

## ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC

Nguyễn Ngọc Quý<sup>1</sup>, Phạm Hồng Thắm<sup>2</sup>, Mai Chí Công<sup>2</sup>, Lê Hà Xuân Sơn<sup>2</sup>,  
Lê Minh Sang<sup>3</sup>, Trần Mạnh Hùng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Gan đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hoá thuốc, là cơ quan giải độc chủ yếu của cơ thể và cũng chính là mục tiêu chịu tác động của nhiều độc chất. Tổn thương gan do thuốc (Drug induced liver injury – DILI) là bệnh lý không phổ biến, nhưng có nguy cơ tiến triển thành tổn thương mạn tính, gây ra hậu quả nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Nhận biết kịp thời thuốc gây ra tổn thương gan là khía cạnh quan trọng nhất trong quản lý DILI, góp phần giảm nguy cơ bệnh tiến triển thành suy gan cấp hoặc mạn tính. Một số công cụ hỗ trợ trong việc đánh giá DILI thường được sử dụng là thang Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) của Hoa Kỳ, thang đánh giá Maria and Victorino (M&V), thang đo bệnh tiêu hóa Nhật Bản (DDW-J), thang đo Naranjo và thang WHO. Trong đó, thang đo RUCAM là công cụ đặc lực được sử dụng phổ biến nhất trong việc đánh giá nguyên nhân DILI.

**Từ khóa:** đánh giá, tổn thương gan do thuốc (DILI), Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), Drug Induced Liver Injury Network (DILIN)

### ABSTRACT

#### DRUG INDUCED LIVER INJURY ASSESSMENT

Nguyen Ngoc Quy, Pham Hong Tham, Mai Chi Cong, Le Ha Xuan Son,  
Le Minh Sang, Tran Manh Hung

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 25 - No. 4 - 2021: 1 - 10

The liver plays an important role in drug metabolism, is the main detoxifying organ of the body and is also the target of many toxins. Drug induced liver injury (DILI) is an uncommon disease, but has a risk of progressing to chronic damage, causing serious consequences, even death. Timely identification of drugs that cause liver damage is the single most important aspect of DILI management, contributing to a reduced risk of progression to acute or chronic liver failure. Some commonly used tools for DILI assessment are the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), the Drug Induced Liver Injury Network (DILIN), Maria and Victorino (M&V) scale, and Digestive Disease Week Japan Scale (DDW – J), Naranjo and WHO scale. In which, RUCAM scale is the most commonly effective tool used in assessing the cause of DILI.

**Keywords:** Drug induced liver injury, assesment, Roussel Uclaf Causality Assessment Method (DILI), Drug Induced Liver Injury Network (DILIN)

### TỔNG QUANTỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC

#### Định nghĩa

Tổn thương gan do thuốc (Drug induced liver injury – DILI) còn được gọi là độc tính trên gan do thuốc. DILI là tình trạng tổn thương gan gây ra do thuốc, dược liệu hoặc các chất ngoại

sinh, dẫn tới kết quả xét nghiệm gan bất thường hoặc rối loạn chức năng gan không giải thích được bằng các nguyên nhân khác<sup>(1,2)</sup>. Bên cạnh đó, còn có các thuật ngữ như tổn thương gan do dược liệu (Herb induced liver injury) và tổn thương gan do thực phẩm bảo vệ sức khỏe (Herbal and dietary supplement

<sup>1</sup>Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Dược, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Khoa Sinh hóa Huyết học – Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: ThS.DS. Phạm Hồng Thắm ĐT: 0919559085 Email: hongthamndgd@gmail.com

induced liver injury – HDS induced liver injury).

### Chẩn đoán DILI

Chẩn đoán DILI là chẩn đoán loại trừ nên việc xác định DILI còn gặp nhiều khó khăn, đòi hỏi kiến thức chuyên môn và loại trừ cẩn thận các nguyên nhân gây tổn thương gan khác. Đa số bệnh nhân thường có sự thay đổi trong cấu trúc chức năng gan và hệ thống mật, tuy nhiên triệu chứng lâm sàng này không cụ thể đặc trưng cho DILI. Việc thu thập đầy đủ thông tin về bệnh sử, bao gồm các thuốc kê đơn, thuốc không kê đơn và các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc dược liệu đã sử dụng, kết quả các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh thăm dò chức năng gan, đường mật và sinh thiết gan khi có chỉ định góp phần chẩn đoán DILI được nhanh chóng, hiệu quả và chính xác hơn<sup>(9)</sup>.

Theo hướng dẫn Hiệp hội tiêu hóa Hoa Kỳ (American College of Gastroenterology – ACG) và Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu (European Association for the Study of the Liver EASL), tiêu chuẩn hóa sinh lâm sàng để xác định DILI bao gồm ít nhất một trong các tiêu chí sau<sup>(1,4-6)</sup>.

Alanine aminotransferase (ALT) tăng  $\geq 5$  lần giới hạn trên ở người bình thường (ULN).

Alkaline phosphatase (ALP) tăng  $\geq 2$  lần ULN. Đặc biệt là khi kèm theo tăng gamma – glutamyl transferase (GGT) sau khi đã loại trừ bệnh lý xương.

ALT tăng  $\geq 3$  lần ULN kèm theo tăng bilirubin toàn phần (TBL) lớn hơn hai lần ULN.

### Dịch tể tổn thương gan do thuốc

Xác định chính xác tỷ lệ mắc DILI trên toàn thế giới vẫn là thách thức, do khó khăn trong việc chẩn đoán và báo cáo cảnh giác được chưa được quan tâm đúng mức. Trên thế giới, tỷ lệ mắc DILI hàng năm ước tính là 13,9–24,0 trên 100.000 người. DILI chiếm khoảng 3–9% trong tất cả các phản ứng có hại của thuốc được báo cáo cho cơ quan y tế và tỷ lệ nhập viện do DILI là 5%. Mặc dù tỷ

lệ nhập viện thấp, nhưng hơn một nửa các trường hợp suy gan cấp tính là do thuốc<sup>(6-8)</sup>.

Nhận thức được tầm quan trọng của việc chẩn đoán sớm và quản lý DILI, ngày càng nhiều nghiên cứu về tổn thương gan được tiến hành. Một số nghiên cứu tầm soát DILI tiêu biểu ở trong nước và trên thế giới được trình bày trong *Bảng 1* và *Bảng 2*.

### Yếu tố nguy cơ

Tuy hiếm gặp nhưng một số yếu tố đã được xác định có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện DILI trên bệnh nhân<sup>(5,9,10)</sup>. Yếu tố con người bao gồm các đặc điểm như di truyền, chủng tộc người Mỹ gốc Phi, nhỏ tuổi hoặc cao tuổi, nữ giới, đang mang thai, suy dinh dưỡng, béo phì, bệnh mắc kèm bao gồm cả bệnh gan tiềm ẩn, đái tháo đường và được chỉ định điều trị DILI. Một số yếu tố alen HLA và gen chuyển hóa liên quan đến DILI được trình bày trong *Bảng 3*<sup>(11)</sup>.

Môi trường có khói thuốc lá, bệnh nhân lạm dụng rượu, hiện đang có nhiễm trùng và tình trạng viêm cũng làm gia tăng nguy cơ DILI. Yếu tố liên quan đến thuốc như liều dùng hằng ngày, sự chuyển hóa thuốc trong cơ thể, tác dụng theo nhóm, nhạy cảm chéo giữa các nhóm, tương tác và dùng quá nhiều thuốc là các đặc điểm cần theo dõi để tránh gia tăng nguy cơ DILI.

Các triệu chứng của DILI thường xuất hiện trong vòng sáu tháng sau khi dùng thuốc. Tuy nhiên cũng có trường hợp ngoại lệ, một số thuốc có thời gian tiềm tàng khá dài trước khi xuất hiện triệu chứng như nitrofurantoin, minocycline<sup>(5)</sup>.

### Phân loại tổn thương gan do thuốc

Dựa trên cơ chế bệnh sinh, DILI gồm 2 loại là nội tại (intrinsic) và đặc ứng (idiosyncratic). DILI nội tại và DILI đặc ứng có nhiều đặc điểm khác nhau được trình bày trong *Hình 1*<sup>(12)</sup>.

Ngoài ra, theo hướng dẫn năm 2014 của ACG và năm 2019 của EASL, có thể phân loại DILI dựa trên biểu hiện lâm sàng gồm tổn thương tế bào gan, ứ mật và hỗn hợp<sup>(5,10)</sup>. DILI được phân loại theo kết quả xét nghiệm các chỉ

số hóa sinh như ALT, ALP và giá trị R. Công thức tính giá trị R:

$$\text{Giá trị R} = \frac{\text{ALT}/\text{ALT ULN}}{\text{ALP}/\text{ALP ULN}}$$

DILI tổn thương tế bào gan (hepatocellular): chỉ tăng ALT ≥5 lần ULN hoặc R ≥5.

DILI hỗn hợp (mixed) khi 2 < R < 5.

DILI ứ mật (cholestatic): chỉ tăng ALP ≥2 lần ULN hoặc R ≤2.

### Những nguồn thông tin trực tuyến về tổn thương gan do thuốc

Năm 2003, Viện nghiên cứu Quốc gia về bệnh đái tháo đường, tiêu hóa và thận Hoa Kỳ (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases – NIDDK) đã thành lập mạng lưới nghiên cứu tổn thương gan do thuốc (Drug induced liver injury network – DILIN) và cơ sở dữ liệu Livertox (<http://livertox.nih.gov>) để thu thập, phân tích và cung cấp thông tin về các trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng do thuốc theo toa, thuốc không kê đơn và thuốc thay thế, ví dụ như các sản phẩm dược liệu, thực phẩm bổ sung và bảo vệ sức khỏe<sup>(7,8)</sup>.

Nhận thấy tầm quan trọng của việc tầm soát và quản lý DILI, Hiệp hội thuốc cổ truyền Trung Quốc (China association of traditional chinese medicine) đã ban hành hướng dẫn chẩn đoán và điều trị DILI vào năm 2017, đồng thời xây dựng cơ sở dữ liệu Hepatox (<http://hepatox.org>) nhằm tra cứu trực tuyến các thuốc và dược liệu liên quan đến tổn thương gan<sup>(13)</sup>.

**Bảng 1.** Các nghiên cứu trong nước về tầm soát DILI

Năm – Địa điểm – Tác giả	Mẫu và phương pháp nghiên cứu	Kết quả
2018 - Việt Nam - Lê Việt Anh	Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 3.049 trường hợp điều trị bệnh máu ác tính bằng hóa chất có xét nghiệm chức năng gan bất thường. Sau đó đánh giá nguyên nhân của 59 trường hợp theo thang RUCAM <sup>(16)</sup> .	Có 23 bệnh nhân nghi ngờ DILI, chiếm tỷ lệ 1,1% trên tổng bệnh nhân bệnh máu ác tính nhập viện mới trong năm 2016. Cytarabin, filgrastim, hydroxyurea là các thuốc được ghi nhận có liên quan đến tổn thương gan nhiều nhất.
2017 - Việt Nam - Nguyễn Thị Nga	Nghiên cứu mô tả hồi cứu 912 bệnh nhân nhiễm HIV đang dự phòng lao bằng isoniazid. Độc tính trên gan được xác định dựa vào dữ liệu của các nghiên cứu trước đây về độc tính trên gan trong điều trị dự phòng lao bằng isoniazid <sup>(17)</sup> .	Ghi nhận 23 bệnh nhân (3,5%) xuất hiện độc tính nhẹ và thoáng qua trên gan trong vòng ba tháng đầu điều trị. Giá trị ALT ban đầu và đồng nhiễm viêm gan C là những yếu tố độc lập có liên quan đến khả năng xuất hiện DILI khi điều trị dự phòng lao bằng isoniazid.
2016 - Việt Nam - Trần Thị Ngọc	Tầm soát 11.809 bệnh nhân nội trú thông qua xét nghiệm ALT và ALP. Sau đó tiến hành đánh giá nguyên nhân của 37 trường hợp theo thang RUCAM <sup>(18)</sup> .	Xác định 22 trường hợp là DILI. Ước tính tần suất DILI là 0,11% bệnh nhân nội trú. Kháng sinh là nhóm thuốc gây DILI cao nhất (45,2%).

Một danh sách tham khảo khác về thuốc liên quan DILI là DILIRank, bao gồm thông tin về 1036 thuốc được Cục thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt và được phân loại theo nguy cơ DILI tiềm tàng. Ngoài ra, cơ quan này đã xây dựng phần mềm eDISH (đánh giá độc tính trên gan nghiêm trọng do thuốc) để rà soát số lượng lớn các đối tượng tham gia các thử nghiệm lâm sàng về những dấu hiệu của DILI (ví dụ: tăng ALT hoặc TBL trong huyết thanh).

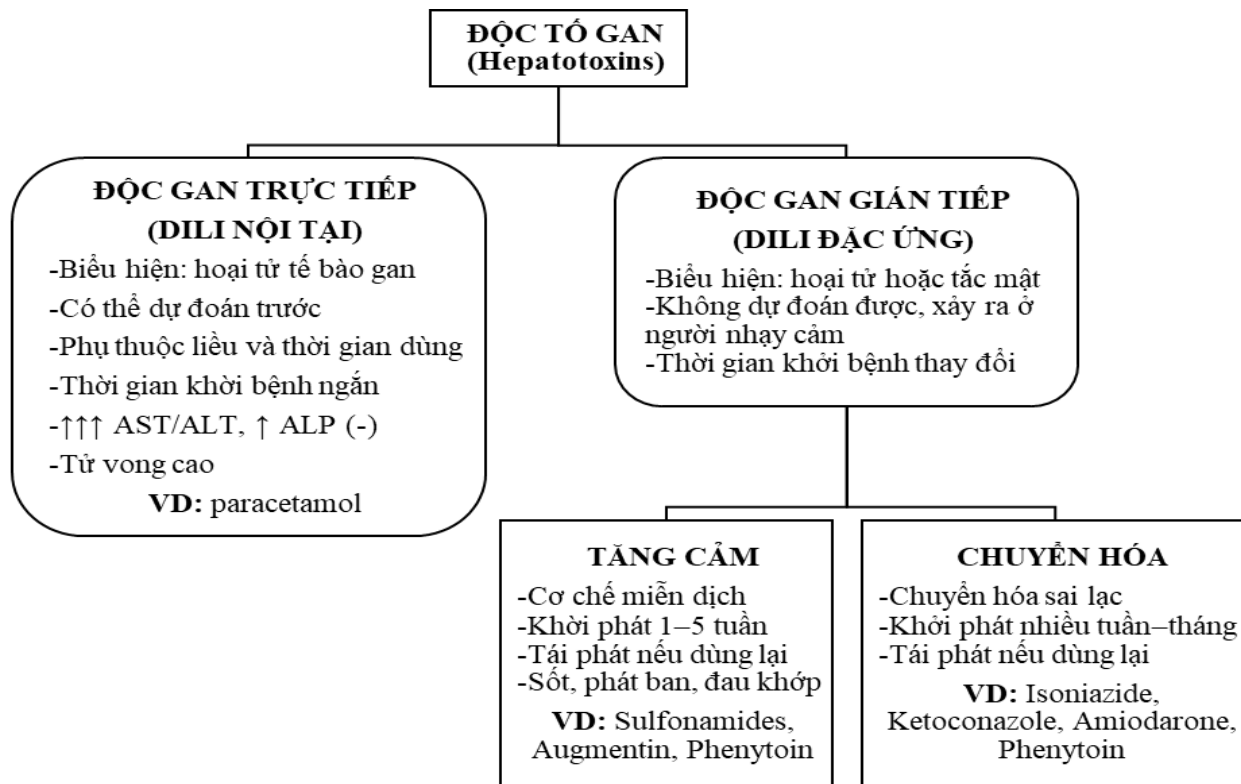
### Cơ chế tổn thương gan do thuốc

DILI có thể xảy ra theo nhiều cơ chế khác nhau như suy giảm trực tiếp về cấu trúc và chức năng của gan (rối loạn chức năng ty thể, tắc mật, rối loạn lysosome, chất chuyển hóa hoặc lưới nội chất). Ngoài ra, hệ thống miễn dịch của cơ thể cũng có thể dẫn đến thay đổi các tính chất đặc trưng của DILI, làm tăng thêm sự phức tạp của biểu hiện lâm sàng bệnh<sup>(14)</sup>.

Theo nghiên cứu của Weaver năm 2020, phần lớn các thuốc liên quan đến DILI là dạng thân dầu và xảy ra khi dùng thuốc ở liều cao. Các thuốc gây rối loạn chức năng ty thể chiếm tỷ lệ 50% trong danh sách thuốc độc gan. Tắc mật dẫn đến rối loạn chức năng gan, tăng bilirubin máu, xơ gan và suy gan. Chất chuyển hóa thuốc gây độc cũng là một trong các cơ chế chính của DILI, điển hình như chất N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) chuyển hóa tại gan của paracetamol<sup>(15)</sup>.

Bảng 2. Các nghiên cứu ngoài nước về tầm soát DILI

Năm – Địa điểm – Tác giả	Mẫu và phương pháp nghiên cứu	Kết quả
2019 - Hoa Kỳ - Mullins C	Tầm soát 99 bệnh nhân sử dụng micafungin dựa trên định nghĩa DILI (giống EASL 2019). Sau đó tiến hành đánh giá theo thang RUCAM <sup>(14)</sup> .	Sau khi đánh giá 47 trường hợp theo thang RUCAM, chỉ có 9 ca khẳng định là DILI do micafungin, chủ yếu là tổn thương loại ứ mật. Ước tính tỷ lệ DILI do micafungin là 10,6%.
2019 - Trung Quốc - Shen T	Tiến hành sàng lọc 29.478 bệnh nhân DILI thông qua các chẩn đoán: tổn thương gan/viêm gan/xơ gan/suy gan do thuốc... Sau đó tiến hành đánh giá nguyên nhân theo thang RUCAM <sup>(19)</sup> .	Tỷ lệ mắc DILI hàng năm ước tính trên dân số Trung Quốc là 23,8 ca trên 100.000 người. DILI tổn thương tế bào gan chiếm tỷ lệ cao (51,39%), tiếp theo là hỗn hợp (28,30%) và ứ mật (20,31%). Nguyên nhân chính gây DILI là thuốc trị lao và thuốc bổ.
2019 - Argentina - Bessone	Ghi nhận 311 ca nghi ngờ có tổn thương gan từ hệ thống DILIN. Sau đó các chuyên gia sẽ tiến hành tầm soát và đánh giá nguyên nhân dựa trên tiêu chí của DILIN <sup>(9)</sup> .	Amoxicilin – clavulanat là thuốc gây ra DILI chiếm tỷ lệ cao nhất. RUCAM được xem là hệ thống tính điểm tốt nhất để đánh giá DILI.
2018 - Tây Ban Nha - Medina - Caliz	856 bệnh nhân được tầm soát dựa trên định nghĩa DILI (giống EASL 2019). Sau đó tiến hành đánh giá nguyên nhân theo thang RUCAM <sup>(20)</sup> .	Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu là nữ (63%). Có 32 trường hợp tổn thương gan do HDS (4%). HDS là nguyên nhân gây suy gan cấp cho 6% trường hợp. DILI do steroid đồng hóa chiếm tỷ lệ thấp (2%).
2017 - Hoa Kỳ - Vega M	Các bác sĩ tiêu hóa báo cáo 23 ca nghi ngờ có tổn thương gan lên hệ thống DILIN. Sau đó các chuyên gia sẽ tiến hành tầm soát và đánh giá nguyên nhân dựa trên tiêu chí của DILIN <sup>(21)</sup> .	Trong 23 ca được báo cáo, chỉ có 14 ca đồng ý tiếp tục nghiên cứu DILIN. Bệnh nhân nữ, đa trắng chiếm đa số và kháng sinh là nguyên nhân chính gây ra DILI.
2016 - Thái Lan - Sobhonslidsuk	159.061 trường hợp DILI được tầm soát dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của bác sĩ và chẩn đoán theo mã phân loại quốc tế về bệnh tật (ICD 10) <sup>(22)</sup> .	Loại độc gan thường gặp nhất là viêm gan cấp (33,5%). Paracetamol và thuốc trị lao là nguyên nhân hàng đầu gây DILI tại Thái Lan với tỷ lệ là 35% và 34,7%.



Hình 1. Phân loại DILI theo cơ chế bệnh sinh<sup>(12)</sup>

**Bảng 3.** Một số yếu tố di truyền liên quan DILI

Thuốc gây ra DILI	Yếu tố di truyền
Alen HLA	
Amoxicilin – acid clavulanic	A*02:01 rs2523822 <i>TRNAI25</i> , A*30:02, B*18:01, DRB1*15:01, DRB1*07 protective, DRB5*0101, DQB1*06:02, DQB1*06:02 rs9274407
Clometacin	B*08
Diclofenac	DRB1*13 <i>protective</i>
Efavirenz +thuốc kháng lao	B*57:02, B*57:03
Flucloxacillin	B*57:01 rs2395029 <i>HCP5</i>
Flupirtine	DRB1*16:01 – DQB1*05:02
Lapatinib	DRB1*07:01 (linkage with DQA1*02:01)
Lumiracoxib	DRB1*15:01
Minocycline	B*35:02
Nevirapine	B*58:01, DRB1*01, DRB1*01:02
Nhiều thuốc	A*33:01
Pazopanib	B*57:01
Thuốc kháng lao	DQA1*01:02 <i>protective</i> , DQB1*0201
Ticlopidine	A*33:03
Tiopronin	A*33
Ximelagatran	DRB1*07
Gen chuyển hóa	
Diclofenac	<i>ABCC2</i> rs717620, <i>UGT2B7*2</i>
Efavirenz	<i>CYP2B6*6</i> , <i>ERN1</i> , rs199650082
Efavirenz +thuốc kháng lao	lincRNA, rs4842407
Flucloxacillin	<i>ALG10B</i> rs6582630, <i>C9orf82 (CAAP1)</i> rs10812428, <i>MCTP2</i> rs4984390, <i>OR5H2</i> rs1497546, <i>ST6GAL1</i> rs10937275
Isoniazid	<i>NAT2</i> slow acetylator alleles
Nhiều thuốc (Diclofenac)	<i>PPARG</i> rs17036170
Rifampicin	<i>FAM65B</i> intron rs10946737
Ticlopidine	<i>CYP2B6</i> rs7254579
Tolcapone	<i>UGT1A6/1A9</i>

**Các thuốc liên quan đến tổn thương gan do thuốc**

Theo hướng dẫn thực hành lâm sàng năm 2014 của ACG, các thuốc sử dụng phổ biến được mô tả chi tiết về thời gian tiềm tàng và loại tổn thương gan trong *Bảng 4*<sup>(10)</sup>.

**Bảng 4.** Các thuốc thường gây DILI

Thuốc	Thời gian tiềm tàng*	Loại DILI
<b>KHÁNG SINH</b>		
Amoxicilin – clavulanat	Ngắn đến trung bình	Ứ mật, có thể là tổn thương tế bào gan
Trimethoprim – sulfamethoxazol	Ngắn đến trung bình	
Isoniazid	Trung bình đến dài	Tổn thương tế bào gan cấp tính
Fluoroquinolon	Ngắn	Tổn thương tế bào gan, ứ mật hoặc hỗn hợp
Nitrofurantoin (cấp tính)	Ngắn	Tổn thương tế bào gan
Nitrofurantoin (mạn tính)	Trung bình đến dài	
Minocyclin	Trung bình đến dài	
Macrolid	Ngắn	Tổn thương tế bào gan, có thể là ứ mật
<b>THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH</b>		
Carbamazepin	Trung bình	Tổn thương tế bào gan, ứ mật hoặc hỗn hợp
Phenytoin	Ngắn đến trung bình	
Lamotrigin	Trung bình	Tổn thương tế bào gan
Valproat	Trung bình đến dài	
<b>THUỐC ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH</b>		
Azathioprin	Trung bình đến dài	Tổn thương tế bào gan, ứ mật
Interferon-α	Trung bình	Tổn thương tế bào gan
Interferon-β	Trung bình đến dài	
Thuốc kháng TNF	Trung bình đến dài	
<b>THUỐC KHÁC</b>		
Allopurinol	Ngắn đến trung bình	Tổn thương tế bào gan hoặc hỗn hợp
Amiodaron (uống)	Trung bình đến dài	Tổn thương tế bào gan, ứ mật hoặc hỗn hợp
Androgen chứa khung steroid	Trung bình đến dài	Ứ mật
Methotrexat (uống)	Dài	Gan nhiễm mỡ, xơ hóa
Non - steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs)	Trung bình đến dài	Tổn thương tế bào gan
Thuốc mê dạng hít	Ngắn	Tổn thương tế bào gan
Ức chế bơm proton		
Sulfasalazin	Ngắn đến trung bình	Hỗn hợp, tổn thương tế bào gan, ứ mật
Dược liệu	Ngắn, trung bình đến dài	
*Thời gian tiềm tàng (thời gian từ khi dùng thuốc đến khi ghi nhận biến cố): ngắn (3–30 ngày), trung bình (30–90 ngày), dài > 90 ngày.		

Liều dùng của thuốc đóng vai trò quan trọng trong DILI, điển hình như quá liều paracetamol tạo NAPQI gây tổn thương gan. Theo hướng dẫn của EASL năm 2019, những đặc tính của thuốc có thể tăng nguy cơ mắc DILI là liều dùng hơn 100 mg/ngày, được chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ cytochrom P450, hình thành các chất chuyển hóa và ức chế đồng thời chức năng ty thể và bơm muối mật<sup>(5)</sup>.

Nhóm thuốc thường gây tổn thương gan bao gồm thuốc kháng sinh, thuốc trị lao, thuốc trị động kinh, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc trị ung thư... Kháng sinh và chống động kinh là các nhóm thuốc thường gây DILI nhất, chiếm tỷ lệ khoảng 60% các trường hợp<sup>(10)</sup>.

**Điều trị**

Điểm quan trọng nhất để điều trị DILI là loại bỏ tác nhân gây bệnh càng sớm càng tốt<sup>(2,5,10)</sup>. Mặc dù chưa được chứng minh, việc ngừng thuốc nhanh chóng có thể giảm thiểu tiến triển DILI thành suy gan cấp. Trong hầu hết các trường hợp DILI, gan sẽ tự hồi phục chức năng sau một khoảng thời gian dù không có điều trị đặc hiệu. Tuy nhiên, sự phục hồi này không diễn ra ngay lập tức và liên tục, mà có thể tổn thương gan sẽ tiến triển nặng hơn dù đã ngừng tác nhân gây bệnh<sup>(3)</sup>. Theo hướng dẫn của EASL năm 2019, đối với các trường hợp nghi ngờ DILI, nhân viên y tế nên tiến hành theo các bước sau:

Tìm hiểu tiền sử bệnh và sử dụng thuốc, kể cả thuốc đã ngưng, thực phẩm.

Phân loại DILI dựa trên giá trị R.

Điều tra nguyên nhân: nếu DILI tổn thương tế bào gan thì xét nghiệm HCV-RNA (virus viêm gan C) và IgM anti-HAV (virus viêm gan A), HBV (virus viêm gan B), HEV (virus viêm gan E) và huyết thanh tự miễn. Nếu là DILI loại ứ mật hoặc hỗn hợp kèm vàng da: thực hiện nội soi đường mật kết hợp với siêu âm.

Đánh giá nguyên nhân: sử dụng thang CIOMS/RUCAM, tuy nhiên không chỉ dựa vào đây để kết luận nguyên nhân.

Theo sát: rà soát cẩn thận các trường hợp vàng da ở nữ giới và tất cả các trường hợp có chỉ số INR (thời gian đông máu), ALP và TBL thay đổi.

Điều trị: ngừng tất cả các loại thuốc không thiết yếu. Steroid có thể được dùng nếu nghi ngờ là viêm gan tương tự cơ chế tự miễn và trong trường hợp có tính quá mẫn rõ rệt.

Khuyến cáo cho bệnh nhân nhập viện ngay khi xuất hiện các triệu chứng như vàng da, rối loạn chức năng đông máu hoặc bệnh gan não. Không sử dụng lại thuốc đã gây DILI (trừ trường hợp không có thuốc gì thay thế), điều trị triệu chứng và hỗ trợ gan, thay huyết tương, phẫu thuật ghép gan hoặc có thể dùng các thuốc như N-acetylcystein, carnitin, acid ursodeoxycholic... để điều trị đặc hiệu<sup>(5)</sup>.

N-acetylcystein đã được sử dụng trong điều trị độc tính do paracetamol, nhưng vai trò của nó đã được mở rộng cả trong trường hợp DILI do nguyên nhân ngoài paracetamol. Theo các hướng dẫn thực hành lâm sàng của ACG năm 2014, N-acetylcystein có thể được cân nhắc trên bệnh nhân người lớn có suy gan cấp giai đoạn sớm, nhưng không được khuyến cáo trên trẻ em có DILI nặng<sup>(2,10)</sup>.

Acid ursodeoxycholic đã được sử dụng để xử trí DILI có tắc mật, tuy nhiên dữ liệu nghiên cứu cho việc sử dụng này còn hạn chế. Carnitin được dùng trong tổn thương gan do valproat<sup>(11)</sup>. Các sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên như silymarin, resveratrol, curcumin và ginkgo đang được đánh giá về hiệu quả bảo vệ gan, mặc dù dữ liệu chỉ ở mức sơ bộ ban đầu<sup>(2)</sup>.

**Tiên lượng**

Mức độ nghiêm trọng của các trường hợp DILI có thể rất khác nhau, từ mức độ nhẹ, không có triệu chứng đến suy gan cấp tính nhanh chóng và tử vong. Hai hệ thống phân loại mức độ nghiêm trọng của bệnh thường được sử dụng là theo DILIN và nhóm chuyên gia Quốc tế về DILI (International DILI Expert Working Group) được trình bày trong *Bảng 5*.

**Bảng 5. Phân loại mức độ nghiêm trọng của DILI**

Phân loại theo DILIN (Hoa Kỳ)	
Nhẹ	Tăng ALT và/hoặc ALP, TBL < 2,5 mg/dl, INR < 1,5
Trung bình	Tăng ALT và/hoặc ALP, TBL ≥ 2,5 mg/dl (hoặc INR ≥ 1,5)
Trung bình – nặng	Tăng ALT, ALP, TBL và/hoặc INR và cần nhập viện (hoặc tăng thời gian nằm viện do DILI)
Nặng	Tăng ALT và/hoặc ALP, TBL ≥ 2,5 mg/dl và có một trong các tiêu chí sau: Suy gan (INR > 1,5, cổ trướng hoặc bệnh gan não) Suy các cơ quan khác do DILI
Tử vong	Tử vong hoặc cần ghép gan do DILI
Phân loại theo Nhóm chuyên gia Quốc tế về DILI	
Nhẹ	ALT ≥ 5 hoặc ALP ≥ 2 và TBL < 2 lần ULN
Trung bình	ALT ≥ 5 hoặc ALP ≥ 2 và TBL ≥ 2 lần ULN (hoặc có triệu chứng viêm gan)
Nặng	ALT ≥ 5 hoặc ALP ≥ 2 và TBL ≥ 2 lần ULN (hoặc có triệu chứng viêm gan) và có một trong các tiêu chí sau: INR ≥ 1,5 Cổ trướng và/hoặc bệnh gan não, thời gian bệnh < 26 tuần và không có xơ gan tiềm ẩn Suy các cơ quan khác do DILI
Tử vong/ghép gan	Tử vong hoặc cần ghép gan do DILI

Quy tắc Hy (Hy’s law) là công cụ dự đoán nhạy và chính xác về khả năng thuốc gây độc tính nghiêm trọng trên gan<sup>(4)</sup>. Nhiều nghiên cứu đoàn hệ quy mô lớn ở Hoa Kỳ và Châu Âu đã xác nhận độ chính xác của quy tắc Hy và chứng minh rằng hơn 10% bệnh nhân DILI tổn thương tế bào gan kèm vàng da sẽ tử vong hoặc cần ghép gan.

**ĐÁNH GIÁ NGUYÊN NHÂN TỔN THƯƠNG GANDO THUỐC**

Không giống như trong viêm gan A hoặc B, không có xét nghiệm chẩn đoán cụ thể xác định nguyên nhân gây tổn thương gan do thuốc<sup>4</sup>. Chẩn đoán có thể rất khó khăn và thậm chí các chuyên gia có thể không đồng thuận về khả năng gây bệnh. Vì những lý do này, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để chuẩn hóa việc đánh giá nguyên nhân tổn thương gan do tác động bất lợi của thuốc.

Một số công cụ hỗ trợ trong việc đánh giá DILI thường được sử dụng là thang RUCAM được phát triển bởi Hội đồng các tổ chức quốc tế về y học (CIOMS), DILIN của Hoa Kỳ, thang đánh giá Maria and Victorino (M&V), thang đo bệnh tiêu hóa Nhật Bản (DDW-J), thang đo Naranjo và thang WHO<sup>(7,23,24)</sup>.

Trong đó, thang RUCAM là công cụ đáng tin cậy nhất được sử dụng rộng rãi bởi các nhà lâm sàng, công ty dược và các cơ quan quản lý để đánh giá nguy cơ DILI<sup>(1,4)</sup>. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng về DILI cho rằng ý kiến đồng thuận giữa các chuyên gia (dựa trên đánh giá toàn diện về các nguyên nhân có thể gây độc tính trên gan) là tiêu chuẩn vàng để xác định mối quan hệ nhân quả, nhưng về khía cạnh thực hành, phương pháp này không được sử dụng rộng rãi và chưa được khuyến cáo trong lâm sàng. Do đó, phương pháp tối ưu được lựa chọn để đánh giá mối quan hệ nhân quả trong các trường hợp nghi ngờ DILI là thang CIOMS/RUCAM<sup>(23)</sup>.

**Thang đo Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)**

Thang đo RUCAM là công cụ đặc lực để đánh giá nguyên nhân ở những bệnh nhân nghi ngờ mắc DILI<sup>(1,4)</sup>. Do có độ đặc hiệu cao, tính minh bạch và dễ áp dụng nên thang RUCAM đã nhận được sự đánh giá cao trên toàn thế giới. Gần đây, một số yếu tố quan trọng đã được đề xuất thêm vào thang RUCAM để tăng khả năng ứng dụng và đánh giá chất lượng của các nghiên cứu<sup>(25)</sup>.

Thang RUCAM cập nhật năm 2015<sup>(11,22)</sup> đánh giá nguyên nhân thuốc gây ra tổn thương gan dựa trên cách tính điểm của bảy tiêu chí sau:

Thời gian khởi phát tổn thương sau khi dùng/ngừng thuốc.

Diễn tiến tổn thương gan sau khi ngừng thuốc.

Các yếu tố nguy cơ cụ thể (tuổi, sử dụng rượu, mang thai).



Các thuốc dùng đồng thời có khả năng gây tổn thương gan.

Loại trừ các nguyên nhân khác.

Thông tin về thuốc gây tổn thương gan được ghi nhận trong y văn.

Đáp ứng khi sử dụng lại thuốc

Tổng số điểm đánh giá theo thang RUCAM nằm trong khoảng từ âm 9 (-9) đến 14. Nếu sau khi đánh giá, tổng điểm dưới 0 thì thuốc này không phải là nguyên nhân gây DILI, từ 1-2 điểm cho thấy thuốc không có khả năng gây DILI, từ 3-5 điểm là có khả năng, từ 6-8 điểm: thuốc có thể gây ra DILI và lớn hơn 8 điểm thì nhiễm độc gan chắc chắn xảy ra.

**Đánh giá theo Mạng lưới nghiên cứu tổn thương gan do thuốc (DILIN)**

Bệnh nhân và nhân viên y tế tự báo cáo các ca nghi ngờ lên hệ thống mạng DILIN, sau đó các chuyên gia sẽ tầm soát lại dựa trên tiêu chí của DILIN như: (1) ALT/AST  $\geq$  5 lần ULN hoặc ALP  $\geq$  2 lần ULN trong hai dịp liên tiếp, (2) tăng ALT/AST/ALP kèm TBL  $\geq$  2,5 mg/dL hoặc INR > 1,5. Các trường hợp thỏa ít nhất một trong hai tiêu chí trên sẽ được thu thập đầy đủ thông tin và gửi cho ba chuyên gia y tế về nhiễm độc gan. Các chuyên gia sẽ tiến hành chấm điểm độc lập về khả năng mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và tổn thương gan. Nếu có sự bất đồng, các chuyên gia sẽ gặp nhau để hòa giải sự khác biệt và đạt được điểm số cuối cùng. Hệ thống tính điểm này khá phức tạp và phụ thuộc nhiều vào ý kiến chuyên gia, nên đánh giá nguyên nhân DILIN chỉ được áp dụng chủ yếu tại Hoa Kỳ<sup>(1)</sup>.

**Thang đo Maria and Victorino (M&V)**

Thang M&V còn được biết đến là Thang chẩn đoán lâm sàng (Clinical Diagnostic Scale) là một phiên bản chỉnh sửa của thang CIOMS/RUCAM, có một số hạn chế như tập trung vào các đặc điểm quá mẫn của DILI, phụ

thuộc ý kiến của một số ít chuyên gia, ít chính xác trong các trường hợp không điển hình hoặc có thời gian tiềm tàng kéo dài và ít có mức độ tương đồng với thang CIOMS/RUCAM<sup>(4)</sup>.

**Thang đo bệnh tiêu hóa Nhật Bản (DDW-J)**

Thang đo DDW-J (Digestive Disease Week Japan Scale) hay còn được gọi là thang TKK được chỉnh sửa từ thang RUCAM ở các mục như thời gian, thuốc sử dụng đồng thời và biểu hiện ngoài cơ thể có thể gây mất cảm. Điểm khác biệt của DDW-J so với các thang khác đó là dùng xét nghiệm kích thích tế bào lympho do thuốc (DLST) như một yếu tố chẩn đoán bệnh. DDW-J có độ nhạy cao hơn nhưng độ đặc hiệu thấp hơn (tương ứng 93,8% và 89,1%) so với thang đo RUCAM (77,8% và 100%). Hiện tại, các nghiên cứu sử dụng thang DDW-J chủ yếu thực hiện trên dân số Nhật Bản và thiếu tiêu chuẩn hóa xét nghiệm DLST nên thang DDW-J vẫn chưa được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng<sup>(4)</sup>.

**Thang đo Naranjo**

Thang đo Naranjo phát triển vào năm 1991 và được sử dụng như một phương tiện để đánh giá nguyên nhân của bất kỳ hình thức phản ứng có hại của thuốc. Do đó, thang đo Naranjo không đặc hiệu cho DILI<sup>(14)</sup>.

**Thang đo WHO**

Thang WHO là một thang chung được sử dụng rộng rãi để đánh giá các phản ứng có hại của thuốc. Tuy nhiên, thang này không chấm điểm mà dựa trên các tiêu chuẩn đánh giá, không xem xét các yếu tố liên quan đến tổn thương gan nên hiện nay không dùng để đánh giá DILI<sup>(5)</sup>.

**So sánh các thang điểm đánh giá nguyên nhân tổn thương gan do thuốc**

Trong các công cụ hỗ trợ việc đánh giá DILI, thang RUCAM cập nhật năm 2015 có nhiều ưu điểm hơn được trình bày trong *Bảng 6*<sup>(12)</sup>.



**Bảng 6.** So sánh các thang đánh giá DILI

Chỉ tiêu	RUCAM	DILIN	M&V	DDW-J	Naranjo	WHO
Thời gian tiềm tàng (điểm)	+	?	+	?	0	0
Thời gian hồi phục (điểm)	+	?	+	?	0	0
Tăng ALT hoặc ALP tái phát (điểm)	+	?	0	0	0	0
Xác định yếu tố nguy cơ (điểm)	+	?	0	0	0	0
Tất cả thuốc dùng kèm (điểm)	+	?	0	0	+	0
Từng thuốc dùng kèm (điểm)	+	?	0	0	0	0
Loại trừ các nguyên nhân khác (điểm)	+	?	+	0	0	0
Chỉ dấu của HAV, HBV, HCV, HEV (điểm)	+	?	0	0	0	0
Chỉ dấu của CMV, EBV, HSV, VZV (điểm)	+	?	0	0	0	0
Đánh giá bệnh lý gan thứ phát sau bệnh tim (điểm)	+	?	+	0	0	0
Hình ảnh gan và đường mật (điểm)	+	?	+	0	0	0
Siêu âm màu Doppler mạch gan (điểm)	+	?	0	0	0	0
Tổn thương gan được biết đến trước đó (điểm)	+	?	+	0	+	0
Tim kiểm việc vô tình tái sử dụng thuốc (điểm)	+	?	+	0	+	0
Tiêu chuẩn tổn thương gan thông qua xét nghiệm	+	+	+	0	0	0
Xét nghiệm bạch cầu ái toan, DLST	0	0	0	+	0	0
Phân loại tổn thương gan thông qua xét nghiệm	+	?	+	+	0	0
Phương pháp đặc hiệu cho tổn thương gan	+	+	+	+	0	0
Phương pháp có cấu trúc, liên quan đến tổn thương gan	+	0	+	+	0	0
Phương pháp định lượng, liên quan đến tổn thương gan	+	0	+	+	0	0
Phương pháp có hiệu lực (tiêu chuẩn vàng)	+	0	0	0	0	0

Ký hiệu (+): Tiêu chí được đề cập trong thang, Ký hiệu (0): Tiêu chí không được đề cập trong thang, Ký hiệu (?): Tiêu chí không đề cập rõ ràng trong thang; MV: Cytomegalovirus, EBV: Epstein – Barr virus, HSV: Herpes simplex virus, VZV: Varicella zoster virus

**KẾT LUẬN**

Hầu hết các thuốc dược liệu và HDS đều có thể gây ra tổn thương gan. Điểm quan trọng nhất để điều trị DILI là loại bỏ tác nhân gây bệnh càng sớm càng tốt. Tuy nhiên, việc chẩn đoán còn gặp nhiều khó khăn, đòi hỏi kiến thức chuyên môn và loại trừ cẩn thận các nguyên nhân gây khác. Một trong những công cụ thường được sử dụng nhất để đánh giá nguyên nhân DILI là thang đo RUCAM do có độ đặc hiệu cao, tính minh bạch và dễ áp dụng. Dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong góp phần phát hiện sớm và ngăn ngừa DILI thông qua đánh giá đơn thuốc, tầm soát các xét nghiệm lâm sàng và theo dõi điều trị bằng thuốc khi nhập viện.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES (2019). Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1):58-80.
- Lisi DM (2016). Drug-induced liver injury: an overview. *US Pharm*, 41(12):30-34.
- Bessone F, Hernandez N, Mendizabal M (2019). When the creation of a consortium provides useful answers: Experience of the latin American DILI network (LATINDILIN). *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 13(2):51-57.
- Andrade RJ, Robles-Díaz M (2020). Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice. *Liver Int*, 40:6-7.
- Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES (2019). EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*, 70(6):1222-1261.
- Meunier L, Larrey D (2019). Drug-induced liver injury: Biomarkers, requirements, candidates, and validation. *Frontiers In Pharmacology*, 10:1482.
- Caines A, Moonka D (2020). Drug hepatotoxicity: Causality assessment. *Clinics in Liver Disease*, 24(1):25-35.
- Reuben A (2016). Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. *Ann Intern Med*, 164:724-732.
- Donnelly MC (2017). Acute liver failure in Scotland: Changes in aetiology and outcomes over time (the Scottish Look-Back Study). *Aliment Pharmacol Ther*, 45:833-843.
- Chalasani NP, Hayashi PH (2014). ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*, 109(7):950-967.

11. Danad G, Teschke R (2018). Drug-induced liver injury: Why is the Roussel Uclaf Causality assessment method (RUCAM) still used 25 years after its launch?. *Drug Saf*, 41:735-743.
12. Teschke R, Danan G (2018). Causality assessment methods in drug-induced liver injury. In: *Drug-induced liver toxicity*, pp. 555-594. *Humana Press*, New York.
13. Yu YC, Mao YM (2017). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*, 11(3):221-241.
14. Mullins C, Beaulac K, Sylvia L (2019). Drug-induced liver injury (DILI) with micafungin: The importance of causality assessment. *Ann Pharmacother*, doi:10.1177/1060028019892587.
15. Weaver RJ, Blomme EA (2020). Managing the challenge of drug-induced liver injury: A roadmap for the development and deployment of preclinical predictive models. *Nat Rev Drug Discov*, 19(2):131-148.
16. Lê Việt Ánh (2018). Tầm soát tổn thương gan do hóa chất ở bệnh nhân bệnh máu ác tính tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Y Học Thực Hành*, 4:11-16.
17. Nguyễn Thị Nga (2017). Độc tính trên gan ở bệnh nhân nhiễm HIV có điều trị dự phòng lao bằng isoniazid tại phòng khám ngoại trú HIV/AIDS - Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Bạch Mai. *Dược Học*, 57(3):31-34.
18. Trần Thị Ngọc (2016). Tầm soát tổn thương gan do thuốc thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng bệnh viện Hữu Nghị. *Nghiên Cứu Dược và Thông Tin Thuốc*, 4+5:148-155.
19. Shen T, Liu Y, Shang J (2019). Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology*, 156(8):2230-2241.
20. Medina-Caliz I, Garcia-Cortes M (2018). Herbal and dietary supplement-induced liver injuries in the Spanish DILI Registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(9):1495-1502.
21. Vega M, Verma M, Beswick D (2017). The incidence of drug and herbal and dietary supplement-induced liver injury: Preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware. *Drug Saf*, 40(9):783-787.
22. Sobhonslidsuk A, Poovorawan K (2016). The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic data of drug-induced liver injury from a national database in Thailand: A population-base study. *BMC Gastroenterol*, 16(1):135-141.
23. Danan G, Teschke R (2015). RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*, 17(1):14.
24. Becker MW, Lunardelli MJM (2019). Drug and herb-induced liver injury: A critical review of Brazilian cases with proposals for the improvement of causality assessment using RUCAM. *Ann Hepatol*, 18(5):742-750.
25. Teschke R (2019). Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 cases assessed for causality by RUCAM and published from 2014 to early 2019. *Front Pharmacol*, 10:730-754.

Ngày nhận bài báo: 15/12/2020

Ngày phản biện nhận xét bài báo: 07/04/2021

Ngày bài báo được đăng: 20/08/2021