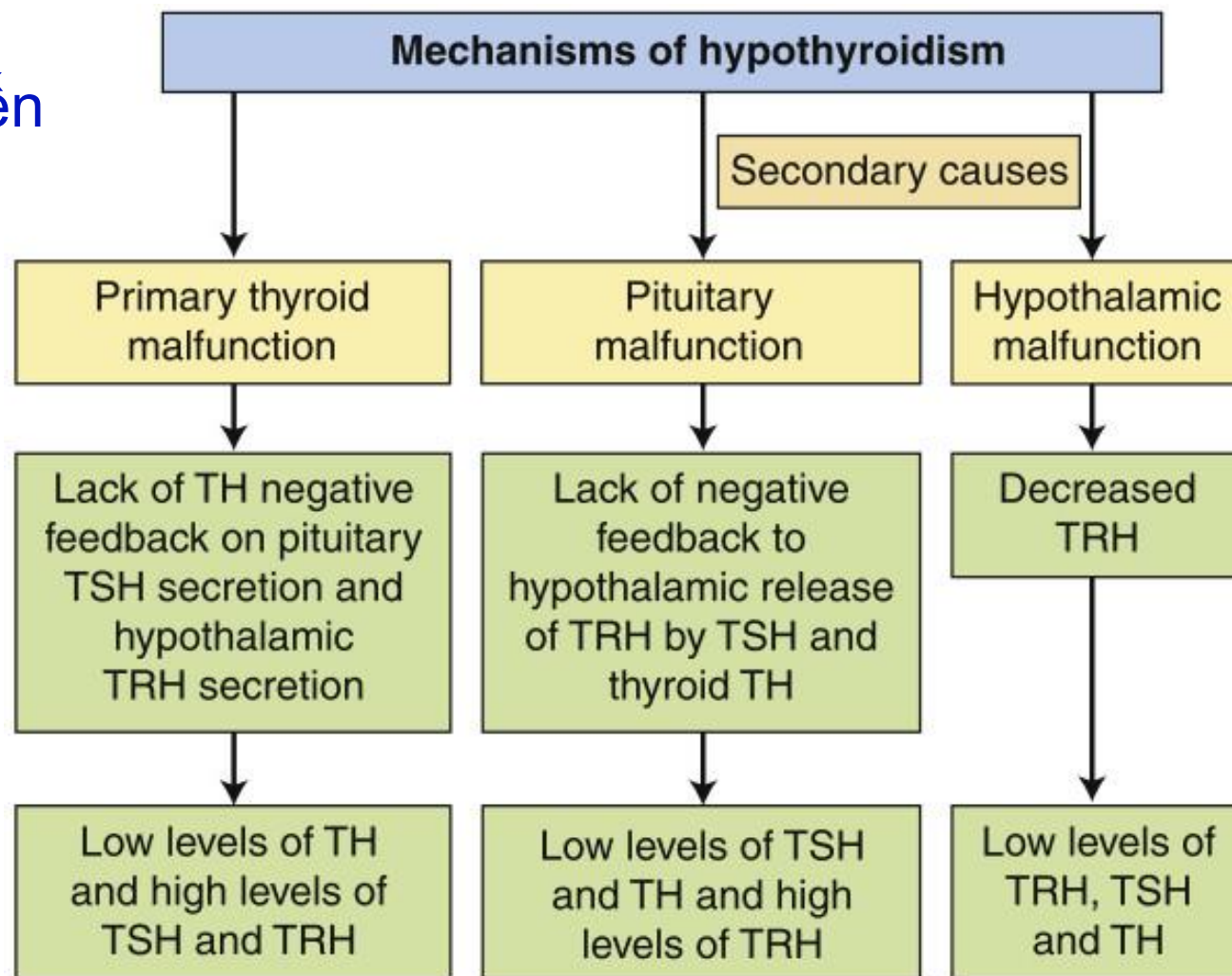
IV. Dược lực học: *Cơ chế tác động*

Thuốc điều trị suy giáp

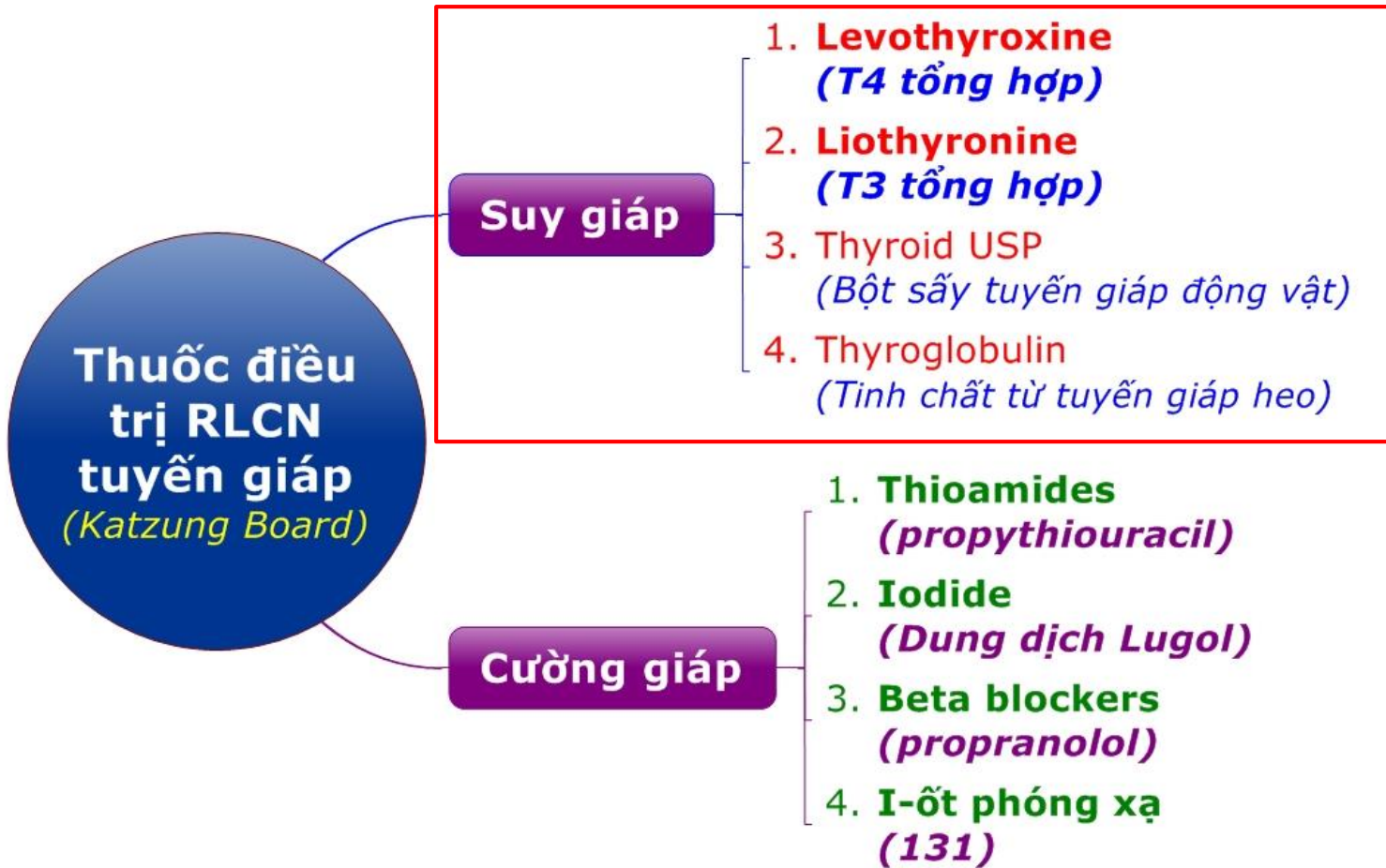


Bệnh sinh & sinh lý bệnh suy giáp

Thiếu hormon tuyến
giáp, *nguyên
phát/thứ phát*

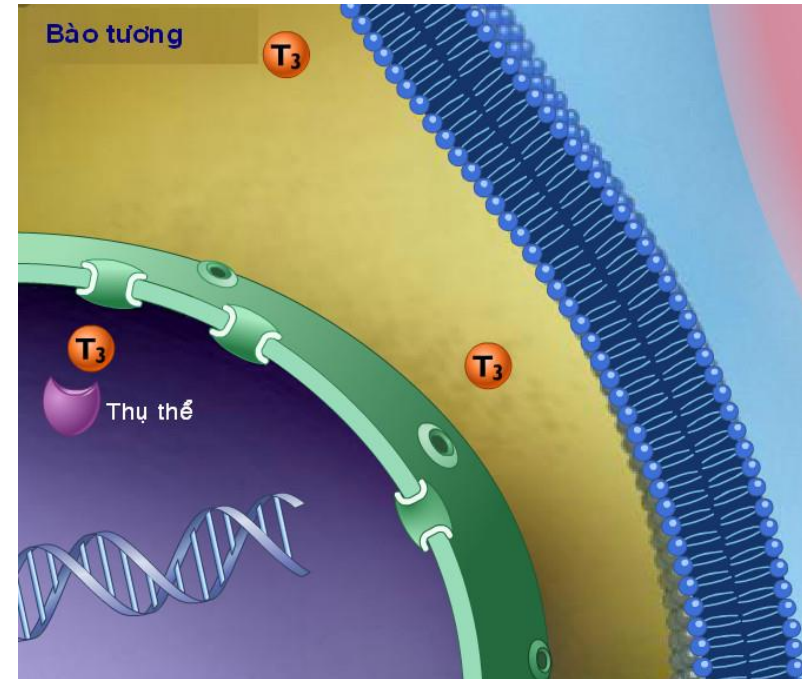


Các nhóm thuốc



Levothyroxine (T4 tổng hợp)

- Gắn kết thụ thể trong nhân (nội bào) → kiểm soát sự biểu hiện gen → điều hòa nhiều quá trình trao đổi chất
- Protein chức năng được tổng hợp khác biệt tùy mô đích → *hoạt động cơ cơ trơn & tim, chuyển hóa mỡ, các thành phần mô não,...*



Liothyronine (*T3 tổng hợp*)

- Cơ chế tác dụng tương tự **Levothyroxine**
- Chọn thứ yếu sau **Levothyroxine**

Liothyronine (*T3 tổng hợp*)

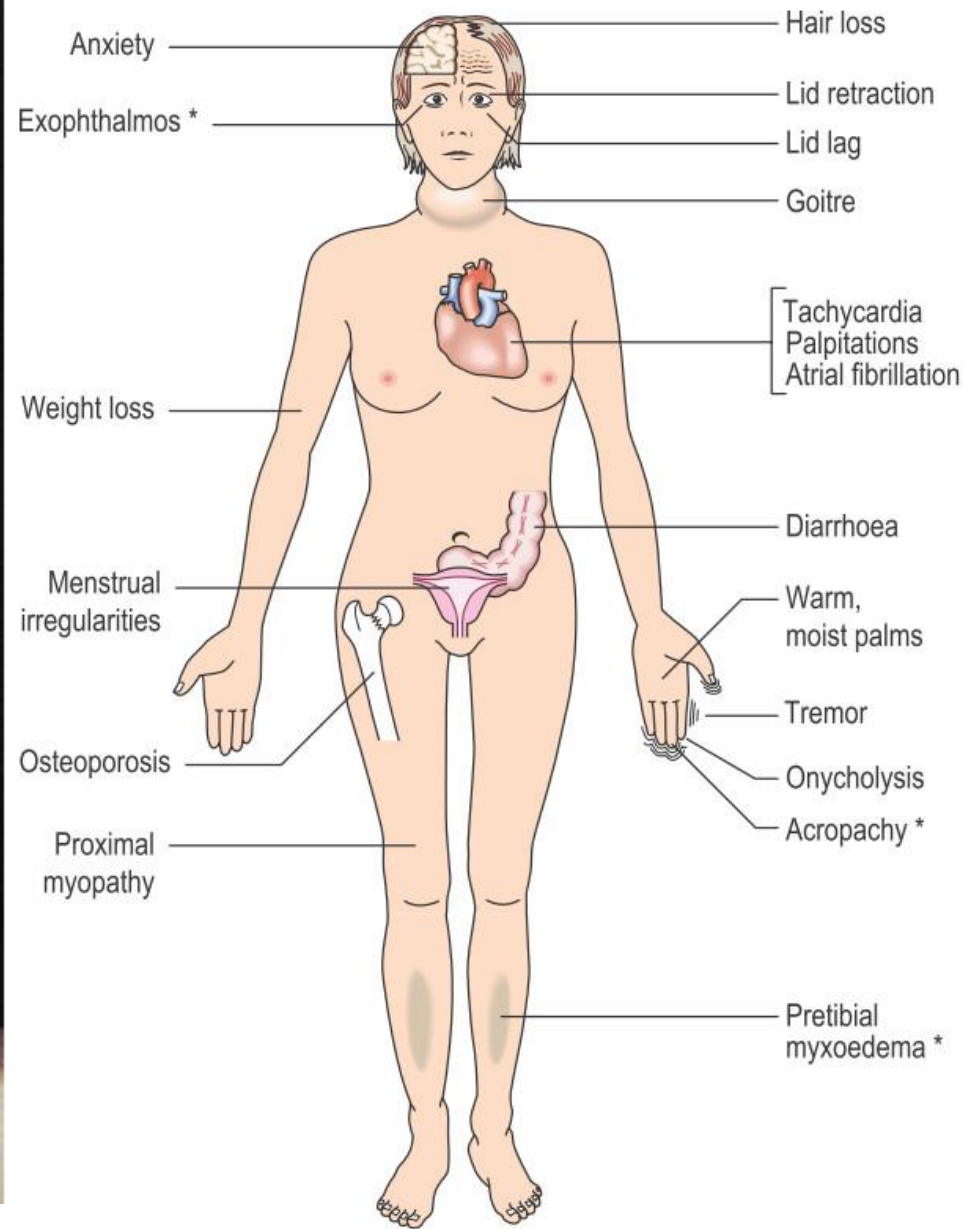
- **Ưu điểm:**

1. *Không có tính kháng nguyên*
2. *Hiệu lực đồng nhất*
3. *Dùng được trong thai kỳ*

- **Nhược điểm:**

1. *Nguy cơ tác dụng phụ trên tim cao hơn Levothyroxine*
2. *Khó giám sát bằng các xét nghiệm thông thường*

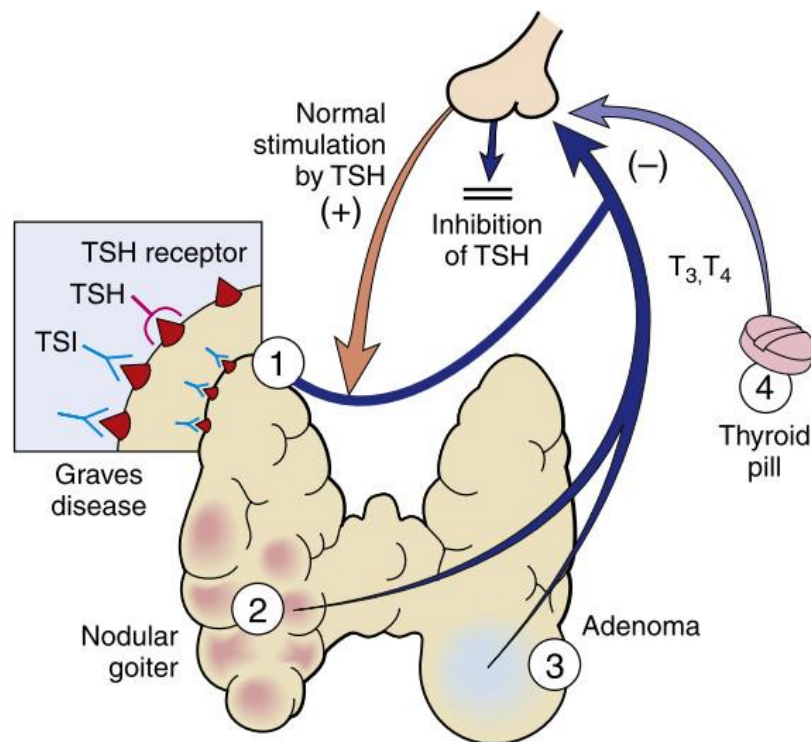
Thuốc điều trị cường giáp

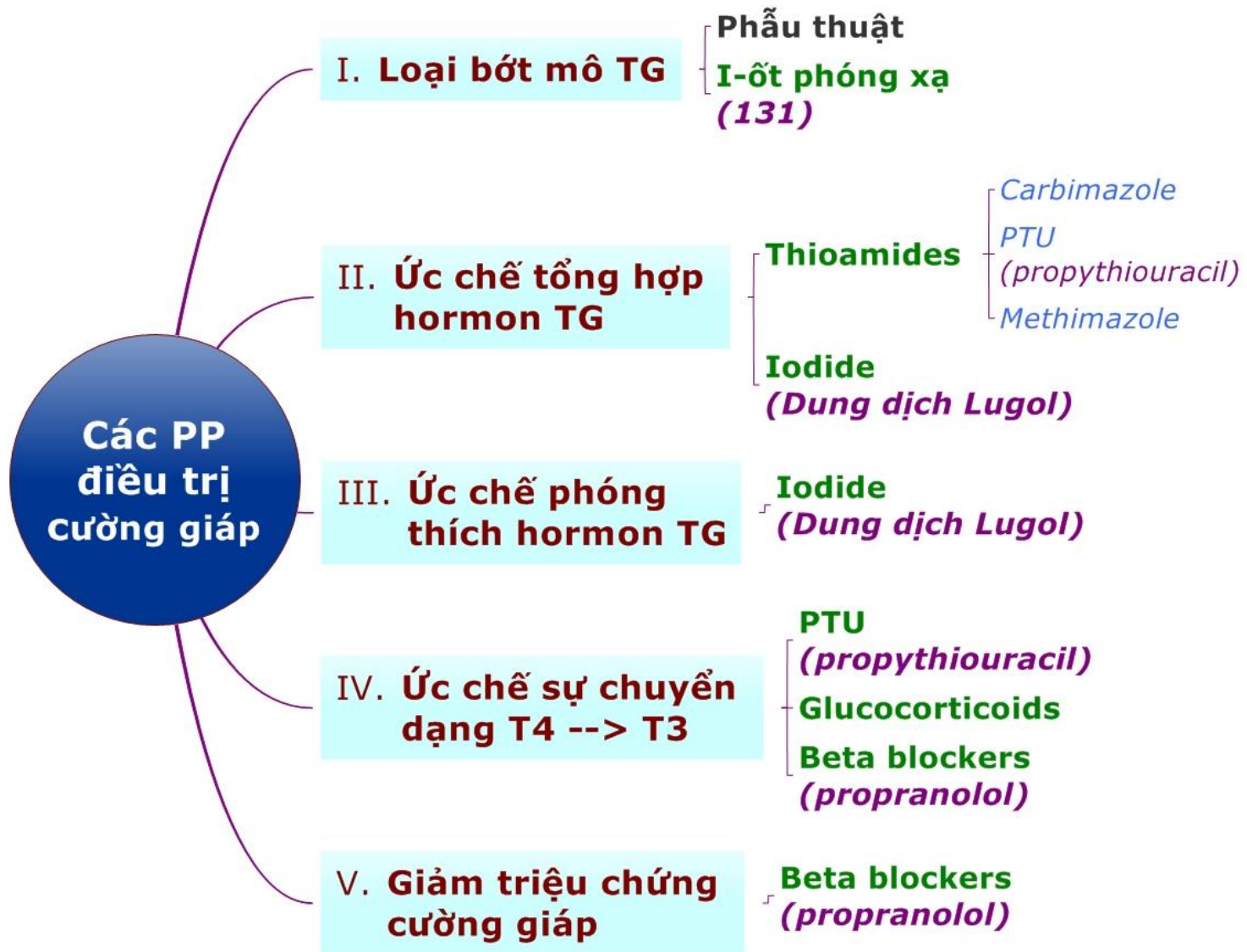


Bệnh sinh & sinh lý bệnh cường giáp

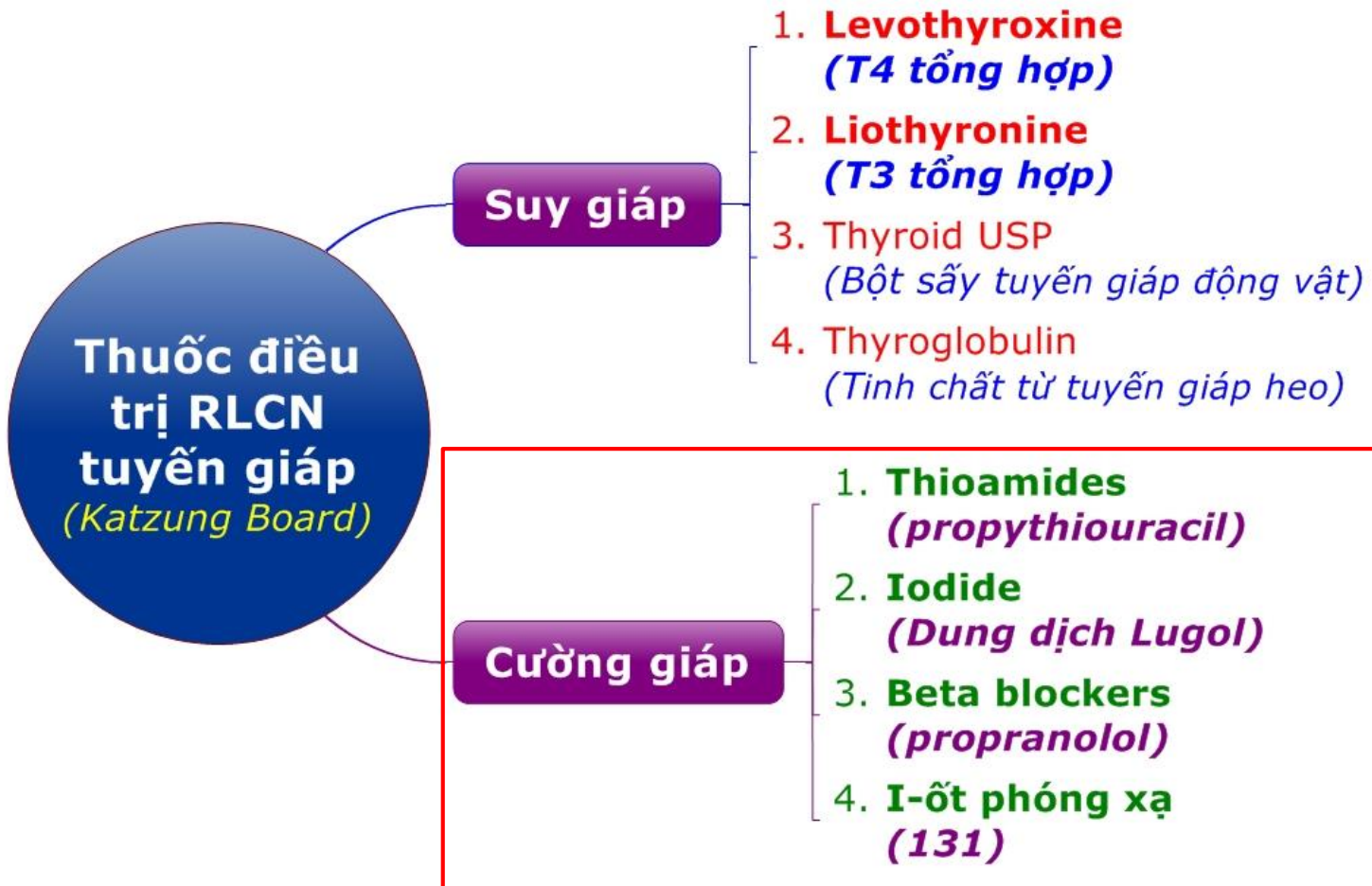
Dư thừa hormon tuyến giáp:

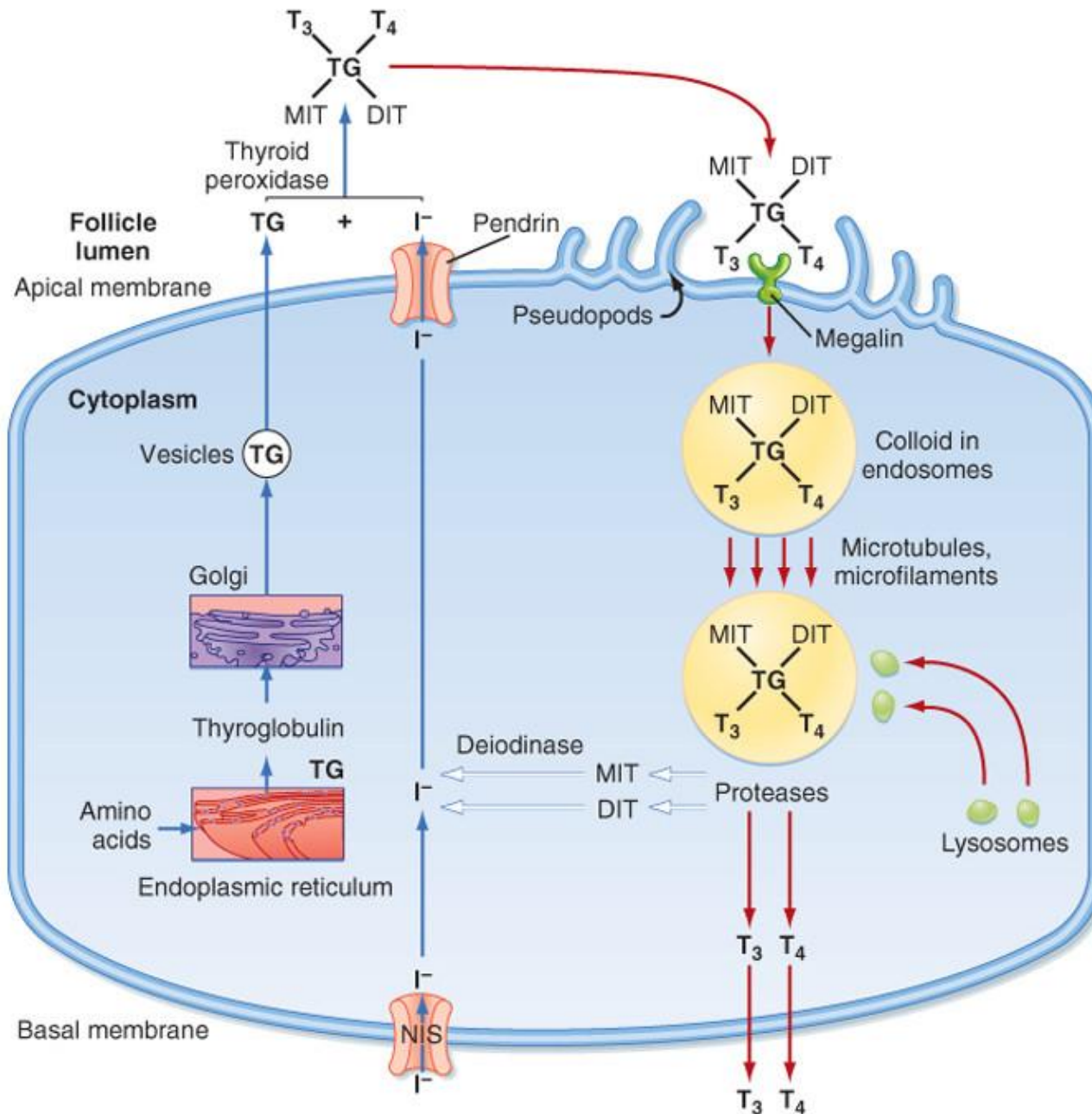
1. *Basedows (Graves)*
2. *Phình giáp đa nhân nhiễm độc*
3. *U tuyến nang giáp*
4. *Các thuốc gây cường giáp*





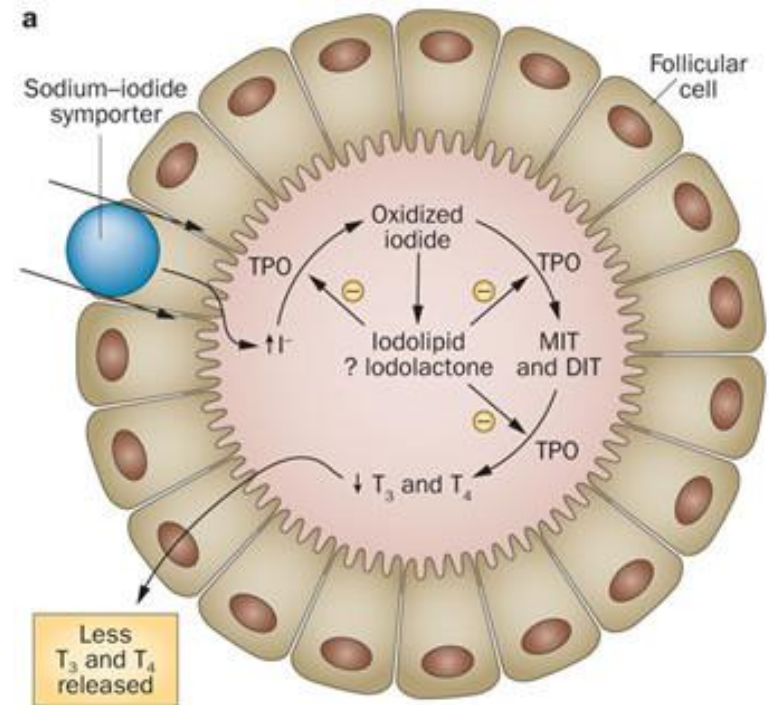
Các nhóm thuốc





Hiệu ứng Wolff-Chaikoff (W-C)

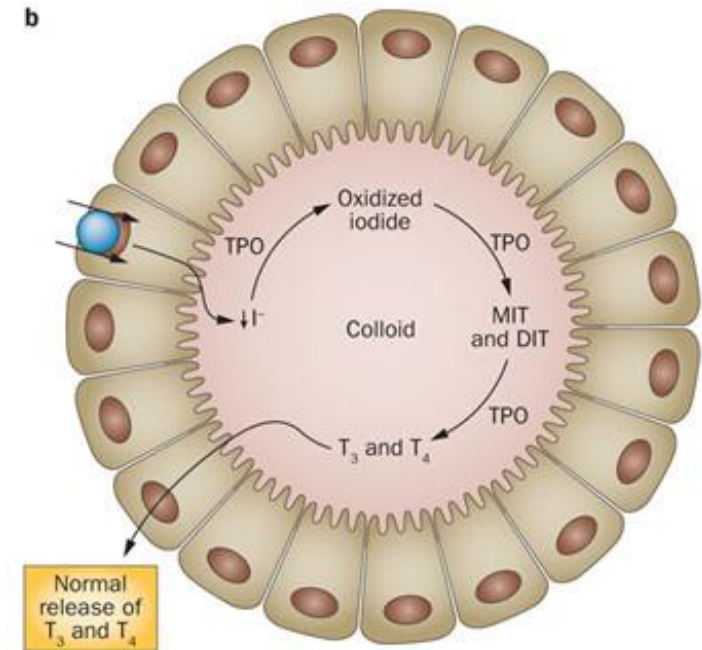
- Là một cơ chế tự điều hòa của tuyến giáp/ sinh tổng hợp hormone *(không phụ thuộc TSH)*
- Khi có sự gia tăng nồng độ i-ốt/ huyết tương 15-20 lần so bình thường *(> 2mg/ngày)*
- Ức chế PU' hữu cơ hóa i-ốt → Ức chế tổng hợp hormone
- Hiệu ứng sẽ kết thúc sau vài ngày



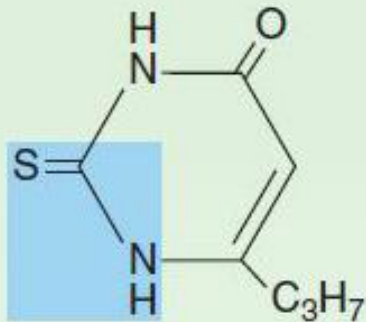
Kết thúc hiệu ứng W-C

Hiện tượng thoát ức chế

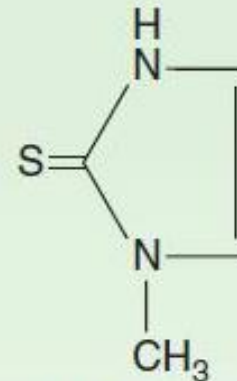
- Giảm mật độ của kênh đồng vận chuyển Na^+/I^-
 - \downarrow tương đối nồng độ i-ốt vô cơ/ mô giáp
 - Hồi phục hoạt động của hệ thống TPO- H_2O_2
 - Hồi phục sự hữu cơ hóa & tổng hợp hormone
- Cơ chế chưa được xác định rõ, có thể do sự hình thành các hợp chất hữu cơ chứa i-ốt/ mô tuyến giáp



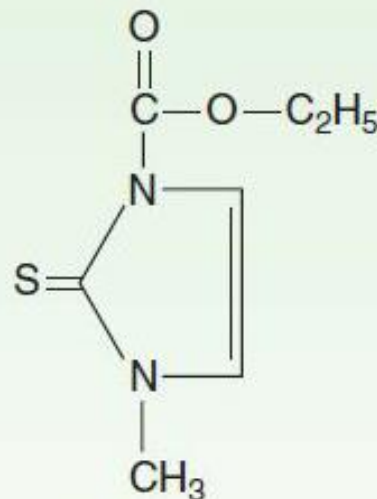
Thioamides: *cấu trúc hóa học*



Propylthiouracil



Methimazole

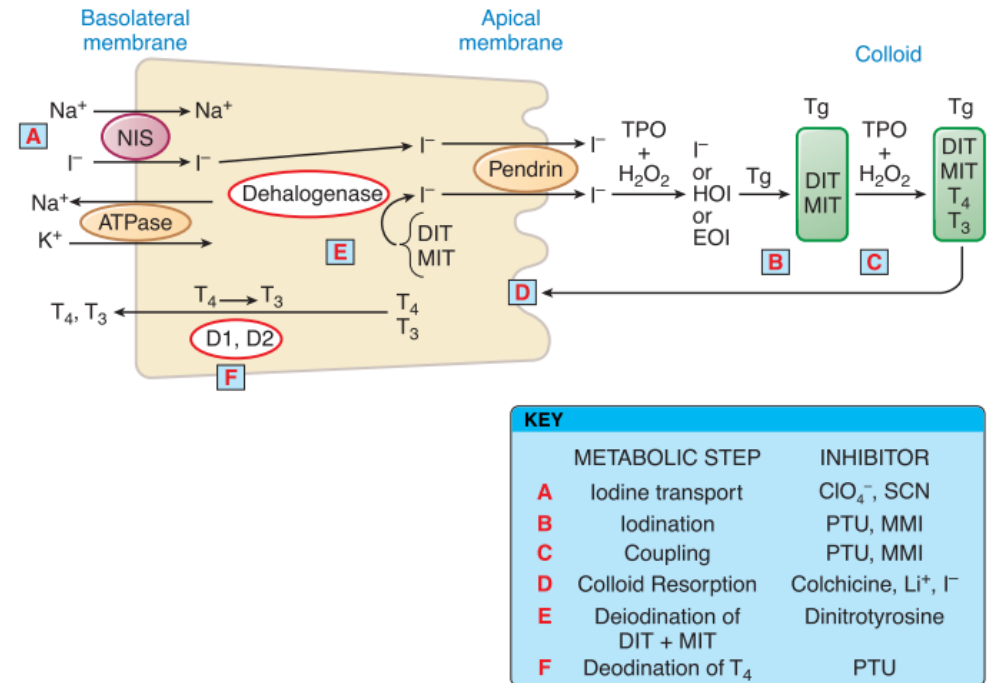


Carbimazole

Thioamides: *cơ chế tác dụng*

- Ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp:

- *Ức chế men TPO → ngăn “hữu cơ hóa” i-ốt*
- *Ức chế sự bắt cặp giữa MIT & DIT*



Thioamides: *cơ chế tác dụng (tt)*

- Methimazole hiệu lực mạnh gấp 10 lần PTU → chọn lựa ưu thế/ điều trị
- PTU ức chế chuyển dạng T4 → T3/ ngoại biên, nhưng nguy cơ gây VG nặng → ***chỉ định chọn lọc***

Muối Iodide: *cơ chế tác dụng*

- Cơ chế tác dụng:
 - ↓ Phóng thích hormone từ tuyến giáp, cơ chế chưa rõ
 - ↓ Tổng hợp hormone TG (*H.Úr Wolff-Chaikoff*)
- Khởi phát sau 2-7 ngày (*tác động kép*) & kết thúc sau vài tuần (*hiện tượng thoát*)



I-ốt phóng xạ: *cơ chế tác dụng*

- Phát ra tia xạ:

- **Tia γ** đi xuyên qua mô, không gây tổn thương
- **Tia β** được mô hấp thu \rightarrow gây độc/ TB nang tuyến

- Tập trung đủ lớn \rightarrow phá hủy mô giáp



Beta-blockers: *cơ chế tác dụng*

- Không phải là thuốc kháng giáp
- Giảm các triệu chứng kích thích hệ tim mạch, run, hồi hộp/ cường giáp
- Propranolol: ức chế chuyển dạng T4 → T3/ ngoại biên

Thông điệp quan trọng

- Điều trị suy giáp bằng hormone giáp là một liệu pháp thay thế
- Levothyroxine (T4) và Liothyronine (T3) là các hormone giáp tổng hợp với nhiều ưu điểm dược động học → an toàn trong thai kỳ và lúc cho con bú
- Levothyroxine (T4) được ưu tiên so với T3 dùng trong điều trị suy giáp, do có $T_{1/2}$ kéo dài (7 ngày), an toàn hơn trên tim

Thông điệp quan trọng

- Thuốc điều trị cường giáp gây ức chế trên 1 hoặc một số giai đoạn của quá trình sinh tổng hợp và chế tiết hormone
- Thioamides là nhóm thuốc kháng giáp phổ biến nhất trong trị liệu cường giáp, với methimazole có hiệu lực mạnh, ít tác dụng phụ, tập trung/ mô giáp, $T_{1/2}$ kéo dài hơn PTU → được chọn ưu tiên.

Thông điệp quan trọng

- I-ốt phóng xạ là một chọn lựa an toàn và hiệu quả thay cho phẫu thuật TG, với liều lượng thích hợp, trong điều kiện an toàn phóng xạ
- Beta-blockers (propranolol) vừa tác động trên triệu chứng cường giáp, vừa có khả năng ức chế chuyển dạng T4 → T3/ ngoại biên

Tài liệu tham khảo chính

1. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review 10th 2013 McGraw-Hill
2. Lippincott's Illustrated Reviews-Pharmacology 6th 2015
3. Medical Physiology Boron 2nd 2013 Student Consult
4. Pharmacology 4th 2013 Mosby (Student Consult)
5. Pocket Atlas of Pharmacology 4th 2011 Thieme
6. Rang and Dale's Pharmacology 7th 2012 Mosby (Student Consult)
7. USMLE step 1 - Pharmacology Lecture Note 2014

Cảm ơn sự quan tâm theo dõi!

