

về việc sử dụng saxagliptin trên người bệnh thâm phân phúc mạc. Nên đánh giá chức năng thận trước và trong quá trình điều trị.

Người bệnh suy gan: Saxagliptin không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh suy gan nhẹ hoặc trung bình. Thận trọng sử dụng thuốc trên người bệnh suy gan mức độ trung bình. Saxagliptin không được khuyến cáo ở người bệnh suy gan nặng.

Người cao tuổi: Không có liều hiệu chỉnh khuyến cáo trên người cao tuổi. Tuy nhiên, cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng vì chức năng thận của người cao tuổi có thể giảm.

Trẻ em dưới 18 tuổi: Không khuyến cáo do chưa đủ bằng chứng, chứng minh hiệu quả và tính an toàn của thuốc.

#### Tương tác thuốc

Saxagliptin chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và CYP3A5. Sử dụng chung với các chất cảm ứng CYP3A4, CYP3A5 ngoài rifampicin (như carbamazepin, dexamethason, phenobarbital và phenytoin) chưa được nghiên cứu, có thể làm giảm nồng độ saxagliptin và tăng nồng độ chất chuyển hóa chính. Cần theo dõi glucose huyết cẩn thận khi sử dụng saxagliptin chung với các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4, CYP3A5.

Sử dụng saxagliptin chung với diltiazem, một ức chế trung bình CYP3A4, CYP3A5 có thể làm tăng  $C_{max}$  và AUC của saxagliptin lên lần lượt 63% và 2,1 lần; tăng  $C_{max}$  và AUC của chất chuyển hóa chính lên lần lượt 44% và 34%.

Sử dụng saxagliptin chung với ketoconazol, một chất ức chế mạnh CYP3A4, CYP3A5 có thể làm tăng  $C_{max}$  và AUC của saxagliptin lên lần lượt 62% và 2,5 lần; tăng  $C_{max}$  và AUC của chất chuyển hóa chính lên lần lượt 95% và 88%.

Tương tự, dùng chung saxagliptin với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, CYP3A5 (ví dụ: atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) cũng làm tăng AUC và  $C_{max}$  của saxagliptin. Khi dùng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP3A5, liều dùng saxagliptin nên giới hạn ở mức 2,5 mg, dùng một lần hàng ngày.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Saxagliptin không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên khoảng QTc hoặc nhịp tim ở liều uống lên đến 400 mg mỗi ngày trong 2 tuần (cao hơn liều khuyến cáo 80 lần).

**Xử trí:** Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ thích hợp dựa vào tình trạng lâm sàng của người bệnh. Saxagliptin và chất chuyển hóa chính của nó có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu (loại bỏ 23% liều trong vòng 4 giờ).

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## SECNIDAZOL

**Tên chung quốc tế:** Secnidazole.

**Mã ATC:** P01AB07.

**Loại thuốc:** Thuốc chống amip và các nguyên sinh động vật khác.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén bao phim: 500 mg.

Thuốc cốm: 2 g.

**Dược lực học**

Secnidazol là một dẫn xuất của 5-nitroimidazol. Có hoạt tính diệt ký sinh trùng: *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* và hoạt tính diệt vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*... Thuốc đi vào các vi sinh vật do khuếch tán và bị khử trong tế bào, cuối cùng gây tổn hại cho DNA, dẫn đến ngăn cản

tổng hợp protein và gây chết tế bào ở các vi sinh vật nhạy cảm.

#### Dược động học

Sau khi uống một liều duy nhất 2 g secnidazol (dưới dạng viên nén 500 mg), nồng độ trong huyết thanh tối đa đạt ở 3 giờ. Nửa đời huyết tương khoảng 25 giờ. Bài xuất chủ yếu qua nước tiểu (khoảng 50% liều uống) trong khoảng 120 giờ. Secnidazol đi qua nhau thai và vào sữa mẹ.

#### Chỉ định

Bệnh amip ở ruột và ở gan.

Bệnh do *Giardia*.

Viêm âm đạo và niệu đạo do *Trichomonas vaginalis*.

Viêm âm đạo không đặc trưng (nhiễm khuẩn âm đạo).

#### Chống chỉ định

Quá mẫn cảm đối với các dẫn xuất của imidazol.

#### Thận trọng

Tránh uống rượu trong thời gian điều trị với secnidazol.

Tránh dùng secnidazol ở người có tiền sử rối loạn tạo máu.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Các trường hợp chóng mặt đã được báo cáo sau khi sử dụng các dẫn xuất của imidazol nhưng hiếm gặp.

Không dùng cho người có tiền sử rối loạn thể tạng máu.

#### Thời kỳ mang thai

Hiện nay trên lâm sàng, chưa có những nghiên cứu đầy đủ đối với phụ nữ mang thai dùng secnidazol nên không đánh giá được độc tính của secnidazol đối với thai. Do đó để thận trọng, không nên sử dụng secnidazol ở phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Secnidazol và các dẫn xuất khác của imidazol đã vào trong sữa mẹ và đã có các trường hợp bệnh nấm *Candida* miệng - hậu môn và tiêu chảy được báo cáo ở trẻ em bú sữa người mẹ được điều trị với các dẫn xuất khác của imidazol. Do đó, nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR đã quan sát thấy đối với các dẫn xuất của imidazol bao gồm:

*Thường gặp*

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa với buồn nôn, đau vùng thượng vị, thay đổi vị giác (miệng có vị kim loại), viêm lưỡi, viêm miệng.

Da: mẩn ngứa.

Huyết học: giảm bạch cầu mức độ vừa, hồi phục khi ngừng thuốc.

*Hiếm gặp*

TKTW: chóng mặt, hiện tượng mắt phối hợp, mất điều hòa, dị cảm, viêm nhiều dây thần kinh cảm giác - vận động.

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị.

Phản ứng quá mẫn cảm: sốt, ban đỏ, mẩn ngứa, phù mạch.

#### Liều lượng và cách dùng

*Viêm niệu đạo và viêm âm đạo do Trichomonas vaginalis và nhiễm khuẩn âm đạo:*

Người lớn: 2 g, uống một liều duy nhất vào đầu bữa ăn. Điều trị đồng thời người có quan hệ tình dục với cùng liều như trên.

*Bệnh lý amip đường ruột:*

Bệnh lý amip cấp tính có triệu chứng (dạng *histolytica*):

Người lớn: 2 g, uống một liều duy nhất vào đầu bữa ăn.

Trẻ em: 30 mg/kg/ngày uống làm 1 lần, chỉ dùng trong 1 ngày.

Bệnh lý amip không triệu chứng (các dạng *minuta* và bào nang):

Uống cùng liều hàng ngày như trên trong 3 ngày.

*Bệnh amip gan:*

Người lớn: 1,5 g/ngày, uống làm 1 lần hoặc chia uống làm nhiều

lần vào đầu các bữa ăn, trong 5 ngày.

Trẻ em: 30 mg/kg/ngày, uống làm 1 lần hoặc chia uống làm nhiều lần vào đầu các bữa ăn, trong 5 ngày.

Trong giai đoạn mưng mủ của bệnh amip gan, cần thực hiện việc điều trị với secnidazol kết hợp với dẫn lưu mủ.

**Bệnh do Giardia:**

Trẻ em: 30 mg/kg/ngày, uống làm 1 lần duy nhất, chỉ dùng trong 1 ngày.

**Tương tác thuốc**

*Không nên phối hợp với:*

Disulfiram: gây cơn hoang tưởng, lú lẫn.

Rượu: gây phản ứng nóng, đỏ bừng, nôn, tim đập nhanh.

*Cần thận trọng khi phối hợp:*

Với thuốc chống đông máu dạng uống do gây tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống và tăng nguy cơ xuất huyết do giảm sự dị hóa ở gan.

Cần kiểm tra thường xuyên prothrombin và theo dõi INR. Điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông máu uống trong thời gian điều trị với secnidazol và trong 8 ngày sau khi ngừng secnidazol.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

**SELEGILIN**

**Tên chung quốc tế:** Selegiline.

**Mã ATC:** N04BD01.

**Loại thuốc:** Thuốc điều trị Parkinson; thuốc ức chế MAO-B; thuốc chống trầm cảm.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dạng selegilin hydroclorid: Viên nang: 5 mg; viên nén: 5 mg, 10 mg; viên nén phân tán trong miệng: 1,25 mg.

Dạng selegilin: Thuốc dán 24 giờ: 20 mg/20 cm<sup>2</sup>; 30 mg/30 cm<sup>2</sup>; 40 mg/40 cm<sup>2</sup>.

**Dược lực học**

Monoamin oxidase (MAO), là một enzym ty thể, xúc tác phản ứng khử amin oxy hóa của rất nhiều amin bao gồm cả các chất trung gian thần kinh. Các enzym MAO phân bố rộng rãi trong toàn cơ thể, nồng độ cao nhất ở gan, thận, dạ dày, ruột non và não. Có 2 loại MAO, MAO-A và MAO-B. Ở người, MAO-B có mặt chủ yếu ở não, MAO-A chủ yếu ở ruột non. Cơ chất của MAO-A gồm serotonin, tyramin, epinephrin, norepinephrin và dopamin. Cơ chất của MAO-B là phenylethylamin, tyramin, epinephrin, norepinephrin và dopamin. Ức chế các enzym MAO làm tăng nồng độ các amin này.

Tiến triển của hội chứng Parkinson liên quan đến suy giảm dopamin ở liềm đen, thể vân. Selegilin ức chế MAO-B, do vậy ức chế thoái giáng dopamin ở não, tăng hoạt tính dopaminergic trong vùng liềm đen. Khi sử dụng với liều khuyến cáo, selegilin ức chế chọn lọc, đặc hiệu và không hồi phục MAO-B ở não, ít có ảnh hưởng đến MAO-A trên đường tiêu hóa và gan. Tuy nhiên tính chọn lọc này không hoàn toàn, thuốc vẫn ức chế MAO-A ở liều cao.

Thuốc còn tăng hoạt tính dopaminergic theo cơ chế ức chế tái thu hồi dopamin ở khe synap, ngăn cản hoặc làm chậm quá trình gây chết tế bào thần kinh theo cơ chế bảo vệ các neuron ở vùng liềm đen khỏi những tổn thương do các gốc tự do, tạo bởi MAO-B. Selegilin cũng ức chế quá trình oxy hóa chuyển MPTP thành MPP<sup>+</sup>, chất gây phá hủy các neuron ở vùng liềm đen, gây các tiến triển tương tự hội chứng Parkinson vô căn ở người và động vật.

Selegilin được dùng để điều trị triệu chứng bệnh Parkinson, mặc dù hiệu quả không cao. Thuốc giúp giảm liều levodopa cần để duy trì nồng độ dopamin tối ưu trong não của người bệnh Parkinson.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Selegilin hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương 0,9 - 2,7 nanogam/ml sau khi uống 0,5 - 0,9 giờ vào lúc đói. Do chuyển hóa bước 1 nhiều ở gan và thành ruột, sinh khả dụng của viên nén dạng uống khoảng 10%. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của thuốc dùng theo đường uống 3 - 5 lần nhưng không ảnh hưởng đến dược động học của chuyển hóa bước một.

Viên nén phân tán trong miệng hấp thu nhanh hơn viên nén dạng uống, chủ yếu qua niêm mạc má. Nồng độ đỉnh trong huyết tương 3,34 - 4,47 nanogam/ml đạt được trong vòng 10 - 15 phút sau khi đặt ở góc má liều đơn 1,25 mg. Thuốc trải qua quá trình hấp thu trước khi đến dạ dày, tránh được chuyển hóa bước 1 nên nồng độ selegilin trong máu cao hơn so với dạng viên nén uống. Thức ăn làm giảm 60% AUC và C<sub>max</sub> của thuốc so với khi dùng vào lúc đói. Thuốc cũng hấp thu tốt qua da. Khi dán qua da thuốc không bị chuyển hóa bước 1, do vậy nồng độ thuốc trong máu cao hơn so với dùng đường uống, sinh khả dụng miếng dán qua da là 25 - 30% trong 24 giờ.

**Phân bố:** Thuốc liên kết với protein huyết tương 85 - 90%. V<sub>d</sub> của thuốc khoảng 300 lít. Selegilin phân bố rộng khắp cơ thể và qua được hàng rào máu - não.

**Chuyển hóa:** Thuốc chuyển hóa nhanh ở gan chủ yếu qua CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9 và một phần qua CYP2A6 thành các chất chuyển hóa có hoạt tính (l-desmethylselegilin, l-methamphetamin, l-amphetamin) và các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính.

**Thải trừ:** Selegilin bài tiết 10% qua thận và 2% qua phân. Nửa đời thải trừ của l-desmethylselegilin là 2 giờ, của l-amphetamin là 17,7 giờ và của l-methamphetamin là 20,5 giờ.

**Chỉ định**

Phối hợp trong điều trị bệnh Parkinson ở người bệnh đang điều trị với levodopa/carbidopa nhưng giảm đáp ứng với liệu pháp này (dùng viên nén, viên nang và viên nén phân tán trong miệng).

Rối loạn trầm cảm nặng (dùng dạng miếng dán).

**Chống chỉ định**

Người bệnh mắc cảm với selegilin.

Phối hợp đồng thời với các thuốc chủ vận serotonin (như sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan và rizatriptan); pethidin và các opiat khác (dextromethorphan, methadon, propoxyphen, tramadol); các thuốc IMAO, chống trầm cảm 3 vòng, carbamazepin, các thuốc ức chế thu hồi cả serotonin và noradrenalin, các thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin; các thuốc cường giao cảm, có St. John và cyclobenzaprin hoặc sử dụng các thuốc trên trong vòng 14 ngày sau khi ngừng selegilin.

Người bệnh có loét dạ dày - tá tràng tiến triển; rối loạn ngoại tháp không do thiếu hụt dopamin.

Phối hợp với levodopa trên người bệnh tim mạch nặng, tăng huyết áp, cường giáp, loạn nhịp tim, u tủy thượng thận, glôcôm góc đóng, u tuyến tiền liệt, đau thắt ngực nặng, rối loạn tâm thần, sa sút trí tuệ nặng và nhiễm độc giáp.

Thuốc dán selegilin có thêm chống chỉ định cho trẻ < 12 tuổi.

**Thận trọng**

Không nên dùng selegilin vượt quá liều khuyến cáo (> 10 mg với viên nén, nang hoặc > 2,5 mg/ngày với viên phân tán trong miệng) do nguy cơ ADR nghiêm trọng như cơn tăng huyết áp có thể xảy ra mặc dù hiếm gặp, đặc biệt khi ăn thức ăn giàu tyramin hoặc phối hợp với thuốc cường giao cảm. Người bệnh cần được cảnh báo về nguy cơ này và đến khám nếu xuất hiện dấu hiệu hoặc triệu chứng của tăng huyết áp như nhức đầu, cứng hoặc đau cổ, đánh trống