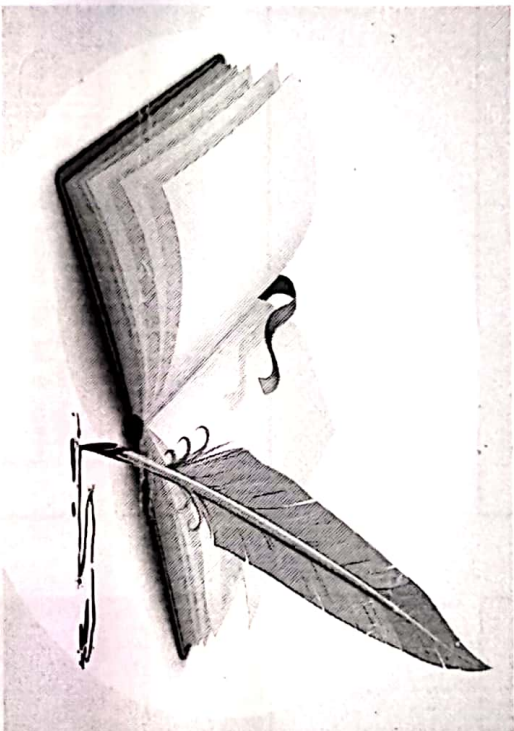


# TÔN THƯỜNG GAN DO THUỘC



**Nhân Ái 4/2024**

## **ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỘC**

**DSCKI: Nguyễn Cao Cường**

**DS: Nguyễn Việt Thiện**

**DS: Phạm Thị Ngọc**

**DS: Lê Thị Hào**

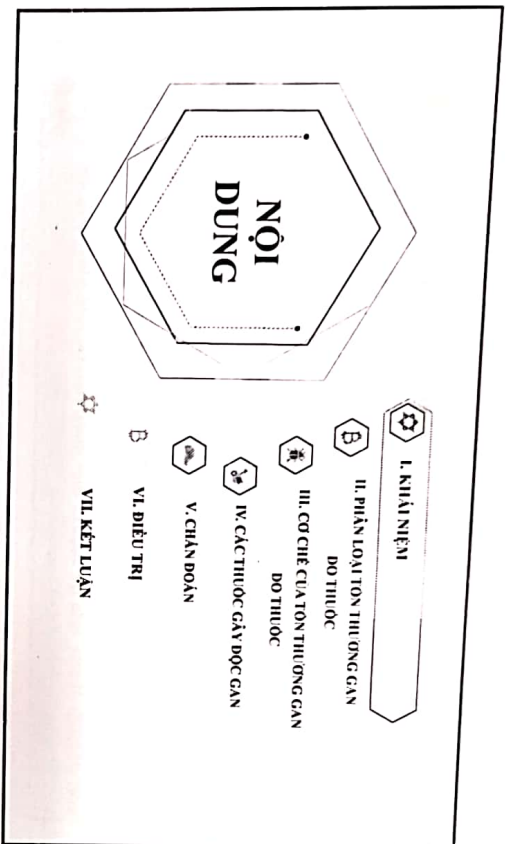
**DS: Đinh Thị Huệ**

**DS: Hoàng Thị Mai**

**DS: Ngô Thị Kim Thoa**

**DS: Nguyễn Thị Cẩm Linh**





2

**Đ**

## II. PHÂN LOẠI TÒN THƯƠNG GAN DO THUỐC

**Tổn thương gan trực tiếp (ngôi tại)**

- Có một số thuốc biết trước khi dùng liều cao, kéo dài hoặc phối hợp với thuốc khác sẽ gây tương tác do làm ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa gây tổn thương, hủy hoại tế bào gan.
- Có khả năng biết trước.
- Liên quan đến thời gian và liều

**Tổn thương gan gián tiếp (P/V đặc dị)**

- Do cơ thể phản ứng quá mức với thuốc, có thể xảy ra với người này mà không lặp lại ở người khác.
- Không liên quan đến liều lượng hoặc thời gian sử dụng
- Có thể xảy ra ở liều đầu tiên, viên đầu tiên.
- Không biết trước.

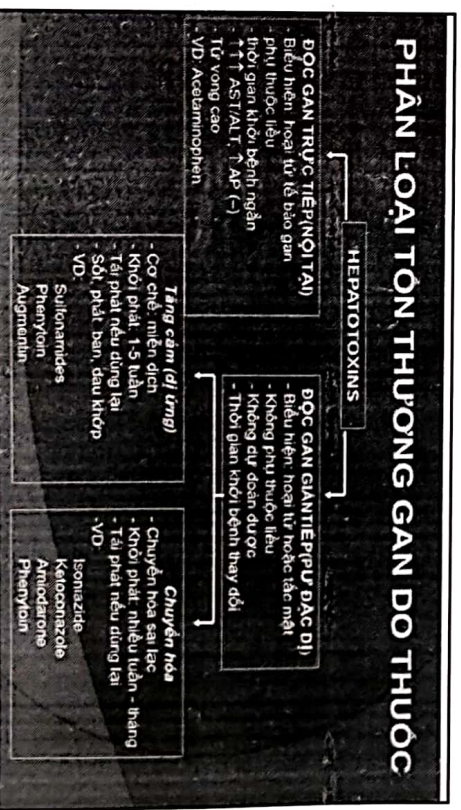
4

**I. KHÁI NIỆM**

➤ **Khái niệm:**

- Tổn thương gan do thuốc (Drug induced liver injury – DILI); còn gọi là độc tính trên gan do thuốc (Drug induced hepatotoxicity) được gây ra do thuốc, thuốc kê đơn (ETC) hoặc không kê đơn (OTC);
- Tổn thương gan do thảo dược (Herb induced liver injury – HILLI) dùng để chỉ các tổn thương gan mà thảo dược là nguyên nhân gây ra bệnh lý, các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược, hoặc các chất ngoại lai khác (xenobiotic) dẫn tới bất thường trong xét nghiệm về gan hoặc rối loạn chức năng gan không giải thích được bằng các nguyên nhân khác.

3



5



### III. CƠ CHẾ CỦA TÀN THƯƠNG GAN DO THUỐC

- Khi máu đi vào gan qua tĩnh mạch cửa, mang theo các chất dinh dưỡng, thuốc và các chất độc hại mà chúng ta có thể đã nạp vào. Công việc của gan là giải độc các thuốc này và loại bỏ các sản phẩm phụ từ quá trình chuyển hóa.
- Đối với các thuốc tan trong chất béo, tức là chúng rất khó thải ra qua đường nước tiểu.
- Các enzyme trong gan phân giải các chất này và chuyển chúng về dạng tan trong nước để đi xuống mật hoặc nước tiểu, thải ra ngoài.
- Mỗi tế bào gan chứa một số bào quan làm nhiệm vụ chủ yếu là chuyển hóa thuốc.

6

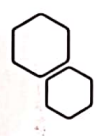
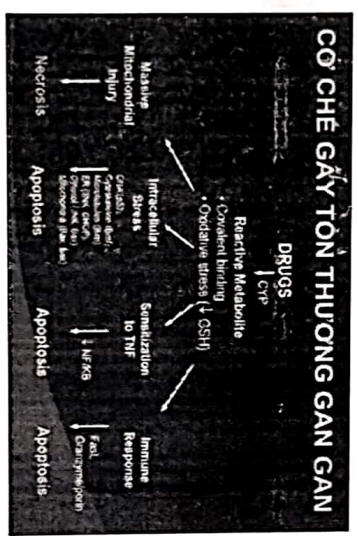


### III. CƠ CHẾ CỦA TÀN THƯƠNG GAN DO THUỐC

- DILI được cho rằng có thể xảy ra theo một số cơ chế khác nhau. Trong đó có sự giảm trực tiếp về cấu trúc (ví dụ rối loạn chức năng ty thể) và chức năng toàn vẹn của gan:
- Hình thành chất chuyển hóa làm thay đổi cấu trúc và chức năng tế bào gan;
- Hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết với protein ở gan;
- Hình thành sản phẩm thuốc-protein có tính kháng nguyên là mục tiêu tấn công của hệ thống miễn dịch của cơ thể (giả thuyết bán kháng nguyên);
- Sự khởi đầu đáp ứng quá mẫn toàn thân (ví dụ: dị ứng thuốc) gây tổn thương gan.

7

### CƠ CHẾ GÂY TÀN THƯƠNG GAN

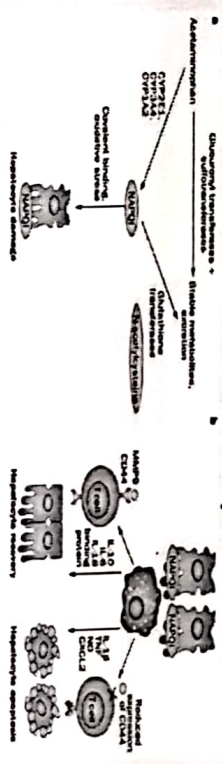


8



### III. CƠ CHẾ CỦA TÀN THƯƠNG GAN DO THUỐC

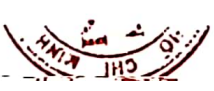
#### CƠ CHẾ GÂY DIỄN TRỰC TIẾP



Khi quá liều acetaminophen, quá trình glucuronyl và sulfate hóa bị bão hòa, lượng thuốc được CYP isoenzyme chuyển hoá gia tăng, tạo ra nồng độ cao NAPQI (chất gây độc gan)

*Mechanisms of drug induced liver injury from benzofuran to benzothiazine. Mol Rev Gastroenterol Hepatol. 2011*

9

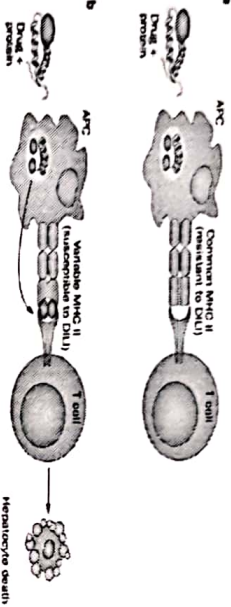






### III. CƠ CHẾ CỦA TỖN THƯƠNG GAN DO THUỐC

#### CƠ CHẾ GÂY DILI GIẢN TIẾP



Sự khác nhau về MHC lớp II dẫn đến khác nhau về ranh giới peptide, đưa đến 2 kết quả:  
 a. Không hoạt hoá T cell (dùng nẹp thuốc)  
 b. Hoạt hoá mạnh T cell gây DILI

Mechanisms of drug-induced liver injury: From bench to bench. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013

10

### IV. CÁC THUỐC GÂY ĐỘC GAN

STT	Thuốc/nhóm thuốc	Loại tổn thương gan
1	Alopiuimol	Tế bào gan hoặc hỗn hợp (kết hợp của viêm gan hoại tử tế bào và viêm gan ứ mật), thường kèm các biểu hiện dị ứng - miễn dịch
2	Amiodaron	Tế bào gan, hỗn hợp, hoặc ứ mật
3	Amoxicilin-clavulanat	Ứ mật; có thể tế bào gan
4	Các fluorquinolon	Ứ mật, tế bào gan, hoặc hỗn hợp
5	Chiết xuất trà xanh	Tế bào gan
6	Thuốc gây mê dạng hít	Tế bào gan; có thể có các biểu hiện dị ứng - miễn dịch
7	Interferon-alpha	Tế bào gan; giống viêm gan tự miễn

11

### IV. CÁC THUỐC GÂY ĐỘC GAN


STT	Thuốc/nhóm thuốc	Loại tổn thương gan
8	Interferon-beta	Tế bào gan
9	Các macrolid	Tế bào gan; có thể ứ mật
10	Methotrexat đường uống	Gan nhiễm mỡ, xơ gan
11	Minoocyclin	Tế bào gan; có thể giống viêm gan tự miễn
12	Nitrofurantoin	Cấp tính: tế bào gan; mạn tính: hầu hết tế bào gan, nhưng có thể giống viêm gan tự miễn
13	Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID)	Tế bào gan
14	Phenytoin	Tế bào gan, hỗn hợp, hoặc ứ mật, thường kèm các biểu hiện dị ứng - miễn dịch (hội chứng quá mẫn do thuốc chống cơ giải)

12

### IV. CÁC THUỐC GÂY ĐỘC GAN

STT	Thuốc/nhóm thuốc	Loại tổn thương gan
15	Các chất ức chế bơm proton (PPI)	Tế bào gan, nhưng hiếm gặp
16	Các alkaloid pyrrolizidin	Hội chứng tắc mạch xoang/tắc tĩnh mạch
17	Sulfasalazin	Hỗn hợp, tế bào gan, hoặc ứ mật; có thể có các biểu hiện dị ứng - miễn dịch
18	Sulfamethoxazol - trimethoprim (cotrimoxazol)	Ứ mật; có thể tế bào gan, và/hoặc có liên quan đến các biểu hiện dị ứng - miễn dịch
19	Acid valproic	Tăng amoniac máu, tế bào gan, hội chứng tương tự hội chứng Reye

13

 **CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG QUẢ CYP450**

Thức dậy (Cảm ứng)	Ức chế
➤ Phenobarbital	➤ Amiodarone
➤ Phenytoin	➤ Cimetidine
➤ Carbamazepine	➤ Erythromycin
➤ Primidone	➤ Grape Fruit
➤ Ethanol	➤ INH
➤ Glucocorticoids	➤ Ketoconazole
➤ Rifampin	➤ Metronidazole
➤ Griseofulvin	➤ Sulfonamides
➤ Quinine	➤ Quinidine
➤ Omeprazole	

14

 **V. CHẨN ĐOÁN**

Chẩn đoán xác định: dựa vào bệnh sử, lâm sàng, cận lâm sàng có nhiều thang điểm dùng để chẩn đoán viêm gan do thuốc: NADRPS, M&V, WHO, Medline, Original, DDW-J, CIOMS/RUCAM, tuy nhiên chúng khá phức tạp vì vậy viêm gan do thuốc thường được chẩn đoán khi đã loại trừ các bệnh gan khác.

Chẩn đoán loại trừ:

Cần chẩn đoán loại trừ những nguyên nhân khác gây viêm gan bằng bệnh sử, lâm sàng, cận lâm sàng, giải phẫu bệnh.

Tồn thương gan do thuốc có thể chồng lên một bệnh gan có sẵn.

15

 **VI. ĐIỀU TRỊ**

1. Tìm và loại bỏ nguyên nhân gây viêm gan
  2. Dùng chất đối kháng (Tùy từng loại thuốc)  
Ví dụ: N-acetylcystein trong ngộ độc do acetaminophen (xem phác đồ ngộ độc acetaminophen).
  3. Điều trị suy gan nếu có (xem phác đồ điều trị suy gan)
  4. Điều trị hỗ trợ gan và phòng ngừa hôn mê gan (xem phác đồ hôn mê gan)
    - Tránh táo bón:
    - + Uống: Duphalac 15ml/gói (lactulose) 1-3 gói/ngày
    - Sorbitol 5g/gói 1-3 gói/ngày.
    - Forlax (Macrogol 4000) 1-2 gói/ ngày.
    - + Bơm hậu môn: Flect Enema 133ml 1 tube, Norgalax 1 tube...
- BDD (biphenyl dimethyl dicarboxylate: Fortec 25mg, Nisset 25mg, hepasel 7,5mg...) uống 1-2v x3/ngày.

16

 **VI. ĐIỀU TRỊ**

- L-Omithine L-asparatate:
- + Dạng uống: HepaVerz 1gói x 1-3 lần/ngày, hòa với nước, trà, nước trái cây, uống sau bữa ăn.
  - + Dạng tiêm: (Hepa Metz, Fortec-L, Hepaur 5g/10ml) 1-2 ống/ngày pha trong Glucose 5% 500ml truyền tĩnh mạch XX giờ/phút.
  - + Trường hợp nặng: có thể tăng liều.
  - + Các rối loạn khởi phát bệnh não gan: có thể dùng liều 8 ống/24 giờ, tùy theo mức độ bệnh. Tốc độ truyền tối đa: 5 g/giờ. Không được dùng quá 6 ống trong 500 ml dịch truyền.
  - + Chống chỉ định khi Creatinin máu > 3mg%
- L-Arginin HCl (Arginin stada, Arginin veyron 1g) 1-2 ống x 2-3 lần/ngày.
- Thuốc hỗ trợ gan khác: Livsin 94, silymarin, phospholipid đậu nành, DAR, BAR...

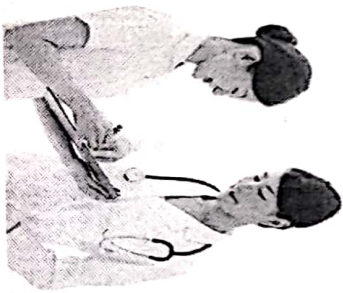
17



## VI. ĐIỀU TRỊ

### 5. THEO DÕI

- Theo dõi chức năng gan:
  - + Trường hợp nhẹ: xét nghiệm kiểm tra chức năng gan sau 3-5 ngày
  - + Trường hợp nặng: cần theo dõi sát, có thể kiểm tra chức năng gan mỗi ngày
- Bên cạnh đó cần theo dõi chức năng thận, điện giải, ổn định huyết động, tìm mạch tránh tăng thêm gánh nặng cho gan.



18

## VII. Kết luận

- Tồn thương gan do thuốc là vấn đề cần đặc biệt quan tâm vì việc sử dụng thuốc ngày càng phổ biến và lạm dụng.
- Giảm sát kê đơn để xác định những bệnh nhân mắc hoặc có nguy cơ mắc DILI.
- Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng và các yếu tố nguy cơ tồn thương gan khi sử dụng các thuốc Lao, ARV cho người bệnh để kịp thời có hướng xử trí.
- Đối với người bệnh mắc bệnh lý gan mạn tính việc dùng thuốc điều trị các bệnh khác đi kèm cần phải cân nhắc để điều trị được an toàn, hiệu quả.

19

## VII. Kết luận

- Cần thường xuyên làm các xét nghiệm chức năng gan để có thể phát hiện sớm và có những can thiệp kịp thời, đặc biệt là xét nghiệm ALP để theo dõi chức năng gan của bệnh nhân một cách toàn diện hơn, đánh giá tồn thương gan được chính xác hơn.
- Xử lý tồn thương gan do thuốc chủ yếu là ngưng thuốc và điều trị triệu chứng.
- Các Bác sĩ phối hợp với Dược sĩ lâm sàng xác định nguyên nhân thuốc nghi ngờ gây DILI để góp phần sử dụng thuốc hợp lý, an toàn trong bệnh viện.
- Cần khai thác kỹ tiền sử dùng thuốc ở bệnh nhân nghi ngờ mắc DILI.

20

Thank You  
for watching!

Thank you so much!

21



# Tài liệu tham khảo

- <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/181>
- Tồn thương gan do thuốc (Drug-induced liver injury - DILI) - Nhịp cầu được làm sáng (nhipcauduoclamsang.com)
- Dược thư quốc gia

**Ban giám đốc**



*Trần Văn Minh*

**Đơn vị TTT**

*DSCI Nguyễn Văn Cường*

**Báo cáo viên**

*DSCI Nguyễn Văn Cường*

