

Người lớn: 6,0 - 9,0 triệu đvqt/ngày, chia 2 - 3 lần. Liều có thể lên tới 15,0 triệu đvqt/ngày, chia làm nhiều lần, đối với nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ em: 150 000 đvqt/kg thể trọng/24 giờ, chia làm 3 lần.

**Dự phòng viêm màng não do não mô cầu:**

Người lớn: 3,0 triệu đvqt/12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em (viên 1,5 triệu đvqt): 75 000 đvqt/kg/12 giờ trong 5 ngày.

**Dự phòng nhiễm Toxoplasma bẩm sinh trong thời kỳ mang thai:**

Nếu nhiễm *Toxoplasma* trong khi mang thai, sự lây nhiễm qua nhau thai có thể dẫn tới bệnh nguy hiểm cho bào thai. Phải hỏi ý kiến chuyên gia về cách xử trí. Spiramycin có thể làm giảm nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con. Khi có bằng chứng nhiễm ở nhau thai hoặc bào thai, dùng pyrimethamin với sulfadiazin và acid folinic ở giai đoạn sau ba tháng đầu của thai kỳ.

Trẻ sơ sinh không có dấu hiệu nhiễm khuẩn nhưng sinh ra từ người mẹ đã nhiễm *Toxoplasma* thì spiramycin được cho trẻ dùng trong khi chờ kết quả xét nghiệm. Nếu trẻ được xác định là nhiễm *Toxoplasma* thì cho dùng pyrimethamin và sulfadiazin trong 12 tháng kết hợp với acid folinic.

**Dùng đường tĩnh mạch (Dạng thuốc dùng cho người lớn):**

Liều thông thường khuyến dùng để truyền tĩnh mạch chậm là 1,5 triệu đvqt, cứ 8 giờ một lần. Nếu nhiễm khuẩn nặng liều có thể tăng lên gấp đôi. Nên chuyển từ truyền tĩnh mạch sang đường uống ngay khi tình trạng lâm sàng cho phép.

Nên pha thuốc trong lọ (1,5 triệu đvqt) với 4 ml nước tiệt vô khuẩn. Lắc kỹ cho đến tan. Pha loãng dung dịch này với dung dịch glucose 5% để có thể tích tối thiểu là 100 ml. Truyền chậm trong 1 giờ.

#### Tương tác thuốc

Dùng spiramycin đồng thời với thuốc uống ngừa thai sẽ làm mất tác dụng phòng ngừa thụ thai.

Spiramycin làm giảm nồng độ của levodopa trong máu nếu dùng đồng thời.

Spiramycin ít hoặc không ảnh hưởng đến hệ enzym Cytochrom P450 ở gan; vì vậy so với erythromycin, spiramycin ít có tương tác hơn với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ enzym này.

#### Tương kỵ

Không trộn spiramycin với các thuốc khác trong cùng lọ.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Chưa biết liều spiramycin gây độc. Khi dùng liều cao, có thể gây rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Có thể gặp khoảng QT kéo dài, hết dần khi ngừng điều trị (đã gặp ở trẻ sơ sinh dùng liều cao hoặc ở người lớn tiêm tĩnh mạch có nguy cơ kéo dài khoảng QT).

**Xử trí:** Trong trường hợp quá liều, nên làm điện tâm đồ để đo khoảng QT, nhất là khi có kèm theo các nguy cơ khác (giảm kali huyết, khoảng QT<sub>c</sub> kéo dài bẩm sinh, kết hợp dùng các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh). Không có thuốc giải độc. Điều trị triệu chứng.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## SPIRONOLACTON

**Tên chung quốc tế:** Spironolactone.

**Mã ATC:** C03DA01.

**Loại thuốc:** Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

#### Dược lực học

Spironolacton là một steroid có cấu trúc giống aldosteron

(hormon tuyến thượng thận). Thuốc là chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid không chọn lọc (aldosteron) và cũng là một chất đối kháng thụ thể androgen và progesteron. Spironolacton có tác dụng giữ magesi và kali, thải natri, lợi tiểu và hạ huyết áp do ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa, cơ tim và hệ mạch.

**Tác dụng tại thận:** Spironolacton ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa, do đó làm tăng bài tiết natri clorid và nước, làm giảm bài tiết các ion kali, phosphat, magesi, amoni (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) và H<sup>+</sup>. Spironolacton là thuốc lợi tiểu giữ kali, chỉ có tác dụng lợi tiểu khi có aldosteron, tác dụng lợi tiểu mạnh nhất ở người bệnh có tăng aldosteron. Đa số natri được tái hấp thu ở ống lượn gần, do đó spironolacton ít có tác dụng khi dùng đơn độc và cần phối hợp với một thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai. Sự tăng bài tiết magesi và kali của các thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai (furosemid) sẽ bị giảm khi dùng đồng thời với spironolacton. **Tác dụng trên tim mạch:** Spironolacton làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp chưa biết chính xác nhưng có thể thuốc đối kháng tác dụng của aldosteron trên cơ trơn các tiểu động mạch hoặc làm thay đổi chênh áp natri trong và ngoài tế bào. Spironolacton được chứng minh giảm tỷ lệ tử vong và nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim phân số tổng máu giảm trong các thử nghiệm lâm sàng. Liều dùng cần tăng đến liều đích đạt được trong thử nghiệm lâm sàng.

**Tác dụng kháng androgen:** Spironolacton có tác dụng kháng androgen ở cả nam và nữ theo cơ chế phức tạp và liên quan tới nhiều tác dụng của thuốc. Spironolacton làm giảm sinh tổng hợp testosterone bằng cách ức chế hoạt tính của steroid 17 $\alpha$ -mono oxydase (17 $\alpha$ -hydroxylase), ức chế cạnh tranh với dihydrotestosteron gắn vào protein thụ thể bào chất, như vậy làm giảm tác dụng androgen ở các mô đích. Thuốc cũng gây tăng nồng độ estradiol huyết tương nên góp phần vào tác dụng kháng androgen của thuốc.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Spironolacton được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thời gian thuốc đạt C<sub>max</sub> sau khi uống là 2,6 giờ. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

**Phân bố:** Trên 90% spironolacton và các chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết với protein huyết tương. Spironolacton và chất chuyển hóa có thể qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ.

**Chuyển hóa:** Spironolacton chuyển hóa mạnh và nhanh thành các chất chuyển hóa bao gồm canrenon và 7 $\alpha$ -thiomethylspironolacton. Các chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý kém hơn nhiều so với spironolacton.

**Thải trừ:** Spironolacton và các chất chuyển hóa đào thải chủ yếu qua nước tiểu, một phần qua mật và thải theo phân. Nửa đời thải trừ của spironolacton là 1,4 giờ. Nửa đời thải trừ của các chất chuyển hóa 7 $\alpha$ -thiomethyl spironolacton và canrenon lần lượt là 13,8 giờ và 16,5 giờ.

#### Chỉ định

Điều trị phù do xơ gan, hội chứng thận hư.

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát (đơn trị hoặc phối hợp với thuốc điều trị tăng huyết áp khác).

Điều trị suy tim mạn tính.

Chẩn đoán và điều trị cường aldosteron tiên phát.

#### Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với spironolacton.

Suy thận cấp, suy thận nặng, vô niệu.

Tăng kali huyết.

Bệnh Addison.

Phối hợp với các thuốc lợi tiểu giữ kali.

**Thận trọng**

**Tăng kali huyết:** Thuốc gây tăng kali huyết. Nguy cơ này tăng khi sử dụng spironolacton với thực phẩm chứa kali hoặc thuốc làm tăng kali huyết hay trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Theo dõi kali huyết 1 tuần sau khi bắt đầu hoặc tăng liều spironolacton và theo dõi định kỳ để đánh giá kali huyết. Giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân tăng kali huyết.

**Suy giảm chức năng thận:** Bài niệu quá mức có thể gây ra triệu chứng mất nước, chức năng thận xấu đi. Thận trọng khi sử dụng spironolacton ở bệnh nhân đang dùng thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận như thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, NSAID, aminoglycosid, cisplatin...

**Rối loạn điện giải:** Thuốc có thể gây hạ natri huyết, hạ calci huyết, giảm clor huyết và tăng đường huyết. Tăng acid uric huyết không triệu chứng có thể xảy ra. Theo dõi điện giải đồ, acid uric và glucose huyết định kỳ khi bệnh nhân dùng spironolacton.

**Chứng vú to ở nam giới:** Nguy cơ phụ thuộc vào liều dùng. Thời gian xuất hiện có thể từ 1 - 2 tháng cho đến hơn 1 năm. Tác dụng này có thể bị đảo ngược khi ngừng sử dụng thuốc.

**Thời kỳ mang thai**

Spironolacton và các chất chuyển hóa có thể qua hàng rào nhau thai. Trên chuột, spironolacton có liên quan đến nguy cơ nữ hóa bào thai nam trong quá trình phát triển phôi.

Hiện nay chưa có dữ liệu về tính an toàn của spironolacton trên phụ nữ mang thai, tuy nhiên không loại trừ nguy cơ này. Chỉ sử dụng spironolacton cho phụ nữ mang thai khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

**Thời kỳ cho con bú**

Chất chuyển hóa của spironolacton được ghi nhận trong sữa mẹ ở nồng độ rất nhỏ. Chỉ sử dụng spironolacton trong thời kỳ cho con bú khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)***Thường gặp*

Toàn thân: mệt mỏi, nhức đầu, ngủ gà, lú lẫn.

Da: ngứa, phát ban.

Nội tiết: tăng prolactin, vú to đàn ông, chảy sữa nhiều, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, chảy máu sau mãn kinh, liệt dương, rụng lông.

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, chán ăn, đau quặn bụng.

Thận: tăng kali huyết, tổn thương thận cấp.

Thần kinh: co thắt cơ.

Toàn thân: ngất.

*Ít gặp*

Da: mày đay, hội chứng Stevens-Johnson.

Chuyển hóa: tăng kali huyết, giảm natri huyết, tăng acid uric huyết.

Thần kinh: chuột rút/co thắt cơ, dị cảm, mất điều hòa vận động.

Sinh dục tiết niệu: tăng creatinin huyết thanh, tăng nitơ urê huyết (BUN), đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận từ trước.

Gan: chức năng gan bất thường

*Hiếm gặp*

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

**Tăng kali huyết có thay đổi điện tâm đồ:** Tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat, calci clorid và/hoặc uống hay truyền glucose với một chế phẩm insulin tác dụng nhanh để giảm nồng độ kali huyết; cho uống nhựa trao đổi ion (natri polystyren sulfonat) để thu giữ các ion kali, làm giảm nồng độ kali huyết. Bệnh nhân bị tăng kali huyết liên tục, có thể cần thẩm tách.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Nên uống thuốc với thức ăn. Tránh dùng các chế phẩm chứa nhiều kali (như muối thay thế, thực phẩm ít muối, chuối, các

loại hạt).

**Liều lượng***Người lớn:*

*Điều trị phù do xơ gan, hội chứng thận hư*

**Xơ gan cổ trướng:** Khởi đầu liều 100 - 200 mg/ngày, sau đó tăng liều tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Liều tối đa là 400 mg/ngày.

**Hội chứng thận hư:** Liều thường dùng 100 - 200 mg/ngày.

*Điều trị suy tim mạn tính*

Liều khởi đầu: 12 - 25 mg/ngày. Liều có thể tăng gấp đôi sau mỗi 4 tuần đến liều 50 mg/ngày ở những bệnh nhân không có tăng kali huyết (nồng độ kali huyết 5,0 mEq/lít). Khi xảy ra tăng kali huyết, cần giảm nửa liều spironolacton hoặc ngừng thuốc.

*Điều trị tăng huyết áp nguyên phát (đơn trị hoặc phối hợp với thuốc điều trị tăng huyết áp khác)*

Liều khởi đầu: 25 mg/ngày. Tăng dần liều theo đáp ứng mỗi 2 - 4 tuần. Liều tối đa: 100 mg/ngày, chia 2 lần/ngày.

*Chẩn đoán và điều trị cường aldosteron tiên phát*

**Chẩn đoán cường aldosteron:** Spironolacton được sử dụng để chẩn đoán cường aldosteron trong khi bệnh nhân có chế độ ăn bình thường.

**Thử nghiệm ngắn:** 400 mg spironolacton/ngày, dùng trong 4 ngày.

Nếu nồng độ kali huyết tăng trong thời gian dùng spironolacton nhưng giảm khi ngừng thuốc, có thể coi là cường aldosteron tiên phát.

**Thử nghiệm dài:** 400 mg spironolacton/ngày, dùng trong 3 - 4 tuần.

Nếu tình trạng hạ kali huyết và tăng huyết áp được cải thiện, có thể coi là cường aldosteron tiên phát.

**Điều trị cường aldosteron ở bệnh nhân phẫu thuật:** 100 - 400 mg/ngày, chia 2 - 4 lần, điều trị ngắn ngày trước khi phẫu thuật.

**Điều trị cường aldosteron ở bệnh nhân không phẫu thuật:** Liều duy trì 100 - 400 mg/ngày. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả nếu điều trị duy trì trong thời gian dài.

*Trẻ em:*

Dữ liệu khi sử dụng spironolacton trên trẻ em chưa đầy đủ. Chỉ sử dụng spironolacton khi có giám sát của bác sĩ chuyên khoa nhi.

Liều khởi đầu spironolacton có thể từ 1 - 3 mg/kg/ngày, sau đó hiệu chỉnh liều theo đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân.

*Người cao tuổi:*

Khởi đầu với liều rất thấp sau đó tăng dần liều để đạt hiệu quả tối đa.

**Tương tác thuốc**

Sử dụng đồng thời spironolacton với thực phẩm chứa kali hoặc thuốc làm tăng kali huyết (thuốc chứa kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế men chuyển, chẹn thụ thể angiotensin II, heparin trọng lượng phân tử thấp, trimethoprim) có thể làm tăng kali huyết nghiêm trọng.

Dùng đồng thời spironolacton với các thuốc NSAID hoặc ciclosporin làm gia tăng độc tính trên thận, giảm tác dụng lợi tiểu. Sử dụng đồng thời lithi và spironolacton có thể dẫn đến ngộ độc lithi do spironolacton làm giảm thanh thải của lithi.

Spironolacton làm giảm đáp ứng mạch máu với noradrenalin. Thận trọng khi gây mê ở bệnh nhân đang dùng spironolacton.

Dùng đồng thời spironolacton với aminoglycosid, cisplatin có thể làm xấu chức năng thận.

Dùng đồng thời spironolacton với corticoid có thể làm tăng nguy cơ rối loạn điện giải, đặc biệt là kali huyết.

Khi dùng đồng thời với spironolacton, nửa đời thải trừ của digoxin và các glycosid tim có thể tăng, dẫn đến tăng nồng độ và tăng độc tính của glycosid tim. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân và hiệu chỉnh liều phù hợp.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Triệu chứng quá liều có thể biểu hiện như buồn ngủ, lú lẫn, buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc tiêu chảy. Các triệu chứng của tăng kali huyết có thể xuất hiện nhưng không liên quan đến quá liều như loạn cảm, suy nhược, tê liệt hoặc co cứng cơ và có thể khó phân biệt trên lâm sàng với hạ kali huyết.

**Xử trí:** Không có điều trị đặc hiệu quá liều spironolacton. Có thể gây nôn, dùng than hoạt, rửa dạ dày. Duy trì cân bằng điện giải và chức năng thận.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu tăng kali huyết có thay đổi điện tâm đồ: Tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat, calci clorid và/hoặc uống hay truyền glucose với một chế phẩm insulin tác dụng nhanh để giảm nồng độ kali huyết; cho uống nhựa trao đổi ion (natri polystyren sulfonat...) để thu giữ các ion kali, làm giảm nồng độ kali huyết. Bệnh nhân bị tăng kali huyết liên tục, có thể cần thẩm tách.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**STREPTOKINASE**

**Tên chung quốc tế:** Streptokinase.

**Mã ATC:** B01AD01.

**Loại thuốc:** Thuốc tiêu huyết khối.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc tiêm truyền: lọ 50 ml, chứa 1 500 000 đvqt streptokinase dưới dạng bột đông khô.

Lọ 6,5 ml chứa lượng streptokinase với các hàm lượng như sau: 250 000 đvqt/lọ; 750 000 đvqt/lọ; 1 500 000 đvqt/lọ.

Trong mỗi lọ 50 ml hoặc lọ 6,5 ml còn chứa thêm 25 mg polypeptid gelatin liên kết chéo, 25 mg natri-L-glutamat, natri hydroxyd để chỉnh pH và 100 mg albumin (của người) làm chất ổn định.

Thuốc có dạng bột đông khô màu trắng chứa streptokinase được tinh chế từ dịch lọc môi trường nuôi cấy một số chủng liên cầu tan huyết beta nhóm C theo phân loại Lancefield.

**Hàm lượng:** Tác dụng của streptokinase được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (đvqt) và các chế phẩm được kiểm nghiệm theo Tiêu chuẩn Quốc tế 3 (2001). Đơn vị Christensen là lượng streptokinase có tác dụng làm tan hoàn toàn cục huyết khối chuẩn trong 10 phút và tương đương với một đơn vị quốc tế.

**Được lực học**

Streptokinase tác động theo cơ chế enzym - cơ chất lên cả plasminogen liên kết và không liên kết với fibrin trong tuần hoàn để tạo thành một phức hợp hoạt hóa. Phức hợp này biến đổi plasminogen còn dư thành plasmin là một enzym thủy phân protein, có tác dụng tiêu fibrin và có thể làm tan các cục máu đông trong lòng mạch thông qua giáng hóa fibrin, fibrinogen và các protein gây đông máu trong huyết tương. Quá trình này xảy ra đồng thời ở cả bên trong và trên bề mặt của cục máu đông, những vị trí có plasminogen.

**Được động học**

Thuốc được sử dụng theo đường tiêm truyền, không có quá trình hấp thu. Không có đầy đủ thông tin về chuyển hóa của thuốc. Thuốc sau đó được thải trừ chủ yếu qua thận. Kết quả nghiên cứu, dùng streptokinase ghi dấu phóng xạ  $I^{131}$ , đã chứng minh nồng độ trong huyết tương của thuốc giảm theo hai pha với nửa đời của pha nhanh là 18 phút (do tác dụng của kháng thể kháng streptokinase) và nửa đời của pha chậm là 83 phút (khi không có kháng thể kháng streptokinase). Tác dụng chống đông kéo dài trong vòng 12 - 24 giờ sau khi sử dụng. Vì nồng độ có tác dụng trong máu và tốc độ biến mất của thuốc phụ thuộc vào nồng độ cơ chất và kháng thể,

cho nên chúng chỉ là những chỉ số tương đối về tác dụng của thuốc. Streptokinase không qua nhau thai nhưng kháng thể kháng thuốc thì có thể qua.

**Chỉ định**

Nhồi máu cơ tim cấp.

Huyết khối tĩnh mạch sâu.

Thuyên tắc phổi.

Huyết khối tắc động mạch cấp.

Huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch võng mạc trung tâm.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Bệnh phổi có tạo ổ.

Viêm tụy cấp.

Phình mạch máu não.

Bóc tách động mạch chủ.

Viêm màng trong/ngoài tim.

Xuất huyết do rối loạn đông máu.

Hôn mê.

Xuất huyết âm đạo nặng.

Tiền sử bệnh lý mạch máu não (đặc biệt ở các bệnh nhân mới có tai biến và có các tổn thương lâu dài).

Mới xuất huyết.

Mới phẫu thuật (bao gồm cả nhổ răng).

Giãn tĩnh mạch thực quản.

Có triệu chứng của loét tiêu hóa.

Mới gặp chấn thương nặng.

Tăng huyết áp nặng.

**Thận trọng**

Các tình trạng mà việc tiêu huyết khối có thể làm tăng các biến chứng tắc mạch như làm phì đại tâm nhĩ trái kèm theo rung nhĩ động mạch.

Người cao tuổi.

Áp lực lồng ngực từ bên ngoài.

Tăng huyết áp.

Nguy cơ chảy máu (bao gồm các thủ thuật có xâm lấn).

**Thời kỳ mang thai**

Các thuốc tiêu huyết khối có thể dẫn tới bong rau sớm trong vòng 18 tuần đầu của thai kỳ. Ngoài ra có nguy cơ gây chảy máu ở phụ nữ trong và sau khi mang thai, nguy cơ xuất huyết ở thai nhi.

Do đó, chỉ nên dùng thuốc này ở phụ nữ mang thai khi thật sự cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không và thuốc có gây hại cho trẻ sơ sinh hay không. Không nên dùng thuốc trong khi cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)****Thường gặp**

Loạn nhịp, suy nhược, tiêu chảy, đau thượng vị, đau đầu, đau, khó chịu.

**Ít gặp**

Ngưng thở, vỡ lách.

**Hiếm gặp**

Viêm khớp, viêm mắt, quá mẫn, viêm thận, rối loạn thần kinh, phù phổi không do ung thư, sốc, viêm mạch.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Điều trị dị ứng bằng các thuốc kháng histamin và corticoid; đôi khi các thuốc này được dùng kèm với streptokinase để làm giảm nguy cơ của những phản ứng dị ứng. Khi có hiện tượng sốc phản vệ có thể dùng adrenalin.