

TỒN THƯƠNG GAN DO THUỐC Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN



TS. BS ĐINH THẾ TRUNG
ĐƠN VỊ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG
ĐẠI HỌC OXFORD

MỞ ĐẦU

- Tổn thương gan do thuốc (Drug-induced liver injury – DILI) là vấn đề khó trong lĩnh vực gan mật
- Bản thân người xơ gan (hay bệnh gan mạn tính nói chung) thường ngại sử dụng thuốc
- Bác sĩ cũng lo ngại xảy ra DILI khi kê thuốc cho người xơ gan
- Nguy cơ DILI ở người xơ gan có thực sự tăng?
- Vấn đề chẩn đoán và điều trị DILI trên người xơ gan có gì cần lưu ý?

DILI: NGÀY CÀNG ĐƯỢC QUAN TÂM

- Hơn 650 loại thuốc liên quan
- Chiếm 30% trường hợp viêm gan cấp
- Nguyên nhân suy gan cấp phổ biến nhất và khoảng 600 ca ghép gan hàng năm tại Mỹ
- Nguyên nhân hàng đầu làm thuốc bị rút ra khỏi thị trường
- Được quan tâm ngày càng nhiều: >1500 bài báo trên Pubmed năm 2014, gia tăng đáng kể so với trước đó

PHÂN LOẠI DILI

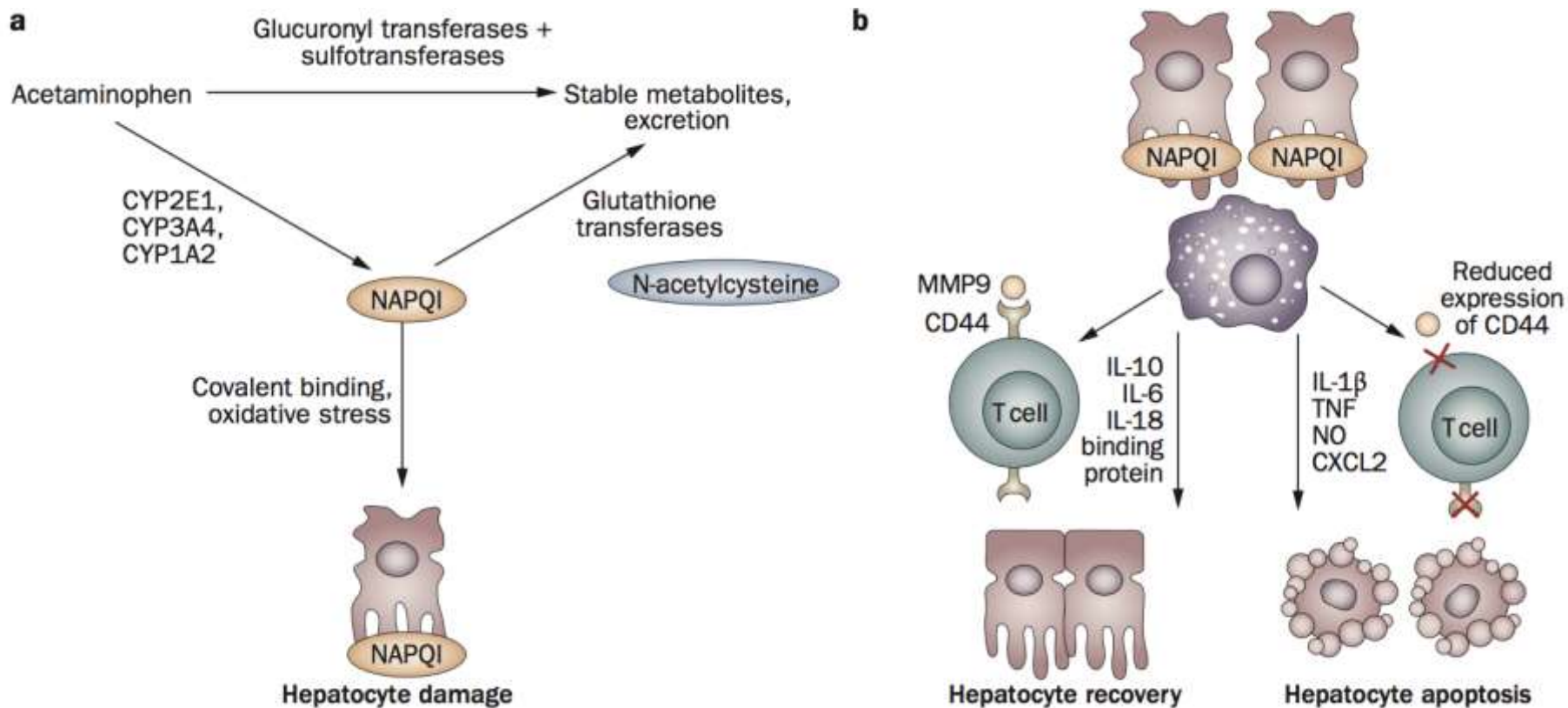
2 loại DILI:

- **DILI trực tiếp (nội tại):**
 - Có thể dự đoán trước
 - Thường gặp hơn (1 – 100%)
 - Phụ thuộc liều lượng và thời gian dùng thuốc
 - Thời gian khởi bệnh ngắn
 - Biểu hiện: hoại tử tế bào gan, tăng AST/ALT, không tăng AP
 - Tử vong cao
 - Ví dụ: acetaminophen

PHÂN LOẠI DILI

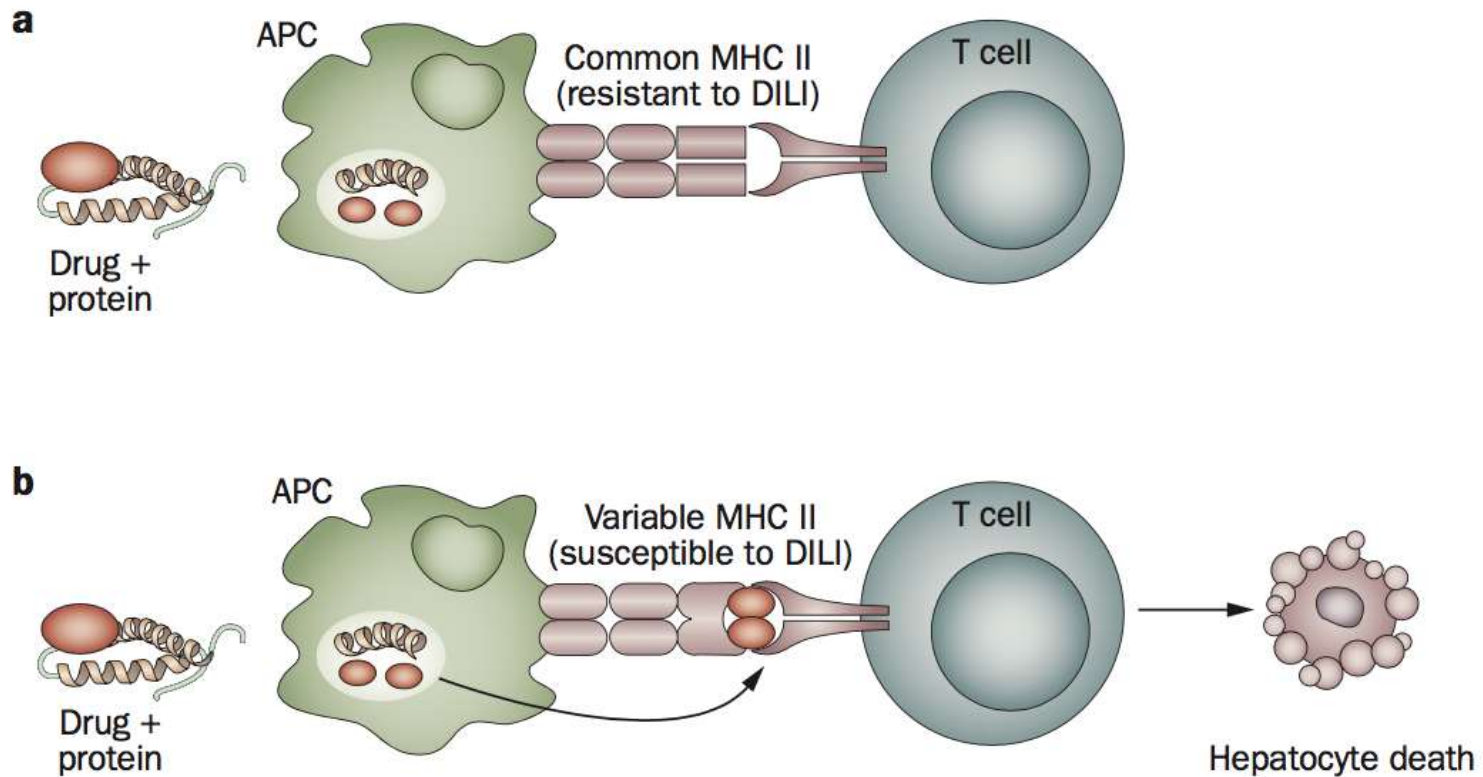
- **DILI gián tiếp (phản ứng đặc dị):**
 - Chỉ xảy ra trên một số ít người nhạy cảm
 - Không dự đoán trước được
 - Hiếm gặp hơn ($1/1.000.000 - 1/5.000$)
 - Không phụ thuộc liều lượng, đường dùng và thời gian dùng thuốc
 - Thời gian khởi bệnh thay đổi
 - Lâm sàng đa dạng hơn: hoại tử tế bào gan, tắc mật...

CƠ CHẾ GÂY DILI TRỰC TIẾP



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

CƠ CHẾ GÂY DILI GIÁN TIẾP



Sự khác nhau về MHC lớp II dẫn đến khác nhau về rãnh gắn peptide, đưa đến 2 kết quả:

- Không hoạt hoá T cell (dung nạp thuốc)
- Hoạt hoá mạnh T cell gây DILI

BỆNH CẢNH LÂM SÀNG

Bệnh cảnh đa dạng

- Tăng men gan không triệu chứng: ALT tăng nhẹ (< 3 ULN) và không tiếp tục tăng dù vẫn dùng thuốc
- Viêm gan cấp (hoại tử tế bào gan): giống VGSV cấp
- Tắc mật: giống tắc mật ngoài gan (vàng da, ngứa, phân bạc màu, ALP tăng cao và ALT tăng nhẹ)
- Hỗn hợp: tăng cả AST/ALT và ALP

BỆNH CẢNH LÂM SÀNG

- Gan thoái hoá mỡ
- Biểu hiện ngoài gan: phản ứng quá mẫn, giống mononucleosis, tổn thương đa cơ quan
- Viêm gan mạn
- Tắc mật mạn
- Xơ hoá, xơ gan
- Bệnh mạch máu: tắc tĩnh mạch gan, hội chứng tắc nghẽn xoang hang...
- Viêm gan dạng u hạt
- Adenoma, angiosarcoma, HCC

YẾU TỐ NGUY CƠ DILI

Host factors	Environmental factors	Drug-related factors
Age	Smoking	Daily dose
Gender	Alcohol consumption	Metabolic profile
Pregnancy	Infection and inflammatory episodes	Class effect and cross-sensitization
Malnutrition		Drug interactions and polypharmacy
Obesity		
Diabetes mellitus		
Co-morbidities including underlying liver disease		
Indications for therapy		

THAY ĐỔI CHUYỂN HOÁ THUỐC KHI XƠ GAN

Table 2 | Potential changes in drug handling in cirrhosis^{15, 20–26}

Pathophysiological factor	Clinical consequence
Reduced hepatic blood flow/lower first-pass extraction and portosystemic shunting	Higher bioavailability/serum levels
Hypoalbuminaemia	Less protein binding (increased serum concentrations)
Ascites/oedema	Increased volume of distribution for hydrophilic drugs
Portal gastropathy	Altered (increased or decreased) drug absorption
Loss of CYP metabolic activity	Reduced first-pass metabolism/clearance
Reduced glutathione stores	Increased toxicity
Impaired biliary excretion	Increased serum concentrations
Impaired renal excretion	Increased serum concentrations

NGUY CƠ DILI TRÊN NGƯỜI XƠ GAN

- Toa thuốc người xơ gan thường có nhiều loại vì xơ gan có nhiều biến chứng và thường có nhiều bệnh khác kèm theo. Nhiều người xơ gan sử dụng thuốc có nguồn gốc thảo dược
- Không có bằng chứng cho thấy DILI (cả trực tiếp và gián tiếp) xảy ra nhiều hơn ở người xơ gan, ngoại trừ một vài loại thuốc nhất định

NGUY CƠ DILI TRÊN NGƯỜI XƠ GAN

- Người xơ gan có thể dung nạp tốt với acetaminophen ở liều không cao (<2,5 gr/ngày) và ngắn ngày
- Người xơ gan còn bù không tăng nguy cơ DILI khi sử dụng statin, ngược lại có thể có lợi (giảm ALTMC, giảm nguy cơ HCC và bệnh gan mất bù). Tuy nhiên, không được sử dụng trên người xơ gan mất bù vì nguy cơ huỷ cơ vân

The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008

Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. Aliment Pharmacol Ther. 2013

ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014

THUỐC CÓ NGUY CƠ XẢY RA DI LI CAO HƠN KHI DÙNG Ở NGƯỜI XƠ GAN

- Thuốc kháng lao (vd: INH, PZA, Rifampicin)
- HAART (vd: Nevirapine)
- Methimazone
- Methotrexate
- Tamoxifen
- Nefazodone
- Propoxyphene
- Valproate
- Vitamin A
- Azithromycin

ĐỘ NẶNG DILI TRÊN NGƯỜI XƠ GAN

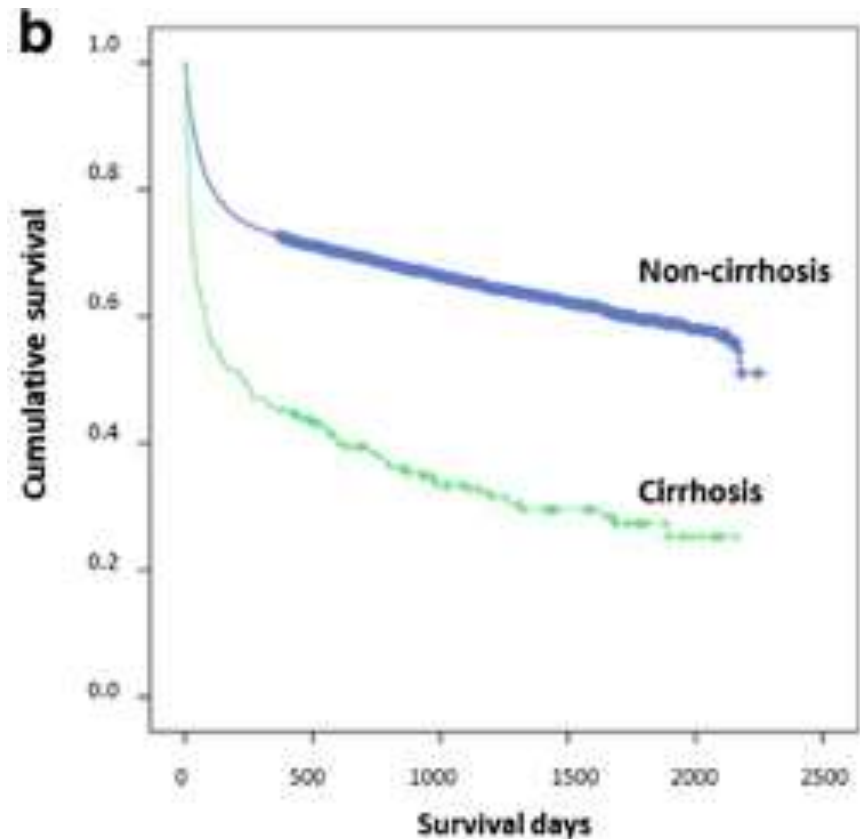
Nghiên cứu DILIN tại Mỹ thu thập 899 ca DILI:

- 89 ca (10%) có bệnh gan mạn tính
- Không khác biệt về tỷ lệ DILI giữa nhóm có và không có bệnh gan mạn, ngoại trừ:
Azithromycin (5,6% so với 1,2%, $p=0,02$)
- **DILI có vẻ nặng hơn ở nhóm có bệnh gan mạn ($p=0,09$)**
- **Tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa (16% so với 5,2%, $p<0,001$)**

ĐỘ NẶNG DILI TRÊN NGƯỜI XƠ GAN

Nghiên cứu tại Thái Lan
thu thập 6516 ca từ 2009
đến 2013:

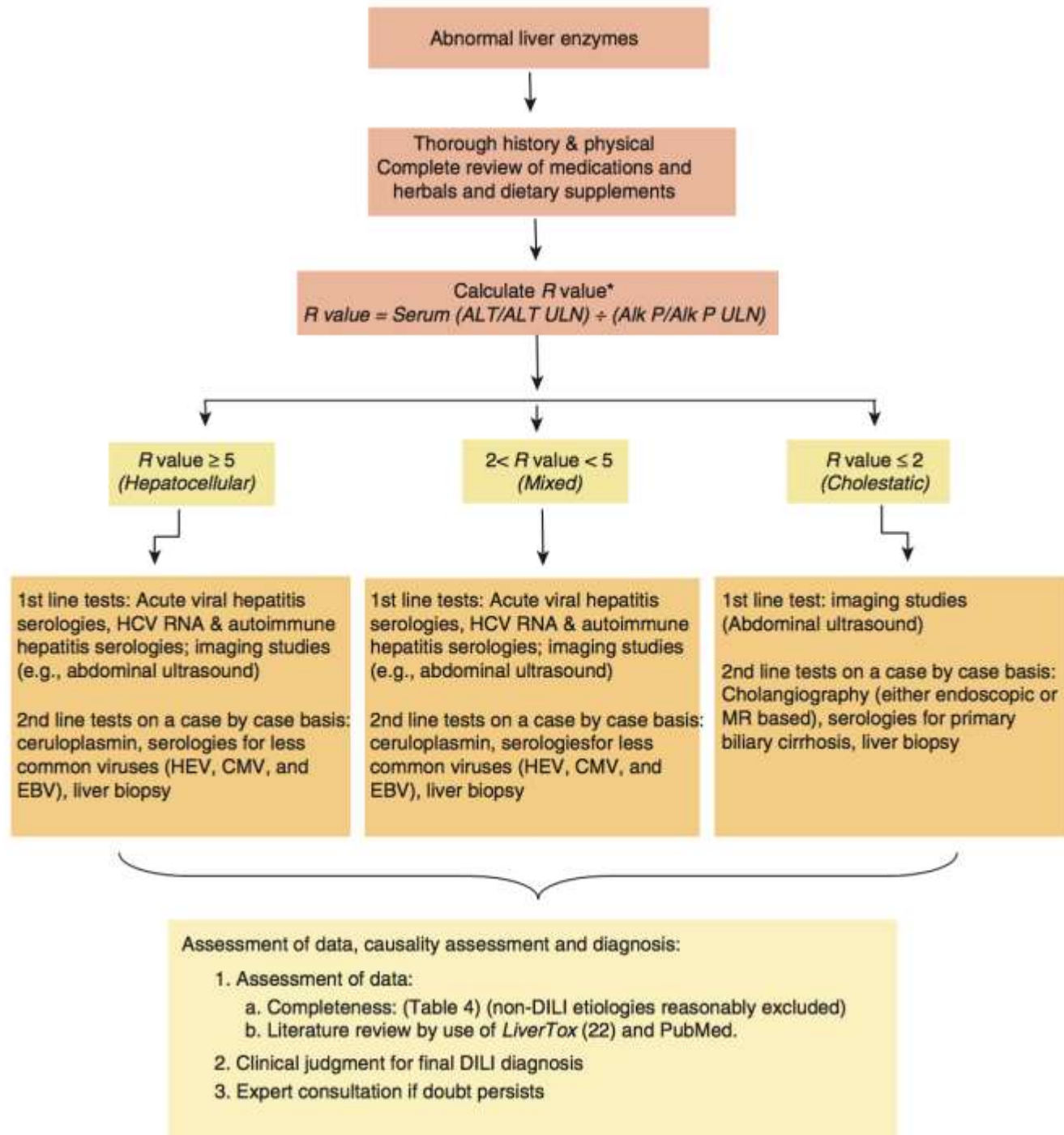
- DILI ở người xơ gan có thời gian nằm viện dài và tỷ lệ tử vong cao nhất (gần 50%)
- Nguy cơ tử vong tăng cao ở người xơ gan (HR: 2,72)



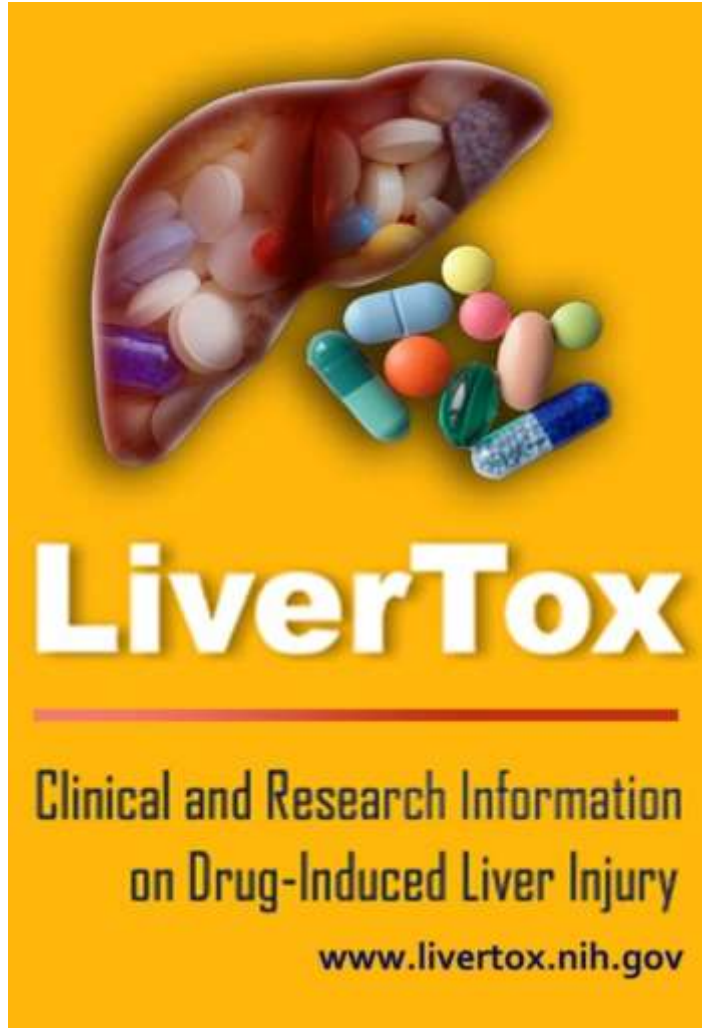
CHẨN ĐOÁN DILI

- Chẩn đoán DILI còn nhiều khó khăn, nhiều trường hợp chẩn đoán lầm hay bị bỏ sót
- Không có tiêu chuẩn vàng, DILI là chẩn đoán loại trừ (các tổn thương gan khác):
 - Bệnh sử phù hợp
 - Marker VGSV âm tính
 - Không viêm gan do rượu, tự miễn, thiếu máu cục bộ, NASH
 - Không có bệnh gan di truyền
 - Không có bệnh đường mật/túi mật

CHẨN ĐOÁN DILI THEO ACG GUIDELINE



LIVERTOX



- Nguồn thông tin online mới về DILI của NIH
<https://livertox.nih.gov/>
- Đầy đủ thông tin về DILI, bao gồm **thông tin chi tiết cho từng nhóm thuốc, loại thuốc** liên quan đến DILI, direct link tới các TLTK và nguồn thông tin online khác
- Có thể gửi case report liên quan đến DILI

CHẨN ĐOÁN DILI TRÊN NGƯỜI XƠ GAN

- Chẩn đoán DILI trên người xơ gan còn khó khăn hơn nhiều (kèm theo bệnh viêm gan nền với men gan thường tăng, nhiều bệnh lý khác, biến chứng xơ gan, dùng nhiều thuốc, thiếu hướng dẫn về DILI ở người xơ gan...)
- Ngoài các nguyên nhân khác, cần nghĩ đến và chẩn đoán DILI khi có xuất hiện triệu chứng mới liên quan đến gan hay đợt tăng men gan trên người xơ gan

CHẨN ĐOÁN DILI TRÊN NGƯỜI XƠ GAN

- Tăng men gan trên xơ gan: sử dụng ALT nền phù hợp hơn so với ULN nhưng chưa có tiêu chuẩn rõ ràng (2x hoặc 3x)
- Đôi khi ALT tăng không nhiều trong DILI trên xơ gan, mà biểu hiện bằng suy chức năng gan: tăng bilirubin, PT kéo dài, bệnh não gan, báng bụng (đợt cấp của suy gan mạn)
- Cần loại trừ các khả năng tổn thương gan hay suy chức năng gan khác, nhất là đợt tiến triển bệnh viêm gan nền

PHÂN BIỆT DILI VÀ ĐỘT TIẾN TRIỂN BỆNH VIÊM GAN NỀN

<u>CLD</u>	<u>Favors DILI</u>	<u>Favors Nat'l Prog</u>
HBV	ALT rise w/ undetect DNA	ALT flare
HCV	ALT with undetectable HCV-RNA	mild fluctuations ALT with persistent viremia
NAFLD	acute ALT rise	mild fluctuations ALT
ETOH	ALT > 100 and > AST	AST < 300 and ALT < 100
PBC	any acute rise in ALT/AST/AP	mild fluctuations in LTs
Cirrhosis	ALT > AST	AST > ALT

Thang điểm chẩn đoán RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

DILI Scoring:

Highly probable >8

Probable 6-8

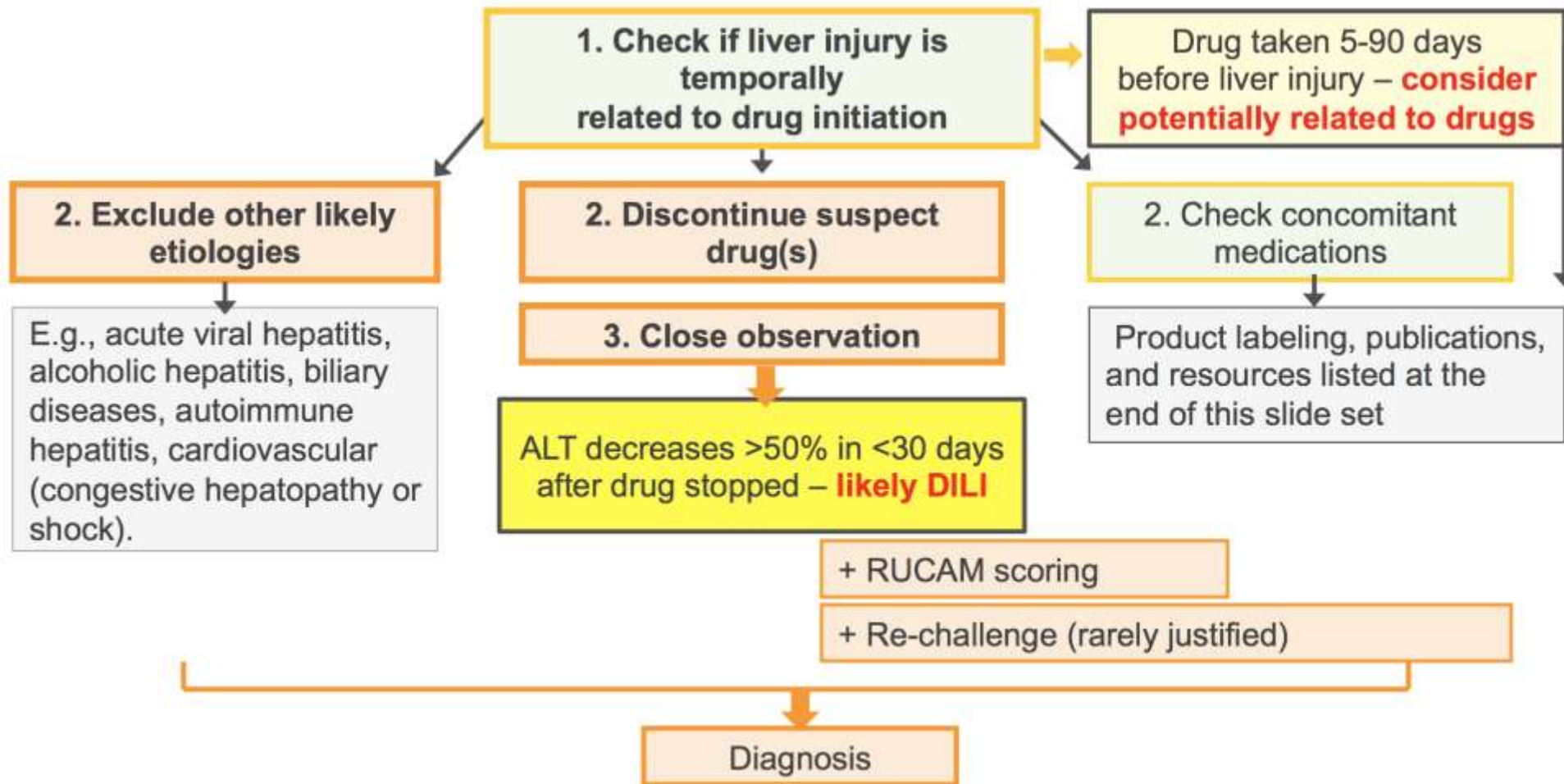
Possible 3-5

Unlikely 1-2

Excluded ≤0

Items for Hepatocellular Injury	Score	Result
1. Time to onset from the beginning of the drug/herb		
• 5-90 days (rechallenge: 1-15 days)	+2	<input type="checkbox"/>
• <5 or >90 days (rechallenge: >15 days)	+1	<input type="checkbox"/>
Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb		
• ≤15 days (except for slowly metabolized chemicals: >15 days)	+1	<input type="checkbox"/>
2. Course of ALT after cessation of the drug/herb		
Percentage difference between ALT peak and N		
• Decrease ≥ 50% within 8 days	+3	<input type="checkbox"/>
• Decrease ≥ 50% within 30 days	+2	<input type="checkbox"/>
• No information or continued drug use	0	<input type="checkbox"/>
• Decrease ≥ 50% after the 30th day	0	<input type="checkbox"/>
• Decrease < 50% after the 30th day or recurrent increase	-2	<input type="checkbox"/>
3. Risk factors		
• Alcohol use (current drinks/d: >2 for women, >3 for men)	+1	<input type="checkbox"/>
• Alcohol use (current drinks/d: ≤2 for women, ≤3 for men)	0	<input type="checkbox"/>
• Age ≥ 55 years	+1	<input type="checkbox"/>
• Age < 55 years	0	<input type="checkbox"/>
4. Concomitant drug(s)/herb(s)		
• None or no information	0	<input type="checkbox"/>
• Concomitant drug/herb with incompatible time to onset	0	<input type="checkbox"/>
• Concomitant drug/herb with compatible or suggestive time to onset	-1	<input type="checkbox"/>
• Concomitant drug/herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset delete marking right side above	-2	<input type="checkbox"/>
• Concomitant drug/herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)	-3	<input type="checkbox"/>
5. Search for alternative causes		
	Tick if negative	Tick if not done
Group I (7 causes)		
• HAV: Anti-HAV-IgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Hepatobiliary sonography / colour Doppler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• HCV: Anti-HCV, HCV-RNA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• HEV: Anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV-RNA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Hepatobiliary sonography/colour Doppler sonography of liver vessels/ endosonography/CT/MRC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Alcoholism (AST/ALT ≥ 2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Group II (5 causes)		
• Complications of underlying disease(s) such as sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cholangitis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Infection suggested by PCR and titer change for		
• CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluation of groups I and II		
• All causes-groups I and II—reasonably ruled out	+2	<input type="checkbox"/>
• The 7 causes of group I ruled out	+1	<input type="checkbox"/>
• 6 or 5 causes of group I ruled out	0	<input type="checkbox"/>
• Less than 5 causes of group I ruled out	-2	<input type="checkbox"/>
• Alternative cause highly probable	-3	<input type="checkbox"/>
6. Previous hepatotoxicity of the drug/herb		
• Reaction labelled in the product characteristics	+2	<input type="checkbox"/>
• Reaction published but unlabelled	+1	<input type="checkbox"/>
• Reaction unknown	0	<input type="checkbox"/>
7. Response to unintentional reexposure		
• Doubling of ALT with the drug/herb alone, provided ALT below 5N before reexposure	+3	<input type="checkbox"/>
• Doubling of ALT with the drug(s)/herb(s) already given at the time of first reaction	+1	<input type="checkbox"/>
• Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration	-2	<input type="checkbox"/>
• Other situations	0	<input type="checkbox"/>
Total score for the case		<input type="checkbox"/>

THANG ĐIỂM CHẨN ĐOÁN RUCAM



ĐIỀU TRỊ DILI

- **Ngưng thuốc nghi ngờ càng sớm càng tốt**
- Nhập viện ngay khi có vàng da, rối loạn chức năng đông máu, bệnh não gan
- Không sử dụng lại thuốc đã gây DILI
- Điều trị đặc hiệu
 - Acetaminophen: N-Acetylcystein
 - Valproic acid: L-carnitine

ĐIỀU TRỊ DILI

- Steroid có thể được sử dụng trong DILI nặng (suy gan cấp), viêm gan tự miễn hay quá mẫn do thuốc. Tuy nhiên, thông tin về an toàn và hiệu quả còn hạn chế
- N-Acetylcystein: có thể dùng cho người lớn có suy gan cấp với bệnh não gan độ I hay II không do acetaminophen (kể cả DILI gián tiếp)
- Thay huyết tương
- Ghép gan

NGĂN NGỪA DILI TRÊN NGƯỜI XƠ GAN

- Giáo dục cho bệnh nhân và người bán thuốc
- Tránh, hạn chế dùng thuốc gây DILI cao, nhất là thuốc có tăng nguy cơ DILI ở người xơ gan

Top 10
nhóm thuốc
và loại thuốc
gây DILI tại
Mỹ (n=899)

	Therapeutic classes	n		Individual agents ^f	n
1	Antimicrobials	408	1	Amoxicillin-Clavulanate	91
2	Herbal and dietary supplements	145	2	Isoniazid	48
3	Cardiovascular agents	88	3	Nitrofurantoin	42
4	Central nervous system agents	82	4	Sulfamethoxazole/Trimethoprim	31
5	Anti-neoplastic agents	49	5	Minocycline	28
6	Analgesics	33	6	Cefazolin	20
7	Immunomodulatory	27	7	Azithromycin	18
8	Endocrine	20	8	Ciprofloxacin	16
9	Rheumatologic	13	9	Levofloxacin	13
10	Gastrointestinal	12	10	Diclofenac	12

DILI DO THỰC PHẨM CHỨC NĂNG VÀ THẢO DƯỢC

- Nguyên nhân chính gây DILI ở châu Á
- Thuốc đông y là nguyên nhân hàng đầu gây suy gan cấp do thuốc ở VN (*Lê Quang Thuận*)
- Ngày càng phổ biến do nhiều người sử dụng, chất lượng sản xuất chưa chuẩn hóa, lẫn tạp chất, hàm lượng thuốc không được kiểm soát
- Nhiều người bệnh gan mạn sử dụng TPCN và thảo dược
- DILI liên quan nhiều chất khác nhau trong TPCN hay thảo dược. Có thể gây DILI trực tiếp hay gián tiếp

A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. Am J Gastroenterol. 2012

ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014

NGĂN NGỪA DILI TRÊN NGƯỜI XƠ GAN

- Cân nhắc sử dụng thuốc có khả năng gây DILI dựa trên lợi ích và nguy cơ cho từng người
- Hướng dẫn bệnh nhân thông báo ngay nếu xuất hiện các triệu chứng như vàng da, đau bụng, buồn nôn, nôn, ngứa...
- Theo dõi xét nghiệm men gan trong khoảng 4 – 6 tuần (gần hơn nếu có suy gan hay nguy cơ DILI cao), nhất là trong 6 tháng đầu

KẾT LUẬN

- DILI ở người xơ gan cần được quan tâm:
 - DILI nói chung xảy ra ngày càng nhiều hơn do sử dụng thuốc, TPCN và thảo dược phổ biến hơn
 - Người xơ gan thường được kê nhiều loại thuốc
 - Một số thuốc (không phải tất cả) có nguy cơ xảy ra DILI cao hơn ở người xơ gan
 - DILI ở người xơ gan nặng hơn, hồi phục lâu hơn và dễ gây tử vong hơn
- Cần nghi ngờ, chẩn đoán sớm DILI trên người xơ gan và ngưng ngay các thuốc nghi vấn

CHÂN THÀNH CẢM ƠN