

VIÊM GAN DO THUỐC

Ban hành kèm theo Quyết định số 182/QĐ- BV ngày 13/3/2014

1. ĐẠI CƯƠNG:

1.1. Định nghĩa

- Viêm gan do thuốc là tổn thương gan thường gặp xảy ra 5 đến 90 ngày sau uống thuốc với bệnh cảnh lâm sàng rất thay đổi: từ tăng men gan nhẹ thoáng qua đến suy gan tối cấp dẫn đến tử vong.

1.2. Cơ chế tổn thương gan do thuốc

- Độc gan nội tại (intrinsic hepatotoxicity):
 - + Tổn thương cấu trúc gan → hoại tử tế bào gan qua trung gian chuyển hóa. Một số trường hợp có thể cản trở sự tiết mật dẫn đến ứ mật.
 - + Dạng tổn thương này hầu như luôn luôn liên quan đến liều lượng.
 - + Một số thuốc và độc tố gây tổn thương gan theo cơ chế này : Acetaminophen, Carbon tetrachloride, rượu.
- Độc gan qua phản ứng đặc dị (idiosyncratic hepatotoxicity):
 - + Tổn thương qua trung gian miễn dịch, do đó có thể kèm với các biểu hiện toàn thân như sốt, phát ban, tăng bạch cầu ái toan. Thường xuất hiện sau vài tuần nhạy cảm với thuốc.
 - + Dạng tổn thương này không tùy thuộc vào liều lượng.
 - + Một số thuốc gây tổn thương gan theo cơ chế này: Isoniazide, Sulfonamide, Halothane, Valproic acide.

2. ĐẠI CƯƠNG:

2.1. Bệnh sử

- Biểu hiện của viêm gan do thuốc thay đổi rất nhiều, từ tình trạng tăng men gan không triệu chứng đến tình trạng suy gan tối cấp.
- Hỏi chi tiết về tiền căn sử dụng thuốc đã dùng: liều dùng, đường dùng, thời gian sử dụng, thuốc đã dùng trước đây, dùng nhiều thuốc cùng lúc.
- Viêm gan do thuốc có thể xảy ra 5-90 ngày sau lần sử dụng đầu tiên
- Cần hỏi kỹ để loại trừ những nguyên nhân khác gây viêm gan.

2.2. Lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng đầu tiên không chuyên biệt, thường biểu hiện triệu chứng toàn thân (mệt mỏi, nổi mẩn) xảy ra sớm hơn so với vàng da.
- Một số biểu hiện ngoài gan của một số thuốc gây viêm gan:
 - + Chlorpromazine, phenylbutazone, thuốc mê gốc halogen, sulindac: sốt, nổi ban, tăng eosinophine
 - + Hội chứng Dapson – Sulfone: sốt, nổi ban, thiếu máu, vàng da
 - + INH, halothane: biểu hiện giống viêm gan cấp do virus
 - + Erythromycine, amoxicilline-clavulanic acid: biểu hiện vàng da tắc mật
 - + Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital: tam chứng sốt, nổi ban, tổn thương gan.
 - + Clofibrate: đau cơ, yếu cơ, tăng men creatine kinase
 - + Amiodarone, nitrofurantoin: liên quan đến tổn thương phổi
 - + Muối vàng, methoxyflurane, penicillamine, paraquat: liên quan đến tổn thương thận.
 - + Aspirin: hội chứng Reye.
 - + Thuốc ngừa thai, rifampin: vàng da nhẹ.

2.3. Cận lâm sàng

Có 3 dạng tổn thương viêm gan do thuốc:

Dạng tổn thương	Hoại tử tế bào gan	Ứ mật	Hỗn hợp
ALT	≥ 2	Bình thường	≥ 2
ALP	Bình thường	≥ 2	≥ 2
Tỉ lệ ALT/ALP	Cao, ≥ 5	Thấp, ≤ 2	2-5
Ví dụ	Acetaminophen Allopurinol Amiodarone NSAID	Chlorpromazine Clopidogrel Erythromycin Thuốc ngừa thai	Amitriptyline, Enalapril, Phenytoin Carbamazepine Sulfonamide

- Albumin giảm nhẹ, bilirubin có thể tăng, TQ kéo dài
- Khi ngưng thuốc, tổn thương hoại tử (biểu hiện bằng AST, ALT) sẽ cải thiện trong vòng 2 tuần, tổn thương ứ mật hay hỗn hợp sẽ kéo dài hơn, có thể sau 4 tuần vẫn chưa cải thiện.

- Biểu hiện mô học không chuyên biệt gồm u hạt (granulomas), thâm nhiễm BC ái toan, giới hạn rõ giữa vùng hoại tử và nhu mô lành. Nếu biểu hiện mô học không phù hợp với bệnh gan nào khác nên xem xét đến nguyên nhân do thuốc.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1 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

Các bệnh cảnh viêm gan do một số thuốc:

CÁC RỐI LOẠN	THUỐC
CẤP	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viêm gan hoại tử cấp 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Minocycline, sulphonamide, troglitazone
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HC Budd-Chiari 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uống estrogen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HC ứ mật 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amitryptiline, amoxicilline-clavulanide acide, captopril, carpamazepine, chlorpromazine, clarithomicin, estrogens, menbendazole, oxacillin, thiabendazole, tolbutamide, tamoxifen, trimethoprim-sulfamethoxazole.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suy gan bùng phát 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acetaminophen, bromfenac, fluconazole, ketoconazole, halothane, isoniazide, ▪ Nitrofurantoin, Propylthiuracil, troglitazole, vaproic acid.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tổn thương hỗn hợp: hoại tử và ứ mật 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amitriptyline, Amox, Ampic, Captopril, Cimetidine, Ibuprofen, Ranitidine, Sulfonamides, Carbimazole, Chlopropamide, dicloxacillin, methimazole, naproxen, phenylbutazole, phenytoin, thioridazine, troglitazone...
MẠN	

▪ Viêm gan mạn	▪ Alpha-methyldopa, isoniazid, nitrofurantoin, oxyphenisatin.
▪ Xơ gan	▪ Alcohol, alpha-methyldopa, methotrexate
TẠO U	
▪ Angiosarcoma	▪ Arsenic, vinyl chloride, thorotrast.
▪ Carcinoma đường mật	▪ Thorotrast
▪ Tăng sinh nốt khu trú	▪ Estrogen, thuốc ngừa thai uống.
▪ Adenoma ở gan	▪ Estrogen, thuốc ngừa thai uống.
▪ Ung thư tế bào gan	▪ Rượu, androgenic steroid

3.2 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

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Tìm và loại bỏ nguyên nhân gây viêm gan

4.2. Dùng chất đối kháng (Tùy từng loại thuốc)

Ví dụ: N-acetylcystein trong ngộ độc do acetaminophen (xem phác đồ ngộ độc acetaminophen).

4.3. Điều trị suy gan nếu có (xem phác đồ điều trị suy gan)

4.4. 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: Fleet Enema 133mL 1 tube, Norgalax 1 tube...

- BDD (biphenyl dimethyl dicarboxylate: Fortec 25mg, Nissel 25mg, hepasel 7,5mg...) uống 1-2v x3/ngày.

- L-Ornithine L-aspartate:
 - + Dạng uống: HepaMerz 1 gói x 1-3 lần/ngày, hòa với nước, trà, nước trái cây, uống sau bữa ăn.
 - + Dạng tiêm: (Hepa Merz, Fortec-L, Hepaur 5g/10mL) 1-2 ống/ngày pha trong Glucose 5% 500ml truyền tĩnh mạch XX giọt/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.
- BCAA: truyền tĩnh mạch, uống
- 1 số thuốc hỗ trợ gan khác: Livsin 94, silimaryl, phospholipid đậu nành, DAR, BAR...

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 điều trị tích cực tránh suy gan không hồi phục.
- Bên cạnh đó cần theo dõi chức năng thận, điện giải, ổn định huyết động, tim mạch tránh tăng thêm gánh nặng cho gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anne M, L (2012), “ Drugs and the liver: Patterns of drug-induced liver injury ”, *có thể tải về từ <http://www.uptodate.com>*
2. Nilesh, M (2012), “ Drug-Induced Hepatotoxicity ”, *có thể tải về từ <http://www.medscape.com>*
3. Tajiri, K (2008), “Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury ”, *World Journal of Gastroenterology*