

**Phụ nữ mang thai**

Đối với phụ nữ mang thai có HBsAg dương tính và chưa điều trị kháng virus, cần đánh giá các tiêu chuẩn điều trị. Nếu đủ tiêu chuẩn: điều trị bằng TDF. Nếu không đủ tiêu chuẩn: theo dõi và điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

Đối với phụ nữ đang điều trị viêm gan B mạn muốn có thai, nếu đang điều trị bằng thuốc không phải TDF thì chuyển sang TDF trước khi dự kiến có thai ít nhất 2 tháng.

Đối với phụ nữ mới phát hiện có thai trong khi đang điều trị kháng virus, tiếp tục điều trị TDF, nếu đang điều trị thuốc không phải TDF thì chuyển sang TDF.

**Trẻ em**

Chỉ định điều trị viêm gan B mạn ở trẻ em cần được xem xét cẩn thận và loại trừ các nguyên nhân khác gây tổn thương gan, bao gồm các bệnh gan di truyền (ví dụ bệnh Wilson...). Nếu trẻ có HBeAg (+) trên 6 tháng, HBV DNA > 20 000 IU/ml, xơ hóa gan nhẹ (F0 - F1) và gia đình có người bị HCC thì xem xét điều trị bằng NAs. Nếu trẻ có HBeAg (-) trên 12 tháng, HBV DNA > 2 000 IU/ml, xơ hóa gan > F2 thì cho điều trị ngay bằng NAs.

Không chỉ định điều trị ở trẻ < 12 tháng tuổi.

**Người bệnh bị ung thư biểu mô tế bào gan**

Điều trị lâu dài bằng ETV hoặc TDF ngay trước, trong và sau khi điều trị HCC.

**Người bệnh dùng thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu, ghép tạng**

Các trường hợp chuẩn bị ghép tạng, dùng thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu phải làm các xét nghiệm sàng lọc nhiễm HBV gồm HBsAg, anti-HBs, anti-HBc. Thuốc điều trị dự phòng tái hoạt HBV gồm TDF, TAF hoặc ETV.

Các trường hợp dùng thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị liệu:

Điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus khởi đầu càng sớm càng tốt, trước 2 tuần hoặc muộn nhất là cùng lúc với các thuốc ức chế miễn dịch hay hóa trị, tiếp tục duy trì sau khi ngưng thuốc ức chế miễn dịch và hóa trị liệu: 6 tháng với người bệnh có HBsAg dương tính hoặc âm tính nhưng anti-HBc dương tính dùng thuốc ức chế TNF-cx (như etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab), hoặc dùng thuốc ức chế cytokin hoặc integrin khác (như abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab), hoặc thuốc ức chế tyrosin kinase (như imatinib, nilotinib), hoặc dùng dẫn xuất anthracyclin (như doxorubicin, epirubicin) hoặc corticosteroid (như prednisolon) hàng ngày kéo dài hơn 4 tuần; 12 tháng với người bệnh dùng thuốc làm suy giảm tế bào B (như rituximab, ofatumumab) có HBsAg dương tính hoặc âm tính nhưng anti-HBc dương tính.

Trường hợp ghép tạng: dự phòng theo chỉ định ghép tạng.

**Đợt bùng phát của viêm gan virus B mạn tính**

Điều trị thuốc kháng virus ngay đối với đợt bùng phát VGVR B mạn do có thể dẫn đến bệnh gan mất bù và tử vong. Tư vấn cho người bệnh có thể ghép gan.

Biểu hiện lâm sàng của đợt bùng phát VGVR B mạn rất thay đổi, có thể từ không triệu chứng cho đến có triệu chứng tương tự viêm gan cấp.

Chẩn đoán đợt bùng phát viêm gan B mạn tính khi đột ngột tăng ALT > 3 lần mức tăng ban đầu hoặc > 5 lần ULN không do các nguyên nhân khác như rượu, thuốc... ở người bệnh có HBsAg dương tính. Lưu ý tải lượng HBV DNA có thể không tăng thậm chí có thể giảm so với trước.

Đợt bùng phát VGVR B mạn có thể xảy ra tự phát hoặc khi có yếu tố thuận lợi:

- Điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch hay hóa trị liệu.
- Ngưng thuốc kháng HBV.

- Có bệnh đi kèm gây tổn thương gan và suy yếu hệ miễn dịch.

**Theo dõi điều trị**

*Với người bệnh chưa có chỉ định điều trị thuốc kháng virus:*

Khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, AST, ALT mỗi 12 - 24 tuần; HBeAg và đánh giá xơ hóa gan mỗi 24 - 48 tuần; xem xét đo tải lượng HBV DNA mỗi 24 - 48 tuần và xét nghiệm phát hiện sớm HCC mỗi 12 - 24 tuần (AFP và/hoặc AFP-L3, PIVKA-II (DCP) và siêu âm bụng (siêu âm gan và/hoặc fibroscan).

*Với người bệnh đang điều trị thuốc kháng virus:*

Sau tháng điều trị đầu tiên, theo dõi lâm sàng, AST, ALT, creatinin huyết thanh mỗi 2 - 4 tuần tùy theo diễn tiến bệnh.

Khi bệnh đã ổn định (không có triệu chứng lâm sàng, AST, ALT < 2 lần ULN và có đáp ứng virus ban đầu): tái khám mỗi 12 tuần và làm các xét nghiệm công thức máu, AST, ALT, creatinin huyết thanh, HBeAg (nếu HBeAg còn dương tính), anti-HBe (khi đã mất HBeAg); đánh giá xơ hóa gan mỗi 24 - 48 tuần.

Tải lượng HBV DNA thực hiện ở tuần điều trị thứ 12, 24 và 48, sau đó thực hiện mỗi 24 - 48 tuần hoặc khi ALT tăng không rõ nguyên nhân để đánh giá đáp ứng điều trị và khả năng tái phát HBV hoặc khi người bệnh không tuân thủ điều trị.

Định lượng HBsAg (hoặc định tính nếu không làm được định lượng) mỗi 24 - 48 tuần để đánh giá khả năng mất HBsAg khi tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng và HBeAg âm tính.

Nếu điều trị bằng IFN hoặc Peg-IFN: theo dõi công thức máu, glucose huyết, urê huyết, creatinin huyết, chức năng tuyến giáp mỗi 4 tuần để phát hiện các tác dụng không mong muốn của thuốc.

*Với người bệnh đã ngưng điều trị thuốc kháng virus:*

Khám định kỳ để theo dõi các triệu chứng lâm sàng.

Xét nghiệm mỗi 12 tuần trong ít nhất 1 năm đầu sau khi ngưng thuốc để đánh giá tái phát bao gồm AST, ALT, công thức máu, tải lượng HBV DNA. Sau đó, tiếp tục theo dõi AST, ALT mỗi 12 - 24 tuần và tải lượng HBV DNA mỗi 24 - 48 tuần. Xét nghiệm sàng lọc HCC sớm mỗi 12 - 24 tuần.

Trường hợp sau khi ngừng điều trị Peg-IFN: theo dõi đáp ứng virus muộn bằng HBeAg nếu trước đó HBeAg dương tính, định lượng (hoặc định tính) HBsAg và tải lượng HBV DNA mỗi 12 tuần trong thời gian ít nhất 48 tuần sau khi ngưng thuốc, sau đó mỗi 12 - 24 tuần trong 5 năm tiếp theo.

Sàng lọc xơ gan và ung thư gan cho tất cả người bệnh nhiễm HBV mạn chưa điều trị, đang điều trị và đã ngưng điều trị thuốc kháng virus, đặc biệt ở người có xơ hóa gan F ≥ 3.

Thực hiện các xét nghiệm công thức máu, AST, ALT và các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, xơ hóa gan nếu cần.

Xét nghiệm phát hiện sớm ung thư gan: AFP và/hoặc AFP-L3, PIVKA-II (DCP) và siêu âm bụng mỗi 12 - 24 tuần.

Nếu nghi ngờ u gan trên siêu âm hoặc bất thường về xét nghiệm phát hiện sớm ung thư gan hoặc AFP tăng liên tục trong 12 tuần thì chụp cắt lớp vi tính bụng có chất cản quang hoặc cộng hưởng từ gan.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## PHÒNG NGỪA VÀ XỬ TRÍ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR)

**Định nghĩa ADR**

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), phản ứng có hại của thuốc (ADR) là các phản ứng gây hại và không định trước khi sử dụng thuốc ở liều thường dùng cho người với mục đích phòng bệnh, chẩn đoán, điều trị bệnh hoặc làm thay đổi chức năng sinh lý của cơ thể.

Tại Việt Nam, Luật Dược 2016 định nghĩa ADR là phản ứng không mong muốn, có hại đến sức khỏe, có thể xảy ra ở liều dùng bình thường.

#### Phân biệt với các thuật ngữ khác

Thuật ngữ phản ứng có hại (ADR) thường bị sử dụng nhầm lẫn với tác dụng phụ và biến cố bất lợi (AE).

Tác dụng phụ là tác dụng không định trước của một thuốc, thông thường là những tác dụng không mong muốn, nhưng trong một số trường hợp khác có thể mang lại lợi ích, thậm chí trở thành tác dụng điều trị. Như vậy, một đáp ứng điều trị của thuốc có thể là tác dụng phụ, nhưng không nhất thiết là phản ứng có hại.

Biến cố bất lợi (AE) là bất kỳ một biến cố không mong muốn xảy ra trong quá trình điều trị nhưng không nhất thiết phải liên quan đến thuốc, nghĩa là nguyên nhân có thể không phải do thuốc gây ra. Tóm lại, thuật ngữ ADR được sử dụng để chỉ chung các phản ứng có hại mà thuốc có thể gây ra, hoặc trong từng trường hợp cụ thể, khi đã đánh giá thuốc có thể là nguyên nhân gây ra phản ứng. Thuật ngữ AE được sử dụng để mô tả dữ liệu được thu thập mà chưa xác định có mối liên quan đến thuốc hay không.

#### Phân loại ADR

Có nhiều cách phân loại ADR khác nhau nhưng 2 cách sau đây được sử dụng rộng rãi nhất:

##### Theo tần suất xảy ra

Rất thường gặp:  $ADR \geq 1/10$

Thường gặp:  $1/100 \leq ADR < 1/10$

Ít gặp:  $1/1\ 000 \leq ADR < 1/100$

Hiếm gặp:  $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1\ 000$

Rất hiếm gặp:  $ADR < 1/10\ 000$

##### Theo typ

**Typ A:** Loại phản ứng có đặc tính phụ thuộc liều dùng, có thể dự đoán được từ tác dụng dược lý đã biết của thuốc, thường gặp và có thể xử trí bằng cách hiệu chỉnh liều, làm gia tăng phản ứng không mong muốn với thuốc bao gồm đáp ứng dược lý tăng thêm quá mức tại vị trí tác động (như tác dụng hạ đường huyết quá mức của sulfonylurê), đáp ứng dược lý mong muốn nhưng lại xảy ra tại một vị trí tác động khác (như đau đầu do giãn mạch não khi dùng nitroglycerin) và đáp ứng dược lý thứ phát (như tác dụng hạ huyết áp tư thế đứng liên quan đến các dẫn chất phenothiazin).

**Typ B:** Loại phản ứng có đặc tính không phụ thuộc liều, không liên quan đến các đặc tính dược lý đã biết của thuốc nên thường không dự đoán được. Mặc dù là loại phản ứng hiếm gặp nhưng thường xảy ra đột ngột, hậu quả nghiêm trọng thậm chí tử vong. Ví dụ về phản ứng typ B gồm thiếu máu bất sản do cloramphenicol hoặc phản vệ do kháng sinh nhóm beta-lactam.

Một số phản ứng có hại không thể xếp vào một trong hai loại trên nên các typ được mở rộng bao gồm:

**Typ C:** Loại phản ứng chỉ xảy ra sau thời gian điều trị dài ngày, phụ thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng.

**Typ D:** Loại phản ứng xuất hiện sau khi đã ngừng điều trị trong một thời gian.

**Typ E:** Loại phản ứng liên quan đến việc ngừng thuốc đột ngột.

Trong một số tài liệu, một số typ khác được đề xuất thêm như: **typ F** là loại phản ứng xảy ra do hiệu lực của thuốc, hoặc do thuốc giả hoặc thuốc kém chất lượng; **typ G** là loại phản ứng liên quan đến di truyền.

#### Đánh giá ADR

Khi nghi ngờ về một ADR xảy ra trên bệnh nhân, cần tiến hành đánh giá về phản ứng này để có những biện pháp xử trí phù hợp. Quá trình đánh giá ADR được thực hiện thông qua các bước sau:

#### Đánh giá về bản chất của phản ứng

Thu thập thông tin chi tiết về tiền sử của bệnh nhân bao gồm: Tình trạng bệnh lý hiện tại, các thuốc đang sử dụng và tiền sử khác liên quan đến sức khỏe bệnh nhân;

Nhận diện và tra cứu về phản ứng, tra cứu về các thông tin liên quan đến các thuốc nghi ngờ và ADR đã biết trong y văn, sau đó đối chiếu với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của phản ứng ghi nhận trên bệnh nhân;

Phân loại phản ứng theo mức độ nặng: Nặng (tử vong/đe dọa tính mạng); trung bình (cần nhập viện hoặc có các can thiệp y khoa hoặc các liệu pháp điều trị đặc hiệu); nhẹ (có biểu hiện triệu chứng nhưng không cần đến can thiệp nào).

#### Xác định nguyên nhân

Sử dụng các thang đánh giá mối quan hệ nhân quả (ví dụ: thang WHO, thang Naranjo) để xác định nguyên nhân gây ADR;

Rà soát về chất lượng chế phẩm để loại trừ khả năng phản ứng xảy ra liên quan đến sản phẩm không đạt chất lượng (bao gồm các nguy cơ về thuốc giả/kém chất lượng và thuốc có lẫn tạp chất);

Cuối cùng, rà soát nguy cơ xảy ra sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

#### Rút kinh nghiệm và theo dõi trong thực hành

Với các thông tin đã thu được về ADR, cần xác định nguyên nhân gây ra phản ứng trên thuốc về bản chất của thuốc, hay có liên quan đến sai sót trong sử dụng thuốc, hay chất lượng thuốc. Tất cả các ADR cần được ghi chép lại trong bệnh án hoặc mẫu phiếu báo cáo phản ứng có hại của thuốc. Cần có những biện pháp nhằm rút kinh nghiệm thông qua các hoạt động, bao gồm: Tập huấn cho nhân viên y tế; xây dựng/sửa đổi, bổ sung các hướng dẫn điều trị (nếu cần), thay đổi quy trình giám sát bệnh nhân; tăng cường giám sát và báo cáo ADR cho các cơ quan quản lý nhà nước về y tế, các đơn vị kinh doanh thuốc, đặc biệt với các ADR nghiêm trọng, ADR mới, hoặc ghi nhận tỷ lệ cao bất thường của một loại ADR đã biết trong quá trình sử dụng thuốc.

Chú ý tư vấn và cảnh báo bệnh nhân để chủ động phát hiện, xử trí và chủ động dự phòng dưới sự giám sát của nhân viên y tế nhằm giảm thiểu khả năng xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của phản ứng có hại trong quá trình sử dụng thuốc.

#### Vai trò của giám sát và báo cáo ADR

Phản ứng có hại của thuốc là một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian nằm viện, giảm tuân thủ điều trị và tăng chi phí điều trị cho người bệnh. Vì vậy, việc giám sát phản ứng có hại của thuốc đóng vai trò quan trọng trong giảm thiểu nguy cơ liên quan đến thuốc cho người bệnh.

Việc giám sát và báo cáo ADR là bắt buộc trong các thử nghiệm lâm sàng trước khi thuốc được cấp phép lưu hành; tuy nhiên, do số lượng người tham gia thử nghiệm ít nên khả năng phát hiện các phản ứng hiếm gặp bị hạn chế. Bên cạnh đó, hậu quả của ADR đôi khi rất nghiêm trọng, có nguy cơ gây ra những bệnh mới, gây tàn tật, thậm chí tử vong cho bệnh nhân. Do đó, cần phải tìm cách hạn chế tối đa việc xuất hiện ADR. Việc thay đổi cách sử dụng một thuốc cũ, phối hợp với một thuốc khác theo cách mới hoặc sử dụng cho mục đích mới đều có thể gây những tác dụng không mong muốn mới hoặc làm tăng tần suất gặp phản ứng. Vì vậy, báo cáo ADR tự nguyện là phương pháp giám sát cơ bản sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường, điều này đã trở thành nguyên tắc bắt buộc đối với các thuốc mới. Báo cáo ADR tự nguyện không chỉ giúp phát hiện các nguy cơ về ADR mới mà còn là nguồn dữ liệu quan trọng để thực hiện các nghiên cứu phân tích sâu hơn nhằm quy kết mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng thuốc và biến cố xảy ra. Tại cơ sở khám chữa bệnh, giám sát ADR là trách nhiệm của tất cả cán bộ y tế bao gồm bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng viên, hộ

sinh viên, kỹ thuật viên và các cán bộ y tế khác. Do vậy, ngày càng có nhiều quốc gia quy định trong các văn bản quy phạm pháp luật về việc bắt buộc cán bộ y tế phải báo cáo các biến cố có hại xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc. Ngoài ra, ở nhiều quốc gia, các công ty sản xuất và kinh doanh dược phẩm có trách nhiệm bắt buộc phải báo cáo về các phản ứng có hại nghi ngờ có liên quan đến thuốc của công ty cho các cơ quan có thẩm quyền. Để có thể phát hiện sớm các nguy cơ và xử trí tốt các khủng hoảng liên quan đến quản lý an toàn thuốc, các đối tượng khác nhau như bệnh nhân, cán bộ y tế và các doanh nghiệp dược cần phải tham gia nghiêm túc và tích cực vào công tác báo cáo ADR.

### Nguyên tắc báo cáo ADR

Mục tiêu chung của việc báo cáo ADR là thu thập thông tin, dựa trên những quan sát và nhận định về phản ứng và triệu chứng không mong muốn trong quá trình sử dụng thuốc của người bệnh. Do đó, khuyến khích báo cáo tất cả các biến cố bất lợi xảy ra trong quá trình điều trị nghi ngờ phản ứng có hại gây ra bởi thuốc, vắc xin, sinh phẩm điều trị, thuốc dược liệu và thuốc y học cổ truyền. Người báo cáo không cần thiết phải xác định chắc chắn những bất thường trên có thật sự là ADR hay không.

#### Những trường hợp ưu tiên báo cáo ADR:

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (các phản ứng dẫn đến một trong những hậu quả sau: tử vong; đe dọa tính mạng; buộc người bệnh nhập viện để điều trị hoặc kéo dài thời gian nằm viện của người bệnh; để lại di chứng nặng nề hoặc vĩnh viễn; gây dị tật bẩm sinh ở thai nhi; hoặc bất cứ phản ứng có hại được cán bộ y tế nhận định là gây ra hậu quả nghiêm trọng về mặt lâm sàng);

Biến cố bất lợi liên quan đến các thuốc mới đưa vào sử dụng;

Biến cố bất lợi chưa từng biết đến của thuốc (chưa được mô tả trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, Dược thư Quốc gia Việt Nam hay các tài liệu tham khảo thông tin thuốc khác);

Biến cố bất lợi xảy ra liên tục với một thuốc hoặc một lô thuốc trong một thời gian ngắn tại cơ sở khám, chữa bệnh.

#### Các nguyên tắc chung khi điền báo cáo ADR:

Hoàn thành mẫu báo cáo ADR với đầy đủ thông tin nhất có thể khai thác được;

Điền thông tin chính xác, thống nhất, tránh mâu thuẫn;

Sử dụng một bản báo cáo riêng cho từng người bệnh;

Chữ viết rõ ràng, viết chính xác tên thuốc, không viết tắt;

Trường hợp dùng thuốc điều trị ADR nhưng lại gây ra ADR khác cho người bệnh thì nên tách thành một báo cáo riêng.

### Dự phòng ADR

Nhiều loại phản ứng có hại của thuốc có thể phòng tránh được nếu tuân thủ những nguyên tắc sau đây:

Cân nhắc, hạn chế số lượng thuốc dùng: Chỉ kê đơn những thuốc thật sự cần thiết, tránh sử dụng đồng thời quá nhiều thuốc trong một đơn vừa ảnh hưởng đến khả năng tuân thủ thuốc của bệnh nhân, vừa gia tăng nguy cơ xảy ra ADR. Mặt khác, cần lưu ý về những thuốc bệnh nhân tự dùng, đặc biệt là các thuốc có nguồn gốc dược liệu.

Nắm vững thông tin về thuốc đang dùng cho bệnh nhân: Để phát hiện kịp thời ADR trên bệnh nhân, cần nắm vững kiến thức về dược lý, tương tác thuốc có thể xảy ra cũng như các dấu hiệu ban đầu của phản ứng có hại của thuốc. Cần thận trọng khi kê đơn những thuốc có nguy cơ tương tác thuốc cao, các thuốc có phạm vi điều trị hẹp, thận trọng tương tác của thuốc với rượu và thức ăn. Ghi nhận đầy đủ thông tin cần thiết trên các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao gặp ADR như: trẻ em, người cao tuổi, người bệnh có suy giảm chức năng gan, thận..., để lựa chọn thuốc phù hợp. Ngoài ra, cần khai thác thông tin về tiền sử dị ứng và các phản ứng có hại khác. Tiền sử dị ứng là thông tin quan trọng và là yếu tố dự

đoán tin cậy về nguy cơ dị ứng với thuốc.

Thường xuyên cập nhật thông tin về thuốc mới, về các ADR mới phát hiện của thuốc từ y văn.

Cung cấp những chỉ dẫn rõ ràng, dễ hiểu về cách sử dụng đúng thuốc đã kê đơn cho người bệnh, đặc biệt với người cao tuổi. Ngoài ra, cần hướng dẫn người bệnh về cách nhận biết các triệu chứng sớm và điển hình liên quan đến phản ứng có hại của thuốc để có biện pháp xử trí kịp thời và phù hợp.

Kiểm tra, theo dõi bệnh nhân, phát hiện và xử trí kịp thời các phản ứng có hại.

Tích cực tham gia công tác theo dõi và báo cáo ADR tại bệnh viện.

Các báo cáo này là những chỉ dấu quan trọng giúp giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong liên quan đến thuốc, góp phần nâng cao chất lượng sử dụng thuốc và điều trị tại bệnh viện. Báo cáo ADR có thể được gửi tới một trong hai địa chỉ sau:

1. *Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc* (nhận báo cáo trên phạm vi toàn quốc):

Địa chỉ: Trường Đại học Dược Hà Nội, Số 13-15 Lê Thánh Tông, quận Hoàn Kiếm, TP. Hà Nội

Điện thoại: (024) 3933 5618; email: di.pvcenter@gmail.com

trang thông tin điện tử: <http://canhgiacduoc.org.vn>

2. *Trung tâm Khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại Thành phố Hồ Chí Minh* (nhận báo cáo của các tỉnh/thành phố từ Đà Nẵng trở vào):

Địa chỉ: Bệnh viện Chợ Rẫy, 201B Nguyễn Chí Thanh, Phường 12, Quận 5, TP. Hồ Chí Minh

Điện thoại: (028) 3855 4137 - số máy lẻ: 794

hoặc (028) 3856 3537; email: [adrhcm@choray.vn](mailto:adrhcm@choray.vn)

### Nhận biết và xử trí một số ADR đáng chú ý trên lâm sàng

#### Rối loạn da và niêm mạc

Đây là loại phản ứng có hại thường gặp nhất của thuốc, có thể xảy ra trên mọi đối tượng bệnh nhân, thường không phụ thuộc vào độ tuổi hay giới tính. Biện pháp xử trí cần được căn cứ dựa trên chẩn đoán và xác định nguyên nhân với nguyên tắc chung như sau:

Khi xuất hiện phản ứng trên da nghi ngờ gây ra do thuốc, bước quan trọng nhất trong đa số các trường hợp là ngừng thuốc nghi ngờ trong thời gian sớm nhất có thể và tránh sử dụng các thuốc có khả năng gây dị ứng chéo.

Điều trị triệu chứng trên da và các biện pháp hỗ trợ khác nếu xuất hiện các biểu hiện toàn thân. Đối với sốt cao, paracetamol được cho là lựa chọn thích hợp, do aspirin hay các NSAID có thể làm trầm trọng hơn các tổn thương trên da. Corticosteroid bôi ngoài da và kháng histamin đường uống có thể giúp giảm ngứa. Trong những trường hợp nặng hơn, cân nhắc việc sử dụng corticosteroid đường toàn thân trong thời gian ngắn. Đối với các hội chứng nặng gây đe dọa tính mạng như Stevens-Johnson hoặc Lyell, cần phối hợp nhiều biện pháp can thiệp như duy trì huyết động, lượng dịch và cân bằng điện giải, sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm trùng cơ hội và globulin miễn dịch (nếu cần).

Bệnh nhân cần được thông báo và tư vấn về thuốc nghi ngờ gây phản ứng và các thuốc có nguy cơ tương tự để phòng tránh.

#### Ban đỏ, phát ban do thuốc

Biểu hiện thường là ngứa, đối xứng hai bên và gồm các dát đỏ và sẩn có thể tụ thành đám, có thể kèm sốt và tăng bạch cầu ái toan. Phản ứng thường xuất hiện trong vòng 1 tuần sau khi dùng thuốc, kéo dài khoảng 1 đến 2 tuần. Penicilin và những thuốc có nửa đời thải trừ dài có thể gây ra những phản ứng muộn hơn. Trong khi đó, phát ban do alopurinol có thể xảy ra  $\geq 3$  tuần sau khi dùng thuốc. Biện pháp chính là ngừng thuốc nghi ngờ. Hầu hết các phản ứng sẽ tự biến mất sau khi ngừng thuốc khoảng 1 - 2 tuần. Có thể sử dụng

thuốc kháng histamin, kem bôi để giảm ngứa. Một số phản ứng nặng hơn cần được điều trị bằng corticosteroid đường toàn thân.

**Mày đay và phù mạch**

Mày đay là tình trạng phản ứng viêm của các mao mạch, niêm mạc dưới da gây phù tại chỗ, biểu hiện thành các mảng đỏ kèm ngứa trên da, có thể lan rộng và kèm các nốt sần nổi rõ. Mày đay/ phù mạch có khả năng là biểu hiện đầu tiên của phản vệ đặc trưng bởi các ban đỏ ngứa nổi thành mảng, phù mạch và sưng phù niêm mạc diễn tiến nhanh sau khi dùng thuốc. Các thuốc gây phản ứng thường gặp nhất là kháng sinh nhóm penicilin, aspirin, sulfonamid, thuốc cản quang và thuốc giảm đau nhóm opioid.

Khi xảy ra phản ứng, cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ. Sử dụng các thuốc kháng histamin đường uống hoặc tiêm. Tránh sử dụng corticosteroid trong các phản ứng thể nhẹ. Đối với các trường hợp nặng gây suy hô hấp hoặc liên quan đến phản vệ, cần xử trí cấp cứu, trong đó có adrenalin tiêm bắp. Cần nhắc giải mẫn cảm cho bệnh nhân khi không có lựa chọn thay thế.

**Ban nhiễm sắc cố định**

Phản ứng liên quan đến tiến triển tại một vị trí nhất định (phổ biến nhất là ở mặt, môi, vị trí xương cụt và bộ phận sinh dục), ban đầu xuất hiện dưới dạng nốt đỏ rồi lan thành mảng. Sau giai đoạn cấp tính, màu sắc của vùng da bị tổn thương chuyển từ nâu sang nâu - tím, thậm chí đen. Có thể kèm ngứa và cảm giác bỏng rát với mức độ phản ánh cường độ của đáp ứng viêm. Ban sẽ xuất hiện lại tại vị trí cũ khi tái phơi nhiễm với thuốc và số lượng vùng tổn thương có thể tăng lên sau những lần dùng lại thuốc. Các thuốc thường gây ra phản ứng này bao gồm: tetracyclin, sulfonamid, NSAID, codein và barbiturat.

Biện pháp xử trí chính là loại bỏ ngay căn nguyên hay thuốc gây phản ứng. Việc ngừng thuốc muộn có thể dẫn đến những phản ứng nặng hơn như loét biểu mô niêm mạc hoặc nổi bọng nước. Chườm da bằng nước lạnh có thể giúp giảm bớt các triệu chứng, trong khi các thuốc corticosteroid đường toàn thân và kháng histamin có hiệu quả hạn chế. Các thuốc bôi ngoài da có thể làm giảm thay đổi sắc tố da sau giai đoạn cấp tính.

**Phản ứng nhạy cảm ánh sáng**

Đây là loại phản ứng trên da xảy ra thông qua hai cơ chế: Nhiễm độc do ánh sáng (phototoxic) và dị ứng do ánh sáng (photoallergic). Phản ứng nhiễm độc ánh sáng xuất hiện phổ biến hơn và có thể xảy ra trong vòng vài giờ sau lần sử dụng thuốc đầu tiên, đây cũng là phản ứng phụ thuộc liều. Các triệu chứng của nhiễm độc ánh sáng liên quan đến việc các thuốc (như clorpromazin, amiodaron, doxycyclin) có khả năng hấp thụ tia UV gây ra phá hủy biểu mô, dẫn đến biểu hiện như da bị cháy nắng và có thể gây bong tróc da. Phản ứng dị ứng với ánh sáng liên quan đến cả 3 yếu tố: thuốc, hệ miễn dịch và ánh sáng. Đây là loại phản ứng quá mẫn muộn xảy ra khi ánh sáng UV phản ứng với thuốc/chất chuyển hóa trong da hình thành nên hapten, phản ứng dị ứng sẽ xảy ra ở lần dùng thuốc tiếp theo với biểu hiện phát ban (hồi phục chậm) dạng eczema nhưng cũng có thể kiểu mày đay, bọng nước hoặc ban xuất huyết. Tổn thương da thường nằm ở những vị trí tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, nhưng trong các trường hợp nặng có thể xuất hiện ở các vùng khác. Các thuốc có khả năng gây ra phản ứng này bao gồm tetracyclin, thuốc lợi tiểu thiazid, sulfonamid, phenothiazin, NSAID và kháng histamin.

Đối với các phản ứng nhiễm độc do ánh sáng, ngừng thuốc gây phản ứng thường là biện pháp hiệu quả, trong khi phản ứng dị ứng do ánh sáng có thể không cải thiện mặc dù đã ngừng thuốc. Tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời là biện pháp cần áp dụng đối với cả hai loại phản ứng trên. Các corticosteroid bôi ngoài và đường toàn thân cũng như kháng histamin không có hiệu quả trong xử trí phản

ứng nhiễm độc ánh sáng. Nguyên tắc xử trí cho loại phản ứng này tương tự như chăm sóc da bị cháy nắng. Corticosteroid và kháng histamin dạng bôi ngoài có thể giúp cải thiện triệu chứng của dị ứng do ánh sáng.

**Hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson (SJS)**

Là một rối loạn viêm cấp tính trên da và niêm mạc, hồng ban đa dạng lại có thể để lại các biến chứng khác nhau. Dấu hiệu báo trước phản ứng này có thể bao gồm: Khó chịu, đau họng, sốt, tiếp đến là tổn thương da xuất hiện trong vòng từ 2 đến 7 ngày sau. Tổn thương có biểu hiện khá đặc trưng, dạng mảng ban đỏ có trung tâm sẫm màu, vòng xung quanh phù nề và rìa ngoài đậm màu hơn. Ban xuất hiện thành từng đám nhiều nhất ở các vị trí ngoại vi (như mu bàn tay, lòng bàn tay, cổ tay, cẳng tay, cẳng chân và đầu gối) trong vòng vài ngày và mờ dần sau 1 đến 2 tuần. Sự gia tăng về sắc tố viêm cũng có thể xuất hiện.

Thể nặng nhất là hội chứng Stevens-Johnson (SJS) có sự xuất hiện tổn thương dạng mụn nước hoặc bọng nước ở niêm mạc và các triệu chứng toàn thân, thường bao gồm tổn thương kết mạc, sốt cao, đau cơ, khớp, nôn, tiêu chảy. Các tổn thương của SJS thường chiếm < 10% diện tích bề mặt cơ thể và dần hồi phục trong vòng 6 tuần. SJS có thể gây ra các biến chứng như viêm giác mạc, sẹo kết mạc, mù, viêm thực quản và viêm phổi.

Các thuốc thường được ghi nhận gây ra hồng ban đa dạng bao gồm: Kháng sinh sulfonamid, thuốc chống động kinh, NSAID (nhóm oxicam) và alopurinol.

Để xử trí, cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ gây phản ứng. Sử dụng kháng histamin đối với triệu chứng ngứa, súc miệng bằng nước oxy già pha loãng nếu có tổn thương niêm mạc miệng. Điều trị sớm bằng corticosteroid được khuyến cáo để dự phòng tổn thương nội tạng, giảm nhẹ triệu chứng và rút ngắn thời gian hồi phục. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý về những nguy cơ liên quan đến việc sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân.

**Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)**

Hoại tử thượng bì nhiễm độc còn gọi là hội chứng Lyell. Các triệu chứng của hoại tử thượng bì nhiễm độc có thể xảy ra sau vài giờ tới vài tuần sau khi dùng thuốc. Dấu hiệu báo trước bao gồm đau họng, mệt mỏi, sốt và lạnh run trong vòng 24 giờ. Các triệu chứng trên da gồm nhiều mảng đỏ với mụn nước hoại tử rộng khắp, bong da từng mảng lớn, tổn thương da xuất hiện ở khắp cơ thể với diện tích ảnh hưởng > 30% (ngoại trừ da đầu). Cùng với tổn thương da rộng là tình trạng hoại tử niêm mạc các hốc tự nhiên (miệng, mắt, lỗ sinh dục, hậu môn...). Nhiều cơ quan như phổi, gan, thận cũng bị tổn thương. Các thuốc có thể gây ra hội chứng này là NSAID, sulfonamid, thuốc chống động kinh, barbiturat và alopurinol. Với alopurinol, TEN cũng có khả năng xuất hiện ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận được dùng thuốc ở mức liều thông thường.

Ngừng ngay tất cả các thuốc nghi ngờ gây phản ứng. Tuy nhiên, việc ngừng thuốc có thể không giúp cải thiện các tổn thương, đặc biệt đối với những thuốc có nửa đời thải trừ dài. Bong tróc da làm tăng nguy cơ bội nhiễm, mất dịch và điện giải, hạ thân nhiệt và sốc cho bệnh nhân. Nguyên tắc xử trí đối với loại phản ứng nghiêm trọng này tương tự như điều trị cho bệnh nhân bỏng (bồi phụ dịch và điện giải, dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn, bổ sung dinh dưỡng và dự phòng các biến chứng trên mắt). Globulin miễn dịch đường toàn thân, corticosteroid đường uống và các thuốc ức chế miễn dịch cũng được sử dụng, mặc dù hiệu quả của những biện pháp này chưa rõ ràng.

**Hội chứng quá mẫn do thuốc (DRESS)**

Biểu hiện gồm phát ban kèm theo sốt, viêm hạch bạch huyết và ảnh hưởng tới nhiều cơ quan khác (như thận, gan, phổi, tủy xương, tim và não). Các triệu chứng xuất hiện trong vòng từ 1 đến 4 tuần

sau khi dùng thuốc. Tổn thương da nặng ở vùng mặt và phần thân trên thường lan xuống đến các chi dưới theo tiến triển thành ban đỏ toàn thân, có thể xuất hiện mụn bọc vô trùng, viêm tróc da hoặc phù mạch. Hội chứng này có thể gây ra bởi các thuốc như thuốc chống động kinh (barbiturat, phenytoin, carbamazepin và lamotrigin), allopurinol, sulfonamid và dapsone.

Để xử trí, cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ. Các triệu chứng của phản ứng này có thể vẫn còn dai dẳng trong nhiều tuần sau khi ngừng thuốc. Các thuốc corticosteroid bôi ngoài có thể được sử dụng để xử trí các triệu chứng ngoài da, cân nhắc thêm đường toàn thân (ví dụ: prednison liều 0,5 - 1 mg/kg). Rối loạn miễn dịch thứ phát là một trong những mối lo ngại lớn liên quan đến hội chứng này do nguy cơ bội nhiễm và có thể dẫn đến tử vong cho bệnh nhân. Ung thư hạch bạch huyết cũng là một biến chứng của DRESS. Do vậy, việc xử trí cần được phối hợp dự phòng, phát hiện và điều trị tích cực các biến chứng này.

### Phản vệ và các phản ứng dạng phản vệ

Phản vệ là một phản ứng dị ứng, có thể xuất hiện ngay lập tức từ vài giây, vài phút đến vài giờ sau khi cơ thể tiếp xúc với dị nguyên gây ra các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau, có thể nghiêm trọng dẫn đến tử vong nhanh chóng. *Sốc phản vệ* là mức độ nặng nhất của phản vệ do đột ngột giãn toàn bộ hệ thống mạch và cơ thắt phế quản có thể gây tử vong trong vòng một vài phút. Một số triệu chứng gợi ý của phản vệ: mày đay, phù mạch nhanh; khó thở, tức ngực, thở rít; đau bụng hoặc nôn; tụt huyết áp hoặc ngất; rối loạn ý thức.

Nguyên tắc chung của xử trí phản vệ: Tất cả trường hợp phản vệ cần phải được phát hiện sớm, xử trí khẩn cấp, kịp thời ngay tại chỗ và theo dõi liên tục ít nhất trong vòng 24 giờ; Adrenalin là thuốc thiết yếu, quan trọng hàng đầu cứu sống người bệnh bị phản vệ, phải tiêm bắp ngay khi phát hiện bệnh nhân xuất hiện các biểu hiện phản vệ.

Phản vệ cần được xử trí khẩn trương và đồng thời theo diễn biến bệnh, bao gồm: ngừng ngay tiếp xúc với thuốc hoặc dị nguyên (nếu có); adrenalin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch; đặt bệnh nhân nằm tại chỗ, đầu thấp, nghiêng trái nếu có nôn; các biện pháp hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn. Một số biện pháp hỗ trợ khác gồm kháng histamin và corticosteroid được sử dụng để dự phòng hoặc kiểm soát những biến cố như cơ thắt phế quản. Cần tiếp tục theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong vòng ít nhất 24 giờ sau khi huyết áp đã ổn định do nguy cơ phản vệ nhiều pha.

Mặc dù các phản ứng phản vệ thường không định trước, cần chú ý vận dụng tối đa các biện pháp dự phòng phù hợp. Sau khi tình trạng dị ứng ổn định được 4 - 6 tuần, cần khám lại chuyên khoa dị ứng - miễn dịch lâm sàng hoặc các chuyên khoa đã được đào tạo về dị ứng - miễn dịch lâm sàng cơ bản để làm test xác định nguyên nhân phản vệ. Từ đó, bệnh nhân cần được tư vấn để nhận thức được về nguy cơ của việc tái sử dụng lại các thuốc này. Phải lưu trữ thông tin về phản ứng trong hồ sơ bệnh án và lưu ý đến những chế phẩm khác nhau có thể chứa hoạt chất tương tự thuốc gây phản ứng.

Không khuyến cáo thử phản ứng (test) cho tất cả các loại thuốc, ngoại trừ trường hợp người bệnh có tiền sử dị ứng với thuốc hoặc dị nguyên có liên quan (thuốc, dị nguyên cùng nhóm hoặc có phản ứng chéo) và nếu người bệnh có tiền sử phản vệ với nhiều dị nguyên khác nhau. Khi thử test phải có sẵn các phương tiện cấp cứu phản vệ. Nếu người bệnh có tiền sử dị ứng thuốc và kết quả test lấy da và nội bì âm tính với thuốc hoặc dị nguyên, trong trường hợp cấp cứu phải sử dụng thuốc (không có thuốc thay thế) cần cân nhắc làm test kích thích và/hoặc giải miễn cảm nhanh với thuốc tại chuyên khoa dị ứng hoặc các bác sĩ đã được tập huấn về dị ứng - miễn dịch lâm sàng tại cơ sở y tế có khả năng cấp cứu phản vệ và

phải được sự đồng ý của người bệnh hoặc đại diện hợp pháp của người bệnh bằng văn bản.

### Viêm đại tràng giả mạc

Tiêu chảy khi sử dụng kháng sinh có thể xảy ra trong quá trình điều trị nhưng cũng có thể xuất hiện sau khi đã ngừng kháng sinh (tối đa lên tới 3 tuần), liên quan đến viêm đại tràng giả mạc gây ra bởi vi khuẩn kỵ khí sinh độc tố *Clostridium difficile*. Các triệu chứng của viêm đại tràng giả mạc bao gồm: tiêu chảy, mất nước, chảy máu trực tràng, sốt, đau tức bụng... Viêm đại tràng giả mạc cũng có thể xảy ra khi sử dụng các thuốc điều trị ung thư.

Để xử trí phản ứng, cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ. Chống chỉ định các thuốc làm giảm nhu động đường tiêu hóa như thuốc giãn cơ, thuốc giảm đau nhóm opioid, thuốc cầm tiêu chảy. Sử dụng vancomycin đường uống liều 125 - 500 mg × 4 lần/ngày trong vòng 7 ngày, hoặc metronidazol 500 mg × 3 lần/ngày trong vòng 7 ngày.

### Tổn thương gan do thuốc

Mặc dù có đến hơn 1 000 hoạt chất được cho là có thể liên quan đến các bệnh lý về gan, tổn thương gan do thuốc được coi là hiếm gặp. Một số thuốc hoặc chất chuyển hóa của chúng có độc tính trực tiếp trên gan, trong khi các thuốc khác gây tổn thương gan thông qua các phản ứng dị ứng. Tổn thương gan do thuốc thường không xuất hiện triệu chứng lâm sàng cho đến khi phản ứng chuyển nặng, có thể bao gồm sốt, ngứa da, đau khớp, buồn nôn, vàng da vàng mắt, đau bụng, nổi hạch, gan to và tăng bạch cầu ái toan. Khi nghi ngờ về tổn thương gan, những xét nghiệm cần được thực hiện là transaminase huyết thanh (ALT, AST), alkaline phosphatase (AP), bilirubin toàn phần và trực tiếp. Có thể xác định có tổn thương gan khi chỉ số ALT hoặc bilirubin trực tiếp vượt quá hơn 2 lần so với ngưỡng bình thường, thường kèm theo tăng AST, AP và bilirubin toàn phần (ít nhất 1 giá trị tăng hơn 2 lần so với ngưỡng bình thường). Mức độ tăng của các chỉ số xét nghiệm phụ thuộc vào loại thuốc và giai đoạn tổn thương gan. Việc chẩn đoán phản ứng gây ra bởi thuốc cần được đánh giá để loại trừ các nguyên nhân khác (gan nhiễm mỡ, viêm gan cấp do nghiện rượu, nhiễm khuẩn, suy tim...) và căn cứ trên tiền sử dùng thuốc, thời gian sử dụng, thông tin về lâm sàng và cận lâm sàng cũng như diễn biến phản ứng sau khi ngừng thuốc nghi ngờ. Mặc dù việc tái sử dụng thuốc có thể giúp xác định thuốc nghi ngờ, điều này không được khuyến khích thực hiện bởi nguy cơ làm trầm trọng hơn tình trạng tổn thương gan, trong khi vẫn còn lựa chọn thay thế cho bệnh nhân.

Bước quan trọng nhất cần thực hiện khi phát hiện một tổn thương gan nghi ngờ do thuốc là ngừng sử dụng thuốc gây phản ứng. Sau đó, cần thực hiện các bước điều trị hỗ trợ đối với tổn thương gan.

Đối với viêm gan do thuốc, các mục tiêu chính khi xử trí bao gồm: Phát hiện sớm và ngừng ngay thuốc nghi ngờ gây phản ứng; tránh tổn thương gan tiến triển nặng hơn; ưu tiên điều trị viêm gan trước khi tiếp tục điều trị các bệnh lý khác. Nếu có thể, cần tránh sử dụng các thuốc đã được ghi nhận là có khả năng gây viêm gan trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan (cần đánh giá lợi ích - nguy cơ trước khi quyết định điều trị cho bệnh nhân).

### Suy thận cấp

Suy thận cấp là tình trạng suy giảm nhanh của chức năng thận với mức lọc cầu thận bị giảm trong vòng vài giờ hoặc vài ngày. Chức năng thận suy giảm có thể được thể hiện ở sự tăng lên của nồng độ creatinin huyết thanh (đồng nghĩa với độ thanh thải creatinin giảm đi). Tuy nhiên, trong những trường hợp creatinin huyết thanh tăng bởi các nguyên nhân khác (tiêu cơ vân, dị hóa các hợp chất chứa nitơ, hoặc do giảm thanh thải creatinin ở ống thận bởi các thuốc như probenecid, cimetidin, trimethoprim), chỉ số BUN đo nồng độ urê huyết cũng là một giá trị có ý nghĩa. Suy thận được xác định khi

nồng độ creatinin huyết thanh  $\geq 150$  micromol/lit, hoặc độ thanh thải creatinin  $\leq 50$  ml/phút, hoặc BUN  $\geq 17$  mmol/lit. Trong trường hợp có thể tiến hành xét nghiệm nhiều lần để theo dõi chức năng thận theo thời gian, suy thận cấp có thể được chẩn đoán khi nồng độ creatinin huyết thanh tăng  $> 50\%$  so với giá trị đo trong vòng 6 tháng gần nhất; hoặc nồng độ creatinin huyết thanh tăng 30% (hoặc độ thanh thải creatinin giảm 30%) kèm theo mức tăng 60% đối với chỉ số BUN. Suy thận có thể xảy ra theo các cơ chế: Suy thận trước thận do giảm dòng máu đến thận (các thuốc lợi tiểu, interleukin 2) hoặc làm thay đổi huyết động nội thận (thuốc ức chế enzym chuyển, NSAID, cyclosporin); suy thận do viêm thận kẽ bởi độc tính trực tiếp hoặc thông qua cơ chế miễn dịch (kháng sinh aminoglycosid, amphotericin B...).

Trong mọi trường hợp, việc giám sát chặt chẽ chức năng thận trong thời gian ngừng dùng thuốc giúp cung cấp thông tin cho việc đánh giá quan hệ nhân quả giữa thuốc và phản ứng. Khi phản ứng được xác định có khả năng cao do thuốc (sử dụng quá liều thuốc có độc tính trên thận, phản ứng tái xuất hiện khi sử dụng lại thuốc), cần ngừng ngay thuốc gây phản ứng; không bao giờ sử dụng lại thuốc này nếu nguyên nhân của phản ứng được xác định do cơ chế dị ứng. Khả năng liên quan đến thuốc có thể được loại trừ nếu: suy thận cấp xảy ra trước khi thuốc bắt đầu được sử dụng; hoặc phản ứng xảy ra khi đã ngừng thuốc trong ít nhất 48 giờ trước đó; hoặc chức năng thận cải thiện khi vẫn tiếp tục sử dụng thuốc với liều hiện tại. Khi không thể xác định hay loại trừ hoàn toàn nguyên nhân do thuốc, cần nhắc loại bỏ bất cứ thuốc nghi ngờ không thực sự cần thiết ra khỏi phác đồ điều trị.

#### Bệnh thần kinh ngoại biên

Bệnh thần kinh ngoại biên là các rối loạn về chức năng liên quan đến hệ thần kinh ngoại biên với biểu hiện lâm sàng như tê, dị cảm, cảm giác đau hoặc bỏng rát, chuột rút, thường đối xứng hai bên và xuất hiện ở các đầu chi và chi dưới. Hầu hết các trường hợp bệnh thần kinh ngoại biên do thuốc là bản cấp tính, xuất hiện từ vài tuần tới vài tháng sau khi dùng thuốc. Trước khi nghĩ đến khả năng do thuốc, cần loại trừ các nguyên nhân khác có thể gây ra bệnh lý trên như nghiện rượu, đái tháo đường, rối loạn globulin, hội chứng cận ung thư. Phản ứng này có thể liên quan đến nhiều thuốc khác nhau như cisplatin, alkaloid dừa cạn (như vincristin), thuốc điều trị lao, metronidazol, cimetidin, cloroquin, colchicin, dapson, phenytoin...

Việc đánh giá mối liên quan đến thuốc cần được thực hiện thường quy, đặc biệt đối với các phản ứng bản cấp. Khi không thể loại trừ nguyên nhân liên quan đến thuốc, cần ngừng ngay các thuốc nghi ngờ và tiến hành đánh giá trên lâm sàng cũng như khảo sát điện cơ đồ của bệnh nhân. Sự hồi phục sau phản ứng có thể không hoàn toàn hoặc kéo dài. Đối với những chỉ định cần thiết, bệnh nhân vẫn phải tiếp tục điều trị mặc dù thuốc có độc tính trên thần kinh. Trong một số trường hợp, độc tính này phụ thuộc liều nên phản ứng có thể phòng tránh được bằng cách hiệu chỉnh liều trên những bệnh nhân có bệnh lý gan hoặc thận.

#### Xoắn đỉnh (Torsades de pointes) và khoảng QT kéo dài

Xoắn đỉnh là một dạng đặc biệt của nhịp nhanh thất liên quan đến khoảng QT kéo dài, phản ứng này có thể do bẩm sinh hoặc do thuốc gây ra. Ví dụ điển hình về nguyên nhân do thuốc là các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (đặc biệt Ia), sotalol, amiodaron, bepridil. Ngoài ra, các thuốc khác cũng có khả năng gây xoắn đỉnh bao gồm thuốc chống loạn thần và trầm cảm, thuốc giãn mạch, kháng sinh (như macrolid và một số fluoroquinolon), các kháng histamin  $H_1$  (terfenadin, astemizol). Xoắn đỉnh do thuốc chống loạn nhịp không nhất thiết phụ thuộc vào liều. Việc chẩn đoán mối liên quan

do thuốc được căn cứ trên thời điểm ngừng sử dụng thuốc và sự chuyển biến của tái phát cực (khoảng QT trở về bình thường). Một số yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ xuất hiện phản ứng trên bao gồm: hạ kali huyết (thường gây ra bởi thuốc lợi tiểu hoặc nhuận tràng), hạ magesi huyết, nhịp tim chậm, giới tính (nữ) và người cao tuổi. Để dự phòng phản ứng đối với các thuốc có nguy cơ cao gây xoắn đỉnh, cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân trên lâm sàng, điện tâm đồ và điện giải đồ (đặc biệt là nồng độ kali). Ngoài ra, đánh giá chức năng thận và gan của bệnh nhân, cũng như điều chỉnh điện giải (như bù kali) nếu cần. Để xử trí phản ứng, cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ, việc cân nhắc tiếp tục dùng thuốc và hiệu chỉnh liều kèm giám sát chặt chẽ nếu không có lựa chọn thay thế. Đối với phản ứng nặng, cần chuyển ngay bệnh nhân tới chuyên khoa tim mạch và can thiệp bằng các biện pháp cấp cứu khác nên được quyết định bởi bác sĩ chuyên khoa tim mạch.

#### Rối loạn ngoại tháp tương tự Parkinson

Các triệu chứng tương tự như chuyển động bất thường trong bệnh Parkinson (ở nhiều mức độ khác nhau) bao gồm cử động cứng nhắc, vận động chậm chạp, thậm chí mất khả năng thực hiện một số chuyển động tự động và run ở tư thế nghỉ và/hoặc thể đứng. Các thuốc chống loạn thần với cơ chế chẹn thụ thể dopaminergic là nguyên nhân hàng đầu gây ra rối loạn ngoại tháp. Nguy cơ phản ứng tăng lên khi tăng mức liều, trên bệnh nhân cao tuổi và nữ giới. Một số thuốc được sử dụng trong xử trí rối loạn ngoại tháp như thuốc kháng cholinergic và amantadin, nhưng các thuốc này cũng có những tác dụng không mong muốn nhất định và không đem lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân. Biện pháp xử trí hiệu quả nhất là giảm liều thuốc tới mức tối thiểu, hoặc ngừng thuốc nếu có thể. Các biểu hiện ngoại tháp sẽ biến mất từ từ và hết hoàn toàn sau vài tháng.

#### Suy giáp do thuốc

Suy giáp và bướu giáp có thể xảy ra khi sử dụng các thuốc như iod và các hợp chất chứa iod (povidon iod, amiodaron, thuốc cản quang iod), lithi, nitroprussid, sertralin, sulfonilurê, sulfonamid, PAS... Bướu giáp có thể không hồi phục sau khi đã ngừng các thuốc iod hoặc amiodaron. Trong trường hợp cần thiết, l-thyroxin là lựa chọn để điều trị suy giáp và bướu giáp. Bệnh nhân cao tuổi và người sử dụng amiodaron dài ngày có nguy cơ gặp suy giáp do amiodaron cao hơn. Suy giáp thường xuất hiện trong vòng 2 năm đầu điều trị, hoặc trong khoảng 1 năm sau khi ngừng amiodaron do thuốc có nửa đời thải trừ dài và còn tích lũy trong mô mỡ. Suy giáp do amiodaron có thể khó được nhận diện bởi các triệu chứng như nhịp tim chậm và táo bón cũng là các tác dụng phụ thường gặp của amiodaron, chẩn đoán xác định được thể hiện qua sự tăng lên của nồng độ TSH và giảm nồng độ  $T_4$  tự do. Cần giám sát chặt chẽ các xét nghiệm chức năng tuyến giáp trước và mỗi 6 tháng trong quá trình điều trị với amiodaron. Trong khi đó, các yếu tố nguy cơ liên quan đến suy giáp do lithi bao gồm có tiền sử gia đình về bệnh lý tuyến giáp, có bất thường về tuyến giáp hoặc sự xuất hiện của kháng thể tuyến giáp. Thời gian tiềm tàng của bướu giáp cứng và lan rộng (có hoặc không kèm suy giáp) là khác nhau, thường dao động sau khoảng từ 5 tháng đến 2 năm điều trị. Các cytokin như interleukin-2 và interferon-alpha cũng được ghi nhận là có khả năng gây suy giáp hoặc khiến tình trạng suy giáp đã tồn tại trước đó trở nên trầm trọng hơn. Suy giáp liên quan đến thiocyanat có thể là kết quả của việc sử dụng nitroprussid dài ngày trên bệnh nhân suy thận. Các loại cây họ cải như bắp cải, củ cải có chứa thiocarbamid cũng có thể được chuyển hóa trong cơ thể thành thiocyanat, tuy nhiên, nguy cơ gây suy giáp là không đáng kể trừ khi tiêu thụ một lượng lớn rau chưa qua chế biến trong thời gian dài.

**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.*

## DỊ 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 bọng 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 sẩn, 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<sup>o</sup>: 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