



Tầm soát tổn thương gan do thuốc thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại Bệnh viện Hữu Nghị

Trần Thị Ngọc¹, Trần Ngân Hà¹, Nguyễn Khắc Dũng¹,
Trần Thu Thủy¹, Nguyễn Thị Phương Ngọc², Hoàng Thị Minh Hiền²,
Phạm Thị Diệu Huyền², Nguyễn Hoàng Anh¹

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Bệnh viện Hữu Nghị

SUMMARY

This study revised data of inpatients at Huu Nghi hospital to determine incidence of drug-induced liver injuries (DILI) based on laboratory database of alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT) laboratory signals and the descriptions of DILI. Screening was performed with the help of biochemistry database followed by detail medical record review for suspected cases and the assessment was made in accordance to the definition of DILI. Of 369 patients with abnormal liver lab tests, 22 suspected drug-induced liver injuries (6.0%) cases were identified. The incidence of DILI among inpatients was 22/20088 (0.11%). Antibiotics were the leading therapeutic class implicated in DILI, in which flouroquinolones like levofloxacin, ciprofloxacin were of most common. The severity of liver injuries in most of the cases were found serious and life-threatening, with short lag time of less than one week and without clear clinical symptoms. DILI took about one month to be resolved. Results of this study suggested the usefulness of new method to detect incidence of DILI in routine practice.

Từ khóa: ALP, ALT, tổn thương gan do thuốc, DILI, tầm soát.

Đặt vấn đề

Tổn thương gan do thuốc (DILI) là một vấn đề an toàn thuốc được quan tâm đặc biệt hiện nay, tỷ lệ dao động từ 4 - 10% các phản ứng có hại do thuốc gây ra, đồng thời là lý do quan trọng nhất dẫn đến rút sổ đăng ký và đình chỉ lưu hành thuốc trên thị trường [6], [9]. Trên thế giới, các nghiên cứu đánh giá DILI đã được tiến hành tại Pháp, Tây Ban Nha, Australia, với nhiều hướng tiếp cận khác nhau [3], [8], [9]. Tại Việt Nam, việc đánh giá DILI vẫn còn hạn chế và chưa có nghiên cứu nào được thực hiện theo hướng tiếp cận tầm soát các xét nghiệm cận lâm sàng để sàng lọc ra các ca tổn thương gan. Hơn nữa, trong thực hành lâm sàng, các ca tổn thương gan thường được phát hiện chủ yếu bởi bác sĩ hoặc điều dưỡng thông qua diễn biến lâm sàng của bệnh nhân và sự tham gia của dược sĩ lâm sàng còn hạn chế. Vì vậy, để mở rộng phương pháp phát hiện DILI và tăng cường vai trò của dược sĩ lâm sàng, đồng thời hỗ trợ phát hiện tổn thương gan thông qua sàng lọc xét nghiệm enzym gan chúng tôi thực hiện nghiên cứu

này với mục tiêu phát hiện những bất thường chức năng gan thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng và phân tích đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do thuốc trên những bệnh nhân có bất thường chức năng gan tại Bệnh viện Hữu Nghị.

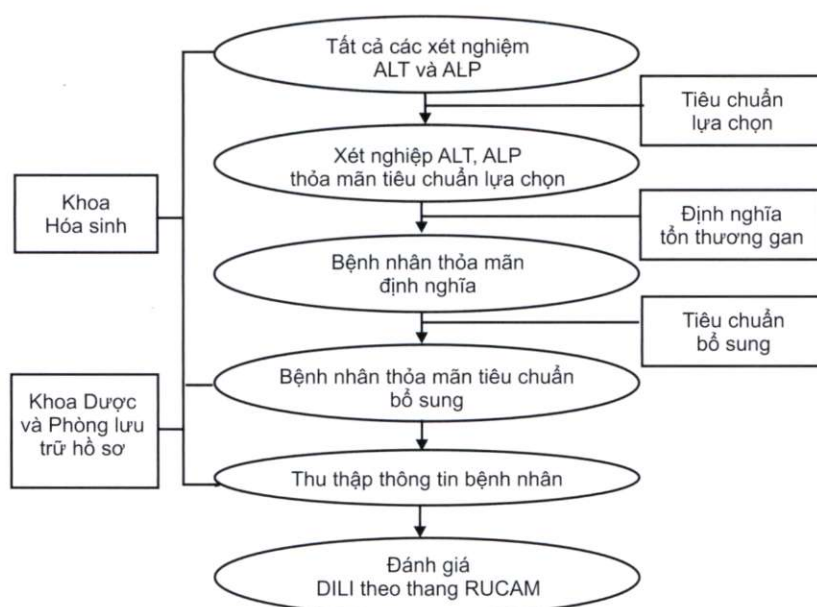
Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các xét nghiệm enzym gan alanin aminotransferase (ALT) và alkaline phosphatase (ALP) có ngày làm xét nghiệm từ 01/01/2015 đến 31/12/2015 và bệnh án của những bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan do thuốc.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu, các xét nghiệm ALT và ALP được truy xuất từ phần mềm lưu trữ dữ liệu kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại khoa Hóa sinh, thông tin trong bệnh án được thu thập theo mẫu phiếu thu thập thông tin bệnh nhân bao gồm: các thông tin hành chính, xét nghiệm enzym gan và các giá trị xét nghiệm khác, diễn biến lâm sàng và các thuốc bệnh nhân sử dụng trong thời gian nằm viện.



Hình 1. Sơ đồ quy trình tầm soát tổn thương gan do thuốc

Quá trình tầm soát tổn thương gan do thuốc:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả các xét nghiệm ALT và ALP của bệnh nhân nội trú có ngày làm xét nghiệm từ 01/01/2015 đến ngày 31/12/2015.

- Định nghĩa tổn thương gan: Với bệnh nhân có cả xét nghiệm ALT và ALP: tổn thương gan là khi ALT > 2N₁ hoặc ALP > 2N₂. Với bệnh nhân chỉ có xét nghiệm ALT và không có xét nghiệm ALP: tổn thương gan được xác định khi ALT > 5N₁. Trong đó: N₁, N₂ là giới hạn trên bình thường của xét nghiệm ALT và ALP [3], [7], [8], [9].

- Tiêu chuẩn bổ sung:

+ Tiêu chuẩn 1: loại những bệnh nhân không có ít nhất 1 giá trị xét nghiệm ALT trước khi gặp bất thường < 2N₁ và 1 giá trị ALT sau khi gặp bất thường < 2N₁.

+ Tiêu chuẩn 2: loại những bệnh nhân tử vong do không tiếp cận được bệnh án.

- Quy trình tầm soát:

Tại Khoa Hóa sinh: lấy thông tin xét nghiệm ALT và ALP của bệnh nhân từ ngày 01/01/2015 đến ngày 31/12/2015, tiến hành tầm soát dựa trên tiêu chuẩn lựa chọn và định nghĩa tổn thương gan, tiêu chuẩn bổ sung.

Tại Khoa Dược: từ danh sách những bệnh nhân có tổn thương gan, tiến hành rà soát mã lưu trữ từ bệnh án điện tử, xác định các bệnh án có thông tin liên quan đến tổn thương gan (do một bệnh nhân

có thể có nhiều bệnh án).

Tại phòng lưu trữ hồ sơ bệnh án: thu thập bệnh án và truy xuất thông tin bệnh nhân.

Đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan: sử dụng thang RUCAM cập nhật năm 2015 để đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan xảy ra trên bệnh nhân [5]. Mỗi thuốc nghi ngờ sẽ được cho điểm theo 7 tiêu chí: thời gian bắt đầu dùng thuốc/ngừng thuốc, diễn biến ALT/ALP sau ngừng thuốc, yếu tố nguy cơ, thuốc dùng đồng thời, nguyên nhân khác có thể gây tổn thương gan, thông tin về tổn thương gan do thuốc được ghi nhận trong y văn, diễn biến của tổn thương gan khi tái sử dụng thuốc nghi ngờ (nếu có). Căn cứ vào tổng điểm của 7 tiêu chí để quy kết mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan theo 5 mức: “chắc chắn là DILI” (≥ 9 điểm), “có khả năng là DILI” (6 - 8 điểm), “có thể là DILI” (3 - 5 điểm), “không nghĩ đến DILI” (1 - 2 điểm) hoặc “loại trừ DILI” (≤ 0 điểm). Những thuốc ngừng trước thời điểm bất thường > 15 ngày (đối với tổn thương tế bào gan) và > 30 ngày (đối với tổn thương mật hoặc tổn thương hỗn hợp), trừ amoxicilin/clavulanat [2], [4] và những thuốc tiếp tục sử dụng sau khi enzyme gan đã giảm sẽ không được đưa vào đánh giá theo thang RUCAM cập nhật năm 2015.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Số lượng bệnh nhân được nhận định nghi ngờ



có tổn thương gan thỏa mãn định nghĩa tổn thương gan và các tiêu chí bổ sung được đưa ra trong nghiên cứu.

- Đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan trên những bệnh nhân có tổn thương gan theo thang RUCAM cập nhật năm 2015.

- Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do thuốc (những trường hợp được đánh giá ở mức “có thể”, “có khả năng” và “chắc chắn” theo thang RUCAM cập nhật năm 2015 được coi là tổn thương gan nghi ngờ do thuốc).

- Đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do thuốc theo thang RUCAM cập nhật năm 2015: Phân loại mức độ nặng của tổn thương gan theo thang phân

loại của WHO [10], thời gian tiềm tàng, thời gian hồi phục.

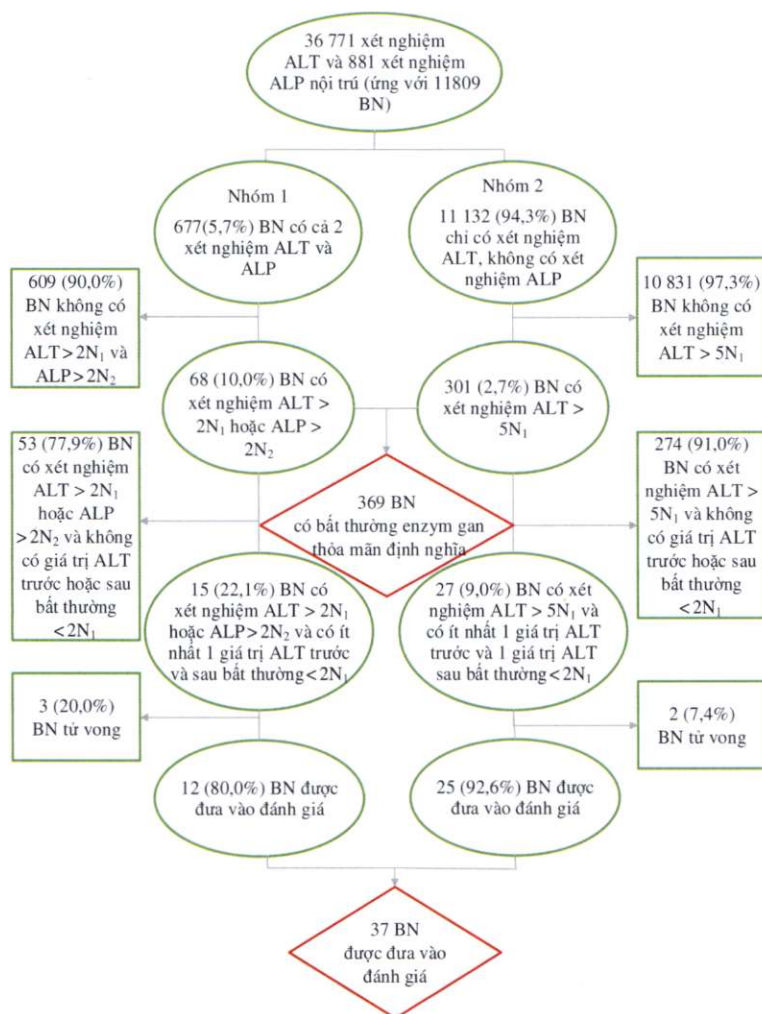
- Đặc điểm thuốc gây tổn thương gan theo thang RUCAM cập nhật năm 2015: phân loại thuốc theo nhóm tác dụng dược lý dựa trên mã ATC của thuốc [1], [11].

Xử lý số liệu: số liệu được mã hóa, nhập liệu và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Kết quả được xử lý thống kê mô tả và tính toán theo tỷ lệ phần trăm.

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan

Dựa trên tiêu chuẩn lựa chọn, từ 01/01/2015 đến 31/12/2015 sàng lọc được 36.771 xét nghiệm ALT và



Hình 2. Kết quả tầm soát tổn thương gan



Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ % (n=37)
Tuổi		
Tuổi trung bình: $74,1 \pm 9,1$. Giá trị lớn nhất: 93. Giá trị nhỏ nhất: 52		
Giới tính		
Nam	34	91,9
Nữ	3	8,1
Khoa phòng		
Ung bướu	8	21,6
Hô hấp dị ứng	6	16,2
Thận tiết niệu-Lọc máu	4	10,8
Bệnh nhiệt đới	3	8,1
Tim mạch	3	8,1
Thần kinh	3	8,1
Hồi sức tích cực	2	5,4
Truyền nhiễm	2	5,4
Các khoa khác	6	16,2
Chẩn đoán bệnh chính		
Bướu tân sinh (C00-D48)	13	35,1
Bệnh hệ hô hấp (J00-J99)	9	24,3
Bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng (A00-B99)	4	10,8
Bệnh hệ tuần hoàn (I00-I99)	4	10,8
Bệnh hệ sinh dục-tiết niệu (N00-N99)	2	5,4
Các bệnh lý khác	5	13,5

881 xét nghiệm ALP của bệnh nhân nội trú tại Bệnh viện Hữu Nghị, tương ứng với 11.809 bệnh nhân. chia bệnh nhân thành 2 nhóm: nhóm 1 có đồng thời kết quả xét nghiệm ALT và ALP (677 bệnh nhân) và nhóm 2 chỉ có kết quả xét nghiệm ALT (11.132 bệnh nhân). Đối chiếu với định nghĩa tổn thương gan, 369 bệnh nhân thỏa mãn định nghĩa này (chiếm 3,1%), bao gồm 68 bệnh nhân nhóm 1 (chiếm 10,0%) và 301 bệnh nhân nhóm 2 (chiếm 2,7%). Những bệnh nhân này được tầm soát tiếp theo tiêu chuẩn bổ sung 1 thu được 15 bệnh nhân nhóm 1 (22,1%) và 27 bệnh nhân nhóm 2 (9,0%). Tiếp tục áp dụng tiêu chuẩn bổ sung 2, loại thêm 3 bệnh nhân nhóm 1 và 2 bệnh nhân nhóm 2. Như vậy, kết quả có 37 bệnh nhân thỏa mãn được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 12 bệnh nhân thuộc nhóm 1 và 25 bệnh nhân thuộc nhóm 2.

Trong 37 bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan, nam giới chiếm đa số (91,9%), với tuổi trung

bình là $74,0 (\pm 9,1)$, trong đó 97,3% bệnh nhân trên 55 tuổi. Khoa Ung bướu và khoa Hô hấp Dị ứng là 2 khoa có lượng bệnh nhân nhiều nhất, tỷ lệ lần lượt là 21,6% và 16,2%. Tương ứng với nhóm bệnh chính là bướu tân sinh (35,1%) và bệnh hệ hô hấp (24,3%).

Tổng cộng 423 thuốc đã được sử dụng trên 37 bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan do thuốc. Với số thuốc trung bình được sử dụng là 11,4 thuốc/1 bệnh nhân. Nhóm thuốc chiếm tỷ lệ nhiều nhất là nhóm thuốc điều trị bệnh gan (9,7%). Mỗi bệnh nhân khi được phát hiện tăng enzyme gan hầu hết đều được sử dụng các thuốc trị bệnh gan với 2 hoạt chất chính là arginin (biệt dược hay dùng là Euformin, Apharmincap) và l - ornithin - l - aspartat (biệt dược hay dùng là Hepaur, Qyliver). Kháng sinh nhóm quinolon (6,9%), cephalosporin/carbapenem (6,4%) và các penicillin (3,8%) là các nhóm thuốc được sử dụng phổ biến ở các bệnh nhân nói trên.

Đánh giá mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan

Trong 423 thuốc, chúng tôi loại trừ 315 thuốc do không thỏa mãn tiêu chuẩn đánh giá của thang RUCAM cập nhật năm 2015. Còn lại 108 thuốc (25,5%) được đưa vào đánh giá, cho kết quả 31 cặp thuốc - tổn thương gan (chiếm 28,7%) tương ứng với 22 bệnh nhân được đánh giá là có mối liên quan giữa thuốc và tổn thương gan (bảng 2).

Bảng 2. Kết quả đánh giá tổn thương gan do thuốc

Điểm	Mức đánh giá	Số cặp thuốc - tổn thương gan	Tỷ lệ (%) (n=108)
≤ 0 điểm	Loại trừ DILI	32	29,6
1 - 2 điểm	Không nghi đến DILI	45	41,7
3 - 5 điểm	Có thể là DILI	31	28,7
6 - 8 điểm	Có khả năng là DILI	0	0
≥ 9 điểm	Chắc chắn là DILI	0	0

Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do thuốc

Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do thuốc trên tổng số bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan bất thường là 22 bệnh nhân/369 bệnh nhân (6,0%).

Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do thuốc trên tổng số bệnh nhân nội trú của bệnh viện năm 2015 là 22 bệnh nhân/20.088 bệnh nhân (0,11%).

Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do thuốc trên tổng số xét nghiệm ALT và ALP của bệnh nhân nội



trú là 22 bệnh nhân/37.652 xét nghiệm ALT và ALP (0,058%).

Đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do thuốc

Đặc điểm tổn thương gan được đánh giá trên 22 bệnh nhân có các cặp thuốc - tổn thương gan đánh giá ở mức "có thể". Đặc điểm tổn thương gan bao gồm: mức độ tổn thương gan, thời gian tiềm tàng và thời gian hồi phục của tổn thương gan được mô tả trong bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do thuốc

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân (n=22)
Mức độ tổn thương gan theo WHO	
Mức độ 1 (nhẹ): ALT hoặc ALP 1,25N - 2,5N	0
Mức độ 2 (trung bình): ALT hoặc ALP 2,6N - 5N	2
Mức độ 3 (nặng): ALT hoặc ALP 5,1N - 10N	12
Mức độ 4 (đe dọa tính mạng): ALT hoặc ALP > 10N	8
Thời gian tiềm tàng*	
≤ 1 tuần	17
1 tuần đến 1 tháng	10
> 1 tháng	4
Thời gian hồi phục**	
Sau 0 - 1 tuần	1
Sau 1 tuần - 1 tháng	15
Sau 1 tháng	4
Không rõ***	2

Ghi chú: N là giới hạn trên bình thường

* Thời gian tiềm tàng là khoảng thời gian từ lúc bắt đầu sử dụng thuốc nghi ngờ đến khi phát hiện bất thường kết quả xét nghiệm chức năng gan.

**Thời gian hồi phục là khoảng thời gian từ khi enzyme gan đạt đỉnh đến khi enzyme gan trở về bình thường (nhỏ hơn giới hạn trên bình thường).

***Không rõ: gồm 2 trường hợp ALT giảm xuống dưới 2N1 trong vòng 1 tháng nhưng sau đó không có thông tin về giá trị xét nghiệm enzyme gan.

Mức độ tổn thương gan chủ yếu ở mức độ nặng và đe dọa tính mạng (20/22 bệnh nhân nghi ngờ có DILI). Tuy nhiên, đa số các trường hợp tổn thương gan đều không có triệu chứng lâm sàng điển hình như mẩn ngứa, vàng da, tăng bạch cầu ái toan, một số trường hợp có sốt, mệt mỏi. Thời gian tiềm tàng ngắn, dao động từ vài ngày đến 1 tuần, 2 trường hợp thời gian tiềm tàng kéo dài nhất là gemcitabin

và carboplatin (hóa chất chống ung thư). Thời gian hồi phục đa số là sau 1 tuần đến 1 tháng (15/22 bệnh nhân nghi ngờ có DILI). Có 4/22 bệnh nhân nghi ngờ có DILI hồi phục sau thời gian 1 tháng, trường hợp hồi phục muộn nhất là sau 102 ngày (khoảng 3 tháng).

Đặc điểm thuốc gây tổn thương gan

Phân loại các thuốc nghi ngờ gây tổn thương gan theo nhóm tác dụng dược lý được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Đặc điểm nhóm thuốc gây tổn thương gan

Mã ATC	Nhóm thuốc	Số cặp thuốc- tổn thương gan	Tỷ lệ (%) (n=31)
J01M	Kháng khuẩn nhóm quinolon	5	16,1
J01D	Kháng khuẩn nhóm betalactam khác (cephalosporin, carbapenem)	3	9,7
J01C	Kháng khuẩn betalactam, nhóm penicillin	2	6,5
J01F	Kháng khuẩn nhóm macrolid	2	6,5
J01X	Các thuốc kháng khuẩn khác (fosfomycin, metronidazol)	2	6,5
N05B	Thuốc giải lo âu	3	9,7
N02B	Thuốc giảm đau, hạ nhiệt khác (paracetamol)	3	9,7
B01A	Thuốc chống huyết khối	2	6,5
L01X	Các hóa chất chống ung thư khác (carboplatin, gemcitabin)	2	6,5
	Các nhóm khác	9	29,0

Kháng sinh là nhóm thuốc được ghi nhận gây tổn thương gan nhiều nhất (14/31 cặp thuốc - tổn thương gan). Thông tin về từng thuốc cụ thể gây tổn thương gan được tổng hợp trong bảng 5. Trong đó ciprofloxacin, diazepam, paracetamol (dạng đơn chất hoặc phối hợp) là 3 hoạt chất có tần suất gây tổn thương gan nhiều nhất liên quan đến 3 ca ghi nhận biến cố tương ứng với mỗi hoạt chất. Bên cạnh đó, amoxicilin/clavulanat, levofloxacin, clarithromycin cũng có tần suất gặp tổn thương gan (2 ca ghi nhận biến cố tương ứng với mỗi hoạt chất) cao hơn các thuốc còn lại (bảng 5).



Bảng 5. Dữ liệu liên quan 22 bệnh nhân nghi ngờ có DILI

Tuổi	Giới	Thuốc nghi ngờ	Thông tin trên SPC ¹	Triệu chứng lâm sàng	Giá trị định		Mức độ tổn thương gan
					ALT	ALP	
71	Nam	Thuốc đông y	Không rõ	Không	284		Nặng
77	Nam	Fosfomycin	Có: không phổ biến	Không	231		Nặng
85	Nam	Ciprofloxacin	Có: không phổ biến	Không	236		Nặng
73	Nam	Clarithromycin	Có: không phổ biến	Không	323		Nặng
		Ceftriaxon	Có: hiếm gặp				
80	Nam	Paracetamol	Có: khi quá liều	Mệt, khó thở, vã mồ hôi (bệnh lý)	1490		Đe dọa tính mạng
58	Nam	Ciprofloxacin	Có: không phổ biến	BN mệt, thể trạng gầy, ăn kém	274		Nặng
		Amoxicilin/Clavulanat	Có: không phổ biến				
70	Nam	Ciprofloxacin	Có: không phổ biến	Không	234		Nặng
85	Nam	Amoxicilin/Clavulanat	Có: không phổ biến	Không	210		Nặng
87	Nam	Cefoperazon	Có: phổ biến	Không	246		Nặng
		Diazepam	Có: hiếm gặp				
63	Nam	Paracetamol/Codein	Có: khi quá liều paracetamol	Không	508		Đe dọa tính mạng
		Aspirin	Không (có mô tả trên trang Livertox)				
		Nitroglycerin	Không				
		Carbamazepin	Có: hiếm gặp				
66	Nam	Clarithromycin	Có: không phổ biến	Sốt, ăn kém, rì rào phế nang giảm (bệnh lý)	219		Nặng
84	Nam	Enoxaparin	Có: phổ biến	Không	557		Đe dọa tính mạng
		Amiodaron	Có: rất phổ biến				
74	Nam	Acid tranexamic	Không	Thể trạng lơ mơ, sốt 38°C, niêm mạc nhợt, thiếu máu	223		Nặng
78	Nữ	Levofloxacin	Có: phổ biến	Không	1490		Đe dọa tính mạng
78	Nam	Paracetamol/Codein	Có: khi quá liều paracetamol	Không	872	80	Đe dọa tính mạng
64	Nam	Gemcitabin	Có: rất phổ biến	Không	665	137	Đe dọa tính mạng
57	Nam	Carboplatin	Không (có mô tả trên trang Livertox)	Không	3020		Đe dọa tính mạng
65	Nam	Diazepam	Có: hiếm gặp	Không	410		Đe dọa tính mạng
85	Nam	Omeprazol	Có: không phổ biến	Sốt	224		Nặng
79	Nam	Enalapril	Có: hiếm gặp	Không	124		Trung bình
72	Nam	Diazepam	Có: hiếm gặp	Không	309		Nặng
67	Nam	Levofloxacin	Có: phổ biến	Sốt	182		Trung bình
		Meropenem	Có: phổ biến				

¹Thông tin trên tờ tóm tắt đặc tính sản phẩm về tổn thương gan, được tra trên EMC [13] (nếu không có trên EMC, tra trên FDA [12])



Bàn luận

Kết quả đáng chú ý trong nghiên cứu này là khảo sát được tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do thuốc và ghi nhận các thuốc có thể gây tổn thương gan cũng như mô tả được đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do thuốc gây ra. Tỷ lệ gặp tổn thương gan do thuốc trên tổng số bệnh nhân có bất thường chức năng gan trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,0%, tương tự kết quả đã công bố trước đó tại Pháp năm 2000 [3], Tây Ban Nha năm 2010 [8] và Australia năm 2013 [9] với tỷ lệ tương ứng là 6,8%, 6,8% và 6,4%. Nguyên nhân của sự khác nhau tương đối nhỏ giữa các nghiên cứu có thể do khác biệt về quy mô và định nghĩa tổn thương gan. Chúng tôi sử dụng định nghĩa tổn thương gan có mức giới hạn cao hơn các nghiên cứu khác ($> 5N_1$) nên có thể bỏ qua những trường hợp tổn thương gan mà enzyme gan tăng dưới $5N_1$ dẫn đến tỷ lệ gặp tổn thương gan do thuốc trên tổng số bệnh nhân có bất thường chức năng gan có thể thấp hơn. Ngoài ra, việc áp dụng thang RUCAM cập nhật năm 2015 để đánh giá tổn thương gan do thuốc trong nghiên cứu này còn hạn chế do thiếu dữ liệu xét nghiệm dẫn đến kết quả có thể thấp hơn các nghiên cứu khác.

Tỷ lệ gặp tổn thương gan do thuốc trên tổng số bệnh nhân nội trú của bệnh viện trong năm 2015 là 22 bệnh nhân/20088 bệnh nhân (0,11%) cao hơn so với tỷ lệ này trong nghiên cứu của Sistanizad và cộng sự năm 2013 tại Australia là 30 bệnh nhân/100.000 bệnh nhân (0,03%) [9]. Nguyên nhân chính của sự khác biệt này là do đặc thù bệnh nhân của mỗi bệnh viện là khác nhau, tại Bệnh viện Hữu Nghị bệnh nhân phần lớn là người cao tuổi, trong khi đó, tại bệnh viện ở Australia bệnh nhân thuộc nhiều nhóm đối tượng khác nhau (người trưởng thành, người cao tuổi...). Nhóm đối tượng người cao tuổi là nhóm đối tượng nhạy cảm hơn với các phản ứng có hại của thuốc, đồng thời tình trạng bệnh lý phức tạp hơn, sử dụng đồng thời nhiều thuốc hơn do đó tỷ lệ gặp tổn thương gan do thuốc tính trên toàn thể bệnh nhân nội trú của Bệnh viện Hữu Nghị sẽ cao hơn.

Kháng sinh là nhóm thuốc được ghi nhận gây tổn thương gan nhiều nhất (14/31 cặp thuốc - tổn

thương gan), thuộc về 5 nhóm penicilin, betalactam khác, quinolon, macrolid và nhóm kháng khuẩn khác. Quinolon là nhóm kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất là 5/14 cặp thuốc - tổn thương gan (35,7%) trong tổng số các kháng sinh gây DILI. Ramirez và cộng sự (2010) tiến hành nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu tại Tây Ban Nha cho thấy tỷ lệ DILI do kháng sinh là 19,5%. Còn theo nghiên cứu của Sistanizad và cộng sự tại Australia (2013), tỷ lệ này lên tới 65%. Kháng sinh được ghi nhận gây DILI nhiều nhất trong các nghiên cứu này đều là amoxicilin/ clavulanat [8], [9].

Mức độ tổn thương gan theo WHO ở mức nặng và đe dọa tính mạng là 20/22 bệnh nhân nghi ngờ có DILI, trong đó đỉnh giá trị ALT cao nhất là 3020 UI/ml (gấp 75,5 lần giới hạn trên bình thường). Trong khi đó, đa số các bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng của tổn thương gan như sốt, vàng da, ngứa, mệt mỏi, tăng bạch cầu ưa acid... Những trường hợp này nếu không được can thiệp kịp thời sẽ có nguy cơ dẫn đến suy gan và tử vong. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng, cán bộ y tế cần lưu ý hơn đến xét nghiệm enzyme gan và kiểm tra, đánh giá chặt chẽ những trường hợp có tăng enzyme gan để có biện pháp xử trí phù hợp. Việc xác định thuốc nghi ngờ gây tổn thương gan sau đó rất quan trọng để dự phòng không tái xuất hiện phản ứng có thể do bệnh nhân vô tình dùng lại thuốc.

Lần đầu tiên nghiên cứu tầm soát tổn thương gan do thuốc thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng được thực hiện tại Việt Nam, do đó không tránh khỏi một số hạn chế về hình thức triển khai (hỏi cứu, không can thiệp) và chất lượng dữ liệu (cụ thể chưa đầy đủ, bệnh nhân có nhiều bệnh mắc kèm và sử dụng đồng thời nhiều thuốc). Tuy nhiên, kết quả thu được đã tạo cơ sở cho các phân tích giám sát tiến cứu đầy đủ hơn thông qua hoạt động dược lâm sàng về tổn thương gan do thuốc nói riêng và phát hiện phản ứng có hại của thuốc nói chung thông qua tầm soát có chủ đích các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng trong quá trình điều trị của người bệnh.

Kết luận

Tỷ lệ gặp tổn thương gan có thể do thuốc trên tổng số bệnh nhân có bất thường chức năng gan là 6,0%, tương ứng với 0,11% bệnh nhân điều trị nội trú



trong Bệnh viện Hữu Nghị. Kháng sinh là thuốc thường được ghi nhận gây tổn thương gan, trong đó hay gặp nhất là quinolon. Mức độ tổn thương gan chủ yếu là mức độ nặng và đe dọa tính mạng xuất hiện với thời gian tiềm tàng ngắn (vài ngày đến 1 tuần), đa số hồi phục sau 1 tuần đến 1 tháng.

Kết quả này bổ sung dữ liệu về tỷ suất bệnh, đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do thuốc thông qua giám sát phản ứng có hại của thuốc, góp phần tăng cường sử dụng thuốc an toàn, hợp lý trong bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
2. Andrade R.J. et al (2005), "Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period", *Gastroenterology*, 129(2), pp. 512-521.
3. Bagheri H. et al (2000), "Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50(5), pp. 479-484.
4. Danan G., Benichou C. (1993), "Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries", *Journal of Clinical Epidemiology*, 46(11), pp. 1323-1330.
5. Danan G., Teschke R. (2015), "RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update", *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1).
6. Larrey D. (2000), "Drug-induced liver diseases", *Journal of Hepatology*, 32(1), pp.77-88.
7. Levy M., Azaz-Livshits T., Sadan B., Shalit M., Geisslinger G., Brune K. (1999), "Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: Implementation", *Eur J Clin Pharmacol*, 54, pp.887-892.
8. Ramirez E., Carcas A.J., Borobia A.M., Lei S.H., Piñana E., Fudio S., Frias J. (2010), "A pharmacovigilance program from laboratory signals for the detection and reporting of serious adverse drug reactions in hospitalized patients", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 87(1), pp. 74-86.
9. Sistanizad M., Peterson G.M. (2013), "Drug-induced liver injury in the Australian setting", *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(2), pp. 115-120.
10. WHO (2003), "WHO Toxicity Grading Scale for Determining The Severity of Adverse Events".
11. World Health Organization (2016), "http://www.whooc.no/atc_ddd_index/".
12. "<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>" (Ngày truy cập cuối cùng 05/05/2016).
13. "<https://www.medicines.org.uk/emc/>", (Ngày truy cập cuối cùng 05/05/2016).

(Ngày gửi đăng: 16/8/2016 - Ngày duyệt đăng: 10/10/2016)