

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN DO THUỐC

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa: Tổn thương gan do thuốc là tình trạng viêm gan, tổn thương gan xảy ra do việc dùng các loại thuốc.

1.2. Nguyên nhân: Hơn 1000 loại thuốc và thảo dược có thể gây ra viêm gan với nhiều kiểu tổn thương và cơ chế khác nhau. Việc sử dụng thuốc không đúng cách, lạm dụng thuốc hoặc tự ý uống thuốc là những nguyên nhân chính góp phần làm cho tổn thương gan do thuốc xảy ra ngày càng nhiều.

1.3. Dịch tễ học: Tổn thương gan do thuốc chiếm 10% các tác dụng phụ do thuốc và hơn 30% trong số các nguyên nhân gây viêm gan cấp.

1.4. Phân loại: Tổn thương gan do thuốc được chia làm 2 nhóm:

- **Tổn thương gan do phản ứng đặc dị** (dị ứng đặc biệt ở từng bệnh nhân): tổn thương gan là do cơ thể có phản ứng quá mức đối với thuốc, có thể xảy ra ở người này nhưng lại không gặp ở người khác. Cơ chế gây tổn thương gan không liên quan đến liều lượng hoặc thời gian sử dụng thuốc, có khi chỉ cần dùng một liều hoặc một viên thuốc vẫn có thể bị viêm gan. Loại viêm gan do thuốc này không thể dự đoán được.
- **Tổn thương gan trực tiếp (do quá liều):** có một số thuốc chúng ta biết chắc khi dùng liều cao, kéo dài hoặc khi sử dụng chung với một số thuốc khác sẽ gây tương tác thuốc do các thuốc này làm ảnh hưởng đến chức năng chuyển hoá, giải độc của gan, ví dụ: paracetamol, thuốc kháng lao... Tổn thương gan dạng này thường có thời gian khởi bệnh ngắn, chủ yếu là gây hoại tử tế bào gan.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Có nhiều thang điểm dùng để chẩn đoán tổn thương gan do thuốc: NADRPS, Medline, Original, DDW-J, M&V, DILIN, CIOMS/RUCAM, ... Tuy nhiên chúng khá phức tạp nên ít được áp dụng trên thực hành lâm sàng. Hiện nay, không có tiêu chuẩn vàng hay hình ảnh giải phẫu học đặc trưng nào giúp chẩn đoán tổn thương gan do thuốc. Việc chẩn đoán dựa vào: *loại trừ tất cả các nguyên nhân thường gặp gây tổn thương gan + bất thường chức năng gan xuất hiện sau dùng thuốc và giảm/ hết sau ngưng thuốc (nếu ngưng kịp sớm)*. Thời gian cải thiện có thể kéo dài từ vài tuần đến vài tháng.

Tiếp cận tổn thương gan do thuốc trên lâm sàng dựa vào 3 thể tổn thương chính:

- **Thể hoại tử:** tăng đơn độc ALT > 2-3 ULN, hoặc $R \geq 5$
- **Thể ứ mật:** tăng đơn độc ALP > 2 ULN, hoặc $R \leq 2$
- **Thể hỗn hợp:** ALT và ALP tăng và $2 < R < 5$

$R = (\text{ALT bệnh nhân} / \text{giới hạn trên ALT máu}) : (\text{ALP bệnh nhân} / \text{giới hạn trên ALP máu})$

2.2. Chẩn đoán phân biệt: cần phân biệt với tất cả các nguyên nhân khác gây tổn thương gan trước khi kết luận bệnh nhân mắc viêm gan do thuốc.

2.3. Phân loại bệnh

❖ Tổn thương gan cấp

- **Hoại tử tế bào gan:** Acarbose, Acetaminophen, Allopurinol, Amiodarone, Baclofen, Bupropion, Fluoxetine, HAART, Isoniazid, Ketoconazole, Lisinopril, Losartan, Methotrexate, NSAIDs, Omeprazole, Paroxetine, Pyrazinamide, Rifampin, Risperidone, Sertraline, Statins, Tetracyclines, Trazodone, Trovafloxacin, Valproic acid.
- **Ứ mật:** Amitriptyline, Azathioprine, Captopril, Carbamazepine, Clindamycin
- Cyproheptadine, Enalapril, Flutamide, Nitrofurantoin, Phenobarbital, Phenytoin, Sulfonamides, Trazodone, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Verapamil.
- **Hỗn hợp:** Amoxicillin-clavulanic acid, Anabolic steroids, Chlorpromazine, Clopidogrel, Thuốc ngừa thai uống, Erythromycins, Estrogens, Irbesartan, Mirtazapine, Phenothiazines, Terbinafine.
- **Tổn thương giống nhiễm đơn nhân:** Sulfonamide, Phenytoine, Dapsone.

❖ Tổn thương gan mạn

- **Viêm gan mạn:** Methotrexate, Lisinopril, Trazodone, Uracil.
- **Viêm gan thoái hóa mỡ:** Amiodarone, Rượu, Tamoxifen, Valproic acid.
- **Thoái hóa mỡ hạt nhỏ:** Valproic acid, Tetracycline, Rượu, Amiodarone.
- **Thoái hóa mỡ hạt to:** Corticosteroids, Methotrexate, rượu, Halothane.
- **Viêm gan tự miễn:** Nitrofurantoin, Methyl dopa, Minocycline, Statins.
- **Viêm gan u hạt:** Allopurinol, Rosiglitazone, Sulfonamide, Quinidine.
- **Hội chứng tắc nghẽn xoang gan:** Pyrrolizidine alkaloids, Adriamycin, Floxuridine.
- **U gan (Adenoma, HCC, FNH, CCC):** Steroid, Thuốc ngừa thai uống, Thorotrast.
- **Xơ gan:** Methotrexate, Amiodarone

3. ĐIỀU TRỊ

- Điều trị chính là ngưng thuốc độc gan càng sớm càng tốt
- Điều trị triệu chứng: ngứa: cholestyramine, ursodeoxycholic acid
- Điều trị nâng đỡ: Phosphatidyl cholin, silymarin
- Điều trị đặc hiệu:

- Acetaminophen: Acetylcystein.
- Valproic acid: L-carnitine.

4. TIỀN LƯỢNG VÀ BIẾN CHỨNG

- Tiên lượng trong 6 tháng: 10% diễn tiến đến suy gan cấp, 20% diễn tiến qua tổn thương gan mạn
- Tổn thương gan thể ứ mật tiên lượng tốt hơn thể hoại tử tế bào gan
- Tỷ lệ sống không ghép gan sau suy gan cấp do thuốc là 23%, có ghép gan là 40%

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Naga P. Chalasani et al, 2014, “ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury”, *Am J gastroenterol*, 109, pp:950-966
2. Ostapowicz G et al, 2002, “Results of prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the US”, *Ann Intern Med*, 137, pp: 947-954
3. Sherlock’s diseases of the liver and biliary system, 12th edition.
4. Victor J. Navarro et al, 2006, “Drug-Related Hepatotoxicity”, *New England Journal of Medicine*, 354, pp:731-739

TRƯỜNG KHOA