



Các nội dung chính

1. Thông tin Danh mục thuốc trúng thầu 6 tháng đầu năm 2017
2. Một số thuốc đặc biệt lưu ý khi sử dụng
3. Cảnh giác dược

I. DANH MỤC THUỐC TRÚNG THẦU 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2017

Download theo đường link đính kèm: hoặc file đính kèm

II. MỘT SỐ THUỐC LƯU Ý SỬ DỤNG: KHÔNG ĐƯỢC NGHIỆN, BỎ THUỐC

Vì sao một số thuốc không được nhai, bẻ nhỏ hoặc nghiền ?

Có rất nhiều dạng thuốc viên **không nên nhai hoặc nghiền, bẻ nhỏ**. Bởi vì việc này sẽ phá vỡ cấu trúc giải phóng thuốc, làm thay đổi dược động học của thuốc (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc) và có thể dẫn đến mất hoặc giảm hiệu quả điều trị hoặc xảy ra độc tính cho người bệnh.

Có những dạng thuốc viên nào không được nhai, nghiền hay bẻ nhỏ?

Có 6 dạng thuốc sau không nên được nhai, nghiền hay bẻ nhỏ.

1. Thuốc có dạng bào chế giải phóng dược chất kéo dài

Là dạng thuốc có bao một lớp màng mỏng đặc biệt hoặc có khung trơ (matrix) chứa thuốc giúp phóng thích dược chất từ từ trong suốt thời gian di chuyển trong ống tiêu hóa để cho tác dụng kéo dài.

Thuốc phóng thích dược chất suốt 12 hoặc 24 giờ. Dấu hiệu nhận biết: ký hiệu trên tên thuốc thường có các chữ viết tắt trong bảng sau:

Bảng 1: Ký hiệu nhận biết thuốc giải phóng kéo dài

Kí hiệu	Tên tiếng Anh	Tên tiếng Việt
LA	Long acting	Tác dụng kéo dài
CR	Controlled release	Phóng thích có kiểm soát
CD	controlled delivery	Phóng thích có kiểm soát
SR	Sustained release	Phóng thích chậm
XL/XR	Extended release	Phóng thích kéo dài
SA	Sustained action	Tác dụng kéo dài
DA	Delayed action	Tác dụng kéo dài
MR	Modified release	Tác dụng kéo dài
ER	Extended release	Tác dụng kéo dài
PA	Prolonged action	Tác dụng kéo dài
Retard	Retard	Chậm

TRUNG TÂM Y TẾ TP HẠ LONG BỘ PHẬN THÔNG TIN THUỐC



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

QUÝ
1/2017

II. MỘT SỐ THUỐC LƯU Ý SỬ DỤNG: KHÔNG ĐƯỢC NGHIỀN, BÊ THUỐC

Ví dụ một số biệt dược có ở Trung tâm có các kí hiệu trên: Glucophage XR (metformin), Vastaren MR (trimetazidin), Adalat LA (nifedipin).

Tuy nhiên, cũng có nhiều tên thuốc **không có ký hiệu để nhận biết** như: NITROMINT (nitroglycerin).

Đặc biệt, dạng thuốc này chứa hàm lượng cao hơn dạng thuốc thông thường nên phải dùng đúng số viên, số lần trong ngày theo chỉ định của bác sĩ. Nếu dùng sai có thể gây quá liều nguy hiểm và đặc biệt không được nhai, bẻ nhỏ hoặc mở viên nang.

2. Thuốc bao tan trong ruột

Là dạng bào chế để thuốc đi qua dạ dày còn nguyên vẹn và chỉ tan ở phần đầu ruột non (tá tràng) và phóng thích dược chất ở ruột.

Mục đích của dạng thuốc này là ngăn ngừa dược chất bị phân hủy trong môi trường acid của dạ dày chẳng hạn như các thuốc ức chế bơm proton NEXIUM (esomeprazole), OVAC (omeprazole) hoặc PARIET (rabeprazole); hay ngăn ngừa dược chất phóng thích ở dạ dày, gây hại cho niêm mạc dạ dày (như viên nén bao tan ở ruột aspirin pH=8).

Với loại thuốc viên bao tan trong ruột, rất cần uống nguyên vẹn cả viên.

3. Thuốc ngậm dưới lưỡi

Với những viên thuốc đặt dưới lưỡi và ngậm cho tan cần đặc biệt lưu ý tuyệt đối không được bẻ đôi, bẻ nhỏ viên thuốc, nếu làm như vậy thì sẽ phá vỡ cấu trúc nguyên vẹn của thuốc, làm hỏng dạng thuốc.

Ví dụ như thuốc SORBITRATE (isosorbide dinitrate), ERGOMAR (ergotamine)

4. Thuốc đặt

Là thuốc được bào chế dưới dạng đặt tại đường âm đạo hoặc đặt hậu môn.

5. Thuốc rất đắng, có mùi khó chịu Không nên nhai, nghiền những thuốc mà dược chất có **mùi vị khó chịu** như ZINNAT (cefuroxim), REMERON (mirtazapine) hoặc dược chất gây **kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa** như FOSAMAX (alendronate). Các thuốc: BETAPEN-VK (Penicillin V), CIPRO (ciprofloxacin), CEFTIN (cefuroxime), DESYREL (trazodone), EQUANIL (meprobamate), BERBERIN (berberin) là thuốc phải uống nguyên viên vì nếu bẻ nhỏ, nghiền nát, bệnh nhân sẽ không chịu được **vị đắng** khó chịu của dược chất.

TRUNG TÂM Y TẾ TP HẠ LONG BỘ PHẬN THÔNG TIN THUỐC



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

QUÝ
1/2017

II. MỘT SỐ THUỐC LƯU Ý SỬ DỤNG: KHÔNG ĐƯỢC NGHIỀN, BỎ THUỐC

Bảng 2: Danh mục thuốc không được nghiền và bỏ tại Trung tâm Y tế thành phố Hạ Long

Hoạt chất	Biệt dược
1. Thuốc giải phóng kéo dài	
Metformin	Glucophage XR, Panfor SR
Trimetazidin	Vastarel MR, Trimpol MR
Gliclazid	Diamicron MR, Gluzitop MR 60
Diclofenac	Diclofenac stada 100mg
Glimepiride + Metformin	Perglim M-2
Nifedipin	Cordaflex, Nifedipin T20 stada retard, Adalat LA
2. Thuốc bao tan ở ruột	
Pantoprazol	Dogastrol
Omeprazole	Ovac-20
Pantoprazol + Clarythromycin + Metronidazol	Hilan kit
Esomeprazole	Nexium
3. Thuốc đặt	
Nystatin + Metronidazol + Chloramphenicol	Merynal-V
Metronidazol + Miconazol	CINDEM
Metronidazol + Neomycin sulphate + Nystatin	Neometin
Paracetamol	Efferagan
4. Thuốc viên sủi	
Paracetamol + Codein	Panalganeffer codein
Paracetamol	Partamol Eff, Savipamol 500, Effervescent
Mycophenolate mofetil	Cellcept
6. Thuốc rất đắng, mùi khó chịu	
Berberin, Mộc hương	Antesik

III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

TỔNG QUAN VỀ TỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC

Đàm Thị Thanh Hương, Lương Anh Tùng

Tóm tắt

Tổn thương gan do thuốc (drug-induced liver injury - DILI) là bệnh lý không phổ biến, nhưng có nguy cơ gây tử vong, nguyên nhân có thể liên quan đến các thuốc kê đơn, các thuốc không kê đơn, các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược. DILI được chia thành 2 loại: nội tại và đặc ứng. Các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, môi trường và thuốc có thể góp phần gây DILI. Tại Mỹ, kháng sinh và thuốc chống động kinh là các nhóm thuốc liên quan đến DILI phổ biến nhất, nhưng số ca DILI do các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược có xu hướng gia tăng. Điều trị DILI bao gồm loại bỏ tác nhân gây bệnh và sử dụng N-acetylcystein trong trường hợp tổn thương gan do paracetamol. Kết quả điều trị phụ thuộc vào loại thuốc sử dụng và loại tổn thương gan.



III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Tổn thương gan do thuốc (DILI; còn gọi là độc tính trên gan do thuốc - drug-induced hepatotoxicity) được gây ra do thuốc (thuốc kê đơn hoặc OTC), 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. Có 2 loại DILI: nội tại và đặc ứng. DILI *nội tại* là độc tính trên gan do thuốc có thể dự đoán trước và liên quan đến liều (ví dụ: paracetamol); DILI *đặc ứng* ít xảy ra hơn, ít liên quan đến liều và có các biểu hiện đa dạng hơn.

Khó xác định chính xác tỷ lệ mắc DILI do các thử nghiệm lâm sàng trước khi thuốc được lưu hành trên thị trường không đủ hiệu lực để phát hiện các DILI đặc ứng. Tỷ lệ mắc DILI hàng năm được ước tính khoảng 10 đến 15 trong 10.000 đến 100.000 người sử dụng thuốc kê đơn. Theo đó, mỗi năm có khoảng 44.000 người Mỹ mắc DILI, gây tổn hại về sức khỏe người bệnh và gia tăng chi phí y tế. Tỷ lệ này được dự đoán sẽ gia tăng do việc sử dụng rộng rãi các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược. Trong 2000 trường hợp suy gan cấp (acute liver failure - ALF) ở Mỹ mỗi năm, số ca liên quan đến thuốc chiếm >50%, với 37% số ca liên quan đến paracetamol và 13% số ca do các phản ứng có hại đặc ứng của thuốc.

Cơ chế của DILI

DILI được cho rằng có thể xảy ra theo một số cơ chế khác nhau. Trong đó có suy 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); và sự khởi đầu đáp ứng quá mẫn toàn thân (ví dụ: dị ứng thuốc) gây tổn thương gan.

Các thuốc liên quan đến DILI

Trên 60% trường hợp DILI liên quan đến kháng sinh và thuốc chống động kinh. Các hướng dẫn lâm sàng về DILI đặc ứng của Trường môn Tiêu hóa Hoa Kỳ (American College of Gastroenterology-ACG) đã xác định các thuốc phổ biến nhất và được mô tả chi tiết liên quan đến DILI cũng như loại tổn thương gan (bảng 1).

TRUNG TÂM Y TẾ TP HẠ LONG

BỘ PHẬN THÔNG TIN THUỐC



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

QUÝ
1/2017

III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bảng 1: Các thuốc và nhóm thuốc liên quan đến DILI và loại tổn thương gan

Thuốc/nhóm thuốc	Loại tổn thương gan
Alopurinol	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 ^a
Amiodaron	Tế bào gan, hỗn hợp, hoặc ứ mật
Amoxicilin-clavulanat	Ứ mật; có thể tế bào gan
Các steroid tăng đồng hóa	Ứ mật; có thể liên quan đến các tạp chất có mật trong các sản phẩm thuốc kích thích
Các androgen chứa khung steroid	Ứ mật; có thể có các nang máu trong gan, tăng sản nốt tái tạo, hoặc ung thư biểu mô tế bào gan
Thuốc kháng yếu tố hoại tử khối u (TNF)	Tế bào gan; có thể giống viêm gan tự miễn
Azathioprin	Ứ mật hoặc tế bào gan; có thể kèm tăng áp lực tĩnh mạch cửa
Carbamazepin	Tế bào gan, hỗn hợp, hoặc ứ mật, thường kèm các biểu hiện dị ứng - miễn dịch (hội chứng quá mẫn do thuốc chống co giật) ^a
Flavocoxid	Hỗn hợp, tế bào gan, hoặc ứ mật
Các fluoroquinolon	Ứ mật, tế bào gan, hoặc hỗn hợp
Chiết xuất trà xanh	Tế bào gan
Thuốc gây mê dạng hít	Tế bào gan; có thể có các biểu hiện dị ứng - miễn dịch ^a
Interferon-alpha	Tế bào gan; giống viêm gan tự miễn
Interferon-beta	Tế bào gan
Isonizid	Tế bào gan cấp tính; giống viêm gan virus cấp
Lamotrigin	Tế bào gan, thường kèm các biểu hiện dị ứng - miễn dịch (hội chứng quá mẫn do thuốc chống co giật) ^a
Các macrolid	Tế bào gan; có thể ứ mật
Methotrexat đường uống	Gan nhiễm mỡ, xơ gan
Minocyclin	Tế bào gan; có thể giống viêm gan tự miễn
Nitrofurantoin	Cấp tính: tế bào gan; mạn tính: hầu hết tế bào gan, nhưng có thể giống viêm gan tự miễn
Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID)	Tế bào gan
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 co giật) ^a
Các chất ức chế bơm proton (PPI)	Tế bào gan, nhưng hiếm gặp
Các alkaloid pyrrolizidin	Hội chứng tắc mạch xoang/tắc tĩnh mạch
Sulfasalazin	Hỗn hợp, tế bào gan, hoặc ứ mật; có thể có các biểu hiện dị ứng - miễn dịch ^a
Sulfamethoxazol - trimethoprim (cotrimoxazol)	Ứ mật; có thể tế bào gan, và/hoặc có liên quan đến các biểu hiện dị ứng - miễn dịch ^a
Acid valproic	Tăng ammoniac máu, tế bào gan, hội chứng tương tự hội chứngReye

Ghi chú: ^aCác biểu hiện của dị ứng - miễn dịch bao gồm sốt, nổi mẩn và tăng bạch cầu ái toan.

LiverTox (<https://livertox.nih.gov>) là cơ sở dữ liệu về lâm sàng và nghiên cứu được phát triển bởi nhóm nghiên cứu hỗn hợp thuộc Viện các bệnh Đái tháo đường, Tiêu hóa và Thận Hoa Kỳ, Thư viện Y khoa Hoa Kỳ và Mạng lưới nghiên cứu tổn thương gan do thuốc (DILIN) nhằm cung cấp những thông tin lâm sàng cập nhật, toàn diện về DILI. LiverTox chứa thông tin tổng quan về các thuốc (tính chất hóa học, chỉ định, liều khuyến cáo, và tần suất sử dụng), mô tả về loại và diễn biến quá trình tổn thương gan, tiền sử ca bệnh kèm kết quả xét nghiệm và các tài liệu tham khảo.



III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Dược sĩ nên thường xuyên tham khảo LiverTox để cập nhật những thông tin mới nhất về DILI do có nhiều thay đổi về tóm tắt đặc tính của các thuốc và các báo cáo được công bố liên quan đến độc tính tiềm tàng trên gan của các thuốc. Một danh sách tham khảo khác về thuốc là DILIRank, bao gồm thông tin về 1036 thuốc được FDA phê duyệt và được phân loại theo nguy cơ DILI tiềm tàng. Ngoài ra, FDA 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 trong huyết thanh hoặc bilirubin toàn phần).

Tổn thương gan do các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược

Số trường hợp DILI do các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược có sự gia tăng đáng kể. Dữ liệu từ nghiên cứu DILIN cho thấy mức tăng từ 7% đến 20% từ năm 2004 đến năm 2013. Các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược phổ biến nhất liên quan đến DILI tại Mỹ là các chế phẩm bổ sung trong tập luyện thể hình và giảm cân. Các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược trong tập luyện thể hình gây vàng da kéo dài, nhưng không gây tử vong, trên nam giới khỏe mạnh. Các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược ngoài tập luyện thể hình gây DILI tế bào gan chủ yếu ở những phụ nữ trung niên và nhiều khả năng hơn dẫn tới tử vong (trong 13%) hoặc cần có chỉ định ghép gan. Khác với các thuốc kê đơn và không kê đơn chứa các thành phần có hoạt tính và không hoạt tính được phân loại rõ ràng, thành phần của các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược thường rất dao động (khác nhau về hiệu lực của thành phần có hoạt tính, tạp chất). Các sản phẩm này cũng thiếu sự giám sát, quản lý, gây khó khăn trong việc đánh giá DILI. Một số chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược liên quan đến DILI và phản ứng lặp lại sau khi tái sử dụng sản phẩm bao gồm sản phẩm chiết xuất từ trà xanh, các glycosid từ phan tả diệp, rau má (*Centella asiatica*), cây Hoàng liên lớn, vỏ hạt mã đề (isabgol) và Venencapsan.

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. Các yếu tố nguy cơ thuộc về người bệnh bao gồm di truyền, tuổi (cao tuổi hoặc trẻ tuổi), giới tính (nữ), chủng tộc, phụ nữ có thai, dinh dưỡng kém, hệ vi sinh vật đường ruột, tình trạng hormon, béo phì, đái tháo đường, các bệnh mắc kèm bao gồm bệnh gan hoặc HIV, và các chỉ định điều trị (ví dụ: viêm gan virus C).



III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Các yếu tố thuộc về môi trường có thể làm tăng nguy cơ DILI bao gồm hút thuốc, sử dụng đồ uống có cồn, có các đợt viêm hoặc nhiễm khuẩn.

Các yếu tố liên quan đến thuốc có thể góp phần gây tiến triển DILI bao gồm liều dùng hàng ngày (ví dụ >50 mg/ngày), đặc tính chuyển hóa thuốc (thuốc được chuyển hóa càng mạnh thì nguy cơ càng cao), tác dụng chung của nhóm thuốc và tình trạng miễn cảm chéo (đã được ghi nhận với các thuốc chống co giật), tương tác thuốc hoặc sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Liều hàng ngày >50-100 mg của các thuốc có tính thân dầu cao (ví dụ hệ số phân tán octanol-nước ≥ 3) tỏ ra có khả năng gây DILI cao hơn so với liều dùng <50 mg/ngày của các thuốc ít thân dầu. Liều cao có thể dẫn tới gia tăng nồng độ của thuốc hoặc dẫn chất chuyển hóa tại gan, các thuốc có tính thân dầu cao có thể chuyển hóa nhiều hơn, điều này dẫn tới hình thành liên kết đồng hóa trị với các bán kháng nguyên tạo ra đáp ứng miễn dịch bất lợi trên các cá thể nhạy cảm. Viêm gan tự miễn do thuốc xảy ra phổ biến hơn với các thuốc chuyển hóa mạnh qua gan. 90% số trường hợp suy gan cấp xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc với liều ≥ 50 mg/ngày. Hơn nữa, các thuốc được chuyển hóa qua CYP2C9 hoặc CYP2C19 tỏ ra có liên quan đến gia tăng nguy cơ DILI hơn các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A hoặc CYP2D6.

Đánh giá nguyên nhân

DILI được chẩn đoán theo phương pháp loại trừ dựa trên 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 thảo dược đã được 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. Tăng ALT không kèm theo dấu hiệu rối loạn chức năng gan không được coi là nghiêm trọng do gan thường xuyên thích nghi và trở nên dung nạp với thuốc. Để thích nghi, việc liên tục phơi nhiễm với thuốc (ví dụ khi sử dụng các thuốc hạ lipid máu nhóm statin) dẫn đến bình thường hóa hoặc ổn định các enzym gan. Khi tiến hành đánh giá các thuốc bệnh nhân đã sử dụng, cần xây dựng một khung thời gian chính xác liên quan đến việc sử dụng các thuốc và thời gian khởi phát cũng như diễn biến của các bất thường liên quan đến các chỉ số xét nghiệm chức năng gan. Mặc dù thời gian khởi phát các dấu hiệu và triệu chứng của DILI có thể dao động, đa số các trường hợp đều xảy ra trong 6 tháng đầu sau khi phơi nhiễm với thuốc.



III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Các tình trạng bệnh khác cũng cần được cân nhắc để loại trừ bao gồm viêm gan virus (viêm gan virus A, B, C và có thể cả viêm gan virus E) và các tình trạng nhiễm virus khác (cytomegalovirus, Epstein-Barr hoặc Herpes simplex), viêm gan tự miễn, tổn thương gan do thiếu máu cục bộ, hội chứng Budd-Chiari (tắc nghẽn có hoặc không hình thành huyết khối tĩnh mạch ra khỏi gan), bệnh Wilson (bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường gây rối loạn chuyển hóa đồng). Thông thường, sinh thiết gan là không cần thiết vì việc này thường không hướng đến chẩn đoán xác định DILI. DILI tắc mật cần thời gian hồi phục dài hơn so với DILI tổn thương tế bào gan. ALT có thể giảm rõ rệt trong vòng 30-60 ngày sau khi ngừng thuốc nghi ngờ trong trường hợp DILI tổn thương hoại tử tế bào gan, trong khi ở DILI loại tắc mật, alkaline phosphatase (ALP) và bilirubin huyết thanh có thể giảm đáng kể trong khoảng thời gian lên tới 180 ngày.

Các tiêu chuẩn hóa sinh lâm sàng để xác định sự xuất hiện DILI bao gồm ít nhất một trong các tiêu chí sau: ALT tăng ≥ 5 lần ULN (giới hạn bình thường trên); ALP tăng ≥ 2 lần ULN; và ALT tăng ≥ 3 lần ULN kèm theobilirubin tăng > 2 lần ULN. Giá trị R được sử dụng để xác định loại tổn thương gan: $R = (ALT/ULN)/(ALP/ULN)$. $R \geq 5$ phản ánh tổn thương tế bào gan; $R < 2$ tương ứng với tổn thương tắc mật; trong khi $2 < R < 5$ thể hiện tổn thương tế bào gan và tắc mật hỗn hợp. Cần lưu ý, loại tổn thương và các biểu hiện lâm sàng có thể thay đổi đối với cùng một thuốc.

Mặc dù tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán DILI đặc trưng hiện chủ yếu dựa vào sự đồng thuận ý kiến của các chuyên gia, có thể sử dụng một số công cụ hỗ trợ trong việc đánh giá như thang RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), được phát triển bởi Hội đồng các tổ chức quốc tế về khoa học y học (CIOMS) hoặc thang đánh giá M&V (Maria and Victorino). Dựa trên số điểm được tính theo thang RUCAM, khả năng biến cố gây ra do thuốc được phân loại như sau: < 0 , loại trừ nguyên nhân do thuốc; 1-2, ít có khả năng; 3-5, có thể; 6-8, có khả năng; và > 8 , có khả năng cao. Thang RUCAM 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. Thang M&V (còn được biết đến là Thang Chẩn đoán Lâm sàng - Clinical Diagnostic Scale) là một phiên bản biến đổi 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 có mức độ tương đồng với thang CIOMS/RUCAM. Bản điện tử của các công cụ đánh giá này hiện có trên trang web LiverTox.



III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

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 thực hành lâm sàng. Do đó, phương pháp được lựa chọn để đánh giá mối quan hệ nhân quả trong trường hợp nghi ngờ DILI là thang CIOMS/RUCAM.

Điều trị

Điểm quan trọng nhất để kiểm soát DILI là loại bỏ tác nhân gây bệnh sớm nhất có thể. Mặc dù chưa được chứng minh, sự ngừng thuốc nhanh chóng được cho rằng có thể giảm thiểu tiến triển thành suy gan cấp. Corticosteroid có hiệu quả trong trường hợp viêm gan do rượu và viêm gan tự miễn, tuy nhiên chưa được nghiên cứu đầy đủ đối với DILI. Tuy vậy, các thuốc này vẫn được khuyến cáo trong xử trí viêm gan tương tự cơ chế tự miễn do thuốc bao gồm ngừng thuốc và sử dụng corticosteroid. Liệu pháp corticosteroid cũng có thể được cân nhắc nếu các kết quả xét nghiệm bất thường không hồi phục sau 6-8 tuần, đặc biệt nếu thuốc nghi ngờ có liên quan đến cơ chế miễn dịch của DILI.

N-acetylcystein (NAC) 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, NAC 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 do tỷ lệ sống thấp hơn ở bệnh nhân suy gan cấp do nguyên nhân ngoài paracetamol. Tổng quan dựa trên dữ liệu được công bố từ năm 2003 đến 2012 cho thấy NAC có hiệu quả cho bệnh nhân suy gan cấp do nguyên nhân ngoài paracetamol có hôn mê độ I và độ II, đồng thời không khuyến cáo việc sử dụng thuốc này thường quy. Một tổng quan hệ thống về sử dụng NAC trong DILI do nguyên nhân ngoài paracetamol hiện đang được thực hiện. NAC không được FDA phê duyệt cho chỉ định điều trị suy gan cấp do nguyên nhân ngoài paracetamol.

Acid ursodeoxycholic đã được sử dụng để xử trí DILI có tắc mật; tuy nhiên, dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng này còn hạn chế. Carnitin được dùng trong tổn thương gan do valproat. 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. Liệu pháp thay thế huyết tương, tái tuần hoàn sử dụng các chất hấp phụ phân tử, tách huyết tương phân đoạn và hấp phụ hiện được áp dụng trong điều trị suy gan cấp.



III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Tiên lượng

Luật Hy (*Hy's law*) đề cập tới khả năng suy gan cấp do phơi nhiễm với một thuốc có độc tính trên gan. Theo đó, cứ 10 bệnh nhân có vàng da thứ phát tiến triển sau tổn thương tế bào gan trong một thử nghiệm lâm sàng, một bệnh nhân sẽ có suy gan cấp kèm theo rối loạn đông máu hoặc bệnh não gan. Hơn nữa, Temple's Corollary cho rằng cứ 10 trường hợp có tăng ALT >10 lần ULN trong một thử nghiệm lâm sàng, sẽ có 1 trường hợp tuân theo luật Hy. FDA đã đưa ra định nghĩa về nguy cơ tiến triển DILI nặng dựa trên luật Hy trong Hướng dẫn cho Công ty Dược nghiên cứu lâm sàng trước khi thuốc được lưu hành trên thị trường về tổn thương gan do thuốc.

DILI, là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới suy gan cấp tại Hoa Kỳ, nhiều hơn cả viêm gan virus. Loại DILI có ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Tổn thương gan do paracetamol có tiên lượng tốt hơn và khoảng thời gian tổn thương tự hồi phục nhanh hơn do khả năng tái tạo tế bào gan nhanh hơn so với DILI đặc ứng tương ứng với tỷ lệ ghép gan là 9%, với tỷ lệ sống sót ngắn hạn sau tổn thương gan là 70%. DILI có tổn thương cấp tính tế bào gan là dạng phổ biến nhất của DILI đặc ứng, chiếm khoảng 90% tổng số ca, và chiếm tới 10-50% số ca tử vong. Tỷ lệ tử vong lên tới 60-80% trong suy gan cấp thứ phát do DILI đặc ứng nếu không được ghép gan. Tỷ lệ tiến triển thành DILI mạn tính có xu hướng ngày càng tăng và cao hơn so với nhận định trước đây, lên tới 15-20% trong số bệnh nhân DILI cấp tính. Kháng sinh (amoxicilin-clavulanat, trimethoprim-sulfamethoxazol, azithromycin) là nhóm thuốc phổ biến nhất liên quan đến tiến triển DILI mạn tính. Các yếu tố nguy cơ góp phần tiến triển DILI mạn tính bao gồm DILI kiểu ứ mật, tuổi ≤65, và thời gian tiềm tàng >365 ngày kể từ lần phơi nhiễm cuối cùng với thuốc.

Hệ thống ghi nhận độc tính trên gan ở miền Nam Tây Ban Nha cho thấy 5,7% số ca DILI đặc ứng tiến triển thành độc tính trên gan mạn tính, được định nghĩa là tình trạng các chỉ số sinh hóa đánh giá tổn thương tế bào gan duy trì ở mức độ bất thường kéo dài >3 tháng sau khi ngừng thuốc hoặc >6 tháng sau khi có tổn thương ứ mật hoặc tổn thương dạng phối hợp. Các thuốc tim mạch và thuốc tác động lên thần kinh trung ương lần lượt chiếm khoảng 9,8% và 13% tổng số các ca mắc DILI, các nhóm thuốc này cũng liên quan đến độc tính trên gan mạn tính tương ứng với tỷ lệ 28,5% và 25%.

TRUNG TÂM Y TẾ TP HẠ LONG BỘ PHẬN THÔNG TIN THUỐC



BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

QUÝ
1/2017

III. THÔNG TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Không nên dùng lại các thuốc nghi ngờ gây độc tính trên gan, trừ khi không có lựa chọn khác phù hợp trong trường hợp đe dọa tính mạng. Phản ứng sẽ xảy ra nhanh, nặng hơn và có thể gây tử vong khi phơi nhiễm lại với thuốc, đặc biệt nếu có kết quả xét nghiệm chức năng gan ban đầu >5 lần ULN và trên bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn của luật Hy hay có vàng da.

Kết luận

Số trường hợp DILI được dự đoán sẽ gia tăng do tăng tính sẵn có của các thuốc kê đơn từ thay đổi trong chính sách bảo hiểm y tế và sự phát triển của thị trường các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược. Dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong góp phần ngăn ngừa DILI và xác định nguyên nhân thuốc nghi ngờ gây DILI để kịp thời ngừng sử dụng sớm nhất tác nhân gây bệnh. Để bảo vệ người bệnh tốt nhất, dược sĩ cần có kiến thức về các thuốc liên quan cũng như đặc điểm lâm sàng và diễn biến bệnh. Cần khai thác kỹ tiền sử dùng thuốc ở bệnh nhân nghi ngờ mắc DILI. Khi DILI được khẳng định, bệnh nhân nên được theo dõi trong ít nhất 6 tháng để đánh giá sự tiến triển tổn thương mạn tính. Giám sát kê đơn là cách tiếp cận có thể sử dụng để xác định những bệnh nhân mắc hoặc có nguy cơ mắc DILI.



Tài liệu tham khảo:

1. Danh mục thuốc trúng thầu 6 tháng đầu năm 2017 của Trung tâm Y tế thành phố Hạ Long
2. Trang canhgiacduoc.gov.vn



Biên tập:

Đơn vị thông tin thuốc
Trung tâm Y tế thành phố Hạ Long

1. DS. Lưu Thị Hồng Nhung
2. DS. Nguyễn Thu Hương