

THUỐC TĂNG TIẾT INSULIN

PRESENTATION

NHÓM SULFONYLUREAS

NHÓM MEGLITINIDES



CLB DƯỢC LÂM SÀNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ



<https://www.facebook.com/clbsvdl>



**NHÓM
SULFONYLUREAS**

01 Lịch sử ra đời

02 Cấu trúc-Phân loại

03 Cơ chế tác dụng

04 Tác dụng dược lý

05 Dược động học



Chỉ định 06

Tương tác thuốc 07

Tác dụng phụ 08

Chống chỉ định 09

Điều trị 10

1. LỊCH SỬ RA ĐỜI CỦA NHÓM SULFONYLUREAS

13/06/1942

Xác nhận khả năng gây hạ đường huyết của VK57 nhưng chưa biết rõ cơ chế gây hạ đường huyết

1942

1946

1966

1972

Thế hệ thứ nhất của SU đã ra đời cùng với sự phát triển thêm các hoạt chất mới

Loubatières tiếp tục các nghiên cứu và nhận thấy:

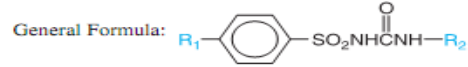
- VK 57 có thể gây hạ đường huyết trên chó đã được phẫu thuật cắt bỏ $\frac{1}{2}$ tuyến tụy nhưng hoàn toàn không có tác dụng gây hạ đường huyết trên chó đã được cắt bỏ tụy hoàn toàn.
- Mức độ hạ đường huyết tỉ lệ thuận với nồng độ VK 57 trong huyết tương của chó thực nghiệm.

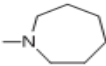

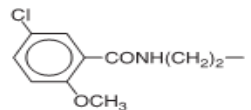

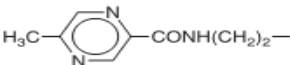

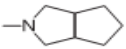
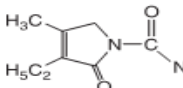
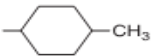
Thế hệ thứ hai của SU đã ra đời.

2. CẤU TRÚC – PHÂN LOẠI

Table 60-4

Structural Formulas of the Sulfonylureas



First-Generation Agents	R ₁	R ₂
Tolbutamide (ORINASE, others)	H ₃ C-	-C ₂ H ₅
Chlorpropamide (DIABINESE, others)	Cl-	-C ₃ H ₇
Tolazamide (TOLINASE, others)	H ₃ C-	
Acetohexamide (DYMELOR, others)	H ₃ CCO-	
Second-Generation Agents	R ₁	R ₂
Glyburide (Glibenclamide, MICRONASE, DIABETA, others)		
Glipizide (GLUCOTROL, others)		
Gliclazide (DIAMICRON, others; unavailable in the U.S.)	H ₃ C-	
Glimepiride (AMARYL)		

R¹-

R²

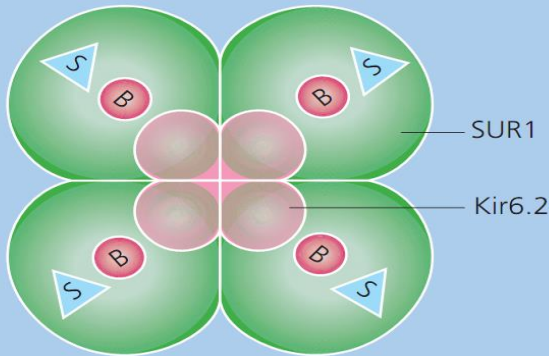


THỤ THỂ SU TRÊN MÀNG TẾ BÀO BETA TỤY

Thụ thể của SU (SUR) là các protein trên màng của tế bào beta tụy



Octameric SUR-Kir6.2 complex



Bán đơn vị của kênh kali phụ thuộc ATP, bao gồm Kir6.1 và Kir6.2, Kir6.2 hiện diện duy nhất trên màng tế bào beta tụy



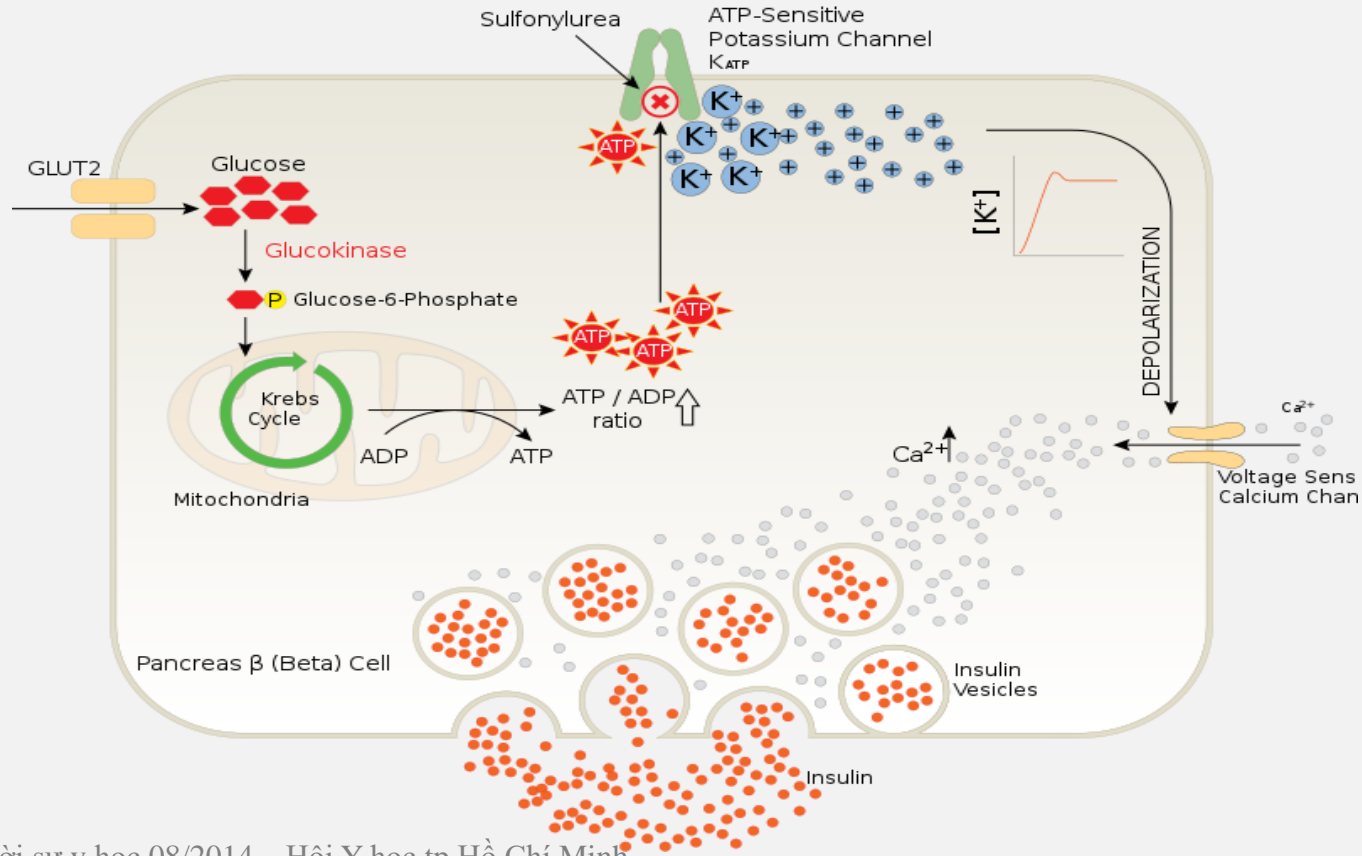
Vị trí gắn kết của của các phân tử SU kích hoạt chuỗi phản ứng gây ra sự phóng thích insulin từ các hạt chứa insulin bên trong tế bào beta tụy



3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Mô/cơ quan	Thụ thể SU	Blocker by
Tế bào β tụy	SUR1/Kir6.2	Tolbutamide, gliclazide
Cơ tim và cơ xương	SUR2A/Kir6.2	Glibenclamide, glimepiride
Cơ trơn mạch máu	SUR2B/Kir6.1	Glibenclamide, glimepiride
Cơ trơn	SUR2B/Kir6.2	Glibenclamide
Não	SUR1-2B/Kir6.2	

3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG



3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

01



gắn kết với SUR

1. Khi SU gắn kết với SUR đặc hiệu trên màng tế bào beta tụy => kênh K^+ bị đóng lại

02



hiện tượng khử cực

2. Sự đóng kênh K^+ gây ra hiện tượng khử cực do giảm tính thấm K^+ của tế bào beta

03



Kênh Ca^{2+} mở ra

3. Kênh Ca^{2+} mở ra để cân bằng điện tích hai bên màng=> một dòng thác Ca^{2+} sẽ đi vào tế bào, làm tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào

04



protein nội bào kết hợp với Ca^{2+}

4. Calmodulin (protein nội bào) kết hợp với Ca^{2+} qua phản ứng phosphoryl hóa.

05



Phức hợp Ca calmodulin

5. Phức hợp Ca calmodulin đưa các hạt chế tiết insulin đến sát màng tế bào beta tụy

06



insulin được phóng thích

6. Kết quả: insulin sẽ được phóng thích

3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

NHẬN XÉT:



Hiệu quả hạ đường huyết và tác dụng phụ của các SU phụ thuộc vào **ái lực** và **tốc độ gắn kết** của từng loại SU với thụ thể trên bề mặt tế bào beta tụy

Ái lực thấp và **tốc độ gắn kết nhanh** sẽ làm tăng hiệu quả kiểm soát đường huyết và hạn chế tác dụng phụ (gây hạ đường huyết quá mức) của SU



4. TÁC DỤNG DỰỢC LÝ

Thế hệ	Thuốc	Hiệu lực
Thế hệ 1	Tolbutamide	1
	Acetohexamide	2,5
	Tolazamide	5
	Chlorpropamide	6
Thế hệ 2	Glipizide	100
	Glyburide	150
	Glimepiride	>150

Tác dụng **tăng tiết insulin** không phụ thuộc vào mức đường huyết.

Thuốc chỉ có hiệu quả trên những bệnh nhân vẫn còn **bảo tồn được chức năng hoạt động của tụy.**

Cơ chế tác động của các thuốc trong cùng nhóm đều tương tự nhau do tính đặc hiệu của SUR đối với từng loại SU vẫn chưa được chứng minh rõ.

Vì vậy, trong trường hợp đã dùng liều tối đa một sulfonylurea, không nên chuyển sang sử dụng một thuốc khác cùng nhóm do tất cả các thuốc này đều có hiệu quả tương tự nhau.

4. TÁC DỤNG DỰỢC LÝ

Sulfonylurea có hiệu quả làm giảm khoảng 1% HbA1c

Thuốc	Mức giảm HbA1c
Glimepiride	0,85-1,0
Glipizide	0,95
Glyburide	0,85-1,27

4. TÁC DỤNG DỰỢC LÝ

Giảm các biến chứng mạch máu nhỏ (bệnh võng mạc, bệnh thận) liên quan đến tăng đường huyết.

Tuy nhiên, **chưa chứng minh được** tác dụng giảm các biến chứng mạch máu lớn (các biến chứng tim mạch gây tử vong do đái tháo đường) của các thuốc này.

Nghiên cứu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), với khoảng thời gian theo dõi trung bình là 10 năm, trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không tăng cân hoặc tăng cân mức độ trung bình ($BMI < 27 \text{ kg/m}^2$), đã chứng minh **các thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurea có khả năng làm giảm 25% nguy cơ biến chứng mạch máu nhỏ do đái tháo đường và giảm 67% nguy cơ tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh.**

Tham khảo: **Sulfonylurea Agents & Combination Products Drug Class Review**

<http://www.health.utah.gov/pharmacy/ptcommittee/files/Criteria%20Review%20Documents/08.13/08.13%20Sulfonylurea%20Drug%20Class%20Review.pdf>

4. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

TÁC DỤNG NGOÀI TỤY CỦA SULFONYLUREAS

Làm tăng độ nhạy cảm với insulin của mô ngoại vi (gan, cơ và mô mỡ)

Làm giảm sản xuất glucose ở gan khi dùng kéo dài và do đó giảm nồng độ glucose máu lúc đói.

Tham khảo: Sử dụng hợp lý các sulfamide hạ đường huyết.
<http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/143>

5. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các thuốc sulfonylurea có bản chất **acid yếu** (pH = 5-6), bị ion hóa hoàn toàn ở pH sinh lý

Bảng 1: Dược động học các thuốc thuộc nhóm sulfonylurea

Sinh khả dụng đường uống	Cao (>90%)
Liên kết với protein huyết tương	Từ 50% đến 99% (chủ yếu là albumin)
Chuyển hóa ở gan	Mức độ cao (CYP2C9)
Thải trừ	Qua nước tiểu và mật
Thời gian bán thải	Dao động lớn (từ 2 đến 45 giờ)
Thời gian tác dụng	Dao động lớn (từ 12 đến 70 giờ)

Tham khảo: Sử dụng hợp lý các sulfamide hạ đường huyết.
<http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/143>

5. DƯỢC ĐỘNG HỌC

	Khoảng liều (mg/ngày)	Thời gian tác dụng (giờ)	Chất chuyển hóa	Đào thải
Tolbutamide	500 - 2000	6 - 10	Bất hoạt	100% qua nước tiểu
Glipizide	2.5 - 20	6 - 16	Bất hoạt	~70% qua nước tiểu
Gliclazide	40 - 320	12 - 20	Bất hoạt	~65% qua nước tiểu
Gliclazide MR	30 - 120	18 - 24	Bất hoạt	~65% qua nước tiểu
Glimepiride	1.0 – 6.0	12 -> 24	Có hoạt tính	~60% qua nước tiểu
Glibenclamide ^a	1.25 - 15	12 -> 24	Có hoạt tính	>50% qua mật
Clorpropamide	100 - 500	24 - 50	Có hoạt tính	>90% qua nước tiểu

^a Glibenclamide được biết đến với tên Glyburide ở một số nước

5. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân chia sulfonylureas dựa trên thời gian tác dụng

Thời gian tác dụng	Thuốc
Tác dụng ngắn (short – acting)	Tolbutamide
Tác dụng trung bình (intermediate – acting)	Glipizide, gliclazide
Tác dụng dài (long – acting)	Glibenclamide, glimepiride, gliclazide MR, glipizide MR
MR: Modified release	

Tham khảo: Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia - A consensus statement 2015 – Pubmed.

6. CHỈ ĐỊNH

		Chỉ định
Điều trị ban đầu	Đơn trị liệu	Chống chỉ định với metformin. Không dung nạp metformin.
	Phối hợp với metformin trong điều trị	Mức đường máu cao tại thời điểm hiện tại.
Điều trị 2nd line	Thêm vào điều trị	Đường máu không kiểm soát được bởi metformin.
Sau điều trị	Thêm vào để phối hợp	Đường máu không kiểm soát được bởi các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống.

Tham khảo: Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement - Pubmed

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc	Tác dụng lâm sàng	Cơ chế	Cách xử lý, khắc phục	Ý nghĩa lâm sàng
Các thuốc có khả năng gây tăng rủi ro hạ đường huyết				
Ketocozole	↑ nguy cơ hạ đường huyết	Ức chế CYP2C9	Giám sát nồng độ glucose máu. Có thể yêu cầu giảm liều SU.	Trung bình
Fluconazole				
Miconazole				
Fibrates				
Salicylates	↑ nguy cơ hạ đường huyết	Thay thế SU trong liên kết với protein mang	Giám sát nồng độ glucose máu. Theo dõi các triệu chứng hạ đường huyết.	Thấp. Thận trọng khi sử dụng liều cao.
Ức chế ACE	↑ nguy cơ hạ đường huyết	↑ sự nhạy cảm của mô do giãn mạch	Theo dõi các triệu chứng hạ đường huyết	Thấp
Ethanol	Hạ đường huyết kéo dài	Ức chế Gluconeogenesis	Khuyến bệnh nhân để hạn chế uống và tránh uống khi bụng rỗng. Tư vấn về các triệu chứng hạ đường huyết.	Cao
Quinolones	Có thể gây ra hạ đường huyết nghiêm trọng	Chưa rõ	Theo dõi các triệu chứng hạ đường huyết	Thấp, yêu cầu thận trọng.
Đối vận H₂	↑ nguy cơ hạ đường huyết	Ức chế CYP2C9	Theo dõi các triệu chứng hạ đường huyết	Thấp

TƯƠNG TÁC THUỐC

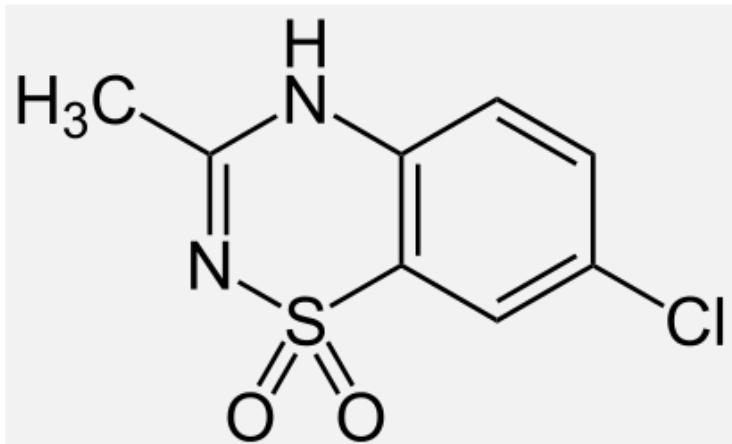
Thuốc	Tác dụng lâm sàng	Cơ chế	Cách xử lý, khắc phục	Ý nghĩa lâm sàng
Muối Magie	↑ nguy cơ hạ đường huyết	↑ pH dạ dày	Dùng SU trước khi sử dụng kháng acid 0,5-1h	Không chắc chắn.
Phenylbutazone và Azapropazone	↑ nguy cơ hạ đường huyết	Ức chế CYP2C9.. Thay thế SU trong liên kết với protein mang. Ức chế bài tiết qua thận.	Theo dõi nồng độ glucose máu đối với Phenylbutazone. Có thể yêu cầu giảm liều SU. Hiệp đồng của azapropazone và SU không được khuyến cáo.	Trung bình
Sulfonamides	↑ nguy cơ hạ đường huyết	Ức chế CYP2C9 Thay thế SU trong liên kết với protein mang	Theo dõi nồng độ glucose máu. Có thể yêu cầu giảm liều SU.	Không chắc chắn.
Chloramphenicol	↑ nguy cơ hạ đường huyết	Ức chế CYP2C9	Theo dõi nồng độ glucose máu Có thể yêu cầu giảm liều SU	Trung bình
Heparin	↑ nguy cơ hạ đường huyết	Thay thế SU trong liên kết với protein mang	Theo dõi nồng độ glucose máu	Thấp
Ức chế DPP-4	↑ nguy cơ hạ đường huyết	Có thể có tác dụng hiệp đồng	Giảm liều SU	Trung bình
Đồng vận receptor GLP-1				

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc	Tác dụng lâm sàng	Cơ chế	Cách xử lý, khắc phục	Ý nghĩa lâm sàng
Các thuốc có khả năng làm giảm nguy cơ hạ đường huyết				
Rifampicin	↓ hiệu quả Nồng độ glucose máu có thể ↑	Cảm ứng CYP2C9	Theo dõi nồng độ glucose máu. Có thể yêu cầu tăng liều SU.	Trung bình
Cholestyramine	↓ hiệu quả Nồng độ glucose máu có thể ↑	↓ sự hấp thụ SU	Dùng SU trước khi sử dụng Cholestyramine 1-2h	Chưa rõ. Số liệu thống kê hạn chế.
Colesevelam	↓ hiệu quả Nồng độ glucose máu có thể ↑	↓ sự hấp thụ SU	Dùng SU trước khi sử dụng Colesevelam 3-4h	Chưa rõ. Số liệu thống kê hạn chế.
Chẹn β không chọn lọc	↓ hiệu quả Nồng độ glucose máu có thể ↑	Có thể phong bế các thụ thể β_2 trong tuyến tụy	Theo dõi bệnh nhân để tăng nồng độ glucose máu. Tư vấn về các triệu chứng của hạ đường huyết không bị ảnh hưởng bởi chẹn β . Sử dụng một β -blocker chọn lọc trên tim thích hợp.	Trung bình
Bosentan	Nhiễm độc gan Có thể ↓ hiệu quả	↑ Amino transferases ở gan	Chống chỉ định Sử dụng thay thế	Cao

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tác động lên kênh K_{ATP}



Diazoxide

- Là một **benzothiadiazine hạ áp** với tác dụng tăng đường huyết mạnh khi dùng đường uống.
- Tương tác với kênh K_{ATP} trên màng tế bào β tụy:
 - +ngăn chặn việc đóng kênh hoặc
 - +kéo dài thời gian mở cửa của kênh
 - +để ức chế sự bài tiết insulin;
 - +tác dụng này là trái ngược với các sulfonylurea

8. TÁC DỤNG PHỤ

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

TÁC DỤNG TRÊN TIM MẠCH

TĂNG CÂN

PHẢN ỨNG HIỂM GẶP

8. TÁC DỤNG PHỤ

Nguy cơ hạ đường huyết gặp ở tất cả các thuốc trong nhóm, nhưng mức độ nghiêm trọng hơn với các **thuốc thể hệ đầu tiên** có thời gian tác dụng dài.

Nguy cơ hạ đường huyết (phụ thuộc liều) là tác dụng không mong muốn **chủ yếu** của *sulfonylurea*



Nguy cơ hạ đường huyết do sulfonylurea tăng:

- + người cao tuổi,
- + bệnh nhân suy dinh dưỡng
- + suy gan thận.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

8. TÁC DỤNG PHỤ

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

❑ Trong UKPDS:

Số người tham gia điều trị sulfonyleureas hằng năm

~20%

~1%

~20% người tham gia điều trị sulfonyleureas báo cáo có một hoặc nhiều đợt triệu chứng hạ đường huyết mỗi năm. Các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ tương tự

~1% người tham gia mỗi năm bị Hạ đường huyết nặng trong khi điều trị sulfonyleureas

- ❑ Ở những nơi khác mức thấp hơn (~0,2-2,5/1000 bệnh nhân/năm) hạ đường huyết nặng đã được báo cáo
- ❑ Nguy cơ tử vong do hạ đường huyết sulfonyleurea gây ra được báo cáo là 0,014-0,033/1000 bệnh nhân/năm

Tham khảo:

Textbook of Diabetes 5e 2017-Wiley Blackwell

Sử dụng hợp lý các sulfamide hạ đường huyết. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/143>

8. TÁC DỤNG PHỤ

TÁC DỤNG LÊN TIM MẠCH

Hơn 30 năm qua, mối quan hệ giữa việc sử dụng SU trong T2DM và nguy cơ biến cố tim mạch vẫn còn gây nhiều tranh cãi.

Điều này được khởi đầu vào năm 1970, các kết quả của UGDP đã chỉ ra rằng: những người được điều trị với tolbutamide có tỉ lệ tử vong do các biến cố tim mạch cao hơn đáng kể so với những người sử dụng giả dược và liệu pháp insulin.

Một số cơ chế được đưa ra để giải thích cho tác dụng có hại của SU trong thiếu máu cục bộ cơ tim.

8. TÁC DỤNG PHỤ

TÁC DỤNG LÊN TIM MẠCH

Vai trò của kênh K_{ATP} trong điều hòa chức năng sinh lý ở cơ tim và cơ trơn mạch máu:

Ở tế bào cơ tim bình thường, nồng độ ATP cao do tốc độ oxy hóa cơ chất cao. Vì vậy, các kênh K_{ATP} đóng dẫn đến tăng tích lũy Ca^{++} trong tế bào cơ tim và tăng sự co bóp cơ tim.

Trong thiếu máu cục bộ cơ tim, nồng độ ATP giảm làm kênh K_{ATP} mở, dẫn đến giảm tích lũy Ca^{++} trong tế bào cơ tim, tăng khoảng thời gian điện thế hoạt động, giảm co bóp cơ tim và giảm sử dụng năng lượng.

Ở cơ trơn mạch vành, các kênh K_{ATP} mở làm giãn mạch vành.

Như vậy, kênh K_{ATP} mở đóng vai trò quan trọng trong thiếu máu cục bộ cơ tim, là yếu tố bảo vệ tim, làm giảm kích thích vùng nhồi máu cơ tim.

8. TÁC DỤNG PHỤ

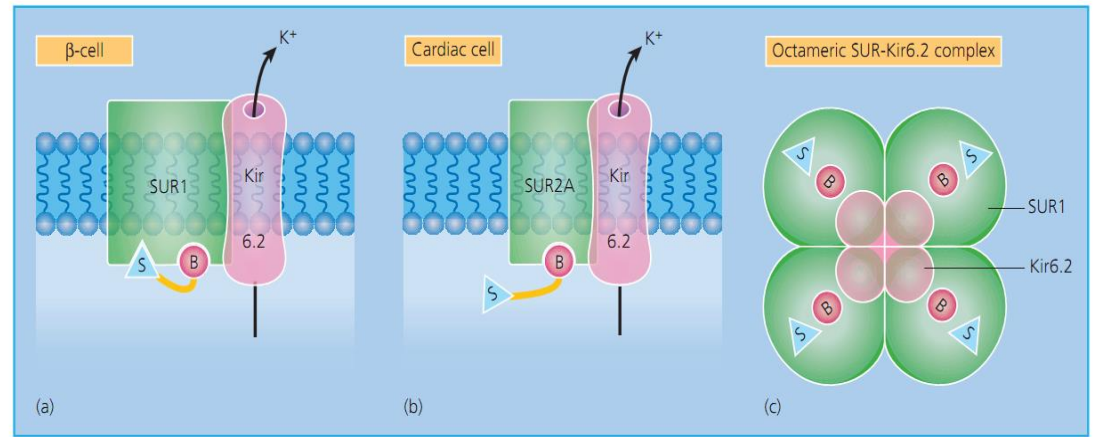


Figure 31.8 This illustrates the transmembrane complex of the SUR1 sulfonylurea receptor and the ATP-sensitive Kir6.2 potassium efflux channel on the pancreatic β cells (a). Each SUR1 has a cytosolic sulfonyleurea (S) binding site and a benzamido (B) binding site. SUR2A on cardiac muscle cells (and SUR2B on vascular smooth muscle cells) does not have a sulfonyleurea binding site (b). The SUR1-Kir6.2

complex is a non-covalently bonded octamer comprising 4 \times SUR1 and 4 \times Kir6.2, illustrated from the cytosolic surface to show the sulfonyleurea and benzamido binding sites (c). The Kir6.2 molecules are located at the center and form the K⁺ efflux pore. The Kir6.2 channel has a cytosolic binding region for ADP/ATP.

TÁC DỤNG TRÊN TIM MẠCH

Những đồng dạng SUR2A và SUR2B thiếu vị trí gắn sulfonyleurea nhưng vẫn có vị trí bám benzamido vì vậy:

- SUR2A/B chỉ có thể gắn với những sulfonyleurea có chứa một nhóm benzamido (glibenclamide, glipizide, gliclomid).
glimpiride).
- Sulfonyleurea không có nhóm benzamido (ví dụ tolbutamide, chlorpropamide, gliclazid) cho thấy rất ít tương tác với các thụ thể SUR tim và mạch máu.

8. TÁC DỤNG PHỤ

TÁC DỤNG LÊN TIM MẠCH

Như đã đề cập, UGDP và các nghiên cứu tiếp theo đã báo cáo có sự tăng nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành ở bệnh nhân ĐTĐ được điều trị với SU. Tuy nhiên, một loạt các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên tiến cứu lớn gần đây UKPDS, ACCORD, ADOPT, DREAM, VADT, and RECORD đã bác bỏ các tuyên bố này. Mặt khác, một phân tích meta gần đây đã thất bại để chỉ ra sự tăng nguy cơ biến cố tim mạch chính hoặc tử vong tim mạch khi điều trị với SU.

8. TÁC DỤNG PHỤ

TĂNG CÂN

Thường từ 2 đến 5 kg, được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng sulfonylurea.

PHẢN ỨNG HIẾM GẶP

Gây rối loạn tiêu hóa (ít gặp)

Dị ứng trên da (hiếm gặp), từ mề đay đến hội chứng Lyell

Mẫn cảm với ánh sáng

Bệnh gan (hiếm gặp, bao gồm vàng da, viêm gan, viêm gan hoại tử tế bào gan)

Bệnh huyết học (giảm tiểu cầu, bạch cầu, mất bạch cầu hạt)

Hạ natri máu

8. TÁC DỤNG PHỤ

PHẢN ỨNG HIẾM GẶP



⚠ Cảnh báo:

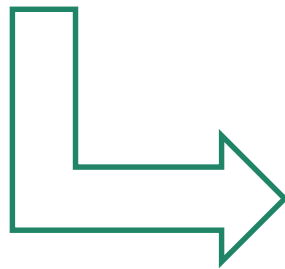
- Cần tránh sử dụng các loại đồ uống chứa cồn và các thuốc có chứa alcol do có thể khởi phát phản ứng cai rượu, đặc biệt khi đang điều trị bằng glibenclamide và glipizide. (Hội chứng antabuse: giống disulfiram)

Tham khảo: Sử dụng hợp lý các sulfamide hạ đường huyết.
<http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/143>

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

CHỐNG CHỈ ĐỊNH TUYỆT ĐỐI

- + Bệnh nhân thiếu hụt insulin (đái tháo đường phụ thuộc insulin, trẻ vị thành niên, nhiễm toan ceton, tiền hôn mê và hôn mê do đái tháo đường).
- + Suy thận hoặc suy gan nặng (nguy cơ quá liều và hạ đường huyết).
- + Rối loạn chuyển hóa porphyrin ở gan (nguy cơ gặp đợt cấp tính).
- + Quá mẫn với các thuốc nhóm sulfamid (các thuốc hạ đường huyết, các sulfamid kháng khuẩn hay sulfamid lợi tiêu).



Ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan mức độ nhẹ đến trung bình, khuyến khích sử dụng gliclazide hoặc glipizide ở liều thấp nhất có hiệu quả và tránh sử dụng dạng giải phóng kéo dài.

Uống rượu, suy dinh dưỡng, thiếu ăn, ăn uống không đều đặn và hoạt động thể lực cường độ cao làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, phải đảm bảo ăn đủ sau khi dùng thuốc nhóm sulfonyleurea. Sốt, nhiễm trùng, chấn thương hoặc phẫu thuật cũng có thể ảnh hưởng tới việc kiểm soát đường huyết.

Người bệnh cao tuổi, suy dinh dưỡng hoặc toàn trạng suy yếu, cũng như những bệnh nhân suy thận thận, tuyến yên hoặc rối loạn chức năng tuyến giáp đặc biệt nhạy cảm với tác dụng hạ đường huyết của các thuốc điều trị đái tháo đường.

Trong các trường hợp này, tránh sử dụng các thuốc sulfonyleurea có thời gian bán thải dài hay dạng giải phóng kéo dài. Liệu trình điều trị nên được khởi đầu với liều thấp hơn.

• Phụ nữ có thai:

- Chống chỉ định dùng sulfonyleurea trong thai kì do gây dị tật thai ở động vật khi sử dụng liều cao.
- Tuy nhiên, glibenclamide đôi khi có thể được sử dụng trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kì, với chỉ định đặc biệt, không nằm trong các chỉ định được phê duyệt do lượng glibenclamide đi qua nhau thai không đáng kể và không gây quái thai ở động vật.

gian cho con
thuốc.

Bằng chứng là: Một số dữ liệu được công bố trên phụ nữ mang thai sử dụng thuốc trong ba tháng đầu của thai kì không ghi nhận được bất kỳ dị tật bất thường nào. Trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kì, dựa trên các dữ liệu hiện có, chủ yếu liên quan đến điều trị đái tháo đường thai kì, không ghi nhận được di chứng đặc biệt nào trên trẻ sơ sinh.

- Đái tháo đường không được kiểm soát có liên quan đến gia tăng tần suất dị tật ở thai nhi.
- Phụ nữ mắc đái tháo đường cần được tư vấn trước khi quyết định có thai, để đảm bảo kiểm soát ổn định đường huyết trước khi có thai.

Sử dụng insulin trong đái tháo đường trong thai kỳ

- Trong thai kỳ, **cần điều trị bằng insulin** nếu bị đái tháo đường, dù là đái tháo đường thai kỳ hay không, **do thuốc này không đi qua nhau thai.**
- **Cần tạm dừng sulfonylureas và sử dụng insulin** nếu phát hiện có thai trong quá trình điều trị bằng sulfonylurea,

VỊ TRÍ CỦA SULFONYLUREAS TRONG ĐIỀU TRỊ

Start with Monotherapy unless:

- A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**
- A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPORISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPORISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GI, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy Metformin +

Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA
or Insulin*	or Insulin*		or Insulin*		

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)

10. ĐIỀU TRỊ

VÌ SAO SULFONYLUREAS ĐÓNG MỘT VỊ TRÍ QUAN TRỌNG TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG DÙ CÓ NHIỀU TÁC DỤNG PHỤ?

ADA/EASD đưa ra một số cơ sở lựa chọn các thuốc trong điều trị đái tháo đường:

- Hiệu quả.
- Tác dụng hạ đường huyết làm giảm các biến chứng.
- Tính an toàn.
- Tính tiện dụng.
- Chi phí.

Dựa vào những cơ sở trên, những phân tích sau sẽ cho thấy SU vẫn chiếm một vị trí quan trọng trong các phác đồ điều trị đái tháo đường trên khắp thế giới

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high



10. ĐIỀU TRỊ

TÁC DỤNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT LÀM GIẢM CÁC BIẾN CHỨNG

Sulfonylurea có hiệu quả làm **giảm** khoảng **1% HbA1c** và **giảm** các **biến chứng mạch máu nhỏ** (bệnh võng mạc, bệnh thận) liên quan đến tăng đường huyết.

SU và nguy cơ hạ đường huyết

- Các nghiên cứu về nguy cơ hạ đường huyết trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 ngay từ thập niên 70 - 80 của thế kỷ trước đều chỉ ra rằng tỉ lệ hạ đường huyết cao trong nhóm bệnh nhân sử dụng SU, chỉ sau insulin. Tuy nhiên, SU được sử dụng trong rộng rãi trong các nghiên cứu trên là các SU thế hệ thứ nhất (tolbutamide, chlorpropamide) hoặc glibenclamide (glyburide).
- Trong nghiên cứu ADVANCE, tỉ lệ hạ đường huyết chung và hạ đường huyết nặng rất thấp, mặc dù có đến 70% số bệnh nhân dùng gliclazide liều tối đa (120mg/ngày) để đạt mục tiêu HbA1c = 6,5%.
- Tỉ lệ hạ đường huyết thậm chí còn thấp hơn trong nhóm bệnh nhân dùng gliclazide so với sitagliptine (1,8% so với 2,1%) trong nghiên cứu của Aravind. Đối với các SU khác, tỉ lệ hạ đường huyết đều cao hơn có ý nghĩa so với sitagliptine (nhóm ức chế men DPP-4).
- Hạ đường huyết có thể được phòng tránh nhờ tuân thủ điều trị, chế độ ăn uống và luyện tập.

SU và tăng cân

- Sự tăng cân thường được giảm nhẹ bằng cách dùng đồng thời với metformin.

SU làm tăng tử suất và nguy cơ bệnh tim mạch

⇒ **CÒN NHIỀU TRANH CÃI**



SU làm cạn kiệt nhanh chóng tế bào beta tụy

Việc ổn định đường huyết sớm và kéo dài sẽ giúp hồi phục chức năng tế bào beta tụy do giảm thiểu tình trạng chết theo chương trình (apoptosis) trong môi trường nhiễm độc glucose mạn tính.

Các nghiên cứu chứng minh rằng: không phải SU nào cũng nhanh chóng gây cạn kiệt tế bào beta tụy.

- Nghiên cứu của tác giả Satoh cho thấy những bệnh nhân sử dụng gliclazide sẽ trì hoãn việc tiêm insulin thêm 6,5 năm so với nhóm bệnh nhân dùng glibenclamide.
- Nghiên cứu này cũng cho thấy có những bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ sau 15 năm điều trị với gliclazide vẫn duy trì được nồng độ HbA1c khá ổn định ở mức 6,8%.



VỀ TÍNH TIỆN DỤNG

10. ĐIỀU TRỊ

Là dạng thuốc uống nên thuận tiện cho bệnh nhân.

VỀ CHI PHÍ

10. ĐIỀU TRỊ

Table 8.2—Median monthly cost of maximum approved daily dose of noninsulin glucose-lowering agents in the U.S. (48)

Class	Compound(s)	Dosage strength/product (if applicable)	Median AWP (min, max)†	Maximum approved daily dose*
Biguanides	• Metformin	500 mg (IR)	\$84 (\$5, \$94)	2,000 mg
		850 mg (IR)	\$108 (\$5, \$108)	2,550 mg
		1,000 mg (IR)	\$86 (\$4, \$87)	2,000 mg
		500 mg (ER)	\$90 (\$82, \$6,672)	2,000 mg
		750 mg (ER)	\$72 (\$65, \$92)	1,500 mg
		1,000 mg (ER)	\$1,028 (\$1,010, \$7,213)	2,000 mg
Sulfonylureas (2nd Gen)	• Glyburide	5 mg	\$94 (\$64, \$103)	20 mg
		6 mg (micronized)	\$50 (\$48, \$71)	12 mg (micronized)
	• Glipizide	10 mg (IR)	\$74 (\$67, \$97)	40 mg (IR)
		10 mg (XL)	\$97	20 mg (XL)
	• Glimepiride	4 mg	\$74 (\$71, \$198)	8 mg
Meglitinides (glinides)	• Repaglinide • Nateglinide	2 mg	\$799 (\$163, \$878)	16 mg
		120 mg	\$156	360 mg
TZDs	• Pioglitazone • Rosiglitazone	45 mg	\$349 (\$348, \$349)	45 mg
		4 mg	\$355	8 mg
α-Glucosidase inhibitors	• Acarbose • Miglitol	100 mg	\$104 (\$104, 105)	300 mg
		100 mg	\$241	300 mg
DPP-4 inhibitors	• Sitagliptin • Saxagliptin • Linagliptin • Alogliptin	100 mg	\$436	100 mg
		5 mg	\$436	5 mg
		5 mg	\$428	5 mg
		25 mg	\$436	25 mg
Bile acid sequestrant	• Colesevelam	625 mg tabs	\$679	3.75 g
		1.875 g suspension	\$1,357	3.75 g
Dopamine-2 agonists	• Bromocriptine	0.8 mg	\$719	4.8 mg
SGLT2 inhibitors	• Canagliflozin • Dapagliflozin • Empagliflozin	300 mg	\$470	300 mg
		10 mg	\$470	10 mg
		25 mg	\$470	25 mg
GLP-1 receptor agonists	• Exenatide	10 µg pen	\$729	20 µg
		2 mg powder for suspension or pen (extended-release)	\$692	2 mg**
	• Liraglutide • Albiglutide • Dulaglutide	18 mg/3 mL pen	\$831	1.8 mg
		50 mg pen	\$527	50 mg**
		1.5/0.5 mL pen	\$690	1.5 mg**
Amylin mimetics	• Pramlintide	120 µg pen	\$2,124	120 µg/injection††

ER and XL, extended release; IR, immediate release; TZD, thiazolidinedione. †Calculated for 30 day supply (AWP unit price X number of doses required to provide maximum approved daily dose X 30 days); median AWP listed alone when only one product and/or price. *Utilized to calculate median AWP (min, max); generic prices used, if available commercially. **Administered once weekly. ††AWP calculated based on 120 µg three times daily.



LIỀU LƯỢNG

2. Điều chỉnh liều
1-2 tuần 1 lần



4. Chỉ sử dụng hơn
nửa liều tối
đa khi thật
sự cần thiết.



3. Tránh sử dụng
nhiều hơn nửa
liều tối đa.



1. Bắt đầu với liều
thấp



Tham khảo:

Sulfonylureas and their use in clinical practice 2015 – Pubmed

Sulfonylureas Article in Journal of the Pakistan Medical Association. April 2015

Sử dụng hợp lý các sulfamide hạ đường huyết. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/143>

Đơn thuốc

Tránh sử dụng các sulfonyleurea đơn trị liệu: chúng nên được sử dụng nếu một hoặc hai nhóm thuốc khác không đạt được mục tiêu đường huyết.

Xác định khoảng thời gian giữa thuốc và bữa ăn.

Đa số các sulfonyleurea có thời gian tác dụng đủ dài nên chỉ cần dùng thuốc 2 lần/ngày, thậm chí 1 lần/ngày.

Sulfonyleurea có thể dùng như một phần của BIDS (bedtime insulin, daytime sulfonyleurea).

Tránh sử dụng các sulfonyleurea tại cùng một thời gian với premixed or rapid-acting insulin.

Không bao giờ sử dụng hai sulfonyleurea với nhau.

Tham khảo:
Sulfonyleureas and their use in clinical practice 2015 – Pubmed
Sulfonyleureas Article in Journal of the Pakistan Medical Association.
April 2015
Sử dụng hợp lý các sulfamide hạ đường huyết.
<http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/143>

Thời gian uống thuốc

Uống sulfonyleurea trước hoặc trong bữa ăn để tránh hạ đường huyết. Trong trường hợp uống 1 lần/ngày, tốt nhất nên uống vào buổi sáng. Các phác đồ dùng thuốc khác là vào buổi sáng và buổi tối, hoặc buổi sáng, buổi chiều và buổi tối.

Nên uống trước ăn 30 phút để có thời gian cho tác dụng đúng lúc đường huyết bắt đầu tăng do bữa ăn. Mặt khác, tăng đường huyết có thể làm giảm sự hấp thu của các sulfonyleurea vì nó làm suy yếu nhu động ruột, do đó làm giảm sự hấp thu của tất cả các thuốc dùng đường uống.

Không bao giờ được tăng liều gấp đôi nếu quên uống thuốc 1 lần, khuyến bệnh nhân dùng liều thường dùng vào các bữa ăn tiếp theo

Tham khảo:

Sulfonyleureas and their use in clinical practice 2015 – Pubmed

Sulfonyleureas Article in Journal of the Pakistan Medical Association. April 2015

Sử dụng hợp lý các sulfamide hạ đường huyết. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/143>

Yếu tố	Sulfonylurea preferable	Sulfonylurea with caveats	Sulfonylurea not preferable
Tuổi	Người trẻ	Liều thấp ở người lớn tuổi	Glibenclamide không được chỉ định ở BN trên 60 tuổi
Thời gian bị bệnh	Thời gian ngắn		Trong thời gian dài, kém kiểm soát
Cân nặng	Người gầy	Glimepiride: weight neutral	
Tăng đường máu lúc đói	Nên dùng 2 lần/ngày	Phải thêm metformin, tránh dùng SU 1 lần/ngày	
Tăng huyết áp			Tránh glibenclamide
Bệnh tim mạch		Nên dùng glimepiride và gliclazide	
Rối loạn chức năng gan/thận	Không	Nên dùng SU tác dụng ngắn như glipizide	Tránh glibenclamide

CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN VIỆC LỰA CHỌN SU TRONG ĐIỀU TRỊ

10. ĐIỀU TRỊ

Glibenclamide không nên được sử dụng ở bệnh nhân bị bệnh thận mãn tính ngoài giai đoạn 2

Glimepiride nên sử dụng thận trọng ngoài giai đoạn 2; không nên sử dụng trong các bệnh thận ở giai đoạn cuối (ESRD) và bệnh nhân lọc máu

Glipizide có thể an toàn khi sử dụng ở bệnh nhân suy thận

SU có thể sử dụng ở những bệnh nhân có bệnh gan nhưng cần thận trọng ở bệnh nhân xơ gan mất bù.

Ưu tiên sử dụng những SU có thời gian bán thải ngắn như glipizide.

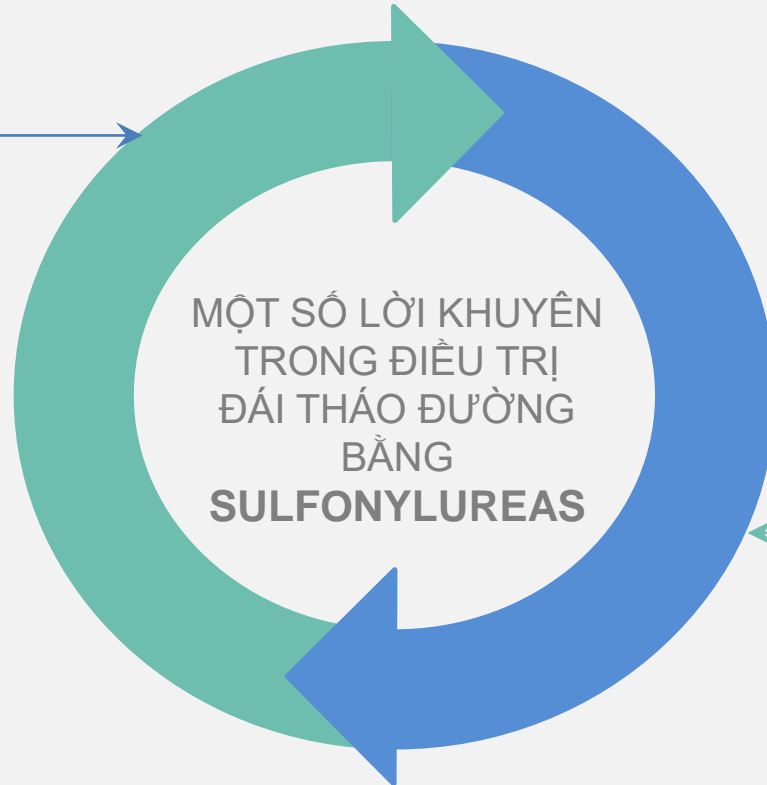
Gliclazide chống chỉ định trong suy gan nặng.

Đường huyết và đường niệu 24 giờ nên được theo dõi thường xuyên, tần suất làm xét nghiệm phụ thuộc vào bệnh nhân và chiến lược điều trị lựa chọn.

Định lượng HbA1c với tần suất 3 tháng 1 lần để đánh giá hiệu quả của quá trình điều trị kéo dài.

10. ĐIỀU TRỊ

Hạ đường huyết là tác dụng không mong muốn chính của các thuốc sulfonylurea



Bệnh nhân cần được tư vấn để nhận biết các dấu hiệu hạ đường huyết: **đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, run, đổ mồ hôi lạnh, ...** thường xảy ra vào cuối buổi chiều, nhưng cũng có thể xuất hiện nhanh chóng khi bệnh nhân bị đói.

Ngăn chặn nguy cơ hạ đường huyết

- ➔ Được bắt đầu điều trị với liều thấp.
- ➔ Mang theo đường và uống ngay lập tức nếu có các dấu hiệu của hạ đường huyết.
- ➔ Không dùng sulfonylurea nếu hoạt động thể lực mạnh hoặc bỏ bữa ăn.
- ➔ Thực hành tự theo dõi đường huyết mao mạch trong các buổi sinh hoạt câu lạc bộ đái tháo đường để hiểu được hiệu quả của phác đồ điều trị và chế độ ăn hợp lý.
- ➔ Nếu xảy ra hạ đường huyết nặng cần nhanh chóng đến bệnh viện

Ngăn chặn nguy cơ hạ đường huyết

➔ Hạ đường huyết nặng được điều trị bằng **glucose truyền tĩnh mạch liên tục**, có thể nhiều hơn 1 ngày, được áp dụng để sẵn sàng chống lại một sự tái phát của hạ đường huyết do sulfonylureas tác dụng kéo dài.

➔ Nếu nghi ngờ có sự tích lũy chlorpropamide, có thể tăng cường đào thải qua thận bằng các **thuốc lợi tiểu kiềm**. Các thuốc giãn mạch **diazoxide** và **somatostatin** cũng như **octreotide** đã được sử dụng thành công (nhưng hết sức thận trọng) để ức chế bài tiết insulin trong hạ đường huyết do sulfonylurea gây ra.

Ngăn chặn nguy cơ hạ đường huyết



Không nên
uống rượu

Bệnh nhân **cần** luyện tập thường xuyên, có một chế độ dinh dưỡng cân bằng, giảm lượng đường và chất béo

Không nên tự dùng thuốc: không khuyến cáo tự sử dụng NSAID và tự sử dụng lại các thuốc kháng nấm đã được bác sĩ kê đơn trước đó.



Đái tháo đường là một yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng. Cần hạn chế những yếu tố nguy cơ khác như hút thuốc, lối sống ít vận động, thừa cân và tăng huyết áp.



MỘT SỐ THUỐC SULFONYLUREAS PHỔ BIẾN TRONG ĐIỀU TRỊ



Gliclazide (Diamicron)



Diamicron 30mg



Diamicon 60mg

Tham khảo: mims.com

Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement - Pubmed

MỘT SỐ THUỐC SULFONYLUREAS PHỔ BIẾN TRONG ĐIỀU TRỊ

Glimepiride (Amaryl)



Tham khảo: mims.com

MỘT SỐ THUỐC SULFONYLUREAS PHỔ BIẾN TRONG ĐIỀU TRỊ

Glipizide (Glucotrol)



MỘT SỐ THUỐC SULFONYLUREAS PHỔ BIẾN TRONG ĐIỀU TRỊ

Glybenclamide/Glyburide (Diabeta, Glynase)

NDC 0039-0053-05

Diabeta®
glyburide
Tablets USP

1.25mg

50 Tablets

SANOFI


(01)10300390053059

Rx ONLY
Each Diabeta® Tablet USP contains 1.25mg glyburide.
Dosage and Administration: See package insert for dosage information. **WARNING:** Keep out of reach of children. **Pharmacist:** Dispense in well-closed container with child-resistant closure. **Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].**

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY ©2011
Origin India

50097474


NDC 0039-0051-10

Diabeta®
glyburide
Tablets USP

2.5mg

100 Tablets

SANOFI


(01)10300390051109

Rx ONLY
Each Diabeta® Tablet USP contains 2.5mg glyburide.
Dosage and Administration: See package insert for dosage information. **WARNING:** Keep out of reach of children. **Pharmacist:** Dispense in well-closed container with child-resistant closure. **Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].**

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY ©2011
Origin India

50097475

NDC 0039-0052-10

Diabeta®
glyburide
Tablets USP

5mg

100 Tablets

SANOFI


(01)10300390052106

Rx ONLY
Each Diabeta® Tablet USP contains 5mg glyburide.
Dosage and Administration: See package insert for dosage information. **WARNING:** Keep out of reach of children. **Pharmacist:** Dispense in well-closed container with child-resistant closure. **Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].**

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY ©2011
Origin India

50097476

MỘT SỐ THUỐC SULFONYLUREAS PHỔ BIẾN TRONG ĐIỀU TRỊ

Glybenclamide/Glyburide (Diabeta, Glynase)

<p>Store at controlled room temperature 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP].</p> <p>Protect from light. Dispense in tight containers (USP).</p> <p>DOSAGE AND USE: See accompanying prescribing information.</p> <p>Each tablet contains 1.5 mg micronized glyburide.</p> <p>Distributed by Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017</p> <p>MADE IN USA (includes foreign content)</p>	<p> NDC 0009-0341-01</p> <p>Glynase® PresTab® micronized glyburide tablets</p> <p>1.5 mg</p> <p>100 Tablets Rx only</p>	<p> PFO - UPC (80%) N3 0009-0341-01 5 12186201</p> <p></p>
--	---	--

<p>Store at controlled room temperature 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP].</p> <p>Protect from light. Dispense in tight containers (USP).</p> <p>DOSAGE AND USE: See accompanying prescribing information.</p> <p>Each tablet contains 6 mg micronized glyburide.</p> <p>Distributed by Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017</p> <p>MADE IN USA (includes foreign content)</p>	<p> NDC 0009-3449-03</p> <p>Glynase® PresTab® micronized glyburide tablets</p> <p>6 mg</p> <p>500 Tablets Rx only</p>	<p> PFO - UPC (80%) N3 0009-3449-03 9 12276601</p> <p></p>
--	---	--

<p>Store at controlled room temperature 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP].</p> <p>Protect from light. Dispense in tight containers (USP).</p> <p>DOSAGE AND USE: See accompanying prescribing information.</p> <p>Each tablet contains 3 mg micronized glyburide.</p> <p>Distributed by Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017</p> <p>MADE IN USA (includes foreign content)</p>	<p> NDC 0009-0352-04</p> <p>Glynase® PresTab® micronized glyburide tablets</p> <p>3 mg</p> <p>1000 Tablets Rx only</p>	<p> PFO - UPC N3 0009-0352-04 2 12172801</p> <p></p>
--	--	--

MỘT SỐ THUỐC SULFONYLUREAS PHỔ BIẾN TRONG ĐIỀU TRỊ

GLUCOVANCE (METFORMIN + GLYBURIDE)



MỘT SỐ THUỐC SULFONYLUREAS PHỔ BIẾN TRONG ĐIỀU TRỊ

AMARYL M (METFORMIN + GLIMEPIRIDE)



METAGLIP (METFORMIN + GLIPIZIDE)



MỘT SỐ THUỐC SULFONYLUREAS PHỔ BIẾN TRONG ĐIỀU TRỊ

Pioglitazone + Glimepiride (Duetact)



N 64764-302-30 6



Store at 25°C (77°F); excursions 15°-30°C (59°-86°F).
Dispense in a tightly closed, light-resistant container.
Keep container tightly closed.
Protect from moisture and humidity.

L042-02

NDC 64764-302-30
30 Tablets

duetact
pioglitazone 30 mg and
glimepiride 2 mg tablets

Each tablet contains pioglitazone hydrochloride equivalent to 30 mg pioglitazone and 2 mg glimepiride.

Dispense with Medication Guide available in package insert or at www.duetact.com

 Rx Only

Do not accept if seal over bottle opening is broken or missing.

Keep this and all drugs out of the reach of children.

Usual Dosage:
See package insert.

Distributed by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Deerfield, IL 60015
PRODUCT OF JAPAN

Lot: 

Exp.: 



N 64764-304-30 0



Store at 25°C (77°F); excursions 15°-30°C (59°-86°F).
Dispense in a tightly closed, light-resistant container.
Keep container tightly closed.
Protect from moisture and humidity.

L043-02

NDC 64764-304-30
30 Tablets

duetact
pioglitazone 30 mg and
glimepiride 4 mg tablets

Each tablet contains pioglitazone hydrochloride equivalent to 30 mg pioglitazone and 4 mg glimepiride.

Dispense with Medication Guide available in package insert or at www.duetact.com

 Rx Only

Do not accept if seal over bottle opening is broken or missing.

Keep this and all drugs out of the reach of children.

Usual Dosage:
See package insert.

Distributed by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Deerfield, IL 60015
PRODUCT OF JAPAN

Lot: 

Exp.: 

SUs	Strengths available (mg)	Recommended dose	Dose titration	Dose	
				Renal impairment	Hepatic impairment
Glipizide	IR: 5, 10 ER: 2.5, 5, 10	Before breakfast Adult: 5 mg daily Geriatric: 2.5 mg daily	Adult IR: 2.5-5 mg as frequently as every few days Adult ER: Adjustments no more frequently than every 7 days Geriatric IR: 2.5-5 mg every 1-2 weeks as needed Geriatric ER: Conservative titration	No adjustment	2.5 mg daily
Gliclazide	Tablet: 80 MR: 30,60	Adults: 40-80 mg daily in the morning MR: 30-120 mg at breakfast	increased if necessary up to 320 mg (4 tablets) daily Daily dose of MR not to exceed 120 mg	No dose adjustment (ref. NKF 2012 guidelines)	Tablet and MR: Not indicated in severe cases
Glibenclamide	Tablet: 1.25, 2.5, 5 Micronized tablet: 1.25, 2.5, 5	With breakfast or first main meal Adult: 2.5-5 mg daily Adult micro: 1.5-3 mg daily Geriatric: 1.25-2.5 mg daily	Adult: No more than 2.5 mg/day at weekly intervals Adult micro: No more than 1.5 mg/day at weekly intervals Geriatric: 1.25-2.5 mg, 1-3 weeks	Not recommended in CrCl <50 ml/min	Avoid in severe impairment
Glimepiride	0.5, 1, 2, 3, 4	With breakfast or first main meal Adult: 1-2 mg daily Geriatric: 1 mg daily	Adult: 1-2 mg every 1-2 weeks as needed Geriatric: Conservative titration Renal: Conservative titration	Start at 1 mg daily	No adjustment needed in minor. Contraindicated in severe impairment
Glipizide + metformin	2.5/250 2.5/500 5/500	With meals As with individual agents 2.5-10/250-2000	As with individual agents	As with individual agents	As with individual agents
Glibenclamide + metformin	1.25/250 2.5/500 5/500	With meals As with individual agents 1.25/250-20/2000	As with individual agents	As with individual agents	As with individual agents
Glimepiride + metformin	0.5/500 1/500 2/500 1/850 2/850 3/850 4/1000	Once daily with breakfast or first main meal As with individual agents 1/500-2/500	As with individual agents	As with individual agents	As with individual agents
Gliclazide/gliclazide MR + metformin	80/500 60/500	With meals As with individual agents	As with individual agents	As with individual agents	As with individual agents
Pioglitazone + glimepiride	30/2 30/4 15/1	Once daily with first main meal As with individual agents 30/2-4	As with individual agents	As with individual agents	As with individual agents

SU + voglibose + metformin and SU + pioglitazone + metformin are available in different strengths. IR: Immediate release, ER: Extended release, MR: Modified release, CrCl: Creatinine clearance, SUs: Sulfonylureas

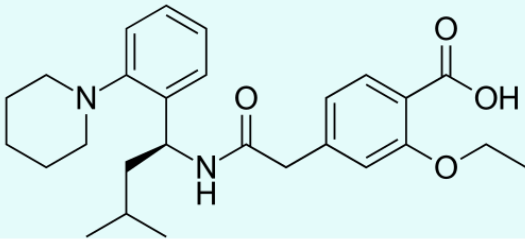
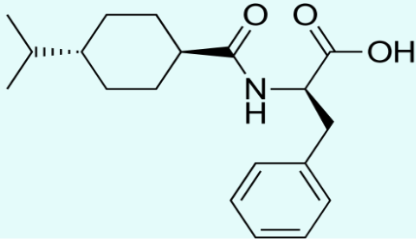
NHÓM MEGLITINIDES (GLINIDES)



REPAGLINIDE



NATEGLINIDE

	Repaglinide	Nateglinide
Cấu tạo	 <p>The chemical structure of Repaglinide features a piperidine ring connected to a benzene ring. This benzene ring is further linked to a chiral center that is part of a side chain containing an amide group, a carboxylic acid group, and an ethoxy group.</p>	 <p>The chemical structure of Nateglinide consists of a cyclohexane ring with an isopropyl group and a carboxamide group. The carboxamide group is linked to a chiral center that is also bonded to a carboxylic acid group and a benzyl group.</p>
Cơ chế tác dụng	<p>Tương tự sulfonylurea : tương tác với vị trí gắn kết trên các kênh K^+ phụ thuộc ATP trên màng tế bào beta, vị trí gắn kết này khác với nhóm sulfonylurea.</p>	
Tác dụng	<p>Giảm FPG (-31%), HbA1c (0,6-1,0%), glucose huyết tương 2h sau ăn (-48%). Repaglinide có hiệu quả kém hơn glyburide và gliclazid, và hiệu quả hơn glipizide.</p>	<p>Giảm đáng kể HbA1c và FPG với đơn trị liệu. Các sự kết hợp của nateglinide và metformin làm giảm đáng kể HbA1c và FPG so với nateglinide hoặc metformin đơn trị liệu về mặt thống kê.</p>

	Repaglinide	Nateglinide
Dược động học	<p>Hấp thu: hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh sau 1 giờ. Phân bố: gắn mạnh với protein huyết tương (>98%). Chuyển hóa: qua gan. Thải trừ: hoàn toàn, $t_{1/2}$ ngắn.</p>	
	<p>Sinh khả dụng: 56%. Chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4, chất chuyển hóa không có hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua mật (~90%).</p>	<p>Sinh khả dụng: 73%. Chuyển hóa qua CYP2C9 (70%) và CYP3A4 (30%), chất chuyển hóa có hoạt tính kém chất gốc. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (~80%).</p>
Chỉ định	<p>Đơn trị liệu để giảm mức đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tăng đường huyết không thể được kiểm soát đầy đủ bằng chế độ ăn uống và luyện tập thể dục hoặc không được điều trị mãn tính với thuốc đái tháo đường khác. Phối hợp với metformin ở bệnh nhân có tăng đường huyết chưa được kiểm soát đúng mức. Glinide có thể được thêm vào, nhưng không thay thế cho metformin.</p>	

Bệnh nhân có tăng đường huyết không được kiểm soát đầy đủ với glyburide hoặc insulin không nên chuyển sang nateglinide hoặc thêm nateglinide thêm vào phác đồ điều trị.

Repaglinide

Nateglinide

Tương tác thuốc

- Các chất gắn mạnh với protein huyết tương (NSAIDs, salicylat, sulfonamid,...)
- Các chất ức chế CYP3A4 như thuốc kháng nấm nhóm azole (ketoconazol, miconazol,...) và một số thuốc kháng sinh bao gồm erythromycin...
- Các thuốc gây cảm ứng CYP 3A4 (ví dụ: troglitazone, rifampin, barbiturat, carbamazepin).
- Các chất ức chế hoặc cảm ứng CYP2C9 (tương tự Sulfonylureas).
- Các thuốc tác động đến thải trừ như thuốc lợi tiểu, probenecid,...
-

Tác dụng phụ

- Hạ đường huyết.
- Tăng cân.

Chống chỉ định

- Bệnh nhân suy gan, thận. Có thể dùng repaglinide cho bệnh nhân suy thận nhẹ.

Điều trị

- Uống thuốc 15-30 phút trước ăn.

Biệt dược gốc



SULFONYLUREAS & GLINIDES

PRESENTATION

Thank
you



CLB DƯỢC LÂM SÀNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ



<https://www.facebook.com/clbsvdl>