



Trường Đại học Y Dược Huế  
CLB Sinh viên Dược lâm sàng

# TZD và các thuốc điều trị ĐÁI THÁO ĐƯỜNG khác

**THIAZOLIDINEDIONE**

**AMYLIN MIMETICS**

**BROMOCRIPTINE**

**$\alpha$ -GLUCOSIDASE INHIBITORS**

Các thiazolidinediones (TZDs) là chất tăng tính nhạy cảm với insulin tại các mô đích.

Thông qua tác dụng kích hoạt thụ thể sao chép trên nhân tế bào (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) gọi tắt PPAR-gamma.

TZDs làm tăng độ nhạy của insulin với mô đích như mô mỡ, cơ xương và gan; do đó cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết khi dùng đơn trị liệu hay phối hợp với các thuốc hạ đường huyết khác.

Ngoài ra, TZDs còn có tác dụng có lợi trên huyết áp như trương lực mạch và chức năng nội mạc. Tuy nhiên, những tác dụng này không phải lúc nào cũng giúp cải thiện được chức năng tim mạch.

Các phản ứng phụ thường gặp bao gồm tăng trọng lượng, tiêu xương, giữ chất lỏng, phù và sự lắng đọng của CHF có thể có liên quan tới ung thư bàng quang.

# THIAZOLIDINEDIONE

## TỔNG QUAN

### Troglitazone (Rezulin)



Đưa vào sử dụng ở mỹ từ năm 1997 và đến năm 2000 thì thuốc này bị rút khỏi thị trường do có nguy cơ gây độc cho gan

# THIAZOLIDINEDIONE

## TỔNG QUAN

### Rosiglitazone (Avandia)

Sử dụng ở Mỹ vào năm 1999, nhưng vào năm 2010, sau một loạt các bằng chứng lâm sàng về tác dụng có hại trên tim mạch, việc sử dụng đã bị hạn chế ở nhiều nước

Gần đây vào tháng 6 năm 2013, sau thử nghiệm RECORD, FDA đã kết luận rằng rosiglitazone không làm tăng nguy cơ tác dụng phụ trên tim mạch. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc rosiglitazone vẫn còn bị hạn chế



# THIAZOLIDINEDIONE

## TỔNG QUAN

### Pioglitazone (Actos)



Thuốc duy nhất vẫn còn được sử dụng rộng rãi ở Mỹ.

Có liên quan đến ung thư bàng quang. Sau các nghiên cứu về tính an toàn của pioglitazone, FDA đã cập nhật trong hướng dẫn sử dụng các thuốc có chứa pioglitazone rằng việc sử dụng hơn một năm có thể tăng nguy cơ ung thư bàng quang.

Pioglitazone không nên sử dụng ở bệnh nhân ung thư bàng quang và sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử ung thư bàng quang.

# THIAZOLIDINEDIONE

## CƠ CHẾ TÁC DỤNG

TZDs

Thụ thể sao chép trên nhân tế bào PPARs

Kích hoạt

Heterodimers với các retinoid-x receptor (RXRs) gắn với các chuỗi ADN làm kích thích hoặc giảm phiên mã các gen mục tiêu

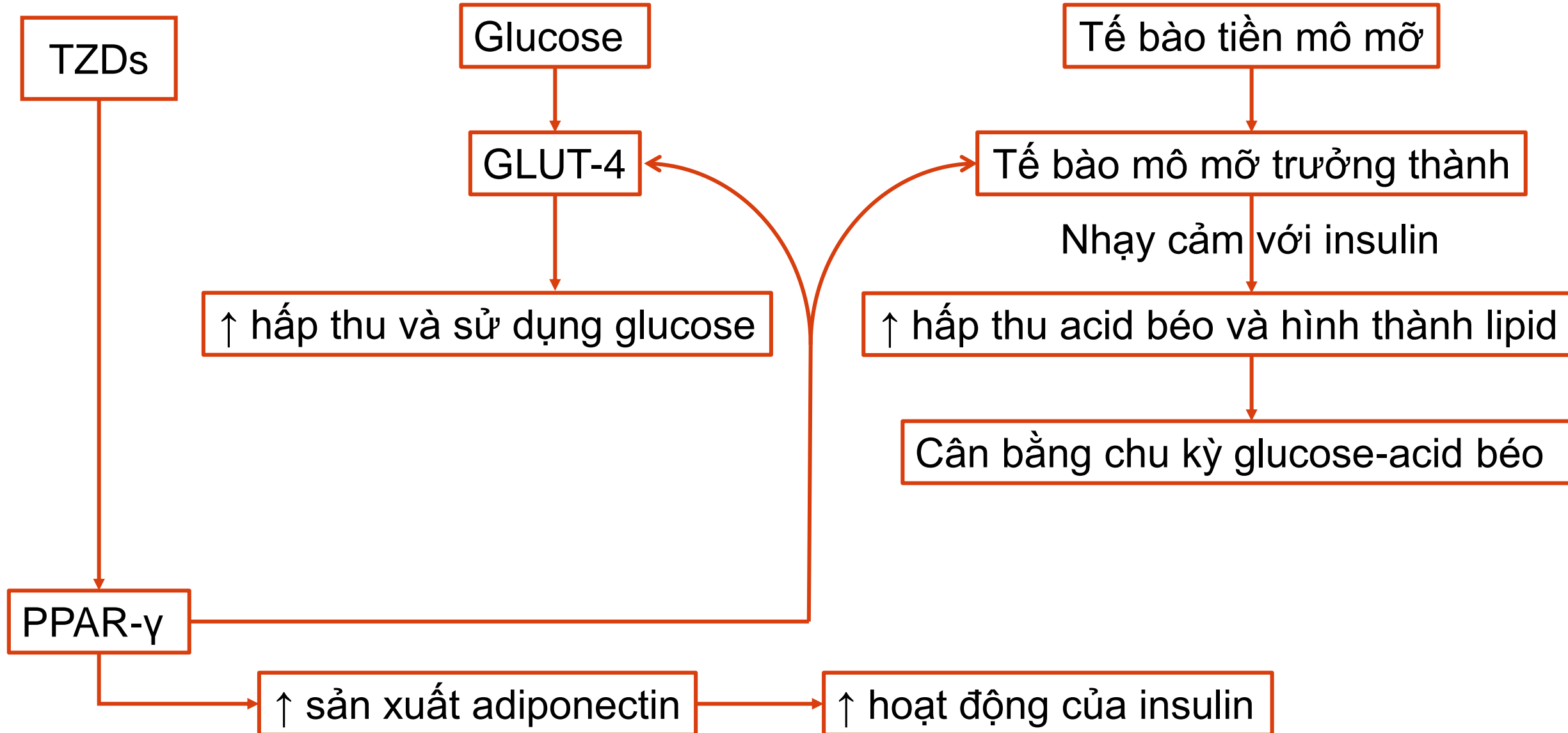
PPAR $\alpha$ : gen tham gia vào quá trình hấp thu acid béo và oxy hóa, viêm, và chức năng mạch

PPAR $\delta$  hay  $\beta$ : gen liên quan đến tổng hợp acid béo, viêm, và cân bằng nội mô lipid của đại thực bào

PPAR $\gamma$ : có nhiều ở tế bào mô mỡ và ít hơn ở cơ và gan, điều hòa tế bào mô mỡ, chuyển hóa glucose ở gan và xương, cân bằng lipid, chức năng đại thực bào và sinh học nội mạc mạch máu

# THIAZOLIDINEDIONE

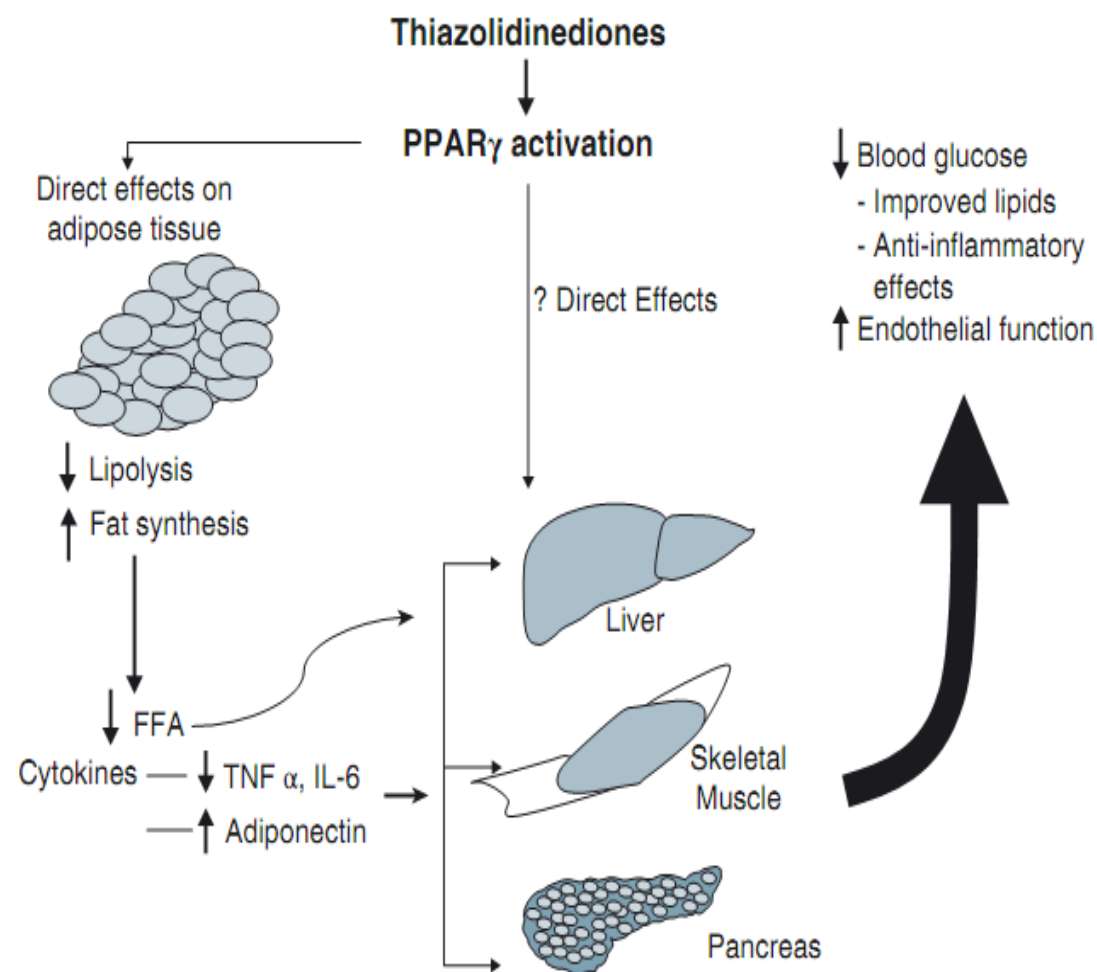
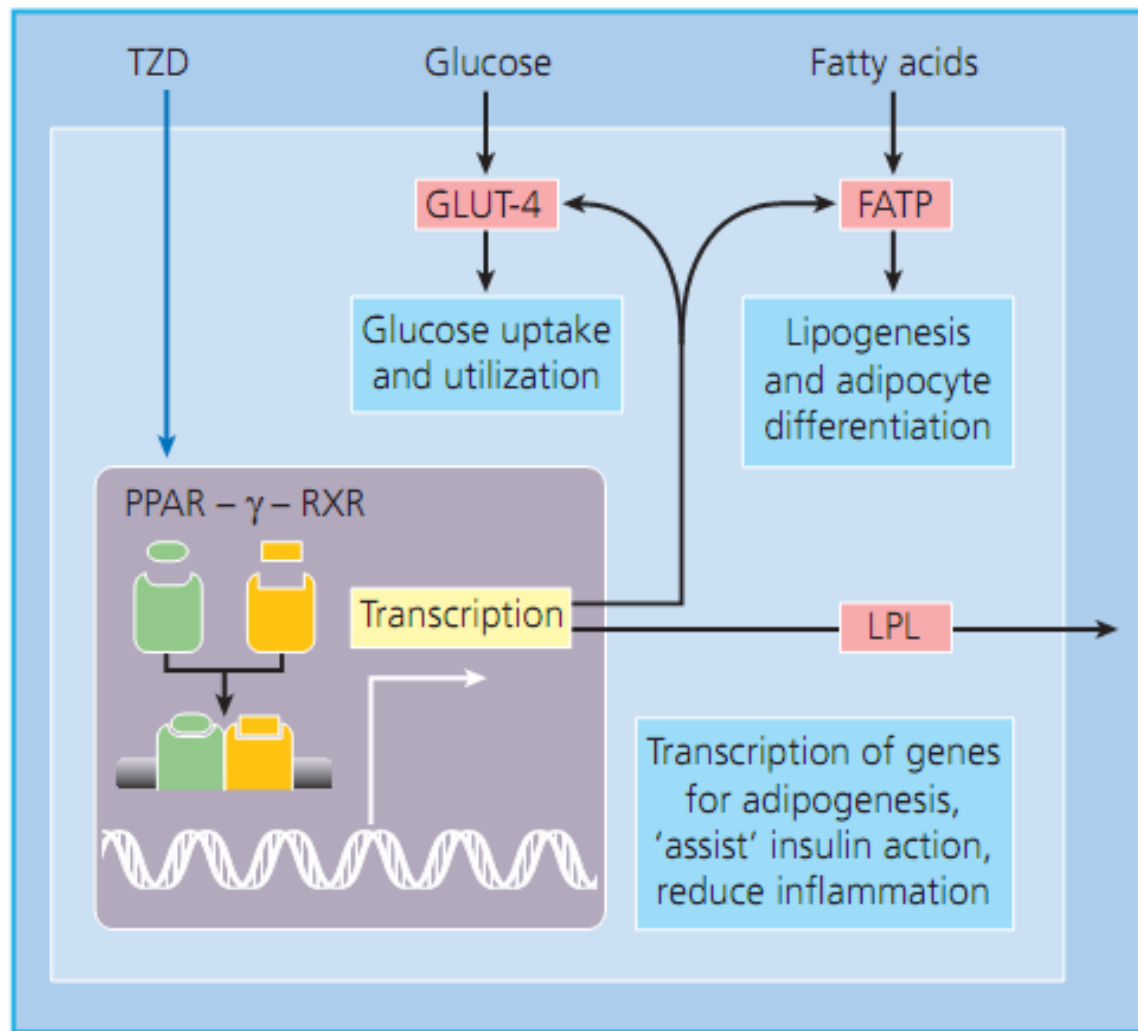
## CƠ CHẾ TÁC DỤNG





# THIAZOLIDINEDIONE

## CƠ CHẾ TÁC DỤNG



# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC LÝ

Tác dụng hạ đường huyết chậm, thường mất từ 2-3 tháng để đạt được tác dụng tối đa

Kéo dài liệu  
điều trị

Đáp ứng điều trị  
khác nhau đáng kể  
giữa các cá thể

Đổi liệu pháp điều trị  
nếu như không có tác  
dụng lâm sàng đáng  
kể sau 3 tháng.

# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC LÝ

Các thuốc nhóm thiazolidinedione đều có tác dụng hạ glucose máu, giảm HbA1c trong khoảng 0,5-1,5% (6-17 mmol/l)



*Theo nghiên cứu ADOPT, rosiglitazone cho tác dụng khởi phát chậm nhưng kéo dài bền bỉ đến 3 tháng.*

Tăng HDL và làm tăng nhẹ LDL



Giảm triglyceride và tăng HDL trong máu

# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC LÝ

**Tác dụng có lợi để cải thiện các yếu tố nguy cơ tim mạch**



**Chức năng  
của tim và  
lưu lượng  
máu**

Điều trị với  
Pioglitazone  
trong 6 tháng

Tăng nồng độ adiponectin trong huyết  
thanh và độ nhạy với insulin

Cải thiện rõ rệt chức năng tâm trương của  
thất trái mà không thay đổi khối lượng thất  
trái

# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC LÝ



**Tác dụng có lợi để cải thiện các yếu tố nguy cơ tim mạch**

**Chức năng  
của tim và  
lưu lượng  
máu**

Nghiên cứu mù  
đôi sau 12 tuần

Cùng với tác dụng có lợi trên các thông số lipid máu, việc phối hợp pioglitazone đã cho thấy những cải thiện đáng kể về nồng độ glucose máu cơ tim và lưu lượng máu của cơ tim

Dù có hiệu quả trên lưu lượng máu và chức năng của mạch máu, nhưng cần lưu ý việc sử dụng TZDs có liên quan đến việc tăng tỷ lệ phần trăm và tăng lượng chất ức chế suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân.

# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC LÝ



**Tác dụng có lợi để cải thiện các yếu tố nguy cơ tim mạch**

**Huyết áp**

TZDs cải thiện  
tác dụng insulin

Tăng đáp ứng giãn mạch với insulin

Giảm lượng insulin và nồng độ insulin trong huyết tương, các TZDs làm suy yếu tác dụng gây tăng huyết áp của insulin

# THIAZOLIDINEDIONE

DƯỢC LÝ



**Tác dụng có lợi để cải thiện các yếu tố nguy cơ tim mạch**

Dù nhỏ nhưng hiệu quả của TZDs trên huyết áp là nhất quán và có lợi trong cải thiện lâu dài các biến chứng tim mạch

**Huyết áp**

Nghiên cứu  
PROITE với 5238  
bệnh nhân

Huyết áp trong 3 năm đã giảm đáng kể ở nhóm điều trị bằng pioglitazone so với nhóm dùng giả dược

# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC ĐỘNG

Sách text book of diabetes 5 edition Wiley Blackwell.

<http://www.thuocbietduoc.com.vn/thuoc-goc-144/pioglitazone.aspx>

<http://www.thuocbietduoc.com.vn/thuoc-goc-183/rosiglitazone-maleate.aspx>

Nồng độ thuốc đạt đỉnh sau khi uống khoảng 1-2 giờ

HẤP THU

Nhanh và gần như hoàn toàn khi dùng đường uống

Dùng với thức ăn không ảnh hưởng đến lượng thuốc được hấp thu nhưng nồng độ đỉnh giảm 28% và thời gian thuốc đạt nồng độ đỉnh kéo dài đến 3-4 giờ

Không có ý nghĩa trên lâm sàng vì vậy có thể uống thuốc trong hoặc sau bữa ăn



# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC ĐỘNG

Sách text book of diabetes 5 edition Wiley Blackwell.

<http://www.thuocbietduoc.com.vn/thuoc-goc-144/pioglitazone.aspx>

<http://www.thuocbietduoc.com.vn/thuoc-goc-183/rosiglitazone-maleate.aspx>

Đến 99 %

Chủ yếu là  
Albumin

PHÂN BỐ

Gắn mạnh  
với huyết  
tương

Nồng độ không đủ ảnh hưởng  
đến các thuốc gắn kết với protein  
khác

# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC ĐỘNG

Sách text book of diabetes 5 edition Wiley Blackwell.

<http://www.thuocbietduoc.com.vn/thuoc-goc-144/pioglitazone.aspx>

<http://www.thuocbietduoc.com.vn/thuoc-goc-183/rosiglitazone-maleate.aspx>

Rosiglitazone  
chuyển hóa  
chủ yếu qua  
enzyme  
CYP2C8

CHUYỂN  
HOÁ CHỦ  
YẾU QUA  
GAN

Pioglitazone chuyển hóa  
chủ yếu qua enzyme  
CYP2C8 và CYP3A4

# THIAZOLIDINEDIONE

## DƯỢC ĐỘNG

Sách text book of diabetes 5 edition Wiley Blackwell.

<http://www.thuocbietduoc.com.vn/thuoc-goc-144/pioglitazone.aspx>

<http://www.thuocbietduoc.com.vn/thuoc-goc-183/rosiglitazone-maleate.aspx>

### THẢI TRỪ

Rosiglitazone: Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu 64% và phân 23% cả dạng chuyển hóa không còn hoạt tính và dạng hoạt tính

Pioglitazone thải trừ qua mật.

Thuốc	Hàm lượng viên nén	Liều hằng ngày	Thời gian tác dụng
<b>Pioglitazone (Astos)</b>	15, 30 và 45 mg	15-45 mg/ngày	Lên đến 24 giờ
<b>Rosiglitazone (Avandia)</b>	2, 4 và 8 mg	4-8mg/ngày (có thể chia liều)	Lên đến 24 giờ

- TZD có thể được sử dụng đơn trị liệu trong đái tháo đường type 2 béo phì và không béo phì nếu bệnh nhân không đáp ứng hay không dung nạp với metformin.
- TZD thường được phối hợp sử dụng với các thuốc điều trị đái tháo đường khác để đạt mục tiêu điều trị, đặc biệt là với metformin.
- TZD phối hợp với insulin cho kết quả kiểm soát đường huyết tốt và có thể giảm liều insulin, đặc biệt ở bệnh nhân béo phì nhưng phải chú ý triệu chứng phù ngoại vi thường gặp.

# THIAZOLIDINEDIONE

## CHỈ ĐỊNH

### 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

<b>EFFICACY*</b>	high
<b>HYPO RISK</b>	low risk
<b>WEIGHT</b>	neutral/loss
<b>SIDE EFFECTS</b>	GI/lactic acidosis
<b>COSTS*</b>	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)
<b>EFFICACY*</b>	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
<b>HYPO RISK</b>	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
<b>WEIGHT</b>	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
<b>SIDE EFFECTS</b>	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
<b>COSTS*</b>	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		TZD	SU	SU	SU	TZD	
or	DPP-4-i	or	DPP-4-i	or	TZD	or	DPP-4-i
or	SGLT2-i	or	SGLT2-i	or	DPP-4-i	or	SGLT2-i
or	GLP-1-RA	or	GLP-1-RA	or	GLP-1-RA	or	GLP-1-RA
or	Insulin*	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)

# THIAZOLIDINEDIONE

## TZDs với Metformin

### PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không đáp ứng tốt với liệu pháp đơn điều trị với metformin, việc phối hợp thêm thiazolidinedione sẽ làm cải thiện thêm khả năng kiểm soát đường huyết, nhạy cảm với insulin, và chức năng của tế bào  $\beta$  đảo tụy.



Bệnh nhân đã dùng liều tối đa metformin, khi phối hợp với TZD

Sau 16 tuần

Giảm rõ rệt nồng độ FPG xuống 38 mg/dl và nồng độ HbA1c giảm 0,83% khi so với nhóm giả dược

# THIAZOLIDINEDIONE

## TZDs với Sulfonylureas

### PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ

Cho thấy cải thiện rõ rệt khả năng kiểm soát đường huyết trong nhiều nghiên cứu lớn



Bệnh nhân điều trị  
kết hợp  
Sulfonylurea và  
TZD, HbA1c > 8,0%

Sau 16 tuần

Pioglitazone 15mg: nồng độ HbA1c ban đầu giảm rõ rệt lần lượt 0,9%; Nồng độ FPG cũng giảm xuống 39 mg/dl

Pioglitazone 30mg: nồng độ HbA1c ban đầu giảm rõ rệt lần lượt 1,3%; Nồng độ FPG cũng giảm xuống 58 mg/l



# THIAZOLIDINEDIONE

TZD với thuốc ức chế DPP-4

PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ

Phối hợp pioglitazone và thuốc ức chế DPP-4 trên bệnh nhân đã thất bại khi điều trị với pioglitazone+metformin/sulfonylurea

Khả năng giảm lần lượt HbA1c 0,4-0,7% và FPG là 15-20mg/dl, cùng với không thay đổi cân nặng so sánh với giả dược

# THIAZOLIDINEDIONE

TZD với thuốc đối vận GLP-1

PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ

Phối hợp điều trị thiazolidinedione với thuốc đối vận GLP-1 cho thấy khả năng cải thiện hiệu quả kiểm soát glucose



Bệnh nhân đã điều trị với TZD, cho dùng phối hợp với Exenatide

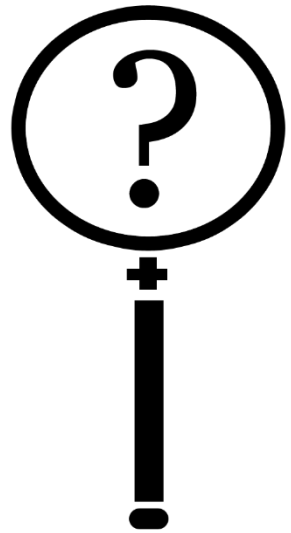
Sau 16 tuần

Giảm nồng độ HbA1c giảm 0,98% và khối lượng cơ thể giảm 1,51 kg khi so với nhóm dùng giả dược

# THIAZOLIDINEDIONE

## PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ

### TZD với Insuline



Ở Mỹ, pioglitazone được chấp nhận trong điều trị với phối hợp với insuline. Tuy nhiên, FDA khuyến cáo sự phối hợp TZD với insulin có liên quan đến bệnh phù bàn chân, vì vậy pioglitazone cần sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử phù chân, đặc biệt là những người có bằng chứng suy tim mức độ trung bình (NYHA Class 1 và 2). Đối với bệnh nhân suy tim độ 3 và 4 thì không khuyến cáo sử dụng pioglitazone



Suy tim xung huyết tiến triển hoặc rối loạn chức năng gan (ALT >2,5 giới hạn bình thường)

Không dùng ở ĐTĐ type 1

Người có bệnh lí hủy hoại tế bào gan và u gan

Người suy tim độ 3 và 4. Thuốc làm nặng thêm tình trạng suy tim

Rosiglitazone không dùng cùng với Insulin vì nguy cơ gây suy tim

# THIAZOLIDINEDIONE

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Pioglitazone chuyển hóa qua CYP3A4

Bị ảnh hưởng khi dùng cùng với các thuốc chuyển hóa bởi enzyme này

Theo dõi nồng độ glucose máu

Pioglitazone dung cùng các chất ức chế CYP3A4 như ketoconazole hoặc itraconazole

Khuyến cáo

Các thuốc cảm ứng CYP2C8 (ví dụ như rifampin)

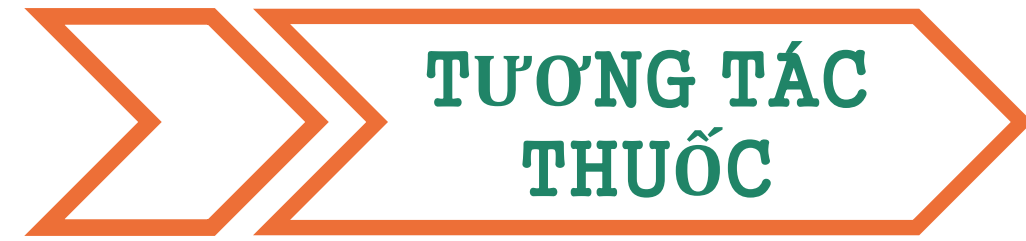
Giảm nồng độ pioglitazone

Điều trị đái tháo đường dựa trên đáp ứng lâm sàng mà không vượt quá liều tối đa 45mg mỗi ngày

Pioglitazone có thể làm giảm sinh khả dụng của thuốc ngừa thai đường uống có chứa ethinyl estradiol và norethindrone bằng cách cảm ứng CYP3A4 và làm giảm tác dụng của các thuốc này. Cần thận trọng ở những đối tượng này và nên áp dụng phương pháp ngừa thai thay thế.

# THIAZOLIDINEDIONE

## Rosiglitazone



Các dữ liệu in vitro về chuyển hoá cho biết Rosiglitazone ở nồng độ nào đều không ức chế bất kỳ enzyme CYP450 nào

Ít xảy ra tương tác với các thuốc chuyển hoá qua CYP450

**KHÔNG  
KHUYẾN CÁO  
DÙNG CHUNG**

Kháng sinh Quinolone: Besifloxacin;  
Ciprofloxacin; Gatifloxacin; Gemifloxacin...

Abiraterone acetate; Ceritinib;  
Dabrafenib; Entacapone...

# THIAZOLIDINEDIONE

## Rosiglitazone

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Dùng chung có nguy cơ tác dụng phụ nhất định

Khổ qua; Cây cỏ cà ri; Vỏ mã đề;

Fenofibrate; Gemfibrozil;  
Glucomannan; Rifampin; Trimethoprim



Mặc dù đã có một số cải thiện về các yếu tố nguy cơ gây thiếu máu cục bộ

Tuy nhiên vẫn còn một số tác dụng phụ tác động tim mạch đáng lo ngại như phù, giảm nồng độ hemoglobin, và bệnh tim sung huyết

Các nghiên cứu gần đây đã ghi nhận sự gia tăng gần gấp đôi nguy cơ gãy xương, đặc biệt là xương tứ chi, ở phụ nữ sau mãn kinh dùng thiazolidinedione, và có nguy cơ tăng nhẹ ở nam giới

Điều này được cho là có ít nhất một phần liên quan đến giảm mật độ chất khoáng trong xương



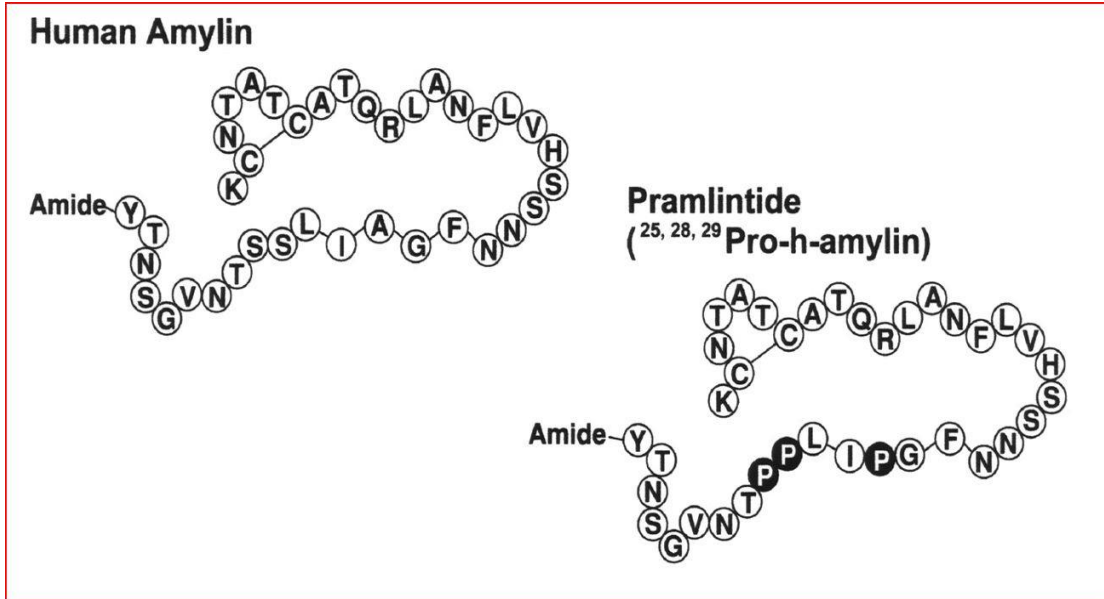
Nguy cơ ung thư bàng quang có thể tăng lên do pioglitazone

Thuốc không được khuyến cáo cho những người đang bị bệnh bàng quang hoặc có tiền sử bệnh bàng quang

Các phân tích an toàn về lâu dài không khẳng định pioglitazone làm tăng đáng kể nguy cơ ung thư bàng quang.

# AMYLIN MIMETICS

## TỔNG QUAN



Tiền chất của Amylin là 1 polipeptid có 67 acid amin, được sản xuất bởi tế bào  $\beta$  đảo tụy sau đó được xử lý bởi các tiền hormone (prohormone) thành hormone trưởng thành có 37 aa.

Amylin và insulin có vai trò bổ sung trong điều hòa nồng độ glucose huyết tương. Các ảnh hưởng sinh lý của amylin liên quan đến ức chế sự thèm ăn và tháo rỗng dạ dày cùng với ức chế bài tiết glucagon liên quan đến hấp thu thức ăn.

Amylin được dự trữ và tiết ra cùng với insuline ở tế bào  $\beta$  đảo tụy. Do đó, bệnh đái tháo đường type 1 được xem là một dạng thiếu amylin do sự phá hủy các tế bào  $\beta$  đảo tụy.

Năm 2005, FDA chấp nhận cho lưu hành hoạt chất **Pramlintide** dùng cho điều trị cả ĐTĐ type 1 và 2. Với tên biệt dược **SYMLIN**.

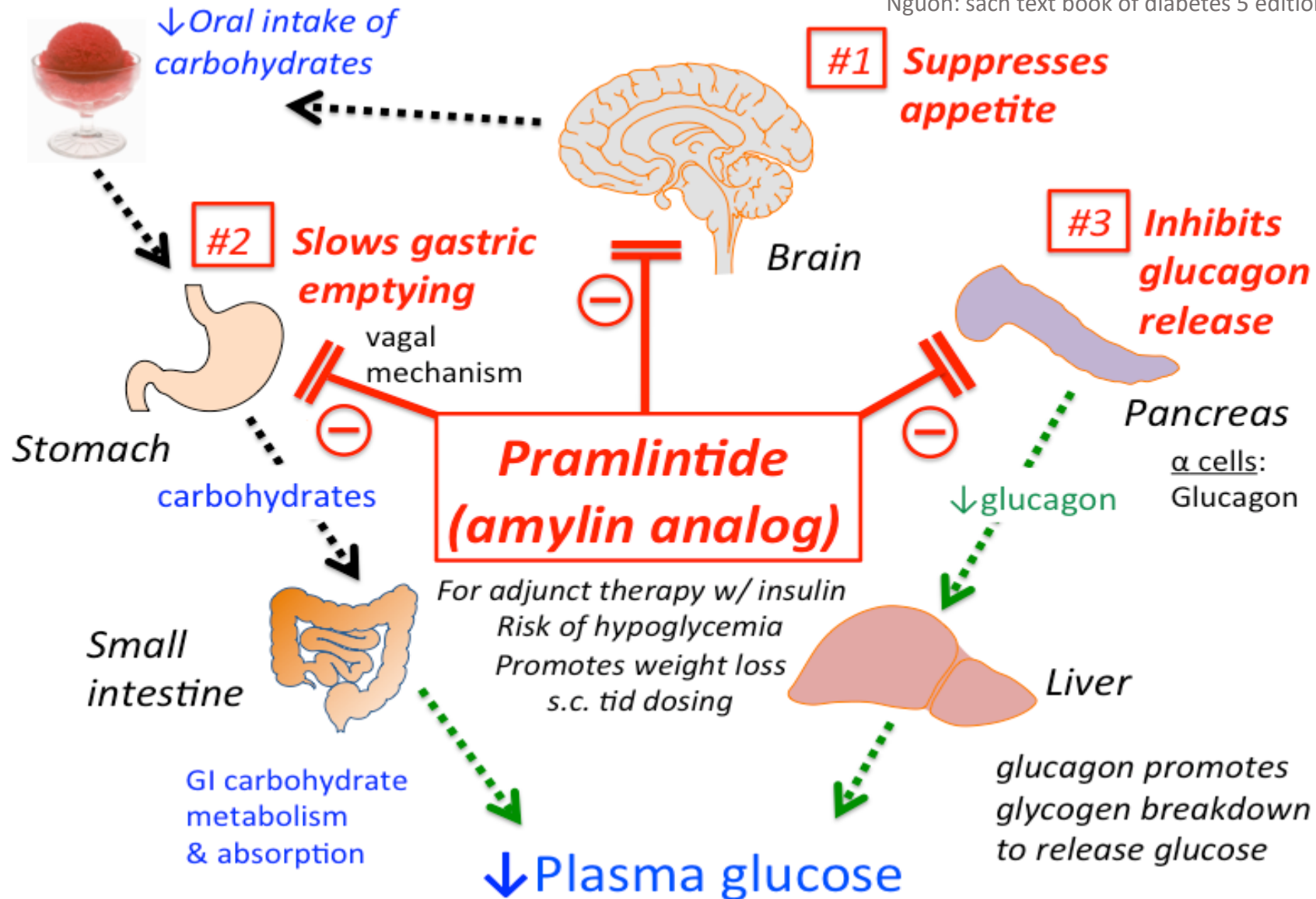


*Bút tiêm Symlin 60 và Symlin 120  
Ống tiêm 5 ml chứa 0,6 mg/ml Pramlintide*

# AMYLIN MIMETICS

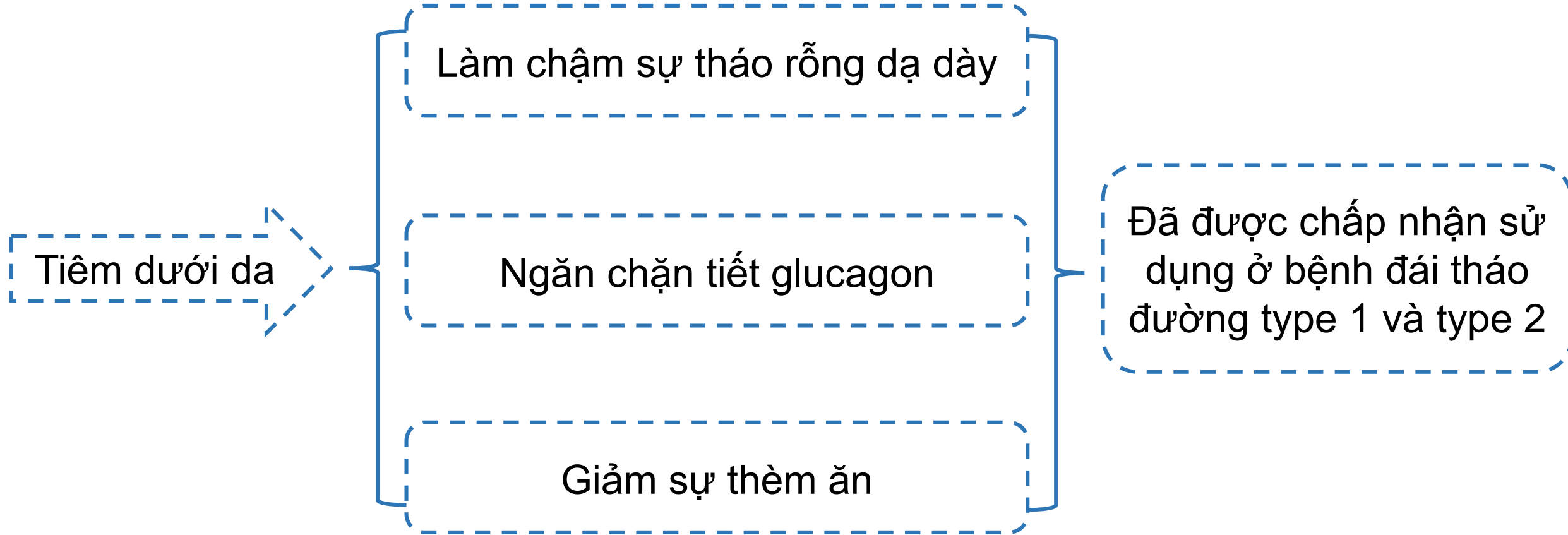
## CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Nguồn: sách text book of diabetes 5 edition Wiley Blackwell trang 481



# AMYLIN MIMETICS

## DƯỢC LÝ



# AMYLIN MIMETICS

## DƯỢC ĐỘNG

Gắn kết với protein: khoảng 60%

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 20 phút

Thời gian có tác dụng: khoảng 3 giờ

Thời gian bán thải: khoảng 48 phút

Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu



# AMYLIN MIMETICS

CHỈ ĐỊNH

Khác với các nhóm thuốc điều trị đái tháo đường như metformin, sulfonylurea, Thiazolidinedione...

Điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 và 2

# AMYLIN MIMETICS

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định ở những bệnh nhân có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với pramlintide hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc, bệnh nhân hạ đường huyết, liệt dạ dày.

# AMYLIN MIMETICS

## SỬ DỤNG

Hàm lượng	Liều hằng ngày	Thời gian tác dụng
<b>Ống 5 ml chứa 0,6 mg/ml; cũng có dạng bút Symlin 60 hoặc bút Symlin 120 (tiêm dưới da)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Điều trị đái tháo đường type 2, bắt đầu với liều 60 mcg ba lần một ngày. Tăng liều lên 120 mcg ba lần một ngày nếu không buồn nôn trong 3-7 ngày. Dừng ngay trước bữa ăn.</li><li>- Điều trị đái tháo đường type 1, bắt đầu với liều 15 mcg ba lần một ngày và tăng liều bằng cách tăng liều 15 mcg lên tối đa 60 mcg ba lần một ngày, nếu dung nạp được.</li><li>- Tránh hạ đường huyết, giảm liều insulin bằng 50% khi bắt đầu điều trị.</li></ul>	2 giờ

# AMYLIN MIMETICS

## TƯƠNG TÁC

INSULIN

Cần giảm liều khi dùng kết hợp với pramlintide.

THUỐC UỐNG

Pramlintide có thể trì hoãn sự hấp thu của các thuốc dùng đường uống, các thuốc này phải được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi tiêm pramlintide.

Thuốc tác dụng đường tiêu hóa

Không dùng thuốc làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa (atropine) hoặc thuốc làm chậm hấp thu đường ruột của các chất dinh dưỡng (các thuốc ức chế alpha-glucosidase) khi đang dùng pramlintide.

Thuốc ảnh hưởng nồng độ glucose

Các loại thuốc có thể làm tăng nhạy cảm hạ đường huyết khi dùng chung với pramlintide bao gồm: các thuốc chống đái tháo đường uống, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, disopyramide, fibrate, fluoxetine, thuốc ức chế monoamine oxidase, pentoxifylline, propoxyphene, salicylat, các chất tương tự somatostatin và kháng sinh sulfonamide.

# AMYLIN MIMETICS

## TÁC DỤNG PHỤ



Buồn nôn là phản ứng phụ chủ yếu, ảnh hưởng 30-50% bệnh nhân sử dụng pramlintide nhưng có thể cải thiện theo thời gian.

# AMYLIN MIMETICS

## TÁC DỤNG PHỤ



Ở vị trí tiêm

# AMYLIN MIMETICS

## TÁC DỤNG PHỤ





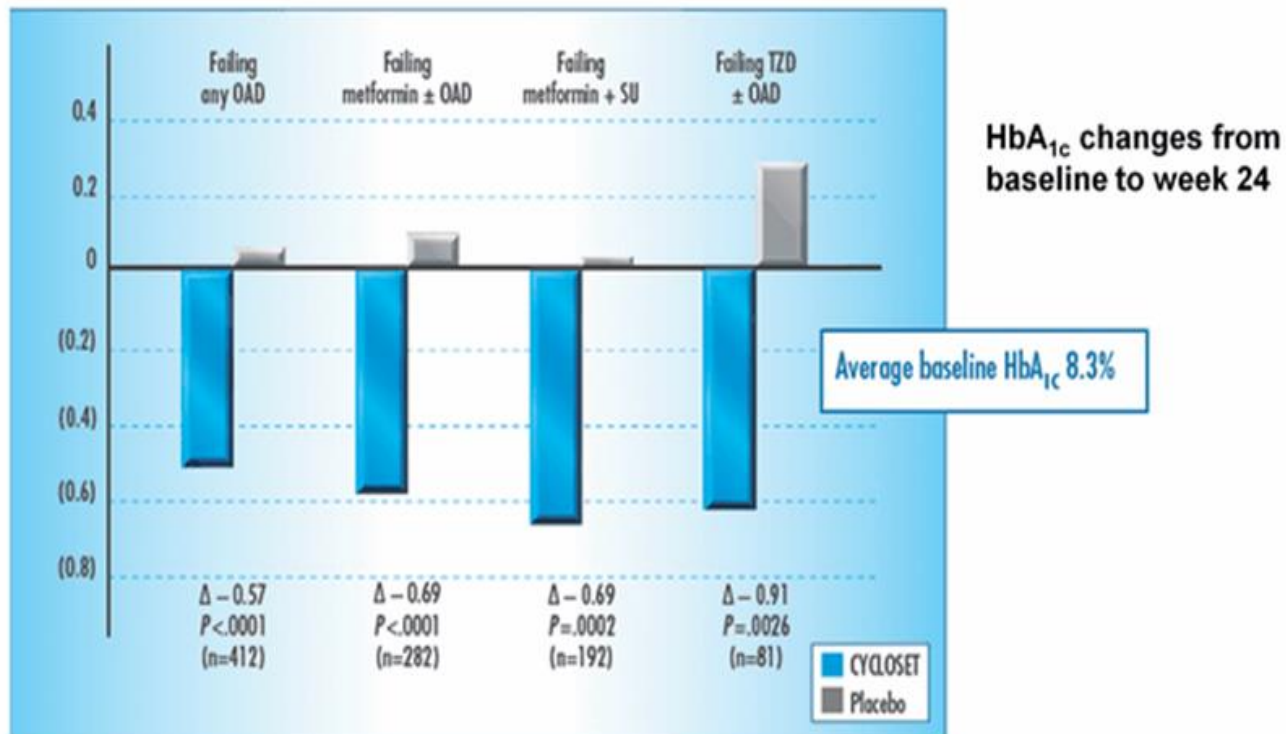
Bromocriptine là chất chủ vận dopamine D2 ức chế thần kinh giao cảm



**Bromocriptine** được cho là ảnh hưởng đến hoạt động thần kinh nhịp ngày đêm ở vùng dưới đồi để thiết lập lại sự vận động cao bất thường vùng dưới đồi làm tăng glucose huyết tương, acid béo tự do và triglyceride ở những bệnh nhân đề kháng insulin

Dạng phóng thích nhanh của **bromocriptine**, uống trong vòng 2 giờ sau khi thức dậy, được cho là làm tăng mức dopamine dưới đồi thấp và ức chế hoạt động quá mức của thần kinh giao cảm trong hệ thần kinh trung ương (CNS) làm giảm mức glucose huyết tương sau ăn, do làm tăng sự kìm hãm sản xuất glucose ở gan.

### 0.6% to 0.9% HbA<sub>1c</sub> reductions when added to other oral antidiabetics\*



Khi phối hợp với các thuốc chống ĐTĐ đường uống khác giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình 8.3%. (ngoại trừ TZD với Insulin)

Efficacy data in combination with thiazolidinediones (TZDs) are limited. Efficacy has not been confirmed in combination with insulin.

\*Findings from a 52-week, randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of Cycloset. Data shown are from a prospective 24-week assessment for treatment differences from baseline to week 24 in HbA<sub>1c</sub>.



# BROMOCRIPTINE

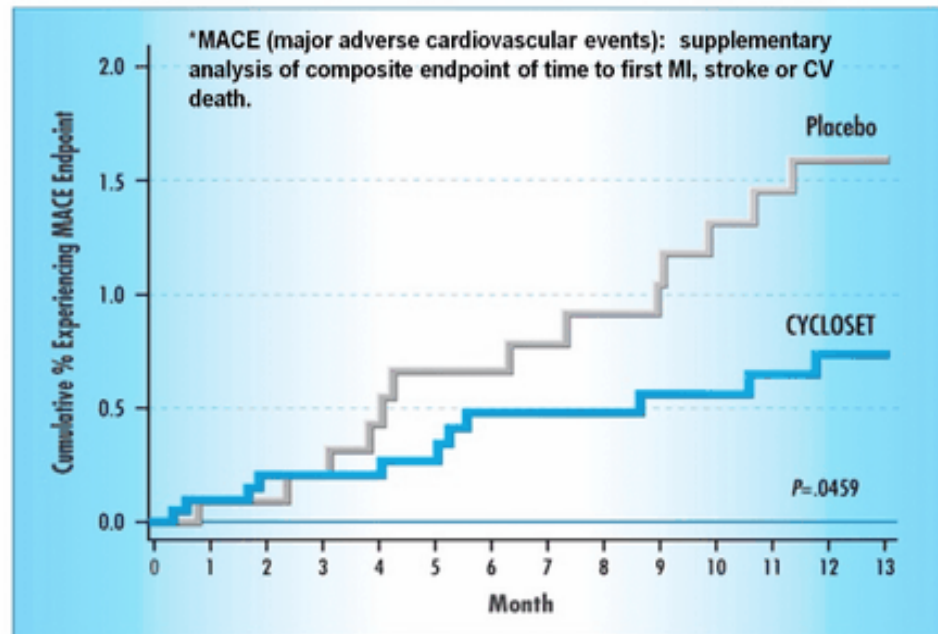
## HIỆU QUẢ

In a 3,070 patient, 52-week safety study, Cycloset use was not associated with an increased risk for adverse cardiovascular events

55% relative risk reduction for MACE\* endpoint vs placebo.

Hazard ratio=0.45 (95% CI, 0.205-0.9996); p=0.0459

0.5% of patients on CYCLOSET vs 1.4% on placebo experienced an MI, stroke, or CV-associated death



Cycloset không làm tăng nguy cơ tim mạch

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with Cycloset or any other antidiabetic drug. Cycloset does not increase the risk of macrovascular events.

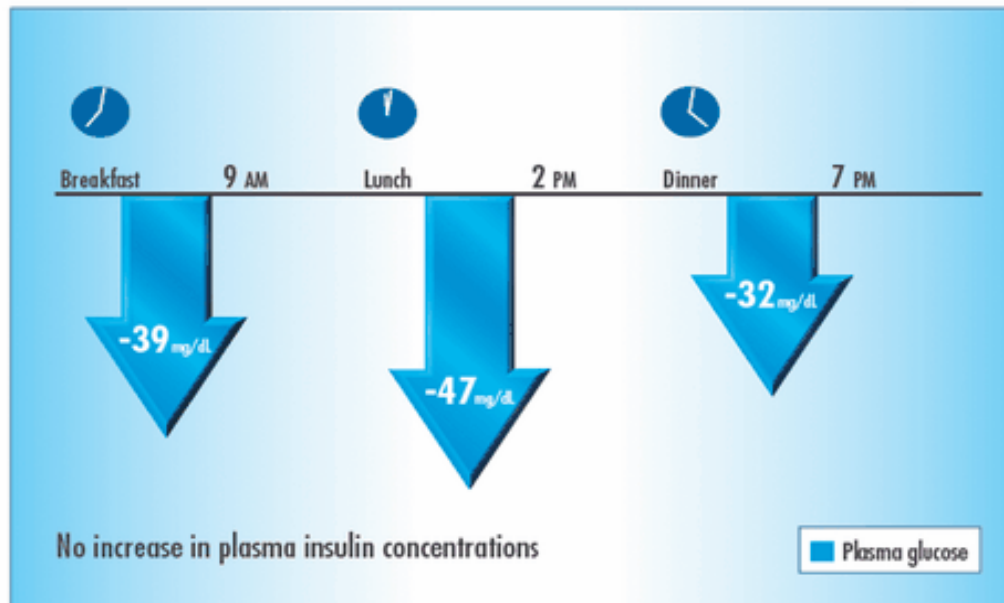
SANTARIS, Inc.

13

June 22, 2011

Once-daily dosing of Cycloset provided significant PPG reductions – without increasing plasma insulin concentrations\*

2-hour postprandial plasma glucose (PPG) levels at week 24: change vs. placebo\*



- Một liều cycloset mỗi ngày làm giảm glucose huyết tương sau ăn mà không tăng nồng độ insulin huyết tương.
- Mức PPG 2 giờ sau ăn ở tuần 24: thay đổi so với giả dược

• All PPG levels (mg/dL) were significantly lower vs placebo ( $p < .05$ )

\* Findings from a 24-week, placebo-controlled, monotherapy trial that evaluated the efficacy and safety of Cycloset as an adjunct to diet and exercise in 159 overweight adults with type 2 diabetes and inadequate glycemic control

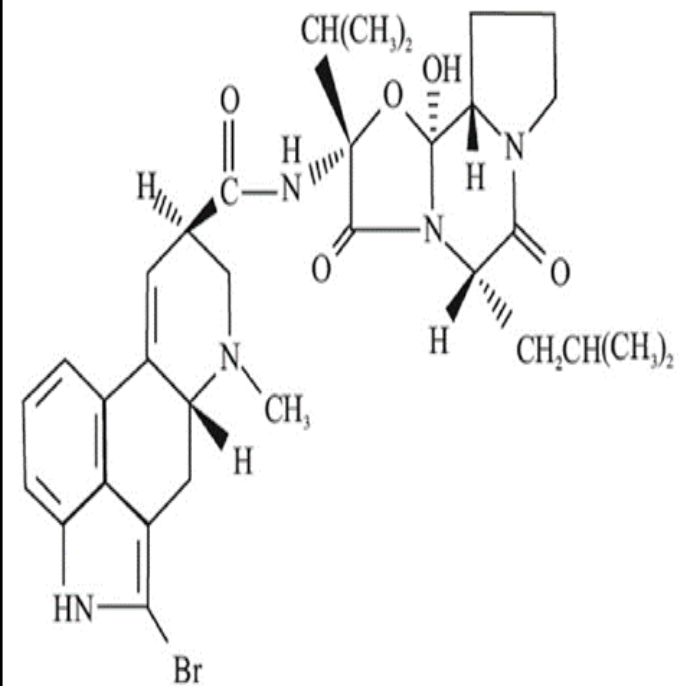
June 22, 2011

SANTARIS

12

# BROMOCRIPTINE

## DƯỢC ĐỘNG HỌC



- Khoảng 65 – 95 % dược chất được hấp thu đường uống
- Thời gian thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 60 phút lúc đói .
- Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 120 phút ở trạng thái ăn no.

- Bromocriptine gắn vào protein huyết tương khoảng 90 – 96%. Thể tích phân bố khoảng 61 L.

- Bromocriptine được chuyển hóa ở đường tiêu hóa và gan. Chuyển hóa bởi CYP3A4 là đường chuyển hóa chủ yếu. Phần lớn liều được hấp thu (khoảng 93%) trải qua quá trình chuyển hóa lần đầu

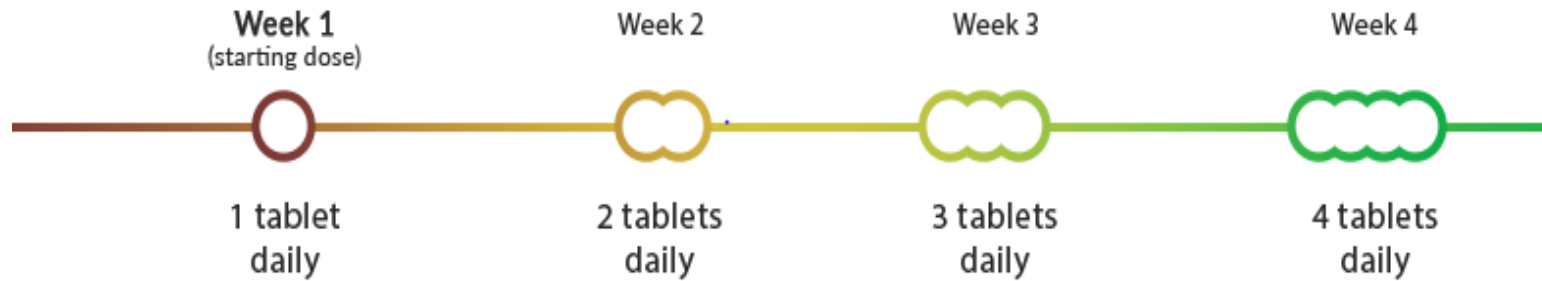
Thải trừ chủ yếu qua mật  
2-6% qua nước tiểu  
T<sub>1/2</sub>= 6 giờ.

Hấp thu chậm bởi thức ăn nhưng  
SKD tăng khoảng 55-65% khi uống  
thuốc lúc no so với lúc đói

# BROMOCRIPTINE

## LIỀU DÙNG

### RECOMMENDED TITRATION SCHEDULE



Max dose: 4.8 mg/day

Source: CYCLOSET [prescribing information].<sup>1</sup>

Khác với những viên nén bromocriptine quy ước 2,5 mg hoặc 5 mg dùng cho các chỉ định khác

- Bromocriptine mesylate nên được khởi đầu bằng một viên nén (0,8 mg) và tăng một viên trên ngày sau mỗi tuần đến liều tối đa hàng ngày là sáu viên (4,8 mg)
- Dùng một lần mỗi ngày, trong vòng 2 giờ sau khi dậy buổi sáng. Nên uống cùng thức ăn để giảm khả năng gây tác dụng phụ trên đường tiêu hóa như buồn nôn và tăng SKD
- Không có các nghiên cứu dược động học ở những người bệnh gan và thận, nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này

# BROMOCRIPTINE

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH



Nhạy cảm với bromocriptine hoặc các dẫn xuất từ cựa lúa mạch hay bất kỳ tá dược nào trong thuốc

Bromocriptine làm tăng xác suất hạ huyết áp ở những bệnh nhân đau nửa đầu ngắt quãng, Chống chỉ định ở những bệnh nhân này

Phụ nữ đang cho con bú. Cycloset có thể ức chế sự tiết sữa

# BROMOCRIPTIN

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Bromocriptine được chuyển hóa bởi con đường CYP3A4

Liều cycloset không nên vượt quá 1,6 mg hàng ngày trong quá trình sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (như erythromycin)

Tránh dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như thuốc chống nấm azole, ức chế protease HIV) và đảm bảo sự đào thải phù hợp các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 trước khi bắt đầu điều trị với cycloset.

Bromocriptine mesylate gắn kết mạnh với protein huyết tương

Sử dụng đồng thời với các thuốc gắn kết mạnh với protein khác (như salicylate, sulfonamide, chloramphenicol và probenecid), điều này có thể làm thay đổi hiệu lực của thuốc và nguy cơ tác dụng không mong muốn.

Chất đối vận D2

Các chất đối kháng receptor dopamine, như các thuốc an thần (như phenothiazine, butyrophenone, thioxanthene) hoặc metoclopramide có thể làm giảm hiệu quả của bromocriptine.



# BROMOCTIPTINE

## LƯU Ý KHI SỬ DỤNG



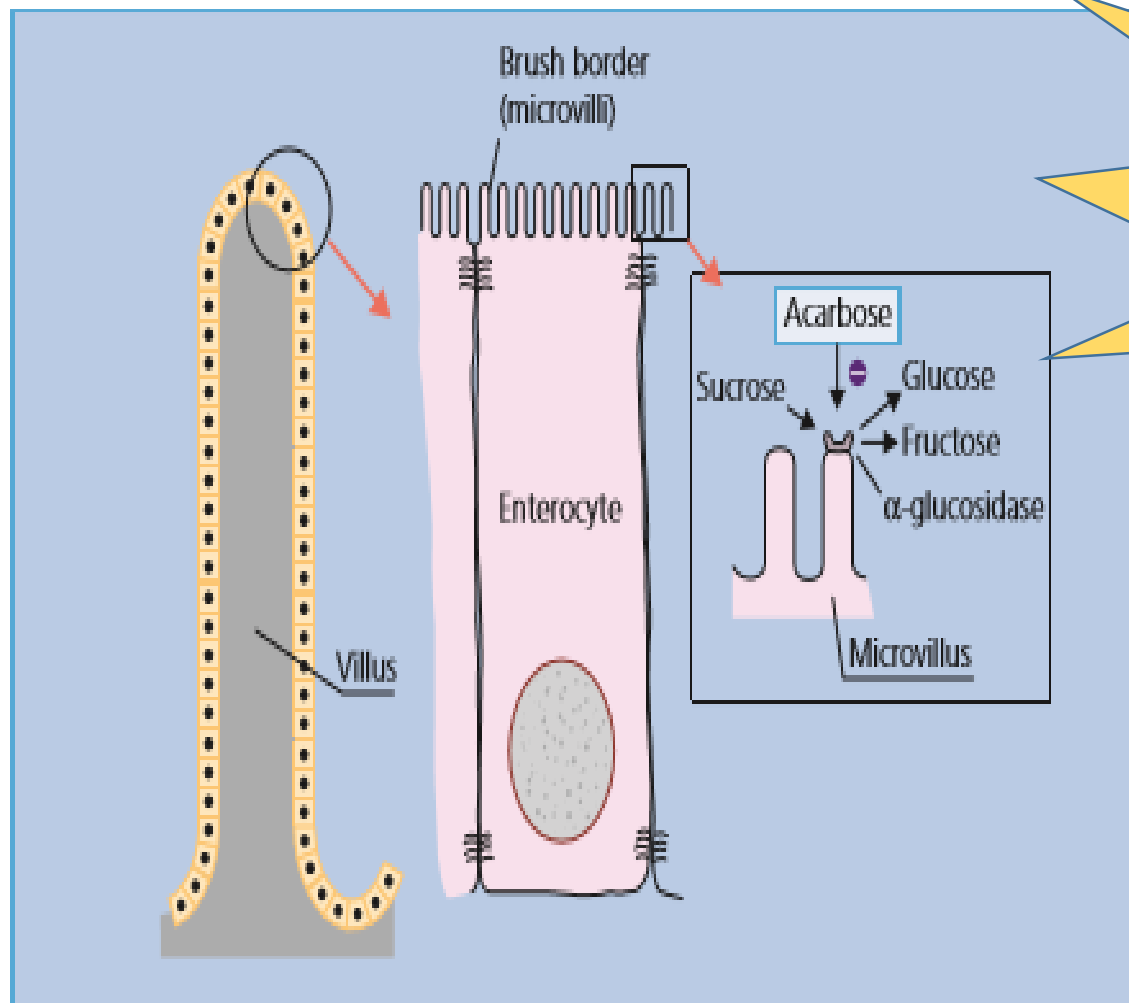
- Việc tuân thủ hướng dẫn chế độ ăn kiêng, hoạt động thể dục thường xuyên
- Theo dõi đường huyết và xét nghiệm HbA1c
- Hạ huyết áp và ngất có thể xảy ra thường xuyên hơn trong thời gian điều trị ban đầu hoặc bất cứ khi nào tăng liều
- Bệnh nhân cần biết cycloset có thể gây ngủ gà. Thông báo bệnh nhân không được vận hành máy móc nặng nếu có triệu chứng buồn ngủ
- Phụ nữ đang cho con bú được khuyên không nên dùng cycloset.

Vào đầu những năm 1980, người ta đã chứng minh được rằng các chất này có khả năng làm hạ đường huyết sau ăn khi sử dụng trong điều trị đái tháo đường. **Acarbose**, chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase đầu tiên

Hai thuốc khác là **miglitol** và **voglibose** cũng được giới thiệu ở một số nước  
Mặc dù nhóm thuốc này đã được chứng minh về độ an toàn, tuy nhiên việc ứng dụng nó trên lâm sàng lại bị hạn chế bởi tác dụng phụ trên đường tiêu hóa và hiệu quả điều trị không cao

# $\alpha$ -GLUCOSIDASE INHIBITORS

## CƠ CHẾ TÁC DỤNG



Ức chế cạnh tranh với enzyme  $\alpha$ -glucosidase có mặt ở đường viền hình lông bàn chải của tế bào ruột

- Làm chậm quá trình tiêu hóa cacbonhydrate
- Làm chậm quá trình hấp thu glucose.

- Chỉ có tác dụng khi bệnh nhân sử dụng các carbonhydrat phức tạp và không có sự ảnh hưởng lên quá trình hấp thu glucose

# $\alpha$ -GLUCOSIDASE INHIBITORS

- Dùng đơn trị liệu trong ĐTĐ 2 có nồng độ glucose máu tăng nhẹ
- Kéo dài sự hấp thu đường huyết sau ăn, giúp tránh được hiện tượng hạ đường huyết của các thuốc nhóm SU hay insulin
- Ngăn chặn sự tiến triển của việc rối loạn dung nạp glucose ở bệnh nhân ĐTĐ 2



## CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH



- Những người có tiền sử bệnh đường ruột mãn tính
- Khi dùng liều cao acarbose có thể làm tăng nồng độ enzym gan. Nên kiểm tra định kì transaminase và theo dõi chức năng gan



- Khi sử dụng đơn trị liệu, giảm glucose máu sau bữa ăn tối từ 1-4 mmol/l .
- Giảm chỉ số HbA1c từ 0,5- 1% ( 6- 11mmol/l) với điều kiện thuốc dung nạp tốt và tuân thủ đúng chế độ ăn.
- Không gây tăng cân và hạ glucose máu đột ngột.
- Giảm hiện tượng hạ đường huyết giữa các bữa ăn
- Khi kết hợp với các thuốc ĐTĐ khác,  $\alpha$ -Glucosidase có thể giúp làm giảm sự tăng insulin huyết sau ăn đồng thời làm hạ nồng độ triglycerid huyết tương.
- $\alpha$ -Glucosidase lại cho thấy được rằng nó là một thuốc vô cùng hiệu quả khi bổ sung vào các liệu pháp điều trị.
- Một số bằng chứng sơ bộ cho thấy rằng acarbose có khả năng làm giảm một số nguy cơ tim mạch.

### TÁC DỤNG PHỤ

- Tác dụng phụ chủ yếu trên đường tiêu hóa. Khi dùng thuốc với liều cao sẽ khiến cho các oligosaccharides không tiêu hóa được đi vào ruột già. Những chất này được lên men, gây đầy hơi, làm bụng khó chịu đôi khi gây tiêu chảy

### BIỆN PHÁP

- Giảm lượng đường ăn ( đường mía)
- Bắt đầu sử dụng thuốc với liều thấp nhất và tăng liều dần cho đến khi có hiệu quả

# $\alpha$ -GLUCOSIDASE INHIBITORS

BIỆT DƯỢC



Store at 25°C (77°F);  
excursions permitted to  
15-30°C (59-86°F) [see USP  
Controlled Room Temperature].

Dispense in tight (USP),  
child-resistant containers.

#### DOSAGE AND USE

See accompanying prescribing  
information.

GLYSET is a registered  
trademark of Bayer HealthCare  
Pharmaceuticals Inc.  
used under license.

Distributed by:  
Pharmacia & Upjohn Co  
Division of Pfizer Inc  
NY, NY 10017

MADE IN GERMANY  
13990001

NO COPY AREA

NDC 0009-5014-01

**Pfizer**

**Glyset**<sup>®</sup>  
(miglitol) tablets

**100 mg**

100 Tablets      Rx only

NO COPY AREA

LOT

EXP.

4803000

FPO UPC (NDC/HRI) @ 80%

N3 0009-5014-01 3

