

PHÁC ĐỒ XỬ TRÍ NGỘ ĐỘC ACETAMINOPHEN

Ban hành kèm theo quyết định số 03 / QĐ- BV ngày 07/01/2014

I. Đại cương:

Acetaminophen (paracetamol) là thuốc giảm đau, hạ sốt được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới. Với liều điều trị, nó là thuốc có tính an toàn cao, nhưng quá liều có thể dẫn đến hoại tử gan cấp và tử vong.

Liều ngộ độc của acetaminophen: uống 1 liều < 150mg/kg ở trẻ em hoặc 7.5 – 10g ở người lớn ít khi gây ngộ độc cấp (liều tối đa bình thường là 80mg/kg/ngày ở trẻ em và 4g/ngày ở người lớn). Ngộ độc xảy ra khi uống 1 liều > 200mg/kg hoặc uống > 10g trong 24 giờ. Hầu hết người uống > 350mg/kg sẽ phát triển độc gan trầm trọng (AST hoặc ALT > 1000UI/L) nếu không được điều trị thích hợp.

Bảng 1. Liều paracetamol có thể gây độc gan

	Người lớn và trẻ em > 6 tuổi	Trẻ em 0 – 6 tuổi
Uống 1 liều	≥ 10g hoặc ≥ 200mg/kg trong thời gian < 8 giờ	≥ 200mg trong thời gian < 8 giờ
Uống quá liều, nhắc lại nhiều lần	≥ 10g hoặc ≥ 200mg/kg trong khoảng thời gian 24 giờ ≥ 6g hoặc ≥ 150mg/kg/24 giờ trong khoảng thời gian 48 giờ > 4g/ngày hoặc > 100mg/kg ở BN có yếu tố nguy cơ	≥ 200mg/kg trong khoảng thời gian 24 giờ ≥ 150mg/kg/24 giờ trong khoảng thời gian 48 giờ ≥ 100mg/kg/24 giờ trong khoảng thời gian 72 giờ

II. Nguyên nhân: vô ý uống quá liều hoặc cố tình uống quá liều để tự tử.

III. Các yếu tố nguy cơ dễ bị ngộ độc acetaminophen:

Nghiện rượu: nhiều nghiên cứu (NC) thấy nghiện rượu không làm tăng nguy cơ độc gan khi uống acetaminophen 1 liều duy nhất, nó chỉ gia tăng nguy cơ khi uống nhiều liều cao hơn liều điều trị (liều điều trị tối đa 4g/ngày, dùng nhiều ngày không làm tăng độc gan ở người nghiện rượu).

Bệnh gan mãn: người có bệnh gan mãn mà không uống rượu thường xuyên sẽ không làm tăng nguy cơ độc gan do acetaminophen.

Thuốc: thuốc chống co giật (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin), thuốc chống lao (isoniazid và rifampicin), trimethoprim-sulfamethoxazole, zidovudine, các chất thảo dược bổ sung...

Tình trạng dinh dưỡng: suy dinh dưỡng và nhịn đói một khoảng thời gian có thể ảnh hưởng đến nhiễm độc gan do acetaminophen.

Tuổi: người cao tuổi có nhiều khả năng phát triển độc gan sau quá liều cấp tính trong khi trẻ em dưới năm tuổi ít có khả năng độc gan.

Thuốc lá: là một yếu tố nguy cơ độc lập cho tử vong sau quá liều acetaminophen, đặc biệt là vừa hút thuốc vừa uống rượu.

IV. Chẩn đoán:

4.1 Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng theo giai đoạn:

Giai đoạn 1 (0.5 đến 24 giờ): buồn nôn, nôn, toát mồ hôi, xanh xao, khó chịu trong người. Một số bệnh nhân (BN) không có triệu chứng. Xét nghiệm (XN) cận lâm sàng bình thường.

Giai đoạn 2 (24 đến 72 giờ): có các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của nhiễm độc gan và đôi khi độc thận. Các triệu chứng giai đoạn 1 thường hết và lâm sàng cải thiện nhưng men gan (AST, ALT) gia tăng. Đôi khi men gan tăng sớm 8 – 12 giờ sau uống ở những ca ngộ độc nặng. Ở những ca tổn thương gan, hơn một nửa có tăng men gan trong vòng 24 giờ và toàn bộ BN sẽ tăng men gan trong vòng 36 giờ. Trong giai đoạn 2 tiến triển, BN đau ở ¼ trên bên phải, gan lớn và mềm, tăng prothombin time (PT), tăng bilirubin, thiếu niệu và bất thường chức năng thận.

Giai đoạn 3 (72 đến 96 giờ): bất thường chức năng gan cao nhất vào 72-96 giờ sau khi uống. Các triệu chứng toàn thân của giai đoạn 1 tái xuất hiện kết hợp với vàng da, lú lẫn (bệnh não gan), men gan tăng đáng kể, tăng NH_3 máu và có thể có xuất huyết. Dấu hiệu của độc gan trầm trọng bao gồm ALT và AST thường vượt quá 10.000 IU/L, PT hay INR kéo dài, hạ đường huyết, nhiễm toan acid lactic và nồng độ bilirubin toàn phần $> 4,0\text{mg/dL}$ (chủ yếu là gián tiếp). Suy thận cấp xảy ra trong 10 – 25% BN bị nhiễm độc gan đáng kể và trong hơn 50% những người suy gan. Tử vong thường xảy ra trong giai đoạn này, thường là do suy đa cơ quan.

Giai đoạn 4 (4 ngày đến 2 tuần): BN sống sót qua giai đoạn 3 sẽ hồi phục từ ngày thứ 4 và bình phục hoàn toàn vào ngày thứ 7, không để lại di chứng. Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng còn bất thường trong vài tuần. Phục hồi mô học đứng sau hồi phục lâm sàng và có thể mất đến ba tháng. Khi phục hồi xảy ra nó sẽ là phục hồi hoàn toàn, rối loạn chức năng gan mãn tính không phải là một di chứng sau ngộ độc acetaminophen.

Tổn thương thận cấp: khoảng 2% ở tất cả các BN, 5% các ca có biểu hiện gan nhưng không suy gan, 10% các ca ngộ độc nặng và có đến 53% các trường hợp có suy gan cấp. Tổn thương thận cấp chủ yếu do hoại tử ống thận cấp. Hồi phục chức năng thận trong vòng một đến bốn tuần. Lọc máu có thể được yêu cầu trong giai đoạn cấp. NAC không có tác dụng bảo vệ thận.

4.2. Cận lâm sàng:

4.2.1 XN độc chất:

- Định lượng acetaminophen trong máu.
- XN tìm độc chất khác trong máu và nước tiểu nếu tiền sử ngộ độc không rõ ràng hoặc nghi ngộ độc nhiều chất.

4.2.2 XN khác: TQ, INR, AST, ALT, bilirubin, amylase, Ion đồ, BUN, creatinin, đường huyết, khí máu động mạch, tổng phân tích nước tiểu.

4.3. Chẩn đoán:

- Lời khai của BN và thân nhân BN: uống thuốc có acetaminophen, uống bao nhiêu viên (liều lượng), thời gian uống...

- Bằng chứng vô thuốc, vi thuốc đã dùng
- XN định lượng nồng độ acetaminophen trong máu.

Chú ý: nếu XN định lượng acetaminophen không thể có trong vòng 8 giờ sau uống thì có thể quyết định dùng giải độc đặc hiệu nếu liều uống > 7.5g.

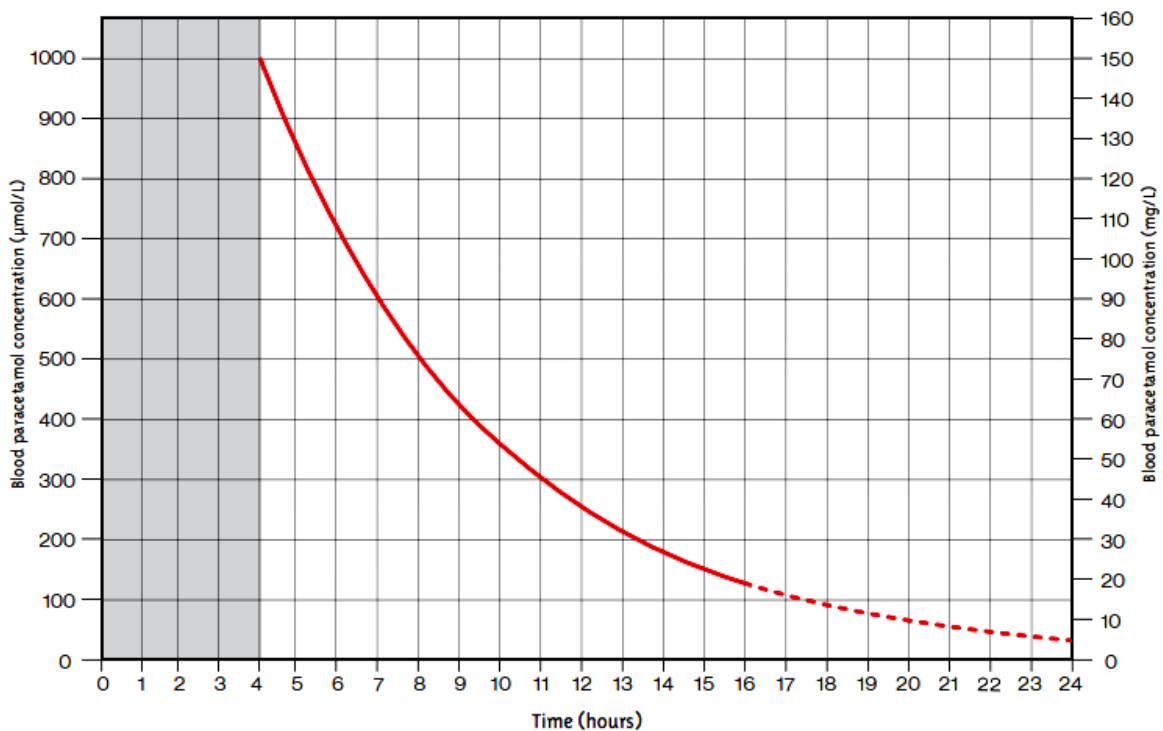
V. Điều trị:

5.1 Loại bỏ độc chất khỏi đường tiêu hóa:

- Rửa dạ dày: có thể tiến hành nếu BN có mặt trong vòng 1 giờ sau uống, uống liều đơn > 7.5g và BN tỉnh táo hợp tác.
- Than hoạt: nên dùng trong vòng 4 giờ sau uống, dùng than hoạt đơn liều 1g/kg (tối đa 50g).

Chú ý: BN mê, không tự bảo vệ đường thở được phải đặt NKQ trước khi rửa dạ dày và cho uống than hoạt. Nên sử dụng than hoạt cách khoảng với NAC 1-2 giờ.

5.2 Sử dụng giải độc đặc hiệu: N-acetylcystein (NAC)



Adapted from Rumack and Mathew (Smilkstein et al. Ann Emerg Med 1991; 20: 1058-63)

Biểu đồ 1. Đường điều trị NAC

Dùng NAC cho các BN có nồng độ paracetamol trong máu ở phía trên đường điều trị của biểu đồ. Đường này thấp hơn 25% so với đường chuẩn của biểu đồ Rumack-Matthew để tăng tính an toàn cho các BN có nguy cơ tiềm ẩn và bù trừ cho việc tính toán thời gian có thể không chính xác.

Thời gian sử dụng NAC:

Sử dụng trong vòng 8h: hiệu quả gần như tối đa, rất hiếm có ngộ độc gan nặng hoặc có tử vong nếu dùng NAC trong vòng 8 giờ sau uống. Hiệu quả giảm nếu sử dụng trễ hơn. Vẫn sử dụng nếu BN đến trễ (>24h)

Chỉ định dùng NAC:

- Nồng độ acetaminophen máu của BN uống chế phẩm phóng thích nhanh tại thời điểm 4 giờ hoặc hơn nằm tại hoặc trên đường “điều trị” của biểu đồ 1 (không sử

dụng biểu đồ nếu không rõ thời gian uống hoặc đã uống trên 24h, hoặc đã uống nhiều lần).

- Uống acetaminophen với liều > 150 mg/kg hoặc 7,5g ở người lớn nếu nồng độ acetaminophen không thể xác định được trong vòng 8h sau uống.
- Nồng độ acetaminophen trong máu > 10 mcg/mL (66 μ mol/L) với trường hợp không rõ thời gian uống.
- BN có tiền sử uống acetaminophen và có bằng chứng của bất kỳ tổn thương gan nào.
- BN có bằng chứng XN của tổn thương gan (tức tăng men gan nhẹ tới suy gan tối cấp) đến trễ > 24 giờ và có bệnh sử uống quá liều acetaminophen.

Liều NAC:

Dạng uống: phác đồ 72 giờ

- Liều nạp: 140 mg/kg
- Duy trì: 70 mg/kg/4h x 17 liều. Cân nặng tối đa được tính là 110kg.
- Tác dụng phụ: 33% BN uống NAC bị buồn nôn và nôn. Có thể pha thành dung dịch 5% trong nước ngọt hoặc nước trái cây và làm lạnh để dễ uống. Có thể tiêm thuốc chống nôn (ví dụ: ondansetron) ở BN buồn nôn hoặc nôn trước khi uống NAC. Nếu BN nôn trong vòng 60 phút của 1 liều uống, thì cho uống với cùng liều đó nhắc lại.

Dạng truyền: phác đồ 20 giờ

- Liều nạp: 150 mg/kg pha loãng với 200mL glucose 5% và tiêm tĩnh mạch (TM) trong 60ph. Phải theo dõi sát vì có thể bị phản ứng phản vệ.
- 4 giờ kế tiếp: truyền TM 12.5mg/kg/giờ (ví dụ: tổng liều 50 mg/kg/4h, pha loãng với 500mL glucose 5%).
- 16 giờ kế: truyền TM 6.25mg/kg/giờ (ví dụ: tổng liều 100 mg/kg/16 giờ, pha loãng với 1000 mL glucose 5%).
- Tổng liều trong 20 giờ là 300mg/kg và cân nặng chỉ tính tối đa là 100kg dù BN có thể nặng hơn.
- Tác dụng phụ: phản ứng dị ứng và phản ứng dạng phản vệ có thể gặp ở 10 -20% BN tiêm truyền NAC với mức độ nặng thay đổi. Hầu hết các BN này có thể cho truyền NAC trở lại nếu các triệu chứng đã được giải quyết. Luôn phải sẵn sàng các phương tiện phòng chống sốc phản vệ và nếu truyền thuốc lại thì phải theo dõi sát. Một số tình huống cụ thể:
 - +BN có đổ bưng mà không ngứa hay nổi mề đay thì không cần can thiệp và truyền NAC có thể tiếp tục, trừ khi phát triển các dấu hiệu nặng hơn. Không cần giảm tốc độ truyền.
 - +BN nổi mào đay nên ngưng truyền và điều trị với epinephrine tiêm bắp, cũng như diphenhydramine và glucocorticoid. Có thể truyền trở lại NAC với tốc độ trước đó khi mào đay đã được giải quyết.

+BN bị phù mạch hoặc có các triệu chứng hô hấp nên ngưng truyền và được điều trị với epinephrine, diphenhydramine, glucocorticoid và, nếu thở khó khè, cho albuterol. Ở những BN mà các dấu hiệu và triệu chứng đã được giải quyết, có thể truyền NAC trở lại với tốc độ trước đó sau khi tiêm epinephrine một giờ.

+BN có tụt huyết áp hoặc các triệu chứng sốc phản vệ toàn thân dai dẳng khác sau khi điều trị bằng NAC TM nên ngưng truyền và điều trị sốc phản vệ. NAC TM không nên được khởi động lại. Dùng NAC uống thay thế. Những BN này thường chịu được NAC uống.

Hiện nay dùng theo 2 đường hiệu quả tương đương, tuy nhiên, đường TM nên dùng trong trường hợp có ói mửa, chống chỉ định dùng đường uống (ví dụ, viêm tụy, tắc ruột, tổn thương đường ruột), suy gan, từ chối uống.

Thời gian dùng NAC:

Đo ALT huyết thanh và nồng độ acetaminophen khi đến gần cuối của liệu trình NAC (khoảng 18 giờ sau khi bắt đầu điều trị). Nếu ALT huyết thanh cao hoặc nếu nồng độ acetaminophen huyết thanh có thể phát hiện, tiếp tục điều trị với NAC 6.25 mg/kg mỗi giờ (cho phác đồ dùng TM) hoặc 70mg/kg mỗi bốn giờ (đối với phác đồ uống) và đo nồng độ acetaminophen huyết thanh và ALT mỗi 12 giờ sau đó. Nếu ALT cao, đo thêm INR.

Điều trị có thể ngừng lại khi nồng độ acetaminophen huyết thanh không phát hiện được, ALT ở mức bình thường hoặc đang giảm rõ ràng (giảm hơn 50% nồng độ cao nhất hoặc là 3 giá trị giảm liên tiếp, tất cả đều < 1000 IU/L) và INR < 2.

Điều trị suy gan: nếu BN có suy gan (suy gan được phân biệt với tổn thương gan do khởi phát bệnh não gan), dùng NAC TM giảm tỷ lệ tử vong và cải thiện chức năng vi tuần hoàn của gan. Chưa có NC dùng NAC uống trong suy gan, vì vậy tất cả BN suy gan cần dùng NAC TM. Phác đồ dùng thuốc giống như phác đồ 20 giờ giống như trên nhưng tốc độ truyền là 6.25 mg/kg mỗi giờ được tiếp tục cho đến khi BN ghép gan hoặc bệnh não gan được giải quyết và INR < 2.

Điều trị trong thai kỳ: điều trị quá liều acetaminophen không khác biệt đáng kể ở BN mang thai. Có thể dùng NAC cả đường uống và tiêm (đường tiêm giảm nguy cơ nôn và thuốc đến thai nhi nhanh hơn). Hầu hết các trường hợp phụ nữ mang thai quá liều acetaminophen là không có biến cố xấu.

Theo dõi trong quá trình điều trị

Đo ALT và nồng độ acetaminophen trước khi dùng NAC, và tiếp tục điều trị nếu ALT là bất thường hoặc nồng độ acetaminophen còn phát hiện được. Đo ALT và INR mỗi 12 giờ cho bất kỳ BN nào có ALT tăng tiến triển. Nếu BN có ALT > 1000 IU/L, rối loạn đông máu (INR > 1,5), hoặc bệnh não thì XN KMDM, glycemie, BUN, creatinin, ion đồ nên làm mỗi 12 giờ.

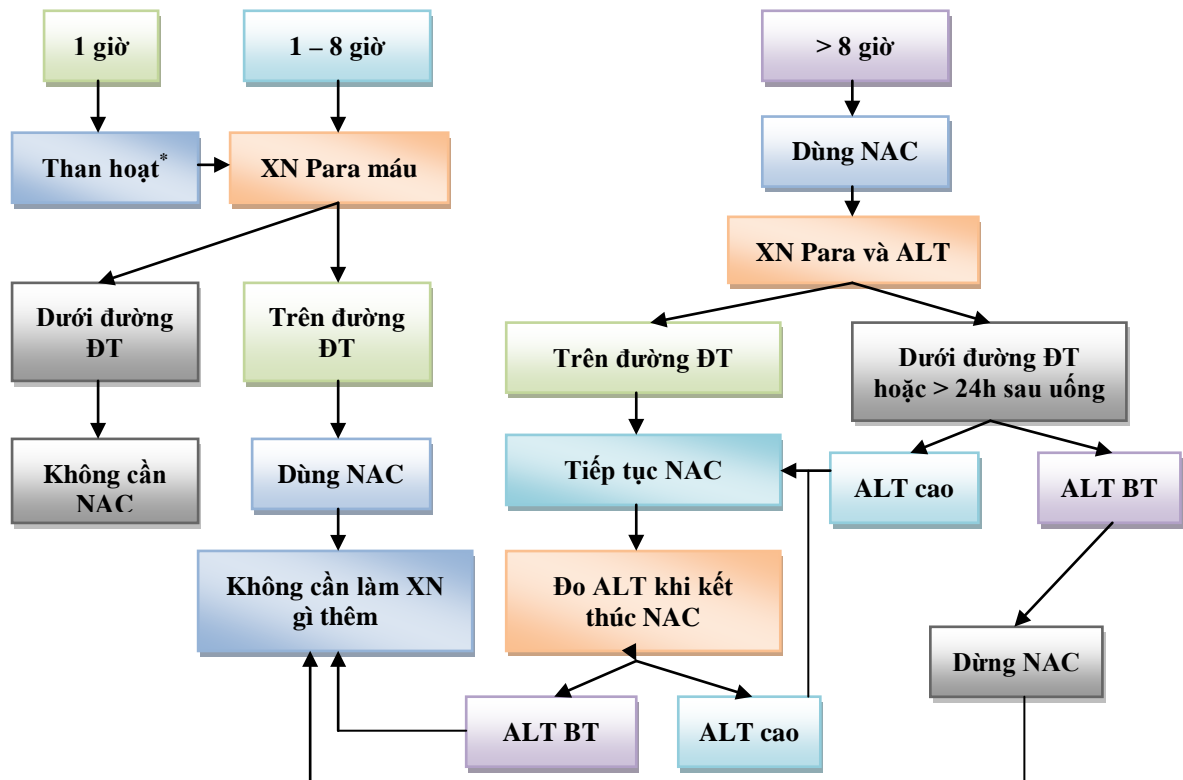
Cả nồng độ NAC huyết thanh và nồng độ acetaminophen cao đều có thể làm nâng cao INR, nhưng thường nhẹ ($INR < 1,5$), xảy ra giữa 4 và 20 giờ sau khi uống và sẽ được giải quyết khi điều trị được tiếp tục.

5.3 Điều trị triệu chứng: hầu hết BN ngộ độc acetaminophen đơn thuần trong 24 giờ đầu là không có triệu chứng. Các triệu chứng cần điều trị có thể là do ngộ độc các chất khác đồng thời. BN nhập viện muộn hoặc giai đoạn sau của ngộ độc có thể có biểu hiện của suy gan, suy thận, suy đa cơ quan cần điều trị hồi sức:

- Đảm bảo A – B – C – D
- Đặt nội khí quản – thở máy nếu có hôn mê sâu, suy hô hấp.
- Bồi hoàn dịch, vận mạch nếu có tụt HA, sốc.
- Chống phù não nếu có tăng áp lực nội sọ do bệnh não gan.
- Chống nôn nếu BN có nôn ói.

Lọc máu ngoài cơ thể:

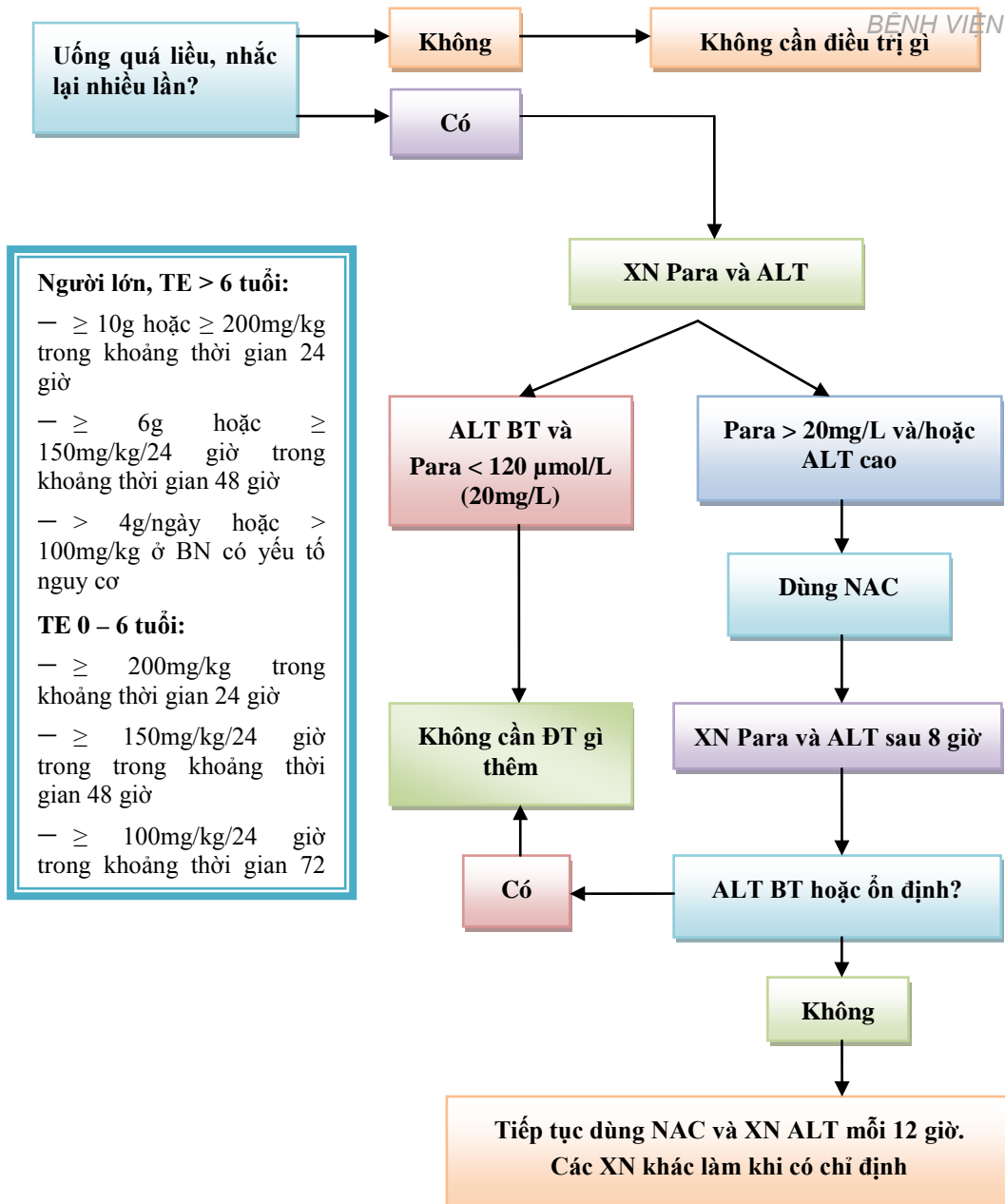
- Chạy thận nhân tạo khi BN không được dùng NAC hoặc khi có suy thận mà huyết động ổn định.
- Lọc máu liên tục (CRRT) phương thức CVVH hoặc CVVHDF nếu có suy đa tạng, có suy thận kèm tụt huyết áp.
- Thay huyết tương hoặc gan thận nhân tạo (MARS) nếu BN có suy gan cấp nặng.



Biểu đồ 2. Tóm tắt xử trí ngộ độc cấp paracetamol

Para: paracetamol ĐT: điều trị XN: xét nghiệm Para: paracetamol BT: bình thường

* Khi BN uống $\geq 10g$ hoặc $\geq 200mg/kg$



Người lớn, TE > 6 tuổi:
 – ≥ 10g hoặc ≥ 200mg/kg trong khoảng thời gian 24 giờ
 – ≥ 6g hoặc ≥ 150mg/kg/24 giờ trong khoảng thời gian 48 giờ
 – > 4g/ngày hoặc > 100mg/kg ở BN có yếu tố nguy cơ

TE 0 – 6 tuổi:
 – ≥ 200mg/kg trong khoảng thời gian 24 giờ
 – ≥ 150mg/kg/24 giờ trong khoảng thời gian 48 giờ
 – ≥ 100mg/kg/24 giờ trong khoảng thời gian 72

Biểu đồ 3. Tóm tắt xử trí ngộ độc paracetamol do uống quá liều, nhắc lại nhiều lần
 Para: paracetamol ĐT: điều trị XN: xét nghiệm Para: paracetamol BT: bình thường

Tài liệu tham khảo

1. Acetylcysteine oral solution: dosage and administration. <http://www.rxlist.com/acetylcysteine-solution-drug.htm> (Accessed on February 09, 2011).
2. **Heard K, Dart R.** Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment. © 2014 UpToDate, Inc. Release: 21.12 - C22.1
3. **Frank F S Daly, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA.** Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. MJA 2008; 188: 296–301
4. **Yip L, Dart RC.** A 20-hour treatment for acute acetaminophen overdose. N Engl J Med 2003; 348:2471.
5. **Wu ML, Tsai WJ, Deng JF, Yang CC.** Hemodialysis as adjunctive therapy for severe acetaminophen poisoning: a case report. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1999; 62:907.