

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC MỎ - ĐỊA CHẤT

BÁO CÁO HỌC THUẬT

TÌM HIỂU VỀ
BỆNH DO THUỐC

ThS. Phạm Tiến Dũng- bộ môn Hóa

Hà Nội, 06/2026

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC MỎ - ĐỊA CHẤT

BÁO CÁO HỌC THUẬT

TÌM HIỂU VỀ
BỆNH DO THUỐC

Xác nhận của bộ môn



Hà Mạnh Hưng

Hà Nội, 06/2026

MỤC LỤC

MỞ ĐẦU	2
CHƯƠNG I: TỔNG QUAN VỀ BỆNH TỬ THUỐC	3
I. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN ĐỊNH THUẬT NGỮ.....	3
II. PHÂN LOẠI BỆNH DO THUỐC.....	3
1. Theo bản chất phản ứng.....	3
2. Phân loại theo cơ chế gây bệnh do thuốc	4
III. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU BỆNH DO THUỐC	5
1. Thảm họa thalidomide.....	5
2. Thảm họa cồng thuốc sulfanilamide	5
3. Thuốc Rofecoxib	6
4. Sulfonamid gây độc.....	6
CHƯƠNG II: MỘT SỐ LOẠI BỆNH DO THUỐC	8
I. BỆNH GAN DO THUỐC	8
1. Cơ sở.....	8
2. Cơ chế và thuốc nguyên nhân điển hình	8
3. Giải pháp.....	9
II. BỆNH THẬN DO THUỐC	9
1. Cơ sở.....	9
2. Các thể tổn thương thận chính và cơ chế phân tử	10
3. Giải pháp.....	10
III. BỆNH LÝ TIÊU HÓA DO THUỐC.....	11
1. Cơ sở.....	11
2. Bệnh lý loét và xuất huyết dạ dày - tá tràng.....	11
3. Viêm đại tràng giả mạc do lạm dụng kháng sinh	12
III. BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP DO THUỐC	12
1. Cơ sở.....	12
2. Cơ chế phân tử gây tăng áp lực mạch máu của các nhóm thuốc	12
KẾT LUẬN.....	14
TÀI LIỆU THAM KHẢO	15

MỞ ĐẦU

Thuốc là một trong những thành tựu quan trọng nhất của y học hiện đại, góp phần kéo dài tuổi thọ và cải thiện chất lượng sống cho con người. Tuy nhiên, số lượng thuốc được sử dụng ngày càng tăng. Việc sử dụng nhiều thuốc cùng lúc, tự ý dùng thuốc, lạm dụng kháng sinh, corticoid và thuốc giảm đau đã làm gia tăng đáng kể tỷ lệ bệnh do thuốc. Bên cạnh hiệu quả điều trị, thuốc cũng có thể gây ra nhiều tác dụng không mong muốn, thậm chí dẫn đến các bệnh lý nghiêm trọng gọi chung là “bệnh do thuốc”.

Bệnh do thuốc có thể ảnh hưởng đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể, trong đó thường gặp và nguy hiểm là: gan, thận, máu, tim mạch, thần kinh, da, hệ miễn dịch...

Bệnh do thuốc không đơn thuần là những phản ứng phụ thoáng qua, mà là các tổn thương thực thể hoặc rối loạn chức năng kéo dài, có khả năng diễn tiến thành mạn tính... Những bệnh lý này có thể gây: nhập viện kéo dài, tăng chi phí điều trị, giảm chất lượng cuộc sống, thậm chí tử vong.

Do đó, tôi lựa chọn nghiên cứu “**Tìm hiểu về bệnh do thuốc**” để hiểu cơ chế và nhận diện sớm các thể bệnh từ thuốc trên gan, thận, hệ tiêu hóa, tim mạch...có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng, dược học, y tế cộng đồng, cảnh giác dược và sử dụng thuốc an toàn.

CHƯƠNG I: TỔNG QUAN VỀ BỆNH DO THUỐC

I. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN ĐỊNH THUẬT NGỮ

Để có cách tiếp cận khoa học, cần phân định rõ ràng các thuật ngữ thường bị nhầm lẫn trong lâm sàng

- **Biên cố bất lợi của thuốc (*Adverse Drug Event - ADE*):** Bất kỳ tổn thương y học nào xảy ra trong thời gian sử dụng thuốc, bất kể có do thuốc gây ra hay không.
- **Phản ứng có hại của thuốc (*Adverse Drug Reaction - ADR*):** Phản ứng độc hại, không định trước và xuất hiện ở liều dùng bình thường nhằm dự phòng, chẩn đoán hoặc điều trị bệnh.
- **Bệnh do thuốc (*Drug-Induced Diseases - DID*s):** Tình trạng bệnh lý thực thể hoặc hội chứng chức năng xuất hiện thứ phát do tác động của thuốc, kéo dài ngay cả khi đã ngừng thuốc hoặc đòi hỏi phải có can thiệp y khoa để điều trị chính tổn thương đó.

Bệnh do thuốc là những rối loạn có thể nặng đến mức dẫn đến tử vong do thuốc gây ra. Ngoài tác dụng phòng, chữa hoặc chẩn đoán bệnh, thuốc có thể gây ra bệnh, đặc biệt khi dùng thuốc lâu dài hoặc khi có tình trạng lạm dụng thuốc.

Biểu hiện lâm sàng của bệnh do thuốc rất đa dạng, dễ lẫn lộn với các bệnh khác và khó phân loại. Bảng phân loại đáng được lưu ý là của J.L. Godwani và cs. (1970) dựa vào sinh bệnh học chia làm 6 nhóm: rối loạn những cơ chế bảo vệ của cơ thể; rối loạn có liên quan đến thương tổn tế bào; rối loạn cân bằng các chất sinh học quan trọng; rối loạn di truyền và rối loạn phát dục; sinh ung thư; loạn khuẩn và bội nhiễm.

Bệnh do thuốc diễn biến với nhiều mức độ nặng nhẹ ở tất cả các cơ quan khác nhau trong cơ thể, đến độ được cho rằng bệnh này gây ra những rối loạn giống như những rối loạn của tất cả các loại bệnh mà con người từng mắc.

Nguyên tắc chung trong điều trị bệnh do thuốc là ngưng ngay các thuốc gây ra bệnh và sửa chữa các rối loạn.

II. PHÂN LOẠI BỆNH DO THUỐC

1. Theo bản chất phản ứng

Theo phân loại kinh điển của Rawlins và Thompson, DIDs chủ yếu được chia làm hai nhóm chính:

- **Nhóm A (*Augmented*):** Liên quan đến tác dụng dược lý, thường phụ thuộc vào liều dùng, có thể dự báo trước, tần suất cao nhưng tỷ lệ tử vong thấp (chiếm trên 80%).

Ví dụ: Suy thận do dùng quá liều kháng sinh Aminoglycoside.

Loét dạ dày do NSAIDs.

Hạ đường huyết do insulin

Xuất huyết do warfarin.

- Nhóm B (*Bizarre*): Không liên quan đến tác dụng dược lý, không phụ thuộc liều dùng, khó dự báo, mang tính đặc ứng hoặc dị ứng miễn dịch, không thể dự đoán trước qua các thử nghiệm dược lý kinh điển. tần suất thấp nhưng tỷ lệ tử vong cao.

Ví dụ: Sốc phản vệ penicillin.

Hội chứng Stevens-Johnson do Carbamazepine.

Hoại tử gan cấp do dị ứng Halothane.

Hiện nay còn được phân loại thêm là nhóm C, D. Trong đó:

- Nhóm C (*Chronic*): Liên quan đến sử dụng kéo dài.

Ví dụ: hội chứng Cushing do corticoid...

- Nhóm D (*Delayed*): Xuất hiện muộn.

Ví dụ: ung thư do thuốc. Quái thai do thalidomide...

2. Phân loại theo cơ chế gây bệnh do thuốc

a. Tác dụng độc trực tiếp

Một số thuốc gây tổn thương tế bào trực tiếp.

Ví dụ: Paracetamol gây hoại tử tế bào gan.

Aminoglycosid gây hoại tử ống thận.

b. Phản ứng miễn dịch – dị ứng thuốc

Thuốc hoặc chất chuyển hóa có thể đóng vai trò như kháng nguyên

Các phản ứng miễn dịch gồm: typ I (phản vệ), typ II (tan máu), typ III (viêm mạch), typ IV (stevens-Johnson).

Ví dụ: sốc phản vệ penicillin, hội chứng Stevens–Johnson.

c. Tương tác thuốc

- Tương tác dược động học: ảnh hưởng đến hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ

Ví dụ: erythromycin làm tăng nồng độ theophyllin.

- Tương tác dược lực học.

Ví dụ: warfarin + aspirin gây xuất huyết.

d. Tích lũy thuốc và quá liều: xảy ra khi thuốc không được đào thải hiệu quả

Ví dụ: digoxin ở người suy thận, lithium ở bệnh nhân mất nước.

e. Rối loạn chuyển hóa do thuốc

Ví dụ: corticoid gây tăng đường huyết, thuốc lợi tiểu gây rối loạn điện giải.

III. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU BỆNH DO THUỐC

1. Thảm họa thalidomide.

Cuối những năm 1950, thuốc Thalidomide được dùng rộng rãi để an thần và giảm buồn nôn cho phụ nữ mang thai. Ban đầu thuốc được cho là an toàn vì độc tính cấp thấp ở người lớn.

Sau một thời gian, số lượng lớn trẻ sơ sinh xuất hiện dị tật bẩm sinh nghiêm trọng tăng bất thường. Dị tật điển hình gồm: cụt chi, tay chân ngắn bất thường, dị tật tim, tai và cơ quan nội tạng.

Nguyên nhân được xác định là thalidomide đi qua nhau thai và gây độc cho phôi thai trong giai đoạn phát triển sớm. Ước tính hàng nghìn trẻ bị ảnh hưởng trên toàn thế giới.

Sự kiện này cho thấy thuốc không chỉ điều trị bệnh mà còn có thể trở thành nguyên nhân gây bệnh hoặc tổn thương mới. Thảm họa đã làm thay đổi sâu sắc quy định phát triển thuốc và yêu cầu thử nghiệm an toàn sinh sản.

Đây là minh chứng điển hình rằng: “Thuốc có thể gây bệnh do thuốc nếu sử dụng không phù hợp hoặc chưa được đánh giá đầy đủ về độ an toàn.”

2. Thảm họa cồn thuốc sulfanilamide

Dạng siro của Sulfanilamide được phát triển để tăng khả năng sử dụng, đặc biệt cho trẻ em và người khó nuốt thuốc viên. Do sulfanilamide khó tan trong nước, nhà sản xuất đã dùng diethylene glycol (DEG) làm dung môi hòa tan hoạt chất.

Vấn đề là DEG có độc tính cao trên người nhưng chưa được đánh giá đầy đủ về độ an toàn trước khi đưa ra thị trường.

Sau khi sử dụng, nhiều bệnh nhân xuất hiện buồn nôn, đau bụng, vô niệu, suy thận cấp và nhiễm độc toàn thân. Hàng loạt ca tử vong được ghi nhận, trong đó có nhiều trẻ em.

Bản chất của biến cố này cho thấy thuốc không chỉ gây bệnh do hoạt chất, mà tá dược và hệ bào chế cũng có thể trở thành nguồn gây độc nghiêm trọng.

Đây là ví dụ điển hình của bệnh do thuốc có nguồn gốc từ sai sót trong thiết kế công thức thuốc hơn là chỉ từ tác dụng dược lý. Sự kiện này làm thay đổi cách đánh giá thuốc: từ chỉ quan tâm hiệu quả điều trị sang yêu cầu đánh giá đầy đủ độc tính và độ an toàn của toàn bộ chế phẩm. Đồng thời, nó thúc đẩy sự phát triển của kiểm nghiệm thuốc, cảnh giác dược và quy định quản lý tá dược nghiêm ngặt hơn.

Vì vậy, thảm họa sulfanilamide là minh chứng rõ ràng thuốc có thể trở thành nguyên nhân trực tiếp gây bệnh hoặc tử vong nếu an toàn chế phẩm không được đánh giá đầy đủ.

3. Thuốc Rofecoxib

Rofecoxib là thuốc chống viêm giảm đau thuộc nhóm ức chế chọn lọc COX-2, từng được sử dụng rộng rãi để điều trị đau và viêm mạn tính. Thuốc được phát triển với mục tiêu giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa so với NSAID không chọn lọc.

Giai đoạn đầu, rofecoxib được xem là một bước tiến vì làm giảm nguy cơ loét và xuất huyết tiêu hóa ở nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên, tập hợp dữ liệu lưu hành thuốc và các nghiên cứu lâm sàng sau đó ghi nhận tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng.

Các biến cố được báo cáo gồm: nhồi máu cơ tim, đột quỵ và huyết khối tim mạch. Cơ chế được giải thích do ức chế COX-2 làm giảm tổng hợp prostacyclin (PGI₂) - chất có vai trò giãn mạch và chống kết tập tiểu cầu - trong khi hoạt động của thromboxane A₂ từ tiểu cầu vẫn còn tương đối bảo tồn.

Sự mất cân bằng này làm tăng xu hướng co mạch và hình thành huyết khối. Kết quả là một thuốc được thiết kế để giảm tác dụng phụ lại có thể tạo ra một dạng bệnh mới do thuốc: bệnh tim mạch do thuốc gây ra.

Vụ việc dẫn đến việc rofecoxib bị rút khỏi thị trường và trở thành ví dụ kinh điển của phản ứng có hại phát hiện muộn sau lưu hành.

Trường hợp này cho thấy đánh giá an toàn trước lưu hành không phải lúc nào cũng phát hiện hết nguy cơ hiếm gặp hoặc xuất hiện sau thời gian sử dụng dài.

Đây là minh chứng rõ ràng cho luận điểm “bệnh từ thuốc”: ngay cả thuốc đã được phê duyệt vẫn có thể gây bệnh nghiêm trọng khi sử dụng trên quần thể lớn và thời gian dài.

4. Sulfonamid gây độc.

Sulfonamid (thuốc Sulfa) là nhóm kháng sinh tổng hợp phổ rộng, có tác dụng kìm khuẩn bằng cách ức chế vi khuẩn tổng hợp acid folic (cần thiết cho sự phát triển của vi

khuẩn). Chúng được chỉ định điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn đường ruột, viêm phế quản, và một số bệnh nhiễm trùng da, mắt.

Sau khi sử dụng, một số sulfonamid có thể tạo các chất chuyển hóa phản ứng mạnh trong cơ thể. Các chất chuyển hóa này có thể gắn với protein nội sinh, tạo thành phức hợp lạ kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Hậu quả là xuất hiện nhiều dạng độc tính và phản ứng có hại trên nhiều cơ quan.

- Trên da, sulfonamid có thể gây phát ban, mào đay, phản ứng quá mẫn nặng hoặc hội chứng bong tróc da nghiêm trọng.

- Trên hệ tạo máu, thuốc có thể gây thiếu máu tán huyết, đặc biệt ở người thiếu men G6PD.

- Trên gan, có thể gặp viêm gan do thuốc hoặc tăng men gan do độc tính chuyển hóa.

- Trên thận, sulfonamid ít tan có thể kết tinh trong nước tiểu, gây tinh thể niệu hoặc tổn thương thận.

Một số trường hợp xuất hiện sốt thuốc, viêm mạch hoặc phản ứng quá mẫn toàn thân.

Các biểu hiện này có thể xảy ra ngay cả khi dùng đúng liều điều trị ở người nhạy cảm.

Hiện tượng độc tính của sulfonamid cho thấy tác dụng không mong muốn của thuốc có thể trở thành nguyên nhân gây bệnh mới. Đây là cơ sở quan trọng trong nghiên cứu “bệnh do thuốc”, nhấn mạnh vai trò của dược động học, chuyển hóa thuốc và khác biệt cá thể trong an toàn điều trị.

CHƯƠNG II: MỘT SỐ LOẠI BỆNH DO THUỐC

I. BỆNH GAN DO THUỐC

1. Cơ sở

Gan là cơ quan chịu trách nhiệm chuyển hóa chính đối với hầu hết các đại phân tử và ngoại chất (xenobiotics).

Chính hoạt động chuyển hóa pha I (oxy hóa thông qua hệ enzyme Cytochrome P450) và pha II (liên hợp) đã vô tình biến gan thành mục tiêu hàng đầu của các chất chuyển hóa có độc tính cao.

DILI được chia thành ba thể dựa trên chỉ số R (tỷ lệ giữa Alanine Aminotransferase - ALT và Alkaline Phosphatase - ALP):

$$R = \frac{ALT/ULN_{ALT}}{ALP/ULN_{ALP}}$$

Trong đó:

- ALT = nồng độ alanine aminotransferase đo được.
- ALP = nồng độ alkaline phosphatase đo được.
- ULN (*Upper Limit of Normal*) = giới hạn trên của khoảng bình thường của xét nghiệm đó

- Thể hoại tử tế bào gan: Khi $R \geq 5$. Biểu hiện bằng sự hủy hoại nghiêm trọng tế bào nhu mô gan, tăng mạnh ALT.

- Thể ứ mật: Khi $R \leq 2$. Biểu hiện bằng vàng da, ngứa, tăng mạnh ALP và Bilirubin do tắc nghẽn đường mật nội bào.

- Thể hỗn hợp: Khi $2 < R < 5$. Kết hợp cả hai biểu hiện trên.

Có khoảng 800 thuốc ảnh hưởng đến gan, nhiều thuốc gây độc đối với tế bào gan (*hepatotoxins*): paracetamol, methotrexat, INH, tetracyclin, halothan...

Bệnh lý từ nhẹ (thay đổi men aminotransferase ALT, AST) đến nặng (suy gan).

Các yếu tố nguy cơ: tuổi (người già > người trẻ > trẻ con), giới tính (nữ > nam), bệnh (AIDS, đái tháo đường, thấp khớp...), tương tác thuốc (rượu, phenobarbital...)

Biểu hiện: vàng da, tăng men gan, suy gan.

2. Cơ chế và thuốc nguyên nhân điển hình

a. Tổn thương do Paracetamol (*Acetaminophen*)

Ở liều điều trị, 95% Paracetamol được liên hợp với sulfate và glucuronide để thải trừ an toàn. Chỉ một lượng nhỏ (<5%) bị oxy hóa bởi CYP2E1 thành một chất trung gian có độc tính cực cao là NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine). NAPQI lập tức bị trung hòa bởi Glutathione (GSH) của gan.

Tuy nhiên, khi quá liều hoặc ở người nghiện rượu (CYP2E1 bị cảm ứng mạnh), lượng NAPQI sinh ra vượt quá khả năng trung hòa của gan, làm cạn kiệt GSH. NAPQI tự do sẽ liên kết cộng hóa trị với các protein màng ty thể của tế bào gan, gây hoại tử bong tróc vùng trung tâm tiểu thùy gan (Vùng 3).

b. Tổn thương gan đặc ứng (*Idiosyncratic DILI*).

- Thuốc kháng lao (Isoniazid - INH, Rifampicin): INH bị acetyl hóa thành acetylisoniazid, sau đó thủy phân thành acetylhydrazine. Chất này dưới tác động của CYP2E1 tạo ra các gốc tự do gây phá hủy tế bào gan. Khi dùng chung với Rifampicin (một chất cảm ứng mạnh CYP450), độc tính của INH tăng lên gấp nhiều lần.

- Thuốc kháng nấm (Ketoconazole): Ức chế trực tiếp các enzyme ty thể gan, làm thay đổi tính thấm màng tế bào, dẫn đến thể viêm gan ứ mật nặng.

3. Giải pháp

Biện pháp xử trí là ngừng ngay thuốc nghi ngờ và sử dụng chất giải độc đặc hiệu nếu có (ví dụ: dùng *N-Acetylcysteine* - *NAC* trong nhiễm độc Paracetamol để tái tạo Glutathione nội bào).

II. BỆNH THẬN DO THUỐC

1. Cơ sở

Thận nhận đến 20–25% cung lượng tim và là cơ quan lọc, tái hấp thu, cô đặc các chất. Quá trình cô đặc nước tiểu làm tăng nồng độ thuốc trong lòng ống thận lên gấp hàng trăm lần so với trong huyết tương, khiến tế bào biểu mô ống thận dễ bị phơi nhiễm độc tính.

Thuốc gây độc thận: aminoglycosid, NSAIDs, amphotericin B, Cisplatin

Các dạng: Hoại tử ống thận cấp, viêm thận kẽ, suy thận cấp.

Cơ chế: giảm tưới máu thận, hoại tử ống thận.

2. Các thể tổn thương thận chính và cơ chế phân tử

a. Hoại tử ống thận cấp (*Acute Tubular Necrosis - ATN*):

- Cơ chế: Thuốc trực tiếp gây độc, làm bong tróc các tế bào biểu mô ống lượn gần, gây tắc nghẽn lòng ống và giảm độ lọc cầu thận (GFR).

- Thuốc nguyên nhân hàng đầu (Aminoglycosides - Amikacin, Gentamicin): Các kháng sinh này mang điện tích dương lớn, dễ dàng liên kết với các receptor megalin/cubilin mang điện tích âm trên bề mặt tế bào ống lượn gần. Thuốc được vận chuyển vào trong tế bào qua cơ chế thực bào, tích tụ trong lysosome, làm vỡ lysosome giải phóng các enzyme thủy phân phá hủy tế bào từ bên trong.

b. Viêm thận kẽ cấp (*Acute Interstitial Nephritis - AIN*)

- Cơ chế: Phản ứng quá mẫn miễn dịch typ IV. Thuốc đóng vai trò hapten, kích thích tế bào T CD4+ và CD8+ thâm nhiễm vào vùng mô kẽ của thận, gây viêm và phù nề lan tỏa.

- Thuốc nguyên nhân: Kháng sinh nhóm Beta-lactam (Penicillin, Cephalosporin), thuốc lợi tiểu Thiazide, và các thuốc ức chế bơm proton (PPIs - Omeprazole, Lansoprazole).

AIN do PPI thường diễn tiến âm thầm, không có triệu chứng sốt hay phát ban điển hình, dễ bỏ sót cho đến khi suy thận giai đoạn muộn.

c. Rối loạn huyết động học tại cầu thận

Cầu thận duy trì áp lực lọc nhờ sự cân bằng giữa tiểu động mạch đến (giãn nhờ Prostaglandin) và tiểu động mạch đi (co nhờ Angiotensin II).

- NSAIDs (Ibuprofen, Diclofenac): Ức chế COX, làm giảm tổng hợp Prostaglandin (PGE₂, PGI₂). Hậu quả là tiểu động mạch đến bị co thắt dữ dội, làm giảm dòng máu đến cầu thận, gây suy thận cấp trước thận.

- Thuốc ức chế hệ RAAS (ACEi - Enalapril, ARB - Losartan): Ức chế Angiotensin II, gây giãn tiểu động mạch đi, làm sụt giảm áp lực thủy tĩnh trong mao mạch cầu thận, dẫn đến giảm GFR cấp tính.

3. Giải pháp

Giám sát nồng độ thuốc trong máu đối với Aminoglycoside và Vancomycin để điều chỉnh liều kịp thời.

Tính toán Cl_{cr} (*Độ thanh thải Creatinine*) hoặc eGFR theo công thức CKD-EPI trước khi kê đơn các thuốc độc thận để hiệu chỉnh liều theo chức năng thận.

Đảm bảo bù đủ dịch cho bệnh nhân trước khi sử dụng các thuốc có nguy cơ cao như thuốc cản quang đường tĩnh mạch.

III. BỆNH LÝ TIÊU HÓA DO THUỐC

1. Cơ sở

Hệ tiêu hóa kéo dài từ thực quản đến đại trực tràng, tiếp xúc trực tiếp với thuốc ở dạng định liều uống. Tổn thương tiêu hóa do thuốc không chỉ giới hạn ở dạ dày mà còn lan rộng ra toàn bộ cấu trúc ruột.

Chiếm 20–40% các trường hợp bị ADR, bệnh dễ xảy ra do đa số thuốc dùng bằng đường uống và nồng độ thuốc tập trung cao ở đường tiêu hóa.

Từ nhẹ (chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón...) đến nặng (viêm tụy, xuất huyết tiêu hóa...). Rối loạn vị giác (*dysgeusia*, có vị lạ ở miệng) cũng có thể gặp ở một số thuốc như penicillamin, levodopa, lithi carbonat, metronidazol, captopril...

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn. Đau bụng. Tiêu chảy. Xuất huyết tiêu hóa.

Một số rối loạn đặc biệt:

- Viêm loét DD–TT: glucocorticoid, NSAID.
- Loét ruột non: KCl bao tan ở ruột.
- Viêm đại tràng giả mạc: lincomycin, clindamycin.
- Viêm tụy: azathioprin, furosemid, sulindac, acid valproic...
- Bệnh do thuốc nhuận trường: dẫn chất anthraquinon.

2. Bệnh lý loét và xuất huyết dạ dày - tá tràng

a. Cơ chế tác động kép của NSAIDs

- Tác dụng tại chỗ (Hiệu ứng bẫy ion): Các NSAIDs phần lớn là các acid hữu cơ yếu không ion hóa trong môi trường acid dịch vị. Chúng dễ dàng khuếch tán qua màng lipid của tế bào niêm mạc dạ dày. Vào bên trong tế bào có pH kiềm hơn, NSAIDs bị ion hóa, giải phóng các proton H^+ và bị "bẫy" lại tại đây, gây độc trực tiếp cho tế bào niêm mạc.

- Tác dụng toàn thân (Ức chế COX-1): Đây là cơ chế chủ đạo. COX-1 là enzyme constitutive chịu trách nhiệm tổng hợp các Prostaglandin bảo vệ niêm mạc dạ dày thông qua việc kích thích bài tiết chất nhầy, bicarbonate và duy trì dòng máu nuôi dưỡng niêm mạc. Việc NSAIDs ức chế COX-1 làm sụp đổ hoàn toàn hàng rào bảo vệ này, tạo điều kiện cho acid dịch vị và pepsin tấn công gây loét sâu và xuất huyết.

b. Cơ chế tác động của Corticosteroids (Prednisolone, Dexamethasone)

Bản thân Corticoid không trực tiếp gây loét ở liều thấp, nhưng chúng ức chế Phospholipase A2, làm giảm nguyên liệu tổng hợp Prostaglandin. Khi phối hợp Corticoid cùng NSAIDs, nguy cơ xuất huyết tiêu hóa tăng lên gấp 4–6 lần.

3. Viêm đại tràng giả mạc do lạm dụng kháng sinh

- Cơ chế: Khi người bệnh sử dụng các kháng sinh phổ rộng (như Clindamycin, Cephalosporin thế hệ 3, Fluoroquinolones) kéo dài, hệ vi sinh vật bình thường tại ruột bị tiêu diệt hàng loạt. Điều này phá vỡ sự kháng thuốc tự nhiên của đại tràng, tạo điều kiện cho vi khuẩn cơ hội *Clostridioides difficile* (trước đây là *Clostridium difficile*) tăng sinh mạnh mẽ.

- *C.difficile* tiết ra hai độc tố chính: Toxin A (Enterotoxin) gây viêm, tăng tính thấm màng ruột, thu hút bạch cầu đa nhân và Toxin B (Cytotoxin) phá hủy bộ khung xương tế bào (cytoskeleton) của biểu mô ruột. Hậu quả là hình thành các lớp mảng giả mạc màu vàng trắng bám trên niêm mạc đại tràng, lâm sàng biểu hiện bằng tiêu chảy phân lỏng toàn nước, sốt cao, nhiễm độc, có thể dẫn đến biến chứng giãn đại tràng nhiễm độc nguy hiểm tính mạng.

III. BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP DO THUỐC

1. Cơ sở

Tăng huyết áp do thuốc là một thể bệnh thường bị bỏ sót trong lâm sàng, dẫn đến việc bác sĩ phải tăng liều thuốc hạ áp một cách không cần thiết.

Một số thuốc gây

- Tăng huyết áp: corticoid, NSAID
- Rối loạn nhịp tim: phenothiazin, erythromycin
- Thiếu máu, tan máu: sulfonamid, primaquin
- Giảm bạch cầu: metamizol

2. Cơ chế phân tử gây tăng áp lực mạch máu của các nhóm thuốc

a. Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs)

Bên cạnh tác dụng phụ trên dạ dày và thận, NSAIDs là nguyên nhân hàng đầu gây khởi phát hoặc làm mất kiểm soát huyết áp. Việc giảm PGE2 và PGI2 tại thận dẫn đến

- Co thắt mạch máu thận, giảm độ lọc cầu thận.

- Tăng tái hấp thu muối (Na^+) và nước tại ống thận, gây tăng thể tích tuần hoàn.

Trung bình, NSAIDs làm tăng huyết áp tâm thu lên 3–5 mmHg, triệt tiêu một phần tác dụng của các thuốc hạ áp như Thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn beta.

b. Thuốc co mạch điều trị ngạt mũi (Sympathomimetics - Pseudoephedrine, Phenylephrine)

Các thuốc này hoạt động như một chất cường giao cảm, kích thích trực tiếp lên receptor alpha-1 adrenergic trên cơ trơn mạch máu toàn thân. Hậu quả gây co mạch ngoại vi mạnh mẽ, tăng sức cản ngoại vi, dẫn đến tăng vọt huyết áp tâm thu và tâm trương, đặc biệt nguy hiểm ở bệnh nhân đã có tiền sử tăng huyết áp cơ bản.

c. Thuốc tránh thai đường uống dạng phối hợp (Estrogen + Progesterone)

Estrogen kích thích gan tăng tổng hợp Angiotensinogen (cơ chất của Renin). Sự gia tăng nồng độ Angiotensinogen trong máu làm tăng sản sinh Angiotensin II và Aldosterone, dẫn đến co mạch toàn thân và giữ muối nước, gây tăng huyết áp ở khoảng 5% phụ nữ sử dụng thuốc kéo dài.

KẾT LUẬN

Bệnh từ thuốc (DIDs) là một thực thể bệnh lý phức tạp, hệ quả tất yếu từ mặt trái của các thành tựu dược học hiện đại. Các tổn thương nghiêm trọng trên gan (DILI), thận, đường tiêu hóa hay sự mất kiểm soát huyết áp hoàn toàn có thể được dự đoán và giảm thiểu nếu người thầy thuốc nắm vững cơ chế phân tử, cấu trúc dược động học và các yếu tố nguy cơ của người bệnh.

Việc xây dựng một mạng lưới cảnh giác dược chặt chẽ, kết hợp với công tác giáo dục sức khỏe, thay đổi tư duy lạm dụng thuốc của cộng đồng là chìa khóa để đảm bảo thuốc luôn giữ vững sứ mệnh bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cho mọi người.

Bệnh từ thuốc là một thách thức lớn trong y tế hiện đại nhưng có thể chủ động phòng tránh và giảm thiểu tổn hại nếu có sự phối hợp chặt chẽ giữa thầy thuốc, người bệnh và hệ thống quản lý.

Đẩy mạnh ứng dụng công nghệ thông tin (phần mềm cảnh báo tương tác thuốc tự động tại bệnh viện) và xét nghiệm gene sàng lọc trước khi kê các thuốc có nguy cơ dị ứng cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Thị Kim Huyền (Chủ biên), *Dược lâm sàng- Bộ Y tế*, NXB Y học 2006
2. Đào Văn Phan (Chủ biên), *Dược lý học - Bộ Y tế*, NXBGD 2008
3. <https://trungtamthuoc.com/bai-viet/tham-hoa-lien-quan-den-thuoc-den-toi-nhat>
4. <https://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/phanungcohai.aspx>
5. <http://impe-qn.org.vn/thuoc-hoa-chat/benh-nguyen-do-thuoc-va-hau-qua-do-lam-dung-thuoc-co-the-dan-den-tu-vong/ctmb/39/2218>