

GLIMEPIRID

Tên chung quốc tế: Glimepiride.

Mã ATC: A10BB12.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg và 8 mg.

Được lực học

Glimepirid là một thuốc chống đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) nhóm sulfonylurê. Tác dụng chủ yếu của glimepirid là kích thích tế bào beta tuyến tụy giải phóng insulin, vì vậy thuốc chỉ có tác dụng khi tụy còn hoạt động (còn khả năng giải phóng insulin).

Cơ chế tác dụng của glimepirid là liên kết với thụ thể ở màng tế bào beta, làm đóng các kênh kali phụ thuộc ATP. Việc đóng kênh kali gây khử cực màng, làm mở kênh calci khiến ion calci tăng gia nhập vào trong tế bào. Sự tăng nồng độ calci nội bào kích thích giải phóng insulin ra khỏi tế bào.

Giống các sulfonylurê chống đái tháo đường khác, glimepirid làm hạ glucose huyết ở người đái tháo đường và cả ở người khỏe mạnh không đái tháo đường. Khi dùng dài ngày glimepirid và các sulfonylurê còn có một số tác dụng ngoài tụy, góp phần đáng kể vào tác dụng hạ glucose huyết của thuốc. Trong số này tác dụng chính là tăng cường sự nhạy cảm của các mô ngoại vi với insulin và giảm sự sản xuất glucose ở gan.

Glimepirid có tác dụng hiệp đồng với metformin hoặc với insulin.

Được động học

Glimepirid có sinh khả dụng rất cao. Thức ăn không làm thay đổi đáng kể sự hấp thu của thuốc, nhưng tốc độ hấp thu có chậm hơn một chút. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt khoảng 2,5 giờ sau khi uống thuốc. Glimepirid có thể tích phân bố rất thấp (khoảng 8,8 lít) tương tự như của albumin. Glimepirid liên kết nhiều với protein huyết tương (> 99%) và có độ thanh thải thấp (khoảng 48 ml/phút). Nửa đời trong huyết tương của glimepirid là 5 - 8 giờ, nhưng khi dùng liều cao, nửa đời sẽ dài hơn. Sau khi uống glimepirid được đánh dấu, thấy 58% các chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu và 35% qua phân. Trong nước tiểu, không còn có glimepirid ở dạng chưa chuyển hóa. Glimepirid chủ yếu bị chuyển hóa ở gan bởi CYP2C9. Hai dẫn chất hydroxy và carboxy của glimepirid đều thấy trong nước tiểu và phân.

Chỉ định

Glimepirid được dùng bằng đường uống để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 2) ở người lớn, khi không kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn, luyện tập thể lực và giảm cân.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 1).

Nhiễm toan ceton.

Hôn mê do đái tháo đường.

Suy thận nặng hoặc suy gan nặng (trong những trường hợp này, khuyến cáo dùng insulin).

Thận trọng

Người bệnh cần được hướng dẫn đầy đủ về bản chất của đái tháo đường và cần phải làm gì để phòng tránh và phát hiện biến chứng. Glimepirid cũng như các sulfonylurê khác có thể gây hạ glucose huyết (lượng glucose trong máu hạ xuống dưới 60 mg/dl tương đương 3,3 mmol/lít). Hạ glucose huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc quá liều, ăn uống không đầy đủ thất thường, bỏ bữa, luyện tập nặng nhọc kéo dài, uống rượu. Hạ glucose huyết thường xảy

ra phổ biến hơn ở người cao tuổi, người suy thận, suy gan. Khi bị hạ glucose huyết, cần tiến hành như trong mục Quá liều và xử trí. Người bệnh đang ổn định với chế độ điều trị bằng glimepirid có thể trở nên không kiểm soát được glucose huyết khi bị stress (chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn sốt cao). Khi đó có thể cần phải dùng insulin, phối hợp với glimepirid hoặc dùng đơn độc insulin thay cho glimepirid.

Người thiếu hụt enzym G6PD dùng glimepirid có thể có nguy cơ thiếu máu tan huyết.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nặng nên chuyển sang insulin.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy thuốc có độc tính trên phôi, gây độc cho thai và có thể gây quái thai. Vì vậy, không dùng glimepirid cho người mang thai. Người đang dùng glimepirid mà có thai, phải báo ngay cho thầy thuốc để chuyển sang dùng insulin và phải điều chỉnh liều insulin để giữ glucose huyết ở mức như bình thường.

Thời kỳ cho con bú

Glimepirid vào được sữa mẹ. Vì vậy, không dùng glimepirid cho người cho con bú; phải dùng insulin để thay thế. Nếu bắt buộc phải dùng glimepirid thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR quan trọng nhất là hạ glucose huyết.

Thường gặp

Hạ glucose huyết.

Thần kinh: hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Thần kinh cơ và xương: yếu nhược.

Ít gặp

Da: phản ứng dị ứng hoặc giả dị ứng, mẩn đỏ, mày đay ngứa.

Hiếm gặp

Gan: tăng enzym gan, vàng da, suy giảm chức năng gan.

Máu: giảm tiểu cầu nhẹ hoặc nặng, thiếu máu tan huyết, giảm hồng cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Mạch: viêm mạch máu dị ứng.

Da: mẩn cảm với ánh sáng, porphyria da mẩn phải muộn, ban, ngứa, mề đay, viêm mạch

Tiêu hóa: tiêu chảy, táo bón, đầy bụng, đau bụng, ợ nóng.

Chuyển hóa: hạ kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thông thường các ADR nói trên sẽ giảm dần và tự hết trong quá trình điều trị. Trường hợp xảy ra quá nặng thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Glimepirid sử dụng đường uống.

Không có đủ dữ liệu trong việc sử dụng glimepirid ở trẻ em. Trong quá trình điều trị đái tháo đường, liều lượng thuốc phải được điều chỉnh căn cứ vào đáp ứng và dung nạp của người bệnh để đạt mục tiêu điều trị. Mục tiêu điều trị là làm giảm cả đường huyết lúc đói và glycosylat hemoglobin (HbA1c) tới mức bình thường hoặc gần bình thường khi sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả của glimepirid đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin hoặc insulin. Giám sát đường huyết lúc đói để đánh giá đáp ứng điều trị và xác định liều glimepirid thấp nhất có hiệu quả. Nếu đường huyết không được kiểm soát khi sử dụng glimepirid hoặc xảy ra sau khi sử dụng glimepirid một thời gian thì nên bắt đầu kết hợp với metformin hoặc insulin. Kiểm tra HbA1c 3 - 6 tháng/lần.

Liều dùng

Bệnh nhân chưa từng điều trị đái tháo đường trước đó: Bệnh nhân chưa điều trị với insulin hoặc sulfonylurê, liều khởi đầu từ 1 - 2 mg

liều duy nhất vào ngay trước hoặc trong bữa ăn sáng. Đối với bệnh nhân suy nhược, suy dinh dưỡng, người già và những bệnh nhân có nguy cơ hạ đường huyết, liều khởi đầu của glimepirid là 1 mg/ngày.

Bệnh nhân chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác: Khi chuyển từ các thuốc sulfonylurê khác sang glimepirid, không cần quá trình chuyển đổi trung gian. Các thuốc có nửa đời thải trừ dài khi chuyển sang glimepirid có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết vì vậy cần giám sát cẩn thận đường huyết 1 - 2 tuần đầu sau khi chuyển đổi. Liều khởi đầu là 1 - 2 mg/ngày. Ngay cả khi bệnh nhân đang sử dụng liều tối đa của các sulfonylurê khác trước đó thì liều của glimepirid cũng không được vượt quá 2 mg.

Liều duy trì: Liều duy trì của glimepirid từ 1 - 4 mg/ngày. Liều 1 mg/ngày có thể tăng lên 2 mg/ngày nếu đường huyết không được kiểm soát sau 1 - 2 tuần điều trị. Liều tiếp theo được điều chỉnh dựa trên đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân nhưng không được tăng vượt quá 2 mg/ngày trong khoảng thời gian 1 - 2 tuần. Thận trọng khi tăng liều của glimepirid ở bệnh nhân suy nhược, suy dinh dưỡng và bệnh nhân cao tuổi, hoặc bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thận. Liều tối đa của glimepirid là 8 mg/ngày.

Sử dụng kết hợp glimepirid và metformin: Sử dụng kết hợp glimepirid và metformin khi bệnh nhân không còn đáp ứng với các thuốc đái tháo đường đường uống khác, mặc dù đã sử dụng các thuốc đái tháo đường đường uống đơn trị liệu, ăn kiêng và tập thể dục thích hợp. Liều của thuốc sẽ được điều chỉnh để đạt được liều thấp nhất có hiệu quả cho mỗi thuốc.

Kết hợp glimepirid và insulin: Liệu pháp kết hợp glimepirid và insulin được áp dụng khi bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc chống đái tháo đường đường uống. Điều trị kết hợp được xem xét khi đường huyết lúc đói > 150 mg/dl mặc dù đã đơn trị liệu với thuốc đái tháo đường đường uống, có chế độ tập thể dục và ăn kiêng thích hợp. Khuyến cáo liều ban đầu của glimepirid là 8 mg/ngày, cùng với bữa ăn sáng với liều insulin khởi đầu thấp. Liều của insulin có thể được điều chỉnh tăng sau mỗi tuần tới khi đường huyết được kiểm soát, cần giám sát chặt chẽ nồng độ đường huyết. Khi đường huyết được kiểm soát, bệnh nhân nên giám sát đường huyết mỗi ngày. Có thể cần điều chỉnh định kỳ liều insulin thông qua giám sát đường huyết lúc đói và/hoặc nồng độ HbA1c.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận và gan: Glimepirid chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận, cần thận trọng khi tăng liều glimepirid ở bệnh nhân này để tránh hạ đường huyết. Liều ban đầu là 1 mg/ngày, có thể hiệu chỉnh tăng liều dựa trên nồng độ đường huyết lúc đói. Bệnh nhân có $Cl_{cr} < 22$ ml/phút không cần hiệu chỉnh liều. Bệnh nhân nhỏ tuổi giảm chức năng thận, cần giám sát chức năng thận và liều nên được lựa chọn cẩn thận. Bệnh nhân với tổn thương chức năng thận nên giám sát cẩn thận nồng độ đường huyết trong quá trình điều trị.

Không có nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và tổn thương chức năng gan; tuy nhiên liều ban đầu và liều duy trì nên điều chỉnh thận trọng để tránh hạ đường huyết.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời glimepirid với các thuốc khác có thể dẫn đến tăng hoặc giảm tác dụng của glimepirid. Vì vậy, khi dùng thêm một thuốc khác, cần có ý kiến của thầy thuốc. Glimepirid được chuyển hóa ở gan bởi cytochrom P450 (CYP2C9). Chuyển hóa của nó sẽ bị biến đổi trong trường hợp phối hợp với các chất cảm ứng CYP2C9 (ví dụ, rifampirin) hoặc với các chất ức chế (ví dụ, fluconazol).

Không có chống chỉ định dùng phối hợp.

Các tương tác sau đây cần lưu ý:

Glimepirid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: rượu, các thuốc hạ đường huyết khác, porfimer.

Glimepirid có thể bị tăng nồng độ/tác dụng khi dùng đồng thời với: thuốc chẹn beta, cloramphenicol, cimetidin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các chất ức chế mạnh và vừa, dẫn chất acid fibric, fluconazol, các chất chủ vận GLP-1, thảo dược hạ đường huyết, pegvisomant, quinolon, ranitidin, salicylic, dẫn chất sulfonamid, voriconazol.

Glimepirid có thể bị giảm nồng độ/tác dụng khi dùng đồng thời với: corticoid đường xịt qua miệng và đường toàn thân, các chất cảm ứng CYP2C9 mạnh, luteinizing, peginterferon alpha 2b, quinolon, rifampicin, somatropin, lợi tiểu thiazid.

Dùng đồng thời với rượu có thể gây hạ đường huyết, thận trọng khi dùng với crom, tòi, các cây thuộc chi Gymnema (do có thể làm hạ đường huyết).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều dẫn đến hiện tượng hạ glucose huyết (< 60 mg/dl tương đương 3,3 mmol/lit) như: đầu, người mệt lả, run rẩy, vã mồ hôi, da lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, huyết áp giảm, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đói cồn cào, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, chóng mặt, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm, lú lẫn, mất tri giác dẫn đến hôn mê. Khi hôn mê, thở nông, nhịp tim chậm. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ glucose huyết nặng có thể giống như một cơn đột quy. Có thể tới 24 giờ sau khi uống, triệu chứng mới xuất hiện. Trong trường hợp khác, triệu chứng xuất hiện ngay sau khi dùng quá liều, kéo dài 12 - 72 giờ và có thể quay trở lại sau một đợt hồi phục ban đầu.

Xử trí: Triệu chứng hạ đường huyết nhẹ, không có triệu chứng mất nhận thức hoặc rối loạn thần kinh, điều trị ngay lập tức bằng glucose đường uống và điều chỉnh liều và/hoặc bữa ăn. Cần theo dõi chặt chẽ cho đến khi bác sĩ kết luận bệnh nhân đã qua giai đoạn nguy hiểm.

Khi có các triệu chứng hạ đường huyết nặng kèm theo hôn mê, co giật, rối loạn thần kinh... cần nhập viện ngay lập tức. Nếu có hôn mê, cần tiêm tĩnh mạch dung dịch glucose đặc 50%, sau đó truyền liên tục dung dịch glucose 10% với tốc độ đủ để duy trì đường huyết >100 mg/dl. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong vòng ít nhất 24 - 48 giờ bởi hạ đường huyết có thể quay trở lại sau những biểu hiện hồi phục.

Cập nhật lần cuối: 2017.

GLIPIZID

Tên chung quốc tế: Glipizide.

Mã ATC: A10BB07.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Viên giải phóng kéo dài: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.

Dược lực học

Glipizid là một thuốc điều trị đái tháo đường nhóm sulfonylurê. Thuốc làm giảm nồng độ glucose huyết trên cả bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và người không bị đái tháo đường. Mặc dù tác dụng hạ glucose huyết của các sulfonylurê nhìn chung tương tự nhau, vẫn có sự khác biệt giữa các thuốc trong nhóm về tiềm lực hạ glucose huyết và một số tác dụng đặc hiệu khác. Glipizid là một trong những sulfonylurê có hoạt tính mạnh nhất (tính theo khối lượng dược chất). Một liều glipizid 5 mg có khả năng kiểm soát nồng độ glucose huyết tương đương khoảng 500 mg acetohexamid, 250 mg clorpropamid hoặc tolazamid, 2,5 - 5 mg glibenclamid hoặc 0,5 - 1 g