

PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

(Nguồn từ Trang Thông tin điện tử của Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Bộ Y tế – <http://www.canhgiacduoc.org.vn>)

I. ĐỊNH NGHĨA CÁC THUẬT NGỮ LIÊN QUAN ĐẾN CẢNH GIÁC DƯỢC

1. Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction - ADR)

Chương trình giám sát thuốc của tổ chức y tế thế giới đưa ra một định nghĩa về phản ứng có hại của thuốc như sau (WHO, 1972):

“ Phản ứng có hại của thuốc là phản ứng độc hại, không được định trước, xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hay chữa bệnh hoặc nhằm thay đổi một chức năng sinh lý. Định nghĩa này không bao gồm các trường hợp thất bại trị liệu, quá liều, lạm dụng thuốc, không tuân thủ và sai sót trong trị liệu ”

Phản ứng có hại của thuốc có thể dự đoán được (nghĩa là có thể kiểm soát, có thể tránh được hoặc không) hoặc không thể dự đoán được; nó có thể xảy ra thường xuyên hoặc không thường xuyên đối với một thuốc hay nhiều thuốc mà hậu quả của nó có thể nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng. Việc phát hiện nhanh những phản ứng có hại phụ thuộc vào thời gian xử trí và công tác tổ chức hệ thống Cảnh giác Dược.

2. Biến cố bất lợi (Adverse Event - AE)

AE là bất kỳ một biến cố nào xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc nhưng không nhất thiết do phác đồ điều trị bằng thuốc gây ra, đồng nghĩa có thể không có mối liên hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố. Như vậy biến cố bất lợi bao gồm những ảnh hưởng do thuốc gây ra (ADR) và do cách dùng thuốc (giảm liều, quá liều, ngừng điều trị ...)

3. Tác dụng phụ (TDP)

Là tác dụng không định trước của một chế phẩm thuốc xảy ra ở liều thường dùng ở người và liên quan đến đặc tính dược lý của thuốc. Như đã biết, tác dụng kháng cholinergic của các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây ra các tác dụng phụ như khô miệng, táo bón, bí tiểu tiện. Tuy nhiên, tác dụng phụ không hoàn toàn có hại mà trong một số trường hợp có thể có lợi và trở thành tác dụng điều trị chính. Giả sử một bệnh nhân bị trầm cảm và hội chứng ruột kích thích gây tiêu chảy. Lúc này, việc sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng sẽ có lợi ích với tác dụng kháng cholinergic của thuốc ngoài tác dụng chống trầm cảm.

II. PHÂN LOẠI ADR

1. Phân loại theo mức độ nặng

Mức độ nặng để lượng giá các triệu chứng và có tính chủ quan, thay đổi tùy đối tượng. Theo Tangrea et al (1991), có 3 loại:

- Nhẹ: Gây ảnh hưởng ít, giảm khi điều trị triệu chứng.

- Trung bình: Gây khó chịu, ảnh hưởng đến sinh hoạt, chỉ thuyên giảm một phần khi điều trị triệu chứng.

- Nặng: Ngăn cản sinh hoạt, không giảm khi điều trị triệu chứng.

Hoặc một cách phân loại khác theo ECDEU (The Early Clinical Drug Evaluation Program):

- Nhẹ: Triệu chứng xảy ra không làm thay đổi chức năng sống bình thường của bệnh nhân.

- Trung bình: Triệu chứng ảnh hưởng đến chức năng sống nhưng không nguy hiểm.

- Nặng: Triệu chứng gây nguy hiểm đến tính mạng, làm ảnh hưởng nghiêm trọng chức năng sống hoặc làm mất hết năng lực. (Assenzo and Sho, 1982).

Nhìn chung, cách phân loại theo mức độ nặng thường dựa vào khả năng cần phải có sự thay đổi trong dùng thuốc và mức độ ADR cần phải xử trí.

Bảng 1. Phân loại ADR theo mức độ

Mức độ	Mô tả	Ví dụ	
Nhẹ	Không cần xử trí hoặc dùng thuốc giải độc; không kéo dài thời gian nằm viện	Kháng histamin Opioid	Gây buồn ngủ Táo bón
Trung bình	Cần thay đổi điều trị hiện thời (điều chỉnh liều, thêm thuốc), nhưng không cần ngừng thuốc; có thể kéo dài thời gian nằm viện, hoặc điều trị đặc hiệu	Thuốc tránh thai NSAID	Thuyên tắc tĩnh mạch Tăng huyết áp và phù
Nặng	ADR có thể đe dọa tính mạng và cần ngừng thuốc, kèm điều trị đặc hiệu.	Thuốc ức chế men chuyển Phenothiazin	Phù mạch Bất thường nhịp tim
Tử vong	ADR trực tiếp hoặc gián tiếp làm bệnh nhân tử vong	Paracetamol Thuốc chống đông	Hoại tử gan Xuất huyết

Biến cố bất lợi nghiêm trọng của thuốc [*serious adverse event - SAE*]: là các biến cố có hại dẫn đến một trong những hậu quả

- Tử vong.
- Đe dọa tính mạng.
- Phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện.
- Để lại di chứng nặng nề hoặc vĩnh viễn.

- Gây dị tật bẩm sinh ở thai nhi.
- Các hậu quả tương tự khác.

2. Phân loại theo thời gian khởi phát

Thời gian khởi phát được tính từ khi dùng thuốc lần cuối cho đến khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên (Hoigne et al, 1990)

- Cấp: 0-60 phút (chiếm 4,3%).
- Bán cấp: 1- 24 giờ (86,5%).
- Muộn: 1 ngày – nhiều tuần (3,5%).

3. Phân loại theo tần suất xảy ra ADR

Bảng 2. Phân loại theo tần suất xảy ra ADR

Rất thường gặp	$\geq 1/10$
Thường gặp	$< 1/10$ nhưng $\geq 1/100$
Ít gặp	$< 1/100$ nhưng $\geq 1/1000$
Hiếm gặp	$< 1/1000$ nhưng $\geq 1/10\ 000$
Rất hiếm gặp	$< 1/10\ 000$

4. Phân loại ADR theo tác dụng dược lý (Rawlins & Thompson 1977)

Năm 1977, Rawlins và Thompson đề nghị cách phân loại ADR thành loại A và loại B, và sau đó để dễ nhớ hơn, xếp thành loại A (Augmented – Quá mức) và loại B (Bizarre – Lạ thường) (1981)

Loại A (augmented - Quá mức)

Các phản ứng loại A bao gồm những đáp ứng bình thường và gia tăng phản ứng không mong muốn với thuốc, chiếm khoảng 75% các phản ứng có hại. Ví dụ, digoxin làm chậm nhịp tim phụ thuộc liều, nhưng tác dụng này trở thành một phản ứng có hại nếu nhịp tim quá chậm.

Các phản ứng loại A bao gồm đáp ứng dược lý tăng thêm quá mức tại vị trí tác dụng (như tác dụng hạ đường huyết quá mức của sulfonylurea), tác dụng dược lý mong muốn xảy ra tại một vị trí tác động khác (như đau đầu do giãn mạch não khi dùng nitroglycerin), và tác dụng dược lý thứ phát (như tác dụng hạ huyết áp tư thế đứng do phenothiazin).

Các phản ứng này thường phụ thuộc liều, dự đoán được và thường phát hiện được trước khi thuốc ra thị trường. Tuy nhiên, có một số tác dụng xảy ra muộn như tác dụng gây ung thư hoặc tác dụng có hại trên hệ sinh sản. Ví dụ ung thư âm đạo ở con gái có mẹ dùng diethylstilbestrol (DES) trong thai kỳ.

Loại B (bizzare - Lạ thường)

Các phản ứng loại B không liên quan đến tác dụng dược lý đã biết của thuốc, thường do cơ chế miễn dịch hoặc di truyền. Phản ứng loại B thường không liên quan đến liều, có thể xảy ra ở liều rất thấp. Mặc dù hiếm, nhưng khi xảy ra thường đột ngột, gây bệnh nặng hoặc tử vong. Ví dụ, phản ứng miễn dịch như shock phản vệ với penicilin, thiếu máu bất sản với cloramphenicol hay tăng thân nhiệt ác tính với thuốc gây mê. Với tính chất như vậy, các phản ứng loại B thường dẫn đến việc thuốc bị rút khỏi thị trường.

Bảng 3. Điểm khác biệt chính giữa phản ứng loại A và loại B

Tiêu chuẩn so sánh	A	B
Tác dụng dược lý có thể dự đoán được	Có	Không
Phụ thuộc liều sử dụng	Có	Không
Tỷ suất bệnh	Cao	Thấp
Tỷ lệ tử vong	Thấp	Cao
Điều trị	Điều chỉnh liều	Ngừng thuốc

Mặc dù cách phân loại như trên đơn giản, một số phản ứng có hại không thể xếp vào một trong hai loại vừa nêu. Các phân loại khác sau đó được đề nghị thêm, gồm loại C (chronic - mạn tính), là phản ứng chỉ xảy ra sau một thời gian điều trị lâu dài, liên quan đến liều lượng và thời gian và loại D (delayed – chậm), là phản ứng xuất hiện sau khi đã ngừng điều trị trong một thời gian. Loại cuối là loại E (end of use – ngừng sử dụng), liên quan đến việc ngừng thuốc đột ngột (Aronson 1992). Mặc dù cách phân loại này mở rộng hơn, nhưng lại phụ thuộc vào các đặc điểm về cơ chế và thời gian. Trong một số tài liệu khác, người ta thêm vào loại F (Failure of efficacy) – Mất hiệu lực. Đây là phản ứng xảy ra do hiệu lực của thuốc, hoặc có thể do thuốc giả hoặc thuốc kém chất lượng. Ví dụ như: sự đề kháng kháng sinh; thuốc điều trị hạ áp không kiểm soát được huyết áp... Các phân loại này được đề cập trong bảng 4.

Bảng 4. Phân loại theo tính chất dược lý mở rộng

Loại	Định nghĩa	Thí dụ	Xử trí
A (Augmented) <i>Gia tăng</i>	<ul style="list-style-type: none">- Có thể dự đoán được- Liên quan tác dụng dược lý- Phụ thuộc liều dùng- Thường gặp- Hiếm khi gây tử vong	<ul style="list-style-type: none">- Hạ đường huyết do tiêm insulin- Nhịp chậm do thuốc chẹn badrenergic- Chảy máu do thuốc kháng đông	<ul style="list-style-type: none">- Giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc- Cân nhắc tác dụng của các thuốc dùng kèm, tương tác thuốc

<p>B (Bizarre) <i>Lạ thường</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Không dự đoán được - Không liên quan tác dụng dược lý - Không liên quan đến liều dùng - Không thường gặp - Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao 	<ul style="list-style-type: none"> - Phản ứng dị ứng với penicilin - Hoại tử tế bào gan cấp do halothan - Suy tủy do cloramphenicol 	<p>Ngừng ngay thuốc và tránh sử dụng trong tương lai</p>
<p>C (Chronic/Continuous) <i>Mạn tính</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Liên quan đến tích lũy liều - Không thường gặp 	<ul style="list-style-type: none"> - Ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận do corticoid - Rối loạn chức năng đại tràng do dùng thuốc xổ 	<ul style="list-style-type: none"> - Giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc - Để ngừng thuốc hẳn có thể cần thời gian dài
<p>D (Delayed) <i>Chậm</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Thường liên quan đến liều dùng - Không thường gặp - Xảy ra hoặc trở nên rõ sau khi đã ngừng điều trị một thời gian 	<ul style="list-style-type: none"> - Ung thư do tác nhân alkyl hóa trong điều trị Hodgkin. - Dị dạng xương mặt ở trẻ em có mẹ dùng isotretinoin 	<p>Thường khó điều trị</p>
<p>E (Ending of use) <i>Hội chứng ngừng thuốc</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Không thường gặp - Xảy ra sau khi ngừng dùng thuốc, đặc biệt khi ngừng đột ngột. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hội chứng cai opioid - Co giật khi ngừng dùng thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin) 	<p>Ngừng thuốc từ từ</p>
<p>F (Failure of therapy) <i>Thuốc mất hiệu lực</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Thường gặp - Liên quan đến liều dùng - Có thể do tương tác thuốc 	<p>Dùng không đủ liều thuốc tránh thai, đặc biệt khi dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng liều - Cân nhắc tác dụng của các thuốc dùng đồng thời, tương tác thuốc

Hiện nay, còn thêm một loại thứ 7 là loại G (genetic/genomic) liên quan đến di truyền (Aronson, 2002).