

Kết luận: Việc xác định một biến cố bất lợi xảy ra trên lâm sàng có thực sự liên quan đến thuốc hay không thường không dễ dàng, đặc biệt khi cần tìm chính xác căn nguyên do thuốc nào gây ra trong số nhiều loại thuốc cùng được sử dụng. Cách tiếp cận phù hợp nhất trong các trường hợp này là cần tạm ngừng toàn bộ các thuốc nghi ngờ và thử lại từng thuốc cho đến khi tìm được thuốc gây phản ứng. Hướng xử trí này chỉ có thể được thực hiện đối với các phản ứng không nghiêm trọng, hoặc nếu thuốc đó là lựa chọn cần thiết và không thể thay thế. Tất cả các trường hợp dị ứng do thuốc cần phải được ghi nhận lại và cần hướng dẫn bệnh nhân về những nguy cơ có thể gặp phải liên quan đến việc tái sử dụng thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2020.

DI ỨNG THUỐC

Vài nét đại cương

Định nghĩa: Dị ứng thuốc là phản ứng quá mức, bất thường, có hại cho người bệnh khi dùng hoặc tiếp xúc với thuốc (sự kết hợp dị nguyên với kháng thể dị ứng hoặc lympho bào mẫn cảm) do đã có giai đoạn gây mẫn cảm trước đó. Dị ứng thuốc không phụ thuộc vào liều lượng, có tính mẫn cảm chéo, với một số triệu chứng và hội chứng lâm sàng đặc trưng, thường có biểu hiện ngoài da và ngứa. Nếu dùng lại thuốc gây dị ứng hoặc những thuốc cùng họ với nó thì phản ứng dị ứng sẽ xảy ra nặng hơn và có thể gây tử vong. Những phản ứng dị ứng thuốc chiếm khoảng 1/6 các phản ứng có hại do thuốc. Các phản ứng dị ứng thuốc gồm những phản ứng dị ứng thật và phản ứng giả dị ứng. Phản ứng giả dị ứng bao gồm những yếu tố kích thích trực tiếp tới đáp ứng miễn dịch tế bào. Vì vậy, nó giống như phản ứng dị ứng, nhưng không xác định được mối liên hệ với hệ miễn dịch.

Mọi loại thuốc đều có thể gây ra những phản ứng dị ứng, theo thống kê thì các thuốc kháng sinh, thuốc chống co giật, NSAID, thuốc chữa gút... gặp nhiều hơn.

Giả dị ứng (dị ứng giả do thuốc) là tình trạng bất thường của cơ thể người bệnh sau dùng thuốc, có biểu hiện lâm sàng giống như dị ứng thuốc. Tuy nhiên, những phản ứng này không có giai đoạn mẫn cảm, không có tính mẫn cảm chéo. Các phản ứng giả dị ứng thường không bị ngứa hoặc có biểu hiện ngoài da. Điều trị như dị ứng thật do thuốc.

Cơ chế dị ứng thuốc

Theo phân loại của Gell và Coombs, dị ứng có 4 cơ chế:

Typ I - trung gian IgE: Kháng thể dị ứng là IgE, phức hợp thuốc - IgE gắn màng tế bào mastocyt làm giải phóng histamin và các hóa chất trung gian khác, gây ra các biểu hiện lâm sàng: Mày đay, phù mạch, co thắt phế quản, khô khè, sẩn ngứa, nôn, tiêu chảy, phản vệ. Ví dụ: Sốt cỏ (hay fever), hen, eczema, nọc côn trùng, dị ứng thức ăn.

Typ II - độc tế bào: Kháng thể dị ứng là IgG hoặc IgM được kết hợp trực tiếp vào thuốc - hapten đã gắn sẵn trên màng tế bào, làm tiêu tế bào máu, gây ra các biểu hiện lâm sàng: Thiếu máu huyết tán, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu. Ví dụ: Yếu tố không tương thích Rh, ban dạng mụn mủ cấp tính (AGEP).

Typ III - phức hợp miễn dịch: Kháng thể dị ứng là IgG hoặc IgM, phức hợp kháng nguyên - kháng thể lắng đọng trong mạch máu, gây phản ứng viêm trong bệnh huyết thanh, sốt, phát ban, đau khớp, sưng hạch, mày đay, viêm mạch, viêm cầu thận. Ví dụ: DRESS, SJS/TEN.

Typ IV - trung gian tế bào: Tương đương với kháng thể dị ứng là các lympho bào mẫn cảm, cơ chế bệnh typ IV chia ra 4 phân nhóm:

Typ IVa (chọn lọc và hoạt hóa bạch cầu đơn nhân); typ IVb (chọn lọc và hoạt hóa bạch cầu ưa acid); typ IVc (chọn lọc và hoạt hóa CD4 + hoặc CD8 + lympho bào T); typ IVd (chọn lọc và hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính). Phản ứng typ IV gây ra các biểu hiện lâm sàng: Dát sần, ban đỏ, tổn thương bong nước, hình ảnh u hạt (bệnh mạn tính). Ví dụ bệnh: Viêm da tiếp xúc, nhiễm độc lá thường xuân/xôi, dị ứng latex.

Phân loại dị ứng thuốc theo lâm sàng

Các phản ứng dị ứng nhanh: Xảy ra trong vòng 1 giờ sau lần dùng thuốc cuối cùng, biểu hiện lâm sàng là mày đay, phù mạch, viêm mũi dị ứng, co thắt phế quản và phản vệ.

Các phản ứng dị ứng muộn: Xảy ra hơn 1 giờ sau lần dùng thuốc cuối cùng. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là ban dạng dát sần, mày đay, phù mạch, hồng ban nhiễm sắc dạng cố định, hồng ban đa dạng, viêm da bong vảy, hội chứng AGEP, DRESS, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng hoại tử tiêu thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell).

Biểu hiện lâm sàng dị ứng thuốc

Bảng 1: Các biểu hiện lâm sàng thường gặp của dị ứng thuốc

Vị trí xuất hiện	Biểu hiện lâm sàng
Toàn thân	Phản vệ, sốt, viêm mạch, sưng hạch, bệnh huyết thanh...
Da	Mày đay, phù mạch, sẩn ngứa, viêm da tiếp xúc, mẫn cảm ánh sáng, ngoại ban dạng sẩn, hồng ban nhiễm sắc cố định, hội chứng Stevens-Johnson, Lyell.
Phổi	Khó thở, viêm phế nang.
Gan	Viêm gan, tổn thương tế bào gan.
Tim	Viêm cơ tim.
Thận	Viêm cầu thận, hội chứng thận hư.
Máu	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu hạt.

Ghi chú: HA: huyết áp, M: mạch, T: thân nhiệt, ↑: tăng, ↓: giảm

Một số hội chứng lâm sàng dị ứng thuốc

Phản vệ

Nhiều loại thuốc có thể gây phản vệ như kháng sinh, huyết thanh, thuốc chống viêm, giảm đau, hạ sốt, một số loại vitamin, thuốc gây tê...

Phản vệ là tai biến dị ứng nghiêm trọng nhất, dễ gây tử vong. Biểu hiện lâm sàng của phản vệ thường đột ngột sau khi dùng thuốc từ vài giây đến 20 - 30 phút, đạt đỉnh cao khoảng 1 giờ, khởi đầu bằng cảm giác lạ thường (bồn chồn, hoảng hốt, sợ chết...). Sau đó là sự xuất hiện đột ngột các triệu chứng ở một hoặc nhiều cơ quan như tim mạch, hô hấp, tiêu hoá, da... với những biểu hiện: Mạch nhanh, nhỏ, khó bắt; huyết áp tụt hoặc không đo được; khó thở, suy hô hấp; mày đay, ngứa toàn thân; đau quặn bụng, đại tiểu tiện không tự chủ và có thể tử vong sau ít phút.

Mày đay

Các loại thuốc đều có thể gây mày đay, hay gặp hơn là kháng sinh, huyết thanh, vắc xin, thuốc chống viêm, giảm đau, hạ sốt...

Mày đay thường là biểu hiện ban đầu và hay gặp của phần lớn các trường hợp dị ứng thuốc. Sau khi dùng thuốc vài phút, chậm có thể hàng ngày, người bệnh có cảm giác nóng bừng, râm ran một vài chỗ trên da như côn trùng đốt, sau đó xuất hiện những sẩn phù màu hồng hoặc đỏ đường kính vài milimét đến vài centimét, ranh giới rõ, mật độ chắc, hình tròn hoặc bầu dục, xuất hiện ở nhiều nơi, có thể chỉ khu trú ở đầu, mặt cổ, tứ chi hoặc toàn thân. Ngứa là cảm giác khó chịu nhất, xuất hiện sớm, thường làm người bệnh

mắt ngủ, càng gãi càng làm sần to nhanh hoặc xuất hiện những sần phù khác. Đôi khi kèm theo có khó thở, đau bụng, đau khớp, chóng mặt, buồn nôn, sốt cao. Mày đay dễ tái phát trong thời gian ngắn, ban vừa mất đi đã xuất hiện trở lại.

Phù mạch dị ứng

Nhiều loại thuốc gây nên phù mạch dị ứng: Kháng sinh, huyết thanh, NSAID, ...

Thuật ngữ phù Quincke hiện nay ít dùng. Phù mạch dị ứng thường xuất hiện nhanh sau khi dùng thuốc vài phút, vài giờ hoặc hàng ngày. Biểu hiện ở da và tổ chức dưới da của người bệnh có từng đám sưng nề, đường kính từ 2 - 10 cm, thường xuất hiện ở những vùng da có tổ chức lỏng lẻo: Môi, cổ, quanh mắt, bụng, bộ phận sinh dục... Nếu phù mạch ở gần mắt, làm mắt híp lại, ở môi làm môi sưng to biến dạng, màu sắc của phù mạch bình thường hoặc hồng nhạt, đôi khi phối hợp với mày đay. Trường hợp phù mạch ở họng, thanh quản, người bệnh có thể nghẹt thở; ở ruột, dạ dày, gây nôn, buồn nôn, đau quặn bụng; ở não, gây đau đầu, lồi mắt, động kinh; ở tử cung gây đau bụng, ra máu âm đạo giống dọa sảy thai ở phụ nữ mang thai...

Bệnh huyết thanh

Bệnh huyết thanh chủ yếu là do tiêm huyết thanh hoặc các protein dị thể: ACTH, insulin, ... Bệnh còn do sulfamid, penicilin (nhất là ampicilin), một số thuốc chống lao (PAS, isoniazid, streptomycin), griseofulvin, phenylbutazon, barbituric và tetracyclin.

Bệnh xuất hiện từ ngày thứ 2 - 14 sau khi dùng thuốc, người bệnh mệt mỏi, mất ngủ, buồn nôn, mày đay, đau khớp, sưng nhiều hạch, sốt cao 38 - 39 °C, gan to. Nếu phát hiện kịp thời, ngừng ngay thuốc, các triệu chứng trên sẽ mất dần.

Viêm da dị ứng tiếp xúc

Viêm da dị ứng tiếp xúc thường do thuốc và hoá chất, chủ yếu là thuốc bôi và mỹ phẩm.

Viêm da dị ứng tiếp xúc thực chất là chàm (eczema), thương tổn cơ bản là mụn nước kèm theo ngứa và tiến triển qua nhiều giai đoạn. Bệnh thường xảy ra ít giờ sau tiếp xúc với thuốc, biểu hiện ngứa dữ dội, nổi ban đỏ, mụn nước, phù nề ở chỗ tiếp xúc.

Ngoại ban dạng sần (MPE)

MPE là loại phản ứng quá mẫn thuốc thường gặp nhất, ảnh hưởng tới 2 - 8% người bệnh nằm viện, đặc biệt là sau khi điều trị bằng các beta-lactam, sulfamethoxazol, quinolon, thuốc lợi tiểu và nhiều thuốc khác. Hầu hết trường hợp bệnh xuất hiện từ 8 - 11 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc, đôi khi xuất hiện từ 1 - 2 ngày sau khi ngừng dùng thuốc. Ở những người bệnh đã có giai đoạn nhạy cảm trước với thuốc, MPE có thể xuất hiện vào ngày đầu tiên dùng thuốc. MPE thường phụ thuộc vào liều thuốc gây dị ứng. Hầu hết các MPE (đặc biệt nguyên nhân gây ra do beta-lactam hoặc gemifloxacin) có biểu hiện lâm sàng khá nhẹ. Ngoại ban có thể lui bệnh với dấu hiệu bong vảy trong vòng 2 - 10 ngày sau khi ngừng thuốc. Các trường hợp MPE ít khi tiến triển thành SJS hoặc TEN.

Hồng ban nút

Bệnh thường do các thuốc penicilin, ampicilin, đặc biệt là sulfamid, bromid,...

Hồng ban nút hay xuất hiện sau 2 - 3 ngày dùng thuốc, biểu hiện lâm sàng: sốt cao, đau môi toàn thân, xuất hiện nhiều nút to nhỏ nổi lên mặt da, nhẵn đỏ, ấn đau, vị trí ở giữa trung bì và hạ bì, tập trung nhiều ở mặt dưới của các chi, đôi khi xuất hiện trên thân mình và ở mặt, lui dần sau một vài tuần, chuyển màu giống ban xuất huyết.

Hồng ban nhiễm sắc cố định

Các thuốc hay gây hồng ban nhiễm sắc cố định: tetracyclin, aspirin, phenylbutazon, barbituric,...

Bệnh xuất hiện vài giờ hoặc vài ngày sau khi dùng thuốc. Người bệnh sốt nhẹ, mệt mỏi, trên da xuất hiện nhiều ban màu sẫm, ở tứ chi, thân mình, môi và sẽ xuất hiện ở chính vị trí đó nếu những lần

sau lại dùng thuốc đó.

Ban dạng mụn mủ cấp tính (AGEP)

Các thuốc có thể gây AGEP là kháng sinh (sulfonamid, terbinafin, quinolon, pristamycin, ampicilin, amoxicilin), hydroxycloquin, diltiazem, ...

AGEP là một bệnh hiếm gặp (khoảng 1/100 000 người bệnh điều trị) nó được đánh giá tương đương với hội chứng SJS và TEN. Nguyên nhân do thuốc gặp ở 90% người bệnh. Dấu hiệu lâm sàng quan trọng của bệnh là xuất hiện nhanh rất nhiều các mụn mủ vô khuẩn rải rác trên da, thường 3 - 5 ngày sau dùng thuốc. Người bệnh thường có sốt, tăng bạch cầu trong máu, đôi khi có tăng bạch cầu ái toan, nhưng không tổn thương niêm mạc.

Dị ứng thuốc toàn thân có tăng bạch cầu ái toan

Thuốc có thể gây ra hội chứng DRESS: sulfonamid, phenobarbital, sulfasalazin, carbamazepin, phenytoin, dapson, alopurinol, diltiazem, oxycam, NSAID, atenolol, gold salts (muối vàng), azathioprin, isoniazid, captopril, ethambutol, doxycyclin,...

Hội chứng DRESS với bộ ba triệu chứng sốt, ban đỏ và tổn thương nội tạng là một biểu hiện nặng của phản ứng dị ứng thuốc có tỷ lệ tử vong cao. Bệnh thường xuất hiện 1 - 8 tuần sau khi tiếp xúc với thuốc với các triệu chứng: mệt mỏi, sốt cao 39 - 40 °C, viêm họng, tổn thương hạch. Khoảng 50% người bệnh có biểu hiện viêm gan, 30% người bệnh tăng eosinophil, 10% viêm thận và 10% viêm phổi, đôi khi có rụng tóc.

Hồng ban đa dạng

Thuốc có thể gây hồng ban đa dạng: sulfamid, antipirin, tetracyclin, phenobarbital...

Hồng ban đa dạng là hội chứng có ban đỏ, sần, mụn nước, bóng nước, thường có ban hình bia bắn, tiến triển cấp tính. Bệnh bắt đầu một vài ngày sau khi dùng thuốc, sốt nhẹ, mệt mỏi, đau khớp, mệt mỏi rã rời, sau 2 - 3 ngày xuất hiện ban sần, có thể có mụn nước và bóng nước nếu là thể hoàn toàn trên da. Thể cấp tính khi người bệnh sốt cao, rét run, đau lưng, đau khớp, phát ban có bóng nước tập trung thành từng đám, sau lan ra toàn thân, niêm mạc, miệng.

Hội chứng Stevens-Johnson (SJS)

Thuốc có thể gây dị ứng: penicilin, streptomycin, tetracyclin, sulfamid chậm, thuốc chống co giật, thuốc an thần, thuốc chống viêm, NSAID...

Đặc trưng của hội chứng này là loét các hốc tự nhiên (số lượng thường > 2 hốc, hay gặp ở mắt và miệng) và có nhiều dạng tổn thương da thường là bóng nước, diện tích da tổn thương < 10% diện tích da cơ thể. Sau khi dùng thuốc vài giờ đến hàng tuần, người bệnh thấy mệt mỏi, ngứa khắp người, có cảm giác nóng ran, sốt cao, nổi ban đỏ, bóng nước trên da, các hốc tự nhiên (mắt, miệng, họng, bộ phận sinh dục) dẫn tới viêm loét, hoại tử niêm mạc, có thể kèm theo tổn thương gan thận, thể nặng có thể gây tử vong.

Hội chứng Lyell - hội chứng hoại tử tiêu thượng bì nhiễm độc (TEN)

Thuốc có thể gây ra hội chứng này như: sulfamid chậm, penicilin, ampicilin, streptomycin, tetracyclin, thuốc chống động kinh...

Hội chứng Lyell là tình trạng nhiễm độc hoại tử da nghiêm trọng nhất đặc trưng bởi dấu hiệu Nikolski dương tính (dễ tuột da), tỷ lệ tử vong cao. Bệnh diễn biến vài giờ đến vài tuần sau khi dùng thuốc, người bệnh cảm thấy mệt mỏi, bàng hoàng, mất ngủ, sốt cao, trên da xuất hiện các mảng đỏ, đôi khi có các chấm xuất huyết, vài ngày sau, có khi sớm hơn, lớp thượng bì tách khỏi da, dễ trợt ra từng mảng. Diện tích da tổn thương > 30% diện tích da cơ thể. Cùng với tổn thương da có thể viêm gan, thận, tình trạng người bệnh thường rất nặng, nhanh dẫn tới tử vong.

Chẩn đoán

Để chẩn đoán dị ứng thuốc cần phải trả lời ba câu hỏi sau: Có phải là một phản ứng dị ứng thuốc? Phản ứng quá mẫn cơ chế nào? Thuốc nào gây dị ứng?

Dựa vào lâm sàng**Đối với phản vệ:**

Chẩn đoán phản vệ khi có 1 trong 3 tình huống sau:

Xuất hiện đột ngột (từ vài phút - vài giờ) các triệu chứng ở da, niêm mạc và có ít nhất 1 trong 2 triệu chứng sau: triệu chứng khó thở, nghẹt thở; tụt huyết áp hoặc các hậu quả của tụt huyết áp.

Hoặc xuất hiện đột ngột (vài phút - vài giờ) 2 trong 4 triệu chứng sau: Các triệu chứng ở da, niêm mạc, hô hấp, tim mạch, tiêu hoá.

Hoặc tụt huyết áp (vài phút - vài giờ) sau khi tiếp xúc với một dị nguyên đã từng bị dị ứng: Trẻ em: giảm ít nhất 30% huyết áp tâm thu hoặc tụt huyết áp tâm thu so với tuổi. Người lớn: huyết áp tâm thu < 90 mmHg hoặc giảm 30% giá trị huyết áp tâm thu.

Đối với các dạng dị ứng thuốc khác:

Phản ứng dị ứng thuốc được nghĩ đến nếu xuất hiện những ban đỏ trên da ở người bệnh đang dùng thuốc hoặc có tiền sử dùng thuốc. Những ban đỏ này nên được chẩn đoán phân biệt với những bệnh lý khác như ban đỏ do virus, các bệnh nhiễm trùng khác, dị ứng với thức ăn và phản ứng thải ghép chống chủ. Triệu chứng ngứa, tăng bạch cầu ưa acid ở trong máu và khi dùng thêm loại thuốc mới thường được nghĩ đến phản ứng dị ứng. Biểu hiện đau ở trên da và phản ứng bong da nặng có thể tiến triển nhanh có thể là dấu hiệu báo trước của DRESS. Một vài người bệnh không có biểu hiện ở trên da nhưng chỉ tổn thương các cơ quan nội tạng như viêm gan hoặc viêm cầu thận kẽ.

Đối với hội chứng Stenvens-Johnson:

Diện tích da tổn thương < 10% diện tích da cơ thể: Hội chứng Stenvens-Johnson (SJS).

Diện tích da tổn thương > 30% diện tích da cơ thể: Hội chứng Lyell (TEN).

Diện tích da tổn thương \geq 10% nhưng \leq 30% diện tích da cơ thể: Hội chứng chồng lấp SJS - TEN.

Dựa vào xét nghiệm

Đối với phản vệ: Nồng độ tryptase nên được định lượng trong vòng từ 2 - 4 giờ ở các phản ứng quá mẫn thuốc nghiêm trọng như phản vệ. Việc định lượng nồng độ tryptase đặc biệt quan trọng nếu nghi ngờ phản vệ trong quá trình gây mê, khi những dấu hiệu của phản vệ là ngừng tim và không có các triệu chứng ở da.

Đối với những phản ứng dị ứng khác: Trong công thức máu có thể thấy bạch cầu lympho kích thích và bạch cầu ưa acid. Những người bệnh có triệu chứng mệt mỏi, kèm theo triệu chứng trên da, hoặc có tiền sử dùng thuốc thường là nguyên nhân của hội chứng DiHS hoặc DRESS hoặc viêm gan hoặc viêm đường mật nên được định lượng các enzym của gan.

Xác định thuốc gây dị ứng**Đối với những phản ứng dị ứng nhanh**

Test kích thích với thuốc gây dị ứng được xem như tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán thuốc gây dị ứng nhanh.

Test lấy da và test trong da đều có thể thực hiện. Test penicilin được sử dụng rộng rãi hơn. Các chất tinh khiết (ví dụ amoxicilin) cũng có thể được áp dụng. Độ nhạy của các xét nghiệm này > 70%.

Định lượng kháng thể IgE đặc hiệu có độ nhạy khá thấp, khoảng 40%, nhưng có giá trị trong chẩn đoán và phân biệt với những phản ứng giả dị ứng.

Xét nghiệm kích thích bạch cầu ái kiềm (BAT) có giá trị chẩn đoán cao. Test sử dụng bộ đếm tế bào theo dòng chảy và kháng thể đơn để phân tích các dòng tế bào khác nhau. Kết quả dương tính khi ít

nhất 2 mẫu kháng nguyên hòa loãng làm tăng > 10% số bạch cầu ái kiềm có biểu lộ CD63 (+).

Đối với những phản ứng dị ứng muộn

Test áp da: Thường dùng trong chẩn đoán nguyên nhân của viêm da tiếp xúc, MPE, DiHS/DRESS và AGEF, độ nhạy khoảng gần 50% và phụ thuộc vào bệnh. Đây là một test đáng tin cậy để chẩn đoán dị ứng abacavir.

Xét nghiệm chuyển dạng tế bào lympho (LTT): Giá trị chẩn đoán cao nhưng thực hiện phức tạp. Độ nhạy của LTT phụ thuộc vào cơ chế sinh bệnh học của phản ứng dị ứng thuốc, thường > 90% đối với DiHS hoặc DRESS, nhưng thấp hơn đối với SJS hoặc TEN. LTT dương tính với những thuốc nhạy cảm theo cơ chế hapten hoặc cơ chế P-I. Định lượng cytokin của tế bào lympho, phản ứng độc tế bào lympho, sinh thiết da trong một số trường hợp phản ứng muộn tỏ ra có hiệu quả.

Điều trị dị ứng thuốc**Phương pháp giảm mẫn cảm nhanh**

Trong một số trường hợp, thuốc gây dị ứng (hoặc giả dị ứng), nhưng không thể thay thế để điều trị bệnh, ví dụ như penicilin để điều trị giang mai trong khi mang thai hoặc thuốc ức chế sự phát triển tế bào trong điều trị ung thư (ví dụ cisplatin). Các hướng dẫn giảm mẫn cảm thuốc thường được dùng cho những phản ứng dị ứng liên quan đến sự mất hạt tế bào và là phương pháp tốt nhất cho dị ứng penicilin và NSAID.

Liều khởi đầu để giảm mẫn cảm nhanh được xác định bằng liều người bệnh dung nạp tốt ở test lấy da (bằng 1/10 000 liều điều trị). Tăng liều gấp đôi sau mỗi 15 phút cho tới khi đạt liều điều trị. Sau khi quá trình giảm mẫn cảm hoàn tất, người bệnh có thể được dùng đủ liều penicilin theo thiết kế ban đầu. Nếu việc điều trị bị gián đoạn > 48 giờ, người bệnh sẽ tăng nguy cơ bị phản vệ và hướng dẫn giảm mẫn cảm đầy đủ cần được nhắc lại.

Trong những trường hợp test da âm tính nhưng người bệnh nghi ngờ bị dị ứng với thuốc, phương pháp giảm mẫn cảm được tiến hành dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sỹ chuyên khoa dị ứng, có thể được sử dụng với liều khởi đầu khoảng 1/100 hoặc 1/20 liều điều trị và tăng liều theo từng bước gấp đôi hoặc gấp ba sau mỗi 30 - 60 phút. Liều đầy đủ có thể đạt được trong một ngày và có thể được tiếp tục trong những ngày tiếp theo.

Điều trị một số hội chứng dị ứng thuốc khác**Điều trị phản vệ:**

Theo thông tư số 51/2017/TT-BYT, ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế về Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.

Nguyên tắc: Khẩn cấp, tại chỗ, dùng ngay adrenalin.

Tóm tắt xử trí phản vệ:

Ngừng ngay tiếp xúc với dị nguyên.

Tiêm bắp ngay adrenalin hoặc truyền adrenalin (theo liều lượng như ở dưới).

Thở oxygen: Người lớn 6 - 10 lít/phút, trẻ em 2 - 4 lít/phút qua mặt nạ thở. Đánh giá tình trạng hô hấp, tuần hoàn, ý thức, các biểu hiện ở da và niêm mạc người bệnh.

Ép tim ngoài lồng ngực và bóp bóng, đặt nội khí quản/mở khí quản (nếu cần).

Đặt người bệnh nằm tại chỗ, đầu thấp, chân cao, nghiêng trái nếu có nôn.

Thiết lập ngay đường truyền tĩnh mạch riêng, tốt nhất duy trì đường truyền bằng dung dịch natri clorid 0,9%.

Gọi hỗ trợ của đồng nghiệp hoặc các khoa cấp cứu, hồi sức tích cực, hoặc tuyến trên.

Tùy theo điều kiện và chuyên khoa mà sử dụng thuốc và phương tiện cấp cứu hỗ trợ.

Dùng adrenalin và truyền dịch:

Thuốc adrenalin 1 mg = 1 ml = 1 ống, tiêm bắp:

Trẻ sơ sinh hoặc trẻ < 10 kg: 0,2 ml (tương đương 1/5 ống).

Trẻ khoảng 10 kg: 0,25 ml (tương đương 1/4 ống).

Trẻ khoảng 20 kg: 0,3 ml (tương đương 1/3 ống).

Trẻ > 30 kg: 0,5 ml (tương đương 1/2 ống).

Người lớn: 0,5 - 1 ml (tương đương 1/2 - 1 ống).

Theo dõi huyết áp 3 - 5 phút/lần.

Tiêm nhắc lại adrenalin liều như trên, 3 - 5 phút/lần cho đến khi huyết áp và mạch ổn định.

Nếu mạch không bắt được và huyết áp không đo được, các dấu hiệu hô hấp và tiêu hóa nặng lên sau 2 - 3 lần tiêm bắp như trên hoặc có nguy cơ ngừng tuần hoàn phải:

Nếu chưa có đường truyền tĩnh mạch: Tiêm tĩnh mạch chậm dung dịch adrenalin 1/10 000 (1 ống adrenalin 1 mg pha với 9 ml nước cất = pha loãng 1/10). Liều adrenalin tiêm tĩnh mạch chậm trong cấp cứu phản vệ chỉ bằng 1/10 liều adrenalin tiêm tĩnh mạch trong cấp cứu ngừng tuần hoàn. Liều dùng:

Người lớn: 0,5 - 1 ml (dung dịch pha loãng 1/10 000 = 50 - 100 microgam) tiêm trong 1 - 3 phút, sau 3 phút có thể tiêm tiếp lần 2 hoặc lần 3 nếu mạch và huyết áp chưa lên. Chuyển ngay sang truyền tĩnh mạch liên tục khi đã thiết lập được đường truyền.

Trẻ em: Không áp dụng tiêm tĩnh mạch chậm.

Nếu đã có đường truyền tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch liên tục adrenalin (pha adrenalin với dung dịch natri clorid 0,9%) cho người bệnh kém đáp ứng với adrenalin tiêm bắp và đã được truyền đủ dịch. Bắt đầu bằng liều 0,1 microgam/kg/phút, cứ 3 - 5 phút điều chỉnh liều adrenalin tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Đồng thời với việc dùng adrenalin truyền tĩnh mạch liên tục, truyền nhanh dung dịch natri clorid 0,9% với 1 000 - 2 000 ml ở người lớn, 10 - 20 ml/kg trong 10 - 20 phút ở trẻ em, có thể nhắc lại nếu cần thiết.

Khi đã có đường truyền tĩnh mạch adrenalin với liều duy trì huyết áp ổn định thì có thể theo dõi mạch và huyết áp 1 giờ/lần đến 24 giờ.

Điều trị một số thể lâm sàng (mày đay, phù Quincke, bệnh huyết thanh, ngoại ban dạng sần đỏ, các loại hồng ban, AGEF,...):

Ngừng ngay việc tiếp xúc với thuốc tiêm, uống, bụi, nhỏ mắt và nhỏ, xịt mũi...

Hai loại thuốc chính để điều trị các hội chứng này:

Glucocorticoid: methylprednisolon, mazipredon, betamethason, dexamethason, prednisolon ... Liều dùng phụ thuộc vào thể lâm sàng và loại thuốc glucocorticoid: Liều ban đầu tương đương prednisolon 1 - 2 mg/kg/24 giờ.

Kháng histamin H₁: diphenhydramin, levocetirizin, desloratadin, fexofenadin, cetirizin, loratadin... Liều thuốc tiêm: dimedrol 10 mg/1 ml, tiêm bắp 1 - 2 ống/ngày; thuốc viên uống 1 - 2 viên/ngày; dạng sirô dùng tùy theo tuổi và cân nặng.

Điều trị hội chứng Stevens-Johnson và Lyell: Như điều trị bỏng và dị ứng thuốc.

Như điều trị bỏng:

Bồi phụ nước, điện giải, dinh dưỡng và chống nhiễm trùng.

Bồi phụ nước: Cần cung cấp đủ dịch: Dung dịch glucose 5%, dung dịch Ringer lactat hoặc dung dịch natri clorid 0,9% từ 500 - 2 000 ml/ngày, qua đường tĩnh mạch, thời gian truyền tùy vào tình trạng của người bệnh.

Bồi phụ các chất điện giải: Dựa vào điện giải đồ.

Dinh dưỡng: Nếu chưa loét loét đường tiêu hóa, cần cho ăn súp đủ số lượng và dinh dưỡng (giàu protein) qua miệng hoặc sonde dạ dày. Nếu có loét loét đường tiêu hóa, cho qua dịch truyền, cần thiết có thể truyền huyết tương tươi, albumin, dung dịch acid béo đến khi các rối loạn về dinh dưỡng được cải thiện. Nhu cầu dinh dưỡng ở người bệnh có hai hội chứng này đã được tính là 20 - 25 kcal/kg/ngày trong pha cấp; 25 - 30 kcal/kg/ngày trong giai đoạn hồi phục (người bình thường < SJS/TEN < người bệnh bỏng).

Chống nhiễm trùng tại chỗ kết hợp với toàn thân.

Chăm sóc da: Nên dùng những phương pháp đơn giản, bảo tồn, quan trọng là phải tránh làm loét da người bệnh. Bọng nước căng: hút dịch nhưng giữ lại lớp thượng bì. Nên sát trùng chỗ da bị loét bằng dung dịch bạc nitrat 0,5% hoặc dung dịch clorhexidin 0,05%. Băng bó bằng gạc với mỡ bạc citrat, polyvidoneiodin, hoặc các hydrogel. Có thể sử dụng da sinh vật che phủ sau khi lớp da người bệnh bị tróc: apligraf, biobran, transcyt.

Chăm sóc mắt: phòng ngừa di chứng, biến chứng. Dùng dũa thủy tinh đầu dẹt để tách khi mí mắt bị loét, dính. Dùng nước mắt nhân tạo hoặc dung dịch natri clorid 0,9% tra, rửa mắt nhiều lần hàng ngày.

Vệ sinh các hốc tự nhiên hàng ngày bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Glycerin borat bôi môi chống căng chấy máu. Cần loại bỏ các mảng cứng ở trong lỗ mũi và miệng, xịt vào miệng chất sát trùng vài lần/ngày.

Sau khi khai thác kỹ tiền sử dị ứng thuốc, có thể cân nhắc dùng thuốc kháng sinh khác nhóm hoặc họ xa với thuốc đã gây dị ứng.

Điều trị dị ứng thuốc:

Corticoid và kháng histamin H₁ là thuốc điều trị chủ yếu.

Corticoid là thuốc cơ bản trong điều trị dị ứng thuốc nói chung và điều trị hai hội chứng Stevens-Johnson và Lyell. Cần sử dụng đúng liều, đúng chỉ định, đủ thời gian và lưu ý đến tai biến của thuốc.

Liều lượng: Liều ban đầu tương đương prednisolon 1 - 2 mg/kg/24 giờ. Nếu có tổn thương nặng nội tạng như não, tim mạch, suy đa phủ tạng,... có thể dùng corticoid liều rất cao: Methylprednisolon 500 - 1 000 mg truyền tĩnh mạch trong 3 ngày, sau đó dùng liều thông thường.

Kháng histamin H₁: Dùng đường tiêm giai đoạn đầu khi có tổn thương niêm mạc miệng và đường tiêu hóa, sau đó chuyển sang đường uống.

Globulin truyền tĩnh mạch: Được dùng đơn độc hoặc phối hợp với corticosteroid trong các trường hợp không đáp ứng với corticosteroid đơn thuần.

Điều trị triệu chứng và biến chứng

Điều trị triệu chứng: Hạn chế tối đa số lượng thuốc, chỉ dùng khi cần.

Điều trị biến chứng:

Tại mắt: Những tổn thương giác mạc mạn tính có thể ghép biểu mô giác mạc, sau đó ghép giác mạc khi biểu mô đó ổn định (ghép giác mạc lớp, ghép giác mạc xuyên hoặc ghép giác mạc nhân tạo).

Có thể mang kính áp tròng thấm khi làm giảm chứng sợ ánh sáng, cải thiện thị giác và làm lành những chỗ khuyết biểu mô giác mạc.

Tại tiết niệu - sinh dục: Do di chứng mạn tính, gây dính buồng trứng, sẹo hẹp buồng tử cung, âm đạo, âm hộ, lạc nội mạc tử cung.

Vì vậy, cần quan tâm nhất với người bệnh là nữ trẻ tuổi còn nhu cầu sinh sản, cần nhắc đặt sonde tiêu: giảm đau khi đi tiêu, chống dính, theo dõi dịch vào ra. Sử dụng các mỡ làm mềm bôi lên da và niêm mạc niệu dục.

Nếu có viêm dính, cần nhắc dùng steroid mạnh dạng mỡ. Phối hợp kem chống nắng, thuốc nội tiết ức chế kinh nguyệt, chống dính âm đạo: tạo hình khối theo âm đạo.

Một số quan điểm khác trong điều trị hội chứng Stevens-Johnson và Lyell còn chưa thống nhất

Globulin miễn dịch tiêm truyền tĩnh mạch (IVIG).

Thay huyết tương.

Vitamin C truyền hoặc tiêm tĩnh mạch.

Cyclophosphamid.

N-acetylcystein (NAC).

Thalidomid.

Kháng thể đơn dòng.

Tiên lượng và tiên tri

Tiên lượng: Dị ứng thuốc tiên lượng rất khó lường.

Tiền lượng phản vệ: Tỷ lệ tử vong khoảng 1% các trường hợp.

Tiền lượng hội chứng Stevens-Johnson và Lyell: Theo chỉ số SCORTEN. Hội chứng Stevens-Johnson: Tỷ lệ tử vong khoảng 10%, tiên triển nặng khi có biến chứng mất nước, protein, điện giải qua da, nhiễm trùng. Ngoài ra, có thể để lại sẹo ở mắt gây dính màng mắt, đường tiêu hoá, khí quản và cơ quan sinh dục. Hội chứng Lyell: Tỷ lệ tử vong khoảng 20 - 40%, tiên lượng nặng nề do tổn thương da và nội tạng rất nặng. Khoảng 20% người bệnh có hoại tử biểu mô phế quản gây suy hô hấp, có thể tử vong. Nhiều người bệnh có biến chứng ở mắt như loét giác mạc, dính mi, xơ cứng cùng đồ, dính kết mạc, lộn mi, lông quặm và mù loà.

Bảng 2: Tiên lượng của hội chứng Stevens-Johnson và Lyell theo chỉ số SCORTEN

STT	Yếu tố nguy cơ	Điểm 0	Điểm 1
1	Tuổi	< 40	≥ 40
2	Mức bệnh ác tính	Không	Có
3	Tần số tim	< 120 lần/phút	≥ 120 lần/phút
4	Diện tích da bị loét trợt	< 10%	≥ 10%
5	Urê huyết	≤ 10 mmol/lit	> 10 mmol/lit
6	Đường huyết	≤ 14 mmol/lit	> 14 mmol/lit
7	Bicarbonat huyết	≥ 20 mmol/lit	< 20 mmol/lit
	Tổng điểm SCORTEN		7 điểm

Bảng 3. Nguy cơ tử vong của người bệnh SJS và TEN theo SCORTEN

STT	Điểm SCORTEN	Tỷ lệ tử vong
1	0 - 1	3,2%
2	2	12,1%
3	3	35,3%
4	4	58,3%
5	≥ 5	> 90%

Tiên triển dị ứng thuốc: Dị ứng thuốc lần sau nặng hơn lần trước. Khoảng 90% kháng thể IgE còn hiện diện trong huyết thanh người bệnh sau 1 năm bị dị ứng thuốc. Sau 10 năm, kháng thể IgE còn lại 20 - 30%. Đối với phản vệ, kháng thể tồn tại lâu hơn.

Một số biện pháp phòng, hạn chế phản vệ và dị ứng thuốc

Dự phòng phản vệ

Hộp thuốc chống phản vệ phải đảm bảo có sẵn tại các phòng khám, buồng điều trị, xe tiêm và mọi nơi có dùng thuốc.

Bác sỹ, y tá (điều dưỡng), nữ hộ sinh cần nắm vững kiến thức và thực hành cấp cứu phản vệ theo phác đồ.

Phải khai thác kỹ tiền sử dị ứng thuốc và tiền sử dị ứng của người bệnh trước khi kê đơn hoặc dùng thuốc (ghi vào bệnh án hoặc sổ khám).

Chỉ định đường dùng thuốc phù hợp nhất, chỉ dùng đường tiêm khi không có thuốc hoặc người bệnh không thể dùng thuốc đường khác. Trường hợp đặc biệt cần dùng lại các thuốc đã gây dị ứng mà không có thuốc thay thế thì cần hội chẩn chuyên khoa dị ứng để tiến hành giảm mẫn cảm nhanh.

Bác sỹ phải cấp cho người bệnh thẻ theo dõi khi đã xác định được thuốc hay dị nguyên gây dị ứng, nhắc nhở người bệnh mang theo thẻ này khi đi khám, chữa bệnh.

Chỉ tiến hành test da trước khi tiêm thuốc, vắc xin nếu người bệnh có tiền sử dị ứng thuốc, cơ địa dị ứng, nguy cơ mẫn cảm chéo mà không có thuốc thay thế... Việc thử test da phải theo đúng quy định kỹ thuật, phải có sẵn các phương tiện cấp cứu phản vệ. Nếu kết quả test da (lây da hoặc trong da) âm tính thì có thể dùng thuốc đó được, nếu dương tính thì lựa chọn thuốc thay thế.

Người bệnh có tiền sử phản vệ cần được trang bị kiến thức dự phòng phản vệ và cách sử dụng bơm tiêm adrenalin tự động định liều nếu có.

Đối với thuốc cản quang có thể điều trị dự phòng bằng glucocorticoid, kháng histamin.

Dự phòng chung dị ứng thuốc

Với người bệnh:

Không tự điều trị, chỉ dùng thuốc theo đơn của bác sỹ.

Không dùng thuốc theo mách bảo của người khác, không dùng đơn thuốc của người khác hoặc đưa đơn thuốc của mình cho người khác sử dụng.

Không dùng thuốc mắt nhãn, chuyển màu, có vật lạ, kết tủa trong ống thuốc, quá thời hạn sử dụng ...

Tránh mua thuốc ở những nơi không đáng tin cậy.

Phải đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc, phải giữ hướng dẫn sử dụng vì có khi phải đọc lại nhiều lần.

Để thuốc xa tầm tay, tầm nhìn của trẻ em và người quá cao tuổi.

Thận trọng dùng thuốc khi đang có thai, thời kỳ cho con bú và trạng thái bệnh lý khác và thông báo những vấn đề này cho bác sỹ trước khi kê đơn.

Khi có những dấu hiệu bất thường sau khi dùng thuốc: Sốt, mệt mỏi khác thường, choáng váng, chóng mặt, buồn nôn, ngứa nổi mẩn trên da... cần đến ngay bác sỹ, bệnh viện hoặc các cơ sở y tế gần nhất để được khám, điều trị.

Cần mang theo thẻ theo dõi dị ứng thuốc hoặc vòng cảnh báo dị ứng thuốc.

Với bác sỹ và dược sỹ:

Chỉ dùng thuốc cho người bệnh khi cần thiết.

Dùng thuốc đúng người, đúng bệnh.

Cần nhắc trước khi cho thuốc có nguy cơ cao gây ra ADR.

Không điều trị bao vây.

Có kiến thức về an toàn thuốc và có hiểu biết về những tai biến do thuốc.

Phải khai thác tiền sử dị ứng trước khi kê đơn.

Hướng dẫn chu đáo người bệnh nhận biết tai biến do thuốc, cách dùng thuốc và bảo quản thuốc mỗi khi kê đơn hoặc cấp phát thuốc.

Với người quản lý:

Giáo dục cho người dân sử dụng thuốc an toàn, hợp lý.

Quản lý tốt các nguồn xuất, nhập khẩu thuốc.

Quản lý chặt chẽ các cơ sở sản xuất và cung ứng thuốc.

Giúp các bác sỹ và dược sỹ cập nhật kịp thời thông tin về những tai biến do thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2019.

NGỘ ĐỘC VÀ THUỐC GIẢI ĐỘC

Phần 1: Giới thiệu

Ngộ độc hoặc nhiễm độc là sự xuất hiện các tác dụng có hại do tiếp xúc với các chất từ bên ngoài cơ thể. Các chất đó có thể từ tự nhiên (ví dụ độc tố trong động vật, thực vật, khoáng vật), các hóa chất, thuốc chữa bệnh hoặc khí độc. Nguyên nhân ngộ độc hoặc nhiễm độc có thể do tai nạn, vô tình hoặc có chủ ý (tự tử, đầu độc hoặc vì các mục đích khác). Các tác dụng có hại đó có thể xảy ra tại chỗ (các triệu chứng tại mô tiếp xúc với chất độc), có thể là các triệu chứng cơ năng (người bệnh cảm nhận thấy) hoặc các triệu chứng thực thể trên từng hệ cơ quan và toàn cơ thể (được phát hiện thấy khi người thầy thuốc khám người bệnh bằng cách nhìn, sờ, gõ, nghe, hoặc các dấu hiệu ghi nhận được qua các kỹ thuật thăm dò, chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm). Trong trường hợp tiếp xúc với chất độc nhưng không xuất hiện triệu chứng thì chỉ đơn thuần là