

# Bệnh gan miễn dịch do thuốc

## I. CÁC ĐIỂM CHÍNH

- Bệnh gan qua trung gian miễn dịch do thuốc gây ra là một vấn đề lâm sàng và kinh tế lớn. Những phản ứng như vậy có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao và là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất của việc thu hồi lại thuốc hậu marketing.
- Nhiễm độc gan do thuốc là hậu quả từ sự hình thành liên hợp protein sau khi kích hoạt chuyển hóa của thuốc. Những chất liên hợp này có thể gây độc tính tế bào trực tiếp hoặc hoạt động như các chất gây miễn dịch, gọi ra phản ứng miễn dịch.
- Phản ứng miễn dịch đối với các liên hợp protein đòi hỏi sự trình diện miễn dịch bằng các tế bào trình diện kháng nguyên và phóng thích tín hiệu thứ hai như là kết quả của stress tế bào.
- Phản ứng miễn dịch do thuốc gây ra có thể được định hướng chống lại hapten và / hoặc protein vận chuyển. Cả hai phản ứng qua trung gian tế bào và tế bào chống lại các kháng nguyên gây ra bởi thuốc đã được phát hiện ở bệnh nhân.
- Sự hình thành liên hợp thuốc xảy ra ở tất cả những người tiếp xúc với thuốc, nhưng đáp ứng miễn dịch chỉ được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh gan lâm sàng nặng. Phát hiện này chỉ ra rằng khuynh hướng đối với các đáp ứng như vậy có lẽ là đa yếu tố và phụ thuộc vào các yếu tố được động học và miễn dịch.
- Các phản ứng miễn dịch quan sát được với các thuốc gây viêm gan được hướng chủ yếu vào các protein của microsome; và cytochrom P450 dường như là một mục tiêu phổ biến. Ứ mật do thuốc có liên quan đến đáp ứng kháng thể với protein ở nhiều vị trí dưới tế bào.
- Việc chẩn đoán tổn thương gan do thuốc thường rất khó khăn vì không có dấu hiệu đặc hiệu trong hầu hết các trường hợp và chủ yếu dựa vào việc loại trừ các nguyên nhân khác. Các xét nghiệm hình dạng cụ thể tồn tại đối với một số hợp chất (halothane, flucloxacillin) nhưng không được phổ biến rộng rãi.
- Điều trị bao gồm ngừng thuốc nghi ngờ, các biện pháp hỗ trợ và theo dõi cẩn thận bệnh nhân. Corticosteroid có thể có ích trong trường hợp viêm gan

do thuốc, trong khi đó ursodiol có thể hữu ích trong trường hợp tổn thương do ứ mật.

## II. GIỚI THIỆU

Tỷ lệ phản ứng phụ với bất kỳ loại thuốc nào có thể tương đối thấp, nhưng tổng tác động lâm sàng của phản ứng có hại trên thực tế là đáng kể vì số lượng thuốc được sử dụng và số lượng bệnh nhân được điều trị. Khoảng 7% bệnh nhân trải qua các phản ứng phụ nghiêm trọng về thuốc, và phản ứng phụ của thuốc là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ tư đến thứ sáu. Hàng trăm loại thuốc và hóa chất có liên quan đến tác dụng gây độc cho gan, và nhiễm độc gan nghiêm trọng do thuốc là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất của việc thu hồi thuốc sau khi đưa ra thị trường, thay đổi nhãn mác và hạn chế sử dụng thuốc (Bảng 1)

Phản ứng phụ của thuốc và hóa chất có thể được phân loại thành các phản ứng độc hại nội tại (loại A) và phản ứng bình thường (loại B). Phản ứng loại A được gây ra bởi các đặc tính dược lý chính và / hoặc thứ cấp của hợp chất và là liều phụ thuộc và độc lập với người bệnh. Ngược lại, phản ứng thuốc bình thường hoặc kỳ lạ

**Bảng 1. Các ví dụ các thuốc liên quan tổn thương Gan nặng**

Các thuốc đã ngưng sử dụng vì gây độc gan	Các thuốc giới hạn sử dụng do độc gan
Iproniazid (1959)	Labetalol (1989)
Tienilic acid (1979)	Pemolin (1995)
Benoxaprofen (1982)	Felbamate (1997)
Bromfenac (1998)	Talcapone (1998)
Troglitizol (2000)	Trovafloxacin(1999)
	Nefazodone (2002 )

xảy ra ở một tỷ lệ nhỏ người phơi nhiễm, rõ ràng không phụ thuộc vào liều và cũng phụ thuộc vào các yếu tố chủ (Bảng 2). Tính nhạy cảm của cá nhân đối với các phản ứng như vậy thường là đa yếu tố và có thể là đa gen.

Phản ứng thuốc không liên quan kết hợp với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao và chiếm hơn 18% các trường hợp suy gan cấp tính ở Hoa Kỳ. Những phản ứng này không được phát hiện trong đánh giá an toàn lâm sàng và tiền lâm sàng của các thuốc mới; kết quả là, chúng chỉ được chú ý sau khi hợp chất được sử dụng lâm sàng một thời gian. Ngoài ra, các phản ứng thuốc bình thường rất khó chẩn đoán và thường không được nhận biết.

Nhiều phản ứng thuốc không đồng nhất dường như có nguyên nhân miễn dịch. Chúng được cho là xảy ra để đáp ứng với sự hình thành các liên hợp protein, hoạt động như các chất gây miễn dịch và khởi đầu phản ứng miễn dịch chống lại phức hợp protein hoặc các thành phần tế bào, khuynh hướng các phản ứng này có lẽ là đa yếu tố và phụ thuộc vào các yếu tố môi trường, sinh miễn dịch và dược lý. Hai quá trình chính liên quan trên nền tảng phân tử của gây độc gan do thuốc được nghĩ đến là sự nhạy cảm miễn dịch và chuyển hóa.

**Bảng 2: Các đặc điểm của các phản ứng phụ của Type A và Type B**

Đặc điểm	Loại A Độc tính bên trong	Loại B Độc tính do đặc tính thuốc
Liều lượng phụ thuộc	Thông thường	Không có mối quan hệ rõ ràng
Khởi phát	Ngay tức thì	Trì hoãn
Dự đoán	Đúng	Không thường xuyên
Các yếu tố chủ	Có khả năng	(Poly-) di truyền
Tần số	Chung	Hiếm hoi
Gánh nặng lâm sàng	Tỷ lệ mắc bệnh cao	Tỷ lệ mắc bệnh cao
Phát hiện	Tỷ lệ tử vong thấp	Tỷ lệ tử vong cao
Mô hình động vật	(Pre-) thử nghiệm lâm sàng	Sau tiếp thị
	Có	Không

### III. TỒN THƯƠNG GAN DO THUỐC

#### 1. Chuyển hóa Thuốc

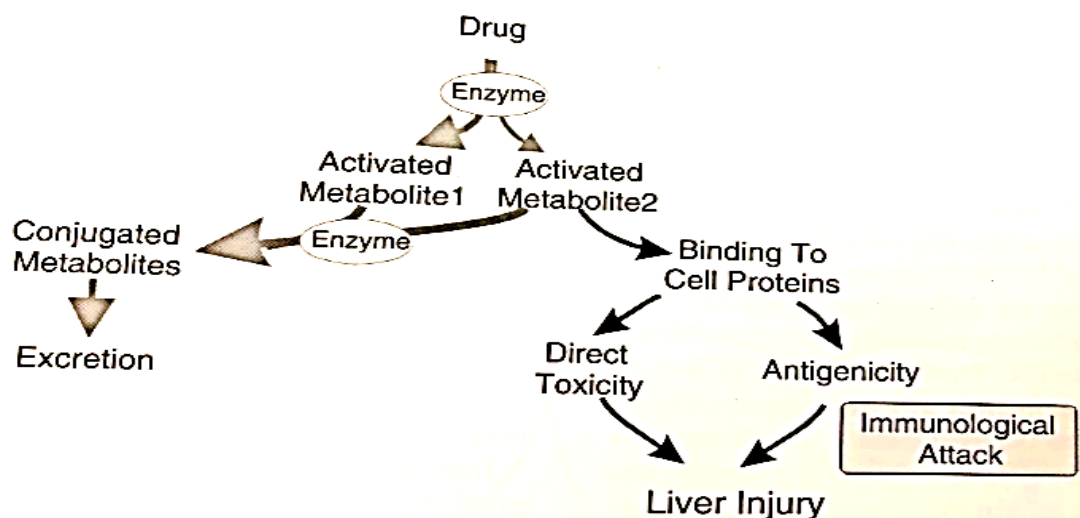
Chuyển hóa thuốc đóng một vai trò thiết yếu trong các cơ chế liên quan đến các bệnh gan do trung gian miễn dịch do thuốc gây ra. Hầu hết các hợp chất đi vào cơ thể (bao gồm cả thuốc) là lipophilic và cần trải qua quá trình biến đổi sinh học thành các chất chuyển hóa ưa nước hơn, tan trong nước để được đào thải hiệu quả. Chuyển hóa thuốc làm giảm thời gian tiếp xúc với thuốc và ngăn ngừa tích lũy sinh học; do đó, nó thường có thể được xem như một quy trình bảo vệ.

Biến đổi sinh học thường bao gồm một phản ứng kích hoạt ban đầu, chuyển đổi hợp chất ban đầu thành một chất chuyển hóa tan trong nước hơn (chuyển hóa giai đoạn 1). Các chất chuyển hóa sau đó trải qua các phản ứng liên hợp để tạo ra phức

hợp ưa nước, dễ dàng được bài tiết qua mật và nước tiểu (chuyển hóa giai đoạn 2). Đối với hầu hết các loại thuốc, quá trình trao đổi chất bao gồm nhiều phản ứng kích hoạt và liên hợp hơn là một lộ trình chuyển hóa tuần tự duy nhất. Hoạt tính sinh học (chuyển hóa pha 1) cũng có thể dẫn đến sự hình thành các chất trung gian tích điện, có thể được giải độc bằng cơ chế bảo vệ tế bào hoặc phản ứng với các nhóm nucleophilic trên các đại phân tử tế bào. Liên kết cộng hóa trị của các chất chuyển hóa thuốc với các thành phần tế bào kết hợp với với độc tính nội tại và bình thường (Hình 1). Liên kết với các protein quan trọng trong tế bào gây ra rối loạn cân bằng nội môi tế bào và có thể dẫn đến apoptosis hoặc hoại tử. Các chất kết hợp Protein cũng có thể đóng vai trò là chất gây miễn dịch và kích hoạt tái phát miễn dịch.

Phản ứng sinh hóa được thực hiện chủ yếu bởi các enzyme cytochrom P450 nằm trong màng của mạng lưới nội chất. Các enzyme này được tìm thấy ở mức cao nhất trong gan nhưng cũng được biểu hiện ở các cơ quan khác, như ruột, thận, phổi, và da. Hơn 50 cytochrom P450 được biết đến ở người được phân loại thành 17 họ và 42 phân họ theo sự tương đồng về trình tự của chúng. Các thành viên của họ cytochrom P450 1 đến 3 chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc và hóa chất, và hầu hết các hợp chất được chuyển hóa bởi một hoặc một vài dạng cytochrome P450.

**Hình 1. Phác đồ chung về chuyển hóa thuốc ở gan liên quan đến độc tính trực tiếp và qua trung gian miễn dịch**



Sự biểu hiện của enzyme cytochrom P450 bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường và di truyền, và tốc độ và lộ trình chuyển hóa thuốc thay đổi đáng kể từ người này sang người khác. Ví dụ, CYP3A4, một trong những đồng phân cytochrom P450 quan trọng nhất chịu trách nhiệm chuyển hóa thuốc ở người, có sự thay đổi giữa

các cá nhân rõ rệt (gấp 5 đến 20 lần) do hậu quả của cả hai yếu tố di truyền và không di truyền. Các yếu tố môi trường ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc bao gồm tình trạng dinh dưỡng nói chung và tiếp xúc với hóa chất lạ, bao gồm các sản phẩm y tế, phụ gia thực phẩm, hóa chất môi trường và các chất trong cuộc sống. Tiếp xúc kéo dài với hóa chất, bao gồm cả thuốc, có thể tạo ra các enzyme cytochrom P450 đặc hiệu. Cảm ứng enzyme có thể làm tăng sự hình thành các chất trung gian phản ứng, gây ra sự mất cân bằng giữa kích hoạt trao đổi chất và tốc độ liên hợp, và do đó dẫn đến độc tính.

Nhiều biến thể giữa các cá nhân trong đáp ứng thuốc được quy cho sự khác biệt di truyền trong chuyển hóa thuốc. Đa hình di truyền trong chuyển hóa thuốc phát sinh từ sự xuất hiện của các alen biến thể, dẫn đến thay đổi về số lượng và chất lượng trong biểu hiện gen. Các đa hình phân chia quần thể thành ít nhất hai kiểu hình riêng biệt, các chất chuyển hóa mở rộng và kém, và đã được mô tả cho một số isoenzyme cytochrom P450, bao gồm CYPs 1A1, 1A2, 2A6, 2C9, 2C 19, 2D6, 2E1 và 3A4.

Phản ứng biến đổi sinh học giai đoạn 2 thường được coi là con đường giải độc. Các enzyme làm trung gian cho phản ứng liên hợp, chẳng hạn như transferase UDP-glucuronosyl (UGT), N-acetyl transfer-ase và glutathione transferase, cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố di truyền và môi trường. Tiếp xúc với thuốc và hóa chất có thể gây ức chế hoặc cảm ứng các enzyme và do đó làm thay đổi tốc độ và lộ trình của một số con đường trao đổi chất. Một số enzyme giai đoạn 2 cũng được biểu hiện đa hình và các biến thể di truyền có liên quan đến khuynh hướng ung thư.

Vai trò của biểu hiện đa hình trong khuynh hướng của bệnh gan qua trung gian miễn dịch không được xác định chắc chắn, nhưng các sự thay đổi về tốc độ chuyển hóa và con đường chuyển hóa có thể đóng góp vào phạm vi hình thành chất gắn kết và tính dễ xảy ra các phản ứng dị ứng thuốc.

## **2.Đáp ứng miễn dịch với Thuốc**

Nói chung, một phản ứng miễn dịch cụ thể đòi hỏi hai giai đoạn riêng biệt: nhạy cảm với kháng nguyên, bao gồm sự công nhận của một thành phần không phải của cơ thể, và sự phát triển của bộ nhớ cho các phản ứng tăng tốc và khuếch đại tiếp theo. Tiếp xúc sau đó với kháng nguyên dẫn đến sự phát triển của các phản ứng lâm sàng.

Sự hiểu biết hiện tại về các phản ứng siêu nhạy cảm do thuốc dựa trên giả thuyết hapten. Để được miễn dịch, một xenobiotic cần đủ lớn để được hệ thống miễn dịch nhận ra; trọng lượng phân tử cần ít nhất > 1000. Hầu hết các loại thuốc thiếu khả năng miễn dịch nội tại do trọng lượng phân tử thấp nhưng có thể hoạt động như

các chất xúc tác khi liên kết mạnh với các phân tử vận chuyển lớn hơn như protein. Phần lớn các thuốc không có phản ứng hóa học và do đó tránh được độc tính, nhưng các chất chuyển hóa phản ứng được hình thành trong quá trình hình thành chất chuyển hóa sinh học có thể phản ứng với các đại phân tử để tạo thành các phức hợp mang hapten có thể là di truyền miễn dịch.

Những chất kết hợp này cần được xử lý bởi các tế bào trình diện kháng nguyên tại chỗ (tế bào Kupfer trong gan) và được trình diện trên bề mặt tế bào dưới dạng các mảnh peptide bởi các phân tử phức hợp tương hợp mô học (MHC). Các thụ thể tế bào T cụ thể (TCR) trên tế bào lympho có thể tương tác với các phức hợp MHC mang kháng nguyên (tín hiệu 1), nhưng cần có tín hiệu thứ hai để kích hoạt hoàn toàn phản ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại đoạn peptide được trình diện (tín hiệu 2). Một thành phần chính của tín hiệu thứ hai này bao gồm sự liên kết của các phối tử B7 trên các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) với các thụ thể CD28 / CTLA-4 trên tế bào lympho. Trong trường hợp không có tín hiệu định giá, sự liên kết của các phân tử MHC với TCR dẫn đến sự tự hủy của tế bào lympho và khả năng dung nạp kháng nguyên (Hình 2A). Biểu thức của các mảnh B7 được quy định chặt chẽ với ít biểu hiện trên các APC không được kích thích, nhưng sau khi kích hoạt, biểu thức của B7 được điều chỉnh lại. Nó đã được yêu cầu rằng con đường đồng kích thích được kích hoạt bởi các tín hiệu 'nguy hiểm' được giải phóng sau các stress tế bào (stress do thuốc, nhiễm trùng hoặc phẫu thuật, (Hình 2B) .

Thông thường, một hoặc nhiều bản sao của hapten sẽ là một phần của đoạn peptide được trình diện trên các phân tử MHC. Sự nhạy cảm của hệ thống miễn dịch tạo ra các tế bào T và / hoặc B với bộ nhớ immunologic của các epitopes này. Đáp ứng miễn dịch có thể được định hướng chống lại thuốc (chất chuyển hóa, epitope haptenic), chống lại phân tử vận chuyển (epitope tự kháng nguyên), hoặc chống lại các epitope mới được hình thành bởi phức hợp chất mang thuốc (epitope tân dược) (Hình 3). Trong một số trường hợp, đáp ứng miễn dịch chủ yếu được hướng vào một epitope, trong khi với các thuốc khác, đáp ứng miễn dịch được hướng vào nhiều epitope, như được thảo luận trong các ví dụ được chọn dưới đây. Bản chất của chất vận chuyển, bản chất của hapten và mật độ hapten có thể có những ảnh hưởng lớn đến cả khả năng miễn dịch và đáp ứng miễn dịch. Ví dụ, đáp ứng miễn dịch chống hapten đáng kể ở thỏ được tiêm albumin tự thân có nhãn dinitrophenol chỉ được quan sát khi mật độ hapten là 15 hoặc lớn hơn.

Sau khi nhạy cảm, sự tiếp xúc tiếp theo của các tế bào nhớ với kháng nguyên kích hoạt sản xuất kháng thể bởi các tế bào lympho B và kích hoạt tế bào lympho T gây độc tế bào, đại thực bào và tế bào giết tự nhiên. Các tế bào effector và kháng thể này có liên quan đến các cơ chế sinh lý bệnh dẫn đến tổn thương tế bào và mô (xem hình 3). Một số cơ chế miễn dịch qua trung gian kháng thể và tế bào có thể

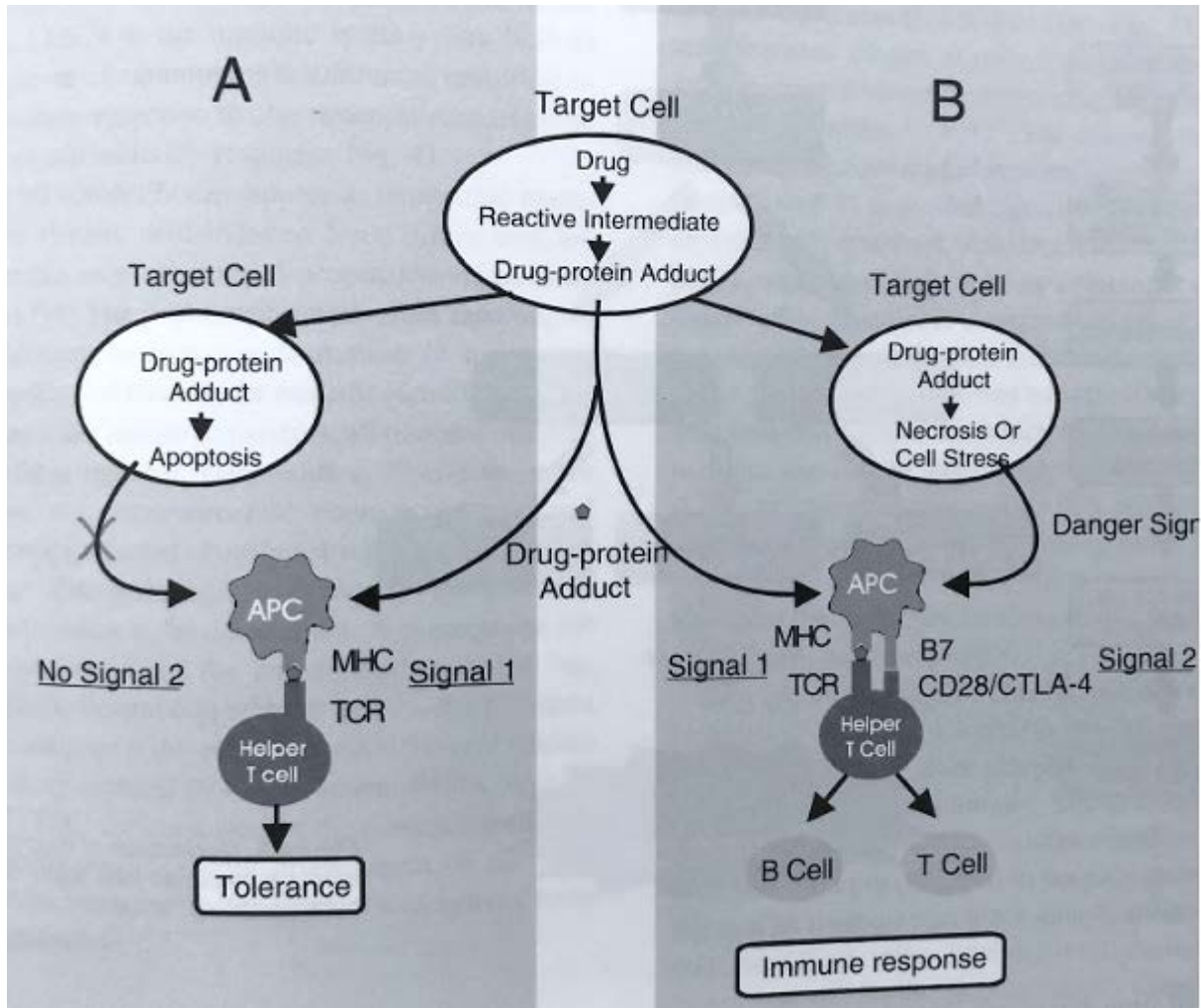
sau đó hoặc đồng thời bị biến đổi trong biểu hiện lâm sàng của các phản ứng quá mẫn của thuốc. Các kháng nguyên cần có thể truy cập được vào các tế bào nhớ và tế bào tác động để kích hoạt các phản ứng miễn dịch. Do đó, các kháng nguyên cần phải được tự do trong dung môi ngoại bào hoặc thể hiện trên màng plasma của tế bào.

Các yếu tố miễn dịch có thể góp phần vào khuynh hướng phản ứng quá mẫn, và các kiểu hình HLA khác nhau có liên quan đến các phản ứng phụ qua trung gian miễn dịch. Các phân tử MHC nhóm I (HLA-A, HLA-B, và HLA-C) được thể hiện trên tất cả các tế bào có nhân và được nhận biết bởi các tế bào lympho T CD8 ++ và tế bào T gây độc tế bào. Các kiểu trình bày của các phức hợp MHC nhóm II (HLA-DR, HLA-DP, và HLA-DQ) được nhận biết bởi các tế bào CD4 + tế bào helper T thường được giới hạn trong các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp. Cụ thể các phenotypes HLA có liên quan đến phản ứng thuốc qua trung gian miễn dịch; ví dụ, HLA-DR3-DQ2 có liên quan đến phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và carbamazepine HLA-DR4 với lupus ban đỏ toàn thân do hydralazine gây ra.<sup>34</sup> Hầu hết các kết hợp này đã được dựa trên nghiên cứu với số lượng tương đối ít bệnh nhân, và nó vẫn còn được quyết định có hay không chúng phản ánh các yếu tố ảnh hưởng thực sự. Các gen đáp ứng miễn dịch khác cũng được trình bày theo cách đa hình, bao gồm các gen mã hóa cho các cytokine tiền viêm, yếu tố hoại tử khối u alpha, và đa hình cụ thể đã kết hợp với mức độ nghiêm trọng nhưng không phải là dạng nhẹ của phản ứng quá mẫn carbamazepin.

### **3. Các ví dụ được lựa chọn về các loại thuốc liên quan đến tổn thương gan qua trung gian miễn dịch**

Mặc dù một số lượng lớn các loại thuốc có liên quan đến bệnh gan qua trung gian miễn dịch, nhưng một số ít đã được nghiên cứu chi tiết. Các cuộc điều tra bị cản trở bởi tỷ lệ phản ứng thấp, không nhận biết được các dấu hiệu và triệu chứng, hạn chế về các mô phẩm bệnh nhân (mẫu máu và mô) cho các nhà nghiên cứu và không có mẫu súc vật thích hợp. Kết quả là, đối với hầu hết các thông tin giới hạn thuốc có sẵn hoặc về sinh hóa

**Hình 2: Giả thuyết nguy hiểm liên quan đến quá mẫn do thuốc, A, Trình bày kháng nguyên trong trường hợp không có tín hiệu đồng kích thích (tín hiệu 2). kết quả lên sự dung nạp. B. Trình bày kháng nguyên kết hợp với tín hiệu đồng kích thích (tín hiệu 2) trong phản ứng nhạy cảm và đáp ứng miễn dịch.**



và các cơ chế miễn dịch hoặc các yếu tố nguy cơ có xu hướng. Một số loại thuốc đã được nghiên cứu chi tiết hơn, và các nghiên cứu như vậy đã cung cấp thông tin có giá trị về độc tính của các loại thuốc cụ thể và bệnh gan qua trung gian miễn dịch do thuốc gây ra. Các ví dụ được thảo luận dưới đây minh họa kiến thức và hiểu biết hiện tại về nhiễm độc gan qua trung gian miễn dịch do thuốc và những điểm tương đồng và khác biệt trong cơ chế liên quan.

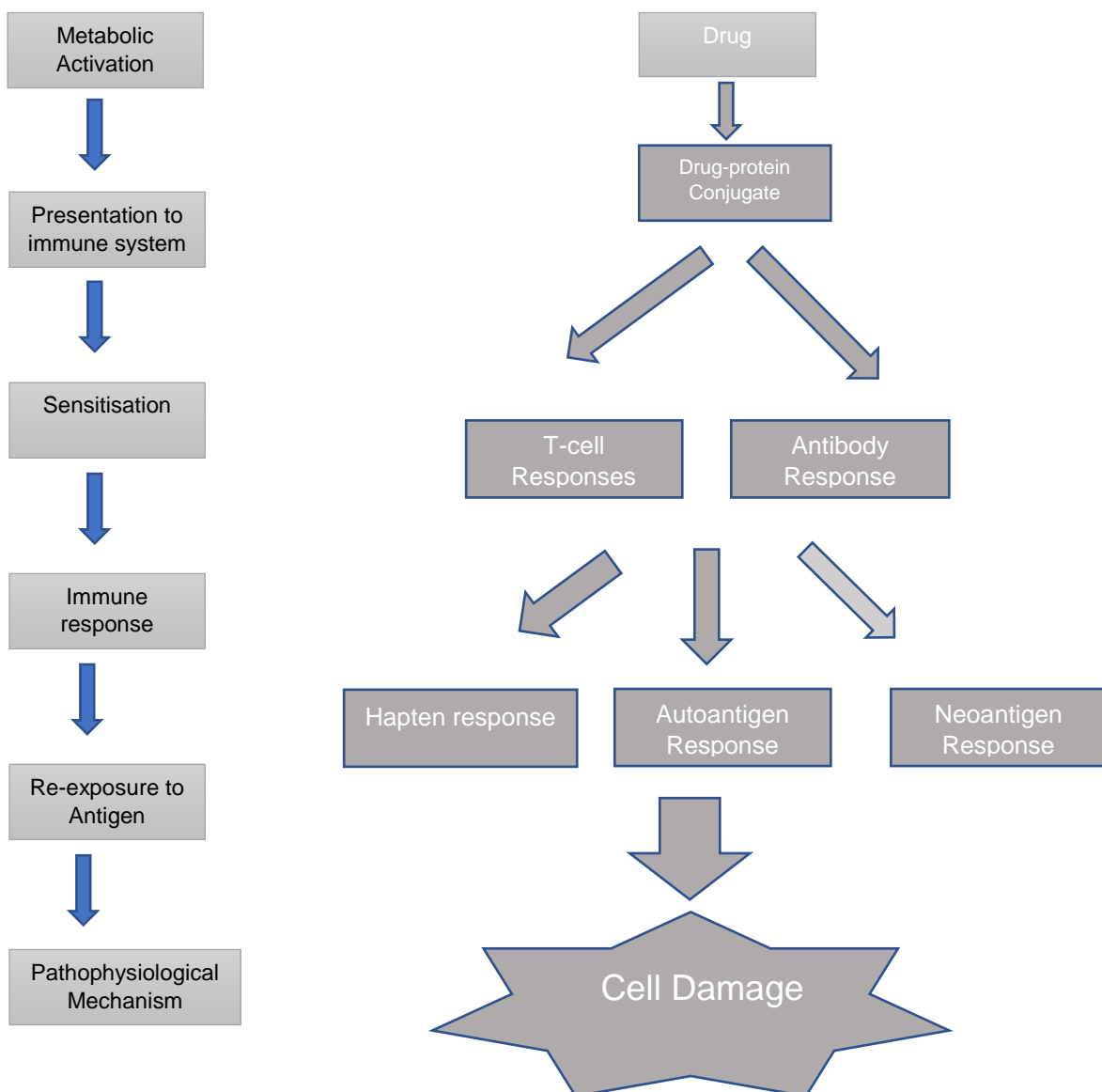
#### **4.Thuốc gây ra phản ứng tự kháng thể với protein microsome: Viêm gan do axit Tienilic**

Axit Tienilic, một loại thuốc lợi tiểu uricosuric được sử dụng trong điều trị tăng huyết áp, đã bị rút khỏi thị trường một vài năm sau khi giới thiệu vì các báo cáo lâm sàng về nhiễm độc gan hiếm gặp nhưng nghiêm trọng. Phân tích 340 trường hợp viêm gan liên quan đến axit tienilic tiết lộ rằng 7% bệnh nhân cho thấy sự gia



tăng không triệu chứng của các giai đoạn chuyển tiếp và tần suất viêm gan lâm sàng được ước tính vào khoảng 0,1%. Sự khởi đầu của bệnh đã bị trì hoãn, với phần lớn các trường hợp xảy ra 1-5 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Trong một số trường hợp, phát ban và tăng bạch cầu ái toan đã được quan sát. Không có khuynh hướng xảy ra ở nữ, và tổn thương gan xuất hiện không phụ thuộc vào liều. Kiểm tra mô học cho thấy chủ yếu là hoại tử trung tâm với sự xâm nhập viêm của bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan và tế bào lympho. Tổn thương gan được giải quyết sau khi ngừng điều trị, nhưng sau khi kiểm tra lại, bệnh đã tái phát nhanh chóng với thời gian tiềm ẩn ngắn hơn và các triệu chứng nghiêm trọng hơn.

**Hình 3: Cơ chế của Tổn thương Gan do thuốc qua trung gian miễn dịch**



Một bệnh nhân, có bốn lần liên tiếp các đợt điều trị bằng thuốc, đã chứng minh thuyên giảm sự chậm trễ khởi phát từ 3 tháng sau lần đầu tiên đến 6 giờ sau lần

cuối. Các đặc điểm lâm sàng rất gợi ý về phản ứng có hại của thuốc qua trung gian miễn dịch.

Các nghiên cứu hóa mô học miễn dịch đã xác định rằng huyết thanh của bệnh nhân bị viêm gan do axit tienilic có chứa các kháng thể phản ứng với một thành phần của mạng lưới nội chất trong các lát cắt gan và thận. Các kháng thể này được gọi là các kháng thể kháng gan/thận microsom 2 (LKM2) và khác biệt với các kháng thể LKM 1 được quan sát thấy trong huyết thanh từ bệnh nhân bị viêm gan mạn tính tự miễn. Các kháng thể này đặc hiệu cao cho bệnh nhân bị viêm gan do axit tienilic và được phát hiện trong huyết thanh của 60% bệnh nhân nhưng không ở huyết thanh của bệnh nhân kiểm soát bình thường hoặc bệnh nhân mắc bệnh gan do các loại thuốc khác gây ra.

Điều tra miễn dịch hóa học, sử dụng các kỹ thuật Western blot, đã chứng minh rằng huyết thanh từ 60% bệnh nhân dương tính với LKM2 đã nhận ra một loại protein microsome duy nhất ở người, được xác định là cytochrom P4502C9 (CYP2C9) (41). Những kháng thể này phản ứng chéo với CYP2C9 trong microsome của chuột không được điều trị. Một số huyết thanh dương tính với LKM2, như được xác định bằng các kỹ thuật hóa mô miễn dịch, đã không phản ứng tích cực khi được phân tích bởi immunoblotting. Các nghiên cứu sâu hơn đã chứng minh rằng một phần của huyết thanh, phản ứng tiêu cực hoặc yếu trên Western blots, đã phản ứng mạnh mẽ hơn nhiều khi được phân tích trong các điều kiện không phá hủy (ví dụ, dot hoặc native blots). Các cuộc điều tra đã chứng minh rằng đáp ứng miễn dịch chính được quan sát thấy ở bệnh nhân là chống lại protein tự thân (autoantibody re-sponse), rằng các tự kháng thể này có thể được phát hiện ở hầu hết nhưng không phải tất cả các bệnh nhân, và epitope dường như thích ứng.

Các nghiên cứu về quá trình chuyển hóa và liên kết cộng hóa trị của các chất chuyển hóa axit tienilic đã chỉ ra rằng thuốc được chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi cytochrom P4502C9 chứ không phải bởi bất kỳ dạng cytochrom P450 nào khác. Chất chuyển hóa trung gian này (có thể là sulfoxide) có khả năng phản ứng cao và có thể liên kết cộng hóa trị tại vị trí hình thành (tức là vị trí xúc tác của CYP2C9). Sự gắn kết với CYP2C9 gây ra sự bất hoạt của enzyme và thay đổi tương ứng. Các sự kiện trước đây dẫn đến cảm ứng enzyme và tăng biểu hiện của kháng nguyên đích với việc tiếp tục sử dụng thuốc. Sự hiện diện CYP2C9 đã biến đổi đối với hệ thống miễn dịch có thể dẫn đến phá vỡ sự dung nạp miễn dịch, dẫn đến đáp ứng miễn dịch với enzyme không bị biến đổi (tức là. phản ứng tự kháng thể; Hình 4).

Các tự kháng thể của LKM2 dường như là các dấu hiệu đặc hiệu cho tổn thương gan do axit tienilic và có thể phát hiện được ở một tỷ lệ đáng kể của bệnh nhân

(60%). Sự kiện ban đầu được đề xuất dẫn đến phản ứng miễn dịch này là sự hình thành một chất chuyển hóa phản ứng liên kết với enzyme (xem hình 4). Quá trình này không phải là duy nhất cho bệnh nhân; tất cả con người có thể tạo ra các chất trung gian phản ứng này. Do đó, các yếu tố khác. (ví dụ: môi trường, dược động học và miễn dịch học) phải góp phần vào sự phát triển của bệnh. Sự liên quan bệnh lý của các tự kháng thể vẫn còn được xác định. Một điều kiện tiên quyết cho sự tham gia của các tự kháng thể trong sự phá hủy miễn dịch của tế bào gan là sự hiện diện của kháng nguyên trên màng tế bào. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng cytochrom P450s bao gồm CYP2C, được biểu hiện trên màng tế bào của tế bào gan nhưng sự tham gia của các kháng thể trong cơ chế miễn dịch chưa được chứng minh.

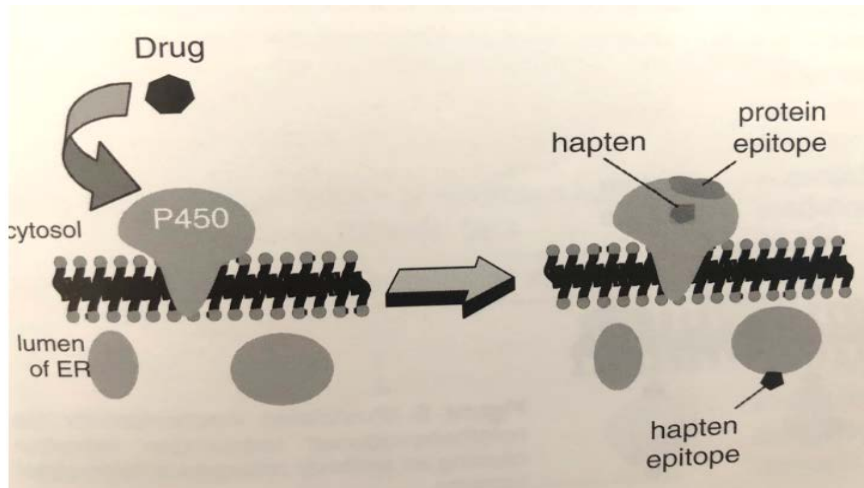
### **5.Thuốc gây phản ứng kháng thể với protein tự biến đổi và protein tự nhiên: Viêm gan do Halothane gây ra**

Halothane là một chất gây mê dễ bay hơi đã được sử dụng rộng rãi kể từ khi được giới thiệu vào năm 1956. Thuốc có liên quan đến hai loại tổn thương gan rõ rệt. Thiệt hại nhẹ và thoáng qua được quan sát thấy ở khoảng 25% bệnh nhân và hoại tử gan nặng xảy ra ở một tỷ lệ rất nhỏ bệnh nhân được điều trị (1 / 3.000 đến 1 / 30.000). Các đặc điểm lâm sàng của dạng tổn thương gan do halothane nghiêm trọng gợi ý về phản ứng qua trung gian miễn dịch. Khoảng cách giữa gây mê và khởi phát các triệu chứng thường là từ 12 đến 12 ngày và các dấu hiệu mãn cảm thường được quan sát, bao gồm sốt, phát ban, eosinophilia, và các phức hợp miễn dịch lưu hành và tự kháng thể. Kiểm tra mô học cho thấy chủ yếu là hoại tử trung tâm với thâm nhiễm viêm. Tổn thương gan hoặc tự khỏi theo thời gian hoặc phát triển thành viêm gan tối cấp, có thể gây tử vong. Hầu hết các bệnh nhân trước đây đã tiếp xúc với halothane và tiếp xúc lại dẫn đến tái phát bệnh nhanh chóng với việc rút ngắn thời gian tiềm tàng và tăng mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng.<sup>57,58</sup> Các yếu tố nhạy cảm được báo cáo bao gồm giới tính nữ, tuổi trung niên và béo phì.

Huyết thanh từ phần lớn bệnh nhân bị viêm gan do halothane (70%) chứa các kháng thể phản ứng với các protein cụ thể trong các mẫu gan từ động vật và người được điều trị bằng halothane. Các kháng thể đặc hiệu cho bệnh nhân bị tổn thương gan do halothane và không được quan sát trong các biện pháp kiểm soát bình thường, bệnh nhân mắc bệnh gan khác với viêm gan do halothane hoặc bệnh nhân bị phơi nhiễm nhiều halothane mà không bị tổn thương gan. Bản chất các kháng nguyên gây ra bởi halothane đã được nghiên cứu rộng rãi bằng cách sử dụng các kỹ thuật miễn dịch hóa. Các kháng nguyên gây ra bởi halothane, được nhận biết bởi huyết thanh của bệnh nhân, được tập trung trong mạng lưới nội mô. Sự hình

thành các kháng nguyên này phụ thuộc vào chuyển hóa qua trung gian P450 của cytochrome. Halothane được chuyển hóa ở gan thông qua hai con đường riêng biệt

**Hình 4: Cơ chế được quy định cho sự hình thành miễn dịch gây ra bởi axit Tienilic tạo ra phản ứng tự kháng thể với cytochrom P450**



Con đường chuyển hóa khử dẫn đến việc tạo ra các chất chuyển hóa gốc tự do có thể kích hoạt quá trình peroxy hóa lipid và gây độc cho tế bào trực tiếp. Con đường oxy hóa, được trung gian bởi cytochrome P4502E1 (CYP2E1), chiếm ưu thế trong điều kiện bình thường và dẫn đến sự hình thành chất trung gian trifluoroacetyl clorua (TFA) thể hoạt động. Chất chuyển hóa này có thể liên kết cộng hóa trị với các đại phân tử tế bào để tạo thành các chất gắn kết protein, có thể hoạt động như các chất gây miễn dịch (Hình 5). Một kháng huyết thanh đặc hiệu cho nhóm trifluoroacetyl đã được sử dụng để phát hiện các chất kết hợp protein gan được hình thành sau khi tiếp xúc với halothane. Chất kháng huyết thanh phản ứng mạnh với một số protein micrososome trong các mẫu gan từ động vật được điều trị bằng halothane và chất chuyển hóa hoạt động nhắm vào một nhóm protein trong reticulum nội mô. Các kháng nguyên được nhận biết bởi các kháng thể của bệnh nhân tương ứng với các protein biến đổi trifluoroacetyl chính này. Các mục tiêu protein đã được xác định, và tất cả đều là rất nhiều các protein gan cư trú trong reticulum nội chất. Chúng bao gồm CYP2E1, enzyme chính chịu trách nhiệm cho hoạt hóa chuyển hóa của halothane, và một số protein màng ngoại vi cư trú trong lòng của mạng lưới reticulum nội mô (Bảng 3).

Các protein sau không liên quan đến hoạt hóa chuyển hóa của halothane. Ngoài ra, một tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện kháng thể chống lại một nhóm kháng nguyên do halothane riêng biệt không thể phát hiện được bằng phân tích Western blot. Các kháng thể này là các protein màng vi thể tách rời với các epitopes có vẻ như là đồng hình dạng. Sự hình thành các kháng nguyên gan do halothane không chỉ giới

hạn ở những bệnh nhân bị viêm gan do halothane và dường như được biểu hiện ở tất cả những người tiếp xúc với halothane. Tuy nhiên, phản ứng miễn dịch đối với các kháng nguyên do halothane chỉ được quan sát thấy ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân phát triển viêm gan halothane.

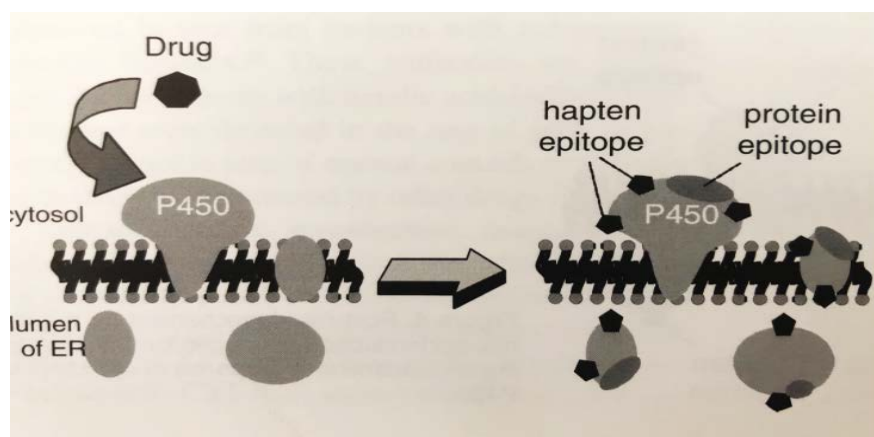
Bệnh nhân bị viêm gan halothane phát triển một phản ứng miễn dịch không chỉ chống lại các protein bị biến đổi TFA mà còn thể hiện các tự kháng thể đối với các chất vận chuyển không biến đổi tự nhiên. Các tự kháng thể này thường khó phát hiện trong các mẫu gan không phải của người nhưng có thể được nhận ra bằng cách sử dụng mẫu gan người hoặc protein gan người tinh khiết để phân tích.

Mô hình nhận dạng kháng nguyên (tự động), dựa trên phân tích miễn dịch mô phỏng, khác nhau đáng kể giữa các bệnh nhân. Một số mẫu huyết thanh chứa kháng thể chống lại hầu hết các kháng nguyên, một số chỉ nhận ra một hoặc hai kháng nguyên, và một số phản ứng không có kháng nguyên (Bảng 4). Một số kháng nguyên có thể được chuyển từ mạng lưới võng nội mô sang màng plasma, như đã được thấy bởi các thí nghiệm độc tính qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể. Hơn nữa, kháng nguyên chính (auto) liên quan đến viêm gan halothane, cyto-chrome P450E1, được biểu hiện trên màng huyết tương của tế bào gan. Tuy nhiên, vai trò của tự kháng thể do halothane gây ra trong bệnh lý miễn dịch chưa được thiết lập vững chắc.

## **6.Thuốc gây ra phản ứng kháng thể với các protein nonmicrosomal: ứ mật do Flucloxacillin gây ra**

Flucloxacillin, một loại penicillin bán tổng hợp, kháng với penicillinase, ổn định axit và hoạt động chống lại vi khuẩn gram dương. Nó được sử dụng rộng rãi để điều trị và điều trị dự phòng nhiễm staphylococci. Trái ngược với hầu hết các penicillin, flucloxacillin có liên quan đến tổn thương gan. Trường hợp đầu tiên của viêm gan do flucloxacillin gây ra

### **Hình 5: Cơ chế được quy định cho sự hình thành miễn dịch gây ra bởi Halothan tạo ra đáp ứng kháng thể với proteins ty thể**



**Bảng 3: PHẦN LỚN HALOTHAN PROTEIN ADDUCTS**

MOLECULAR MASS(KDA)	INTENSITY OF TFA-LABEL	% BỆNH NHÂN		LOẠI PROTEIN
		TFA PROTEIN	NATIVE PROTEIN	
100	4.6	65	28	Erp99
80	5.4	30	25	Erp72
59	23.1	13	5	Carboxytesterase
57	13.2	10	3	Proteindisulfide
50	NT	NT	45-70	isomerase CYP2E1

được báo cáo vào năm 1982, và mối quan hệ nhân quả được xác định khi việc kiểm tra lại vô tình dẫn đến các triệu chứng tái phát tức thời. Cho đến nay, hàng trăm trường hợp đã được báo cáo cho các hệ thống theo dõi phản ứng phụ ở một số quốc gia. Các triệu chứng lâm sàng thường bao gồm ứ mật nội tạng nặng vừa; Vàng da và ngứa có thể kéo dài, và những bất thường trong xét nghiệm chức năng gan thường tồn tại trong vài tháng. Nhiễm độc gan do Flucloxacillin được đặc trưng bởi khởi phát muộn và các triệu chứng ban đầu thường được ghi nhận vài tuần sau khi ngừng điều trị. Sốt, phát ban da, tăng bạch cầu ái toan và thâm nhiễm viêm vừa phải cho thấy các cơ chế miễn dịch có thể được tham gia. Hỗ trợ thêm cho giả thuyết này xuất phát từ sự tái phát nhanh chóng của các triệu chứng sau thử thách lại và kết quả dương tính trong xét nghiệm chuyển đổi tế bào lympho cho một bệnh nhân. Các yếu tố nhạy cảm được báo cáo bao gồm giới tính nữ, tuổi cao, liều cao hàng ngày và điều trị kéo dài.

Sự hình thành các kháng nguyên do flucloxacillin gây ra đã được nghiên cứu bằng cách sử dụng một loại đặc hiệu antiserum hoặc protein biến đổi flucloxacillin. Loại kháng huyết thanh này phản ứng mạnh với sáu protein gan trong các mẫu gan từ động vật được điều trị bằng flucloxacillin.

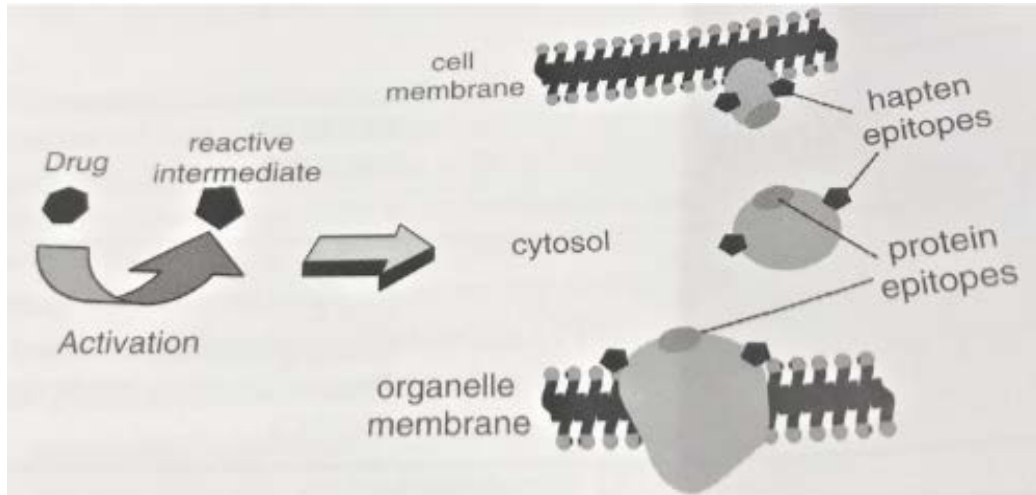
**Bảng 4: Mô hình nhận dạng của Kháng nguyên do Halothan gây ra bởi huyết thanh của bệnh nhân**

Nhận diện kháng nguyên	Số bệnh nhân
100	12
80	3
57	3
100+76	18
100+57	3
100+76+59+50	2

Trái ngược với các chất kết hợp protein được hình thành bởi axit tienillic và halothane, tập trung ở mạng lưới võng nội mô, các protein biến đổi flucloxacillin có thể được phát hiện ở các vị trí dưới tế bào khác nhau (Hình 6). Các chất gắn kết bao gồm protein cytosol 66-kDa; ba ty thể] gắn kết với trọng lượng phân tử 58, 64 và 66 kDa, tương ứng; Protein microsome 52-kDa; và một chất gắn kết 86-kDa nằm trong fraction hạt nhân / màng. Bản chất và định danh của protein mục tiêu vẫn chưa được xác định. Phần lớn bệnh nhân (70%) với các kháng thể gây ứ mật do flucloxacillin được chẩn đoán lâm sàng đối với một hoặc nhiều trong số các chất gắn kết protein protein này, và các chất gắn kết cytosol và / hoặc ty thể thường được nhận biết nhiều nhất. Các kháng thể này đặc hiệu cho bệnh nhân mắc bệnh ứ mật do flucloxacillin và không phát hiện được trong huyết thanh từ các đối chứng bình thường, bệnh nhân mắc bệnh gan do các thuốc khác hoặc bệnh nhân đã được điều trị bằng flucloxacillin mà không bị ứ mật.

Cơ sở sinh hóa của sự hình thành gắn kết là không chắc chắn. Flucloxacillin được biết là tạo thành ba chất chuyển hóa chính. Chất chuyển hóa chính, 5-hydroxymethyl flucloxacillin, là kết quả của quá trình chuyển hóa oxy hóa qua trung gian CYP3A4. Chất chuyển hóa này gây độc tính tế bào trong các tế bào biểu mô đường mật nuôi cấy nhưng không phải trong tế bào gan. Hai chất chuyển hóa khác được hình thành bằng cách mở vòng beta-lactam của nhân penicillin. Các sản phẩm mở vòng là có hoạt tính hóa học và có thể liên kết với protein, đặc biệt là thông qua các nhóm amino của dư lượng lysine. Việc mở vòng này có thể là do phản ứng trực tiếp được tạo điều kiện bởi các đặc tính hóa lý của môi trường vi mô trong tế bào; xúc tác enzyme có thể không được huy động. Cho đến nay, chất chuyển hóa chịu trách nhiệm cho sự hình thành chất gắn kết thuốc là không rõ, cũng như sự tham gia của các enzyme chuyển hóa thuốc

**Hình 6: Cơ chế được quy định cho sự hình thành miễn dịch gây ra bởi flucloxacillin tạo ra đáp ứng kháng thể với proteins trong các vách ngăn tế bào**



## 7. So sánh và xem xét chung

Có một số điểm tương đồng và khác biệt rõ ràng giữa quá trình trao đổi chất và đáp ứng miễn dịch được gọi ra từ các ví dụ được mô tả ở trên. Cả axit tienilic và halothane đều liên quan đến hoại tử tế bào gan do thuốc, trong khi flucloxacillin chủ yếu gây tổn thương gan ứ mật. Rối loạn nhẹ chức năng gan, như thể hiện bằng tăng transaminase huyết thanh, được quan sát thấy với cả ba loại thuốc trong một tỷ lệ đáng kể của bệnh nhân được điều trị. Tỷ lệ nhiễm độc gan nặng là thấp. Tất cả ba hợp chất tạo thành các chất chuyển hóa hoạt động hóa học liên kết với protein gan. Sự hình thành của các chất kết hợp protein protein này có thể góp phần vào cả tổn thương gan nhẹ phổ biến và ảnh hưởng độc gan nghiêm trọng (xem hình. 1). Các hiệu ứng độc tế bào có thể gây ra việc giải phóng các tín hiệu 'nguy hiểm' kích hoạt đường dẫn (tín hiệu 2) cần thiết cho quá trình miễn dịch hóa (xem hình 2). Trong khi đó, các chất kết hợp protein protein xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân bị phơi nhiễm, kháng thể nhận ra những chất này chỉ được phát hiện trong huyết thanh của bệnh nhân mắc bệnh nặng. Tuy nhiên, thể hệ chất kết hợp khác nhau giữa các cá nhân. như đã chứng minh cho halothane. Sự hình thành kháng nguyên phụ thuộc vào sự cân bằng giữa quá trình sinh hóa trao đổi chất và giải độc các chất chuyển hóa phản ứng bằng các nucleophiles của tế bào. Sự thay đổi giữa các cá nhân trong việc tạo ra chất kết hợp có thể là một yếu tố nguy cơ chuyển hóa quan trọng trong tổn thương gan do thuốc.



Trong mọi trường hợp, số lượng giới hạn các mục tiêu protein đích có thể phát hiện được cả với huyết thanh chống hapten và huyết thanh của bệnh nhân cho thấy rằng sự hình thành các kháng nguyên do thuốc không phải là một quá trình ngẫu nhiên mà là các chất trung gian phản ứng liên kết với các protein cụ thể trong tế bào.

Cả halothane và axit tienilic đều trải qua quá trình kích hoạt trao đổi chất bởi một dạng cytochrom P450 cụ thể (cytochrom P450C9 và 2E1, tương ứng), dẫn đến sự hình thành của một trung gian tích điện liên kết với các đại phân tử tế bào. Trong trường hợp axit tienilic, chất trung gian có khả năng phản ứng cao và liên kết tại vị trí hình thành, đó là vị trí hoạt động của cytochrom P450 (xem Hình 4). Chất chuyển hóa của halothane dường như ít phản ứng hơn, cho phép nó khuếch tán ra khỏi vị trí phát sinh. Chất chuyển hóa halothane liên kết không chỉ với enzyme chính liên quan đến quá trình tạo ra nó (cytochrom P450 2E1) mà còn với một số nhiều protein nằm ở vùng lân cận (tức là, các protein micrososome khác; xem Hình 5). Đáp ứng miễn dịch gây ra bởi axit tienilic chủ yếu là chống lại các protein không bị biến đổi, trong khi bệnh nhân với viêm gan do halothane có kháng thể chống lại cả các protein biến đổi do chuyển hóa và không biến đổi. Một đáp ứng miễn dịch chống lại enzyme chịu trách nhiệm cho hoạt tính sinh học của thuốc dường như là một đặc điểm phổ biến đối với viêm gan do thuốc, và tự kháng thể chống lại các cytochrom P450 ở người đặc hiệu cũng đã được tìm thấy trong huyết thanh của bệnh nhân bị viêm gan do nhiều loại thuốc gây ra. (axit tienilic, halothane, dihydralazine, thuốc chống co giật thơm) .

Cơ chế gây độc cho gan do flucloxacillin dường như khá khác biệt so với các ví dụ trước đó. Thuốc này chủ yếu liên quan đến chấn thương ứ mật, bị trì hoãn và có thể được điều trị trước. Sự hình thành của chất kết hợp protein không liên quan rõ ràng với cytochrom P450 và không có phản ứng kháng thể với cytochrom P450 đã được phát hiện ở bệnh nhân. Các kháng nguyên được nhận ra bởi huyết thanh của bệnh nhân nằm trong một số phân đoạn dưới tế bào, bao gồm cả cytosol và ty thể. Những quan sát tương tự đã được thực hiện với các thuốc chống viêm không steroid, có thể gây ứ mật do thuốc và hình thành các chất đồng kết hợp với protein huyết tương và protein tế bào gan.

Các ví dụ được mô tả trong chương này đã được nghiên cứu kỹ lưỡng và thông tin từ các nghiên cứu này đã góp phần vào sự hiểu biết về cơ chế liên quan đến các phản ứng miễn dịch đối với gan. Việc phát hiện các đáp ứng kháng thể đặc hiệu ở bệnh nhân hỗ trợ sự tham gia của các cơ chế miễn dịch, mặc dù mối quan hệ nhân quả giữa đáp ứng kháng thể và cơ chế bệnh lý vẫn còn được xác định. Các đáp ứng kháng thể đặc hiệu cũng có thể giúp xác nhận các trường hợp nghi ngờ; đối với cả ba loại thuốc, có thể phát hiện đáp ứng kháng thể ở 70% bệnh nhân bị tổn thương

gan được chẩn đoán lâm sàng. Tuy nhiên, đối với hầu hết các loại thuốc khác có thể gây ra phản ứng dị ứng, có ít thông tin về chuyển hóa và các đáp ứng miễn dịch có thể, và các xét nghiệm chẩn đoán trong phòng thí nghiệm không có sẵn để xác nhận nghi ngờ lâm sàng.

## **8.Chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa bệnh gan qua trung gian miễn dịch do thuốc**

Nhiễm độc gan do thuốc thường biểu hiện như viêm gan cấp tính và / hoặc ứ mật, nhưng hầu như bất kỳ mô hình bệnh lý lâm sàng nào của bệnh gan cấp tính hoặc mãn tính đều có thể xảy ra. Chẩn đoán tổn thương gan do thuốc đòi hỏi sự tinh tế cao ở các bác sĩ, bởi vì các đặc điểm lâm sàng thường không đặc hiệu và có thể giống nhau ở tất cả các dạng bệnh gan. Phản ứng thuốc nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt ban đầu của bệnh nhân mắc bệnh gan, ngay cả khi các triệu chứng gợi ý các nguyên nhân khác.

Khi các phản ứng thuốc được loại trừ trong chẩn đoán ban đầu, chúng không có khả năng được xem xét lại ở giai đoạn sau, dẫn đến chẩn đoán bị bỏ sót hoặc trì hoãn. Một lịch sử thuốc toàn diện, bao gồm cả các loại thuốc được sử dụng trong thời gian gần đây, nên được lấy bằng một biểu hiện về mối quan hệ tạm thời giữa điều trị bằng thuốc và khởi phát các triệu chứng và cải thiện sau khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, một mối quan hệ tạm thời nên được giải thích một cách cẩn thận, bởi vì với một số loại thuốc, sự khởi phát bị trì hoãn và phản ứng lại có thể bị kéo dài. Ví dụ, trong trường hợp ứ mật do flucloxacillin, bệnh thường phát triển vài tuần sau khi ngừng điều trị, và các triệu chứng có thể kéo dài trong vài tháng mà không tiếp xúc với thuốc. Nguyên nhân khác, bao gồm nhiễm virus, bệnh gan do rượu, tắc nghẽn đường mật và viêm gan do thiếu máu cục bộ, phải được loại trừ bởi các kiểm tra.

Phân tích huyết thanh cho các kháng thể gây ra bởi thuốc (ví dụ, halothane và flucloxacillin) hoặc tự kháng thể (axit tienilic) có thể được thực hiện cho một vài hợp chất nhưng không có sẵn trong các phòng thí nghiệm của bệnh viện. Những xét nghiệm này đã được phát triển và thành lập trong một vài phòng thí nghiệm nghiên cứu, và mặc dù chúng có vẻ đặc hiệu cao đối với căn bệnh này, nhưng chúng có độ nhạy hạn chế. Kết quả âm tính không loại trừ một phản ứng có thể do thuốc. Một phản ứng thuốc có thể được xác nhận bằng cách kiểm tra lại bệnh nhân, nhưng vì đáp ứng miễn dịch gia tăng mức độ nghiêm trọng khi tiếp xúc lại, nên chiến lược này là không khuyến cáo. Chẩn đoán bệnh gan do thuốc có thể được hỗ trợ bằng cách sử dụng các hướng dẫn tiêu chuẩn hóa, như được mô tả trong các phương pháp đánh giá nguyên nhân. Các phương pháp này dựa trên các đặc điểm ghi điểm như quan hệ thời gian, diễn biến bệnh, yếu tố nguy cơ, thuốc đồng thời và các trường hợp được báo cáo.

Phương pháp điều trị chính cho các phản ứng gan do thuốc là rút thuốc nghi ngờ, quản lý hỗ trợ chung và theo dõi cẩn thận bệnh nhân về các dấu hiệu suy gan cấp tính hoặc tiến triển đối với bệnh gan mạn tính. Trong trường hợp suy gan, liên lạc chặt chẽ với trung tâm ghép gan là rất quan trọng, và nên xem xét chuyển tuyến ghép gan nếu tiêu chuẩn ghép tạng được đáp ứng đầy đủ. Ngừng điều trị bằng thuốc thường dẫn đến sự đảo ngược các triệu chứng trong vài tuần, nhưng với một số tác nhân nhất định, các triệu chứng có thể tồn tại trong nhiều tháng hoặc thậm chí nhiều năm. Corticosteroid có thể được dùng chung cho các trường hợp viêm gan do thuốc, đặc biệt là những người có bằng chứng về quá mẫn miễn dịch, mặc dù hiệu quả của việc điều trị như vậy chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát. Axit Ursodeoxycholic có thể hữu ích trong các trường hợp ứ mật do thuốc. Các tổn thương gan do trung gian miễn dịch do thuốc có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao và là một nguyên nhân quan trọng của suy gan cấp.

Tiên lượng tương đối kém, với tỷ lệ tử vong lên tới 10% . Rút thuốc vi phạm thường đem lại sự đảo ngược các triệu chứng. Đặc biệt là nếu chẩn đoán được thực hiện sớm. Người ta thường tin rằng kết quả lâu dài của việc viêm gan do thuốc là khá vừa phải, nhưng các báo cáo gần đây cho thấy một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân bị tổn thương gan do thuốc cấp tính cho thấy bệnh còn tồn tại lại sau vài năm. Phòng ngừa phản ứng có hại của thuốc là khá khó khăn, bởi vì chúng xảy ra ở liều điều trị và hầu hết bệnh nhân dung nạp thuốc liên quan khá tốt. Với một vài trường hợp ngoại lệ, các yếu tố rủi ro đã được xác định kém và dự đoán vẫn còn khác biệt. Trong trường hợp halothane, tiếp xúc tái diễn , đặc biệt là trong khoảng thời gian ngắn, gây ra rủi ro tăng lên. Điều trị kéo dài bằng flucloxacillin liều cao có liên quan đến sự phát triển của ứ mật. Tuy nhiên, tỷ lệ tổn thương gan với cả hai loại thuốc này đều thấp và lợi ích điều trị rất đáng kể đối với hầu hết bệnh nhân. Đối với các thuốc có nguy cơ mắc bệnh gan được công nhận, cần theo dõi thường xuyên các xét nghiệm chức năng gan. Mức độ nghiêm trọng của các hoạt động lại của thuốc có thể được giảm đáng kể bằng sự cảnh giác, chẩn đoán sớm và rút thuốc ngay lập tức.

#### **IV. ĐỊNH HƯỚNG TƯƠNG LAI**

Phản ứng thuốc idiosyncratic có tác động lớn về lâm sàng và kinh tế, mặc dù tầm quan trọng của chúng thường bị đánh giá thấp. Chìa khóa cho tương lai là cải thiện việc xác định tiềm năng độc hại trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa ra thị trường. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, cần phải có sự đầu tư chi tiết về chuyển hóa thuốc, với tập trung trong việc phát hiện các chất trung gian phản ứng hóa học và hình thành các liên hợp protein. Nên tăng cường sử dụng các mô hình in vitro biểu hiện các enzyme chuyển hóa

thuốc đặc hiệu của người dùng để xác định các con đường chuyển hóa cụ thể và sự tham gia có thể của các quá trình chuyển hóa đa dạng.

Hầu hết các độc tố gan nghiêm trọng đã cho thấy bằng chứng về tổn thương tế bào gan nhẹ trong các thử nghiệm lâm sàng; và các dấu hiệu rối loạn chức năng gan nhẹ, do đó, nên được điều trị thận trọng vì chúng có thể là dấu hiệu sớm của nhiễm độc gan nặng hơn khi dân số lớn hơn bị tiếp xúc.

Việc phát hiện các phản ứng thuốc đơn giản phụ thuộc rất nhiều vào giám sát sau khi đưa ra thị trường và các kế hoạch báo cáo tự phát tạo thành nền tảng của giám sát an toàn thuốc sau khi đưa ra thị trường ở hầu hết các quốc gia. Một trong những vấn đề chính với báo cáo tự phát là ít hơn 10% các phản ứng có hại nghiêm trọng của thuốc được báo cáo.

Kết quả là, tỷ lệ thực sự của các phản ứng có hại của thuốc được đánh giá thấp. Hơn nữa, việc báo cáo không đầy đủ dẫn đến thiếu nhận thức về mối liên quan giữa thuốc và tổn thương gan, do đó lại gây ra sự thiếu hiểu biết về các phản ứng phụ. Các cơ quan đăng ký nên khuyến khích báo cáo các phản ứng có hại của thuốc thường xuyên. Những điểm mạnh và hạn chế của báo cáo tự phát đã được chứng minh trong trường hợp flucloxacillin.

Giám sát tự phát nên được bổ sung bằng giám sát có hệ thống các nhóm người sử dụng thuốc mới, sử dụng liên kết hồ sơ để theo dõi sức khỏe tiếp theo của họ.

Việc làm sáng tỏ các cơ chế môi trường và di truyền góp phần vào các phản ứng chậm trễ là một rào cản lớn cần phải vượt qua. Việc điều tra các cơ chế cơ bản của tổn thương gan do thuốc đòi hỏi phải có sẵn tài liệu của bệnh nhân, mẫu đặc biệt, mẫu máu và mô. Các mẫu như vậy có thể được sử dụng để điều tra sự trao đổi chất, phản ứng miễn dịch và cơ sở phân tử / di truyền cho các phản ứng khác nhau đối với độc tố gan. Kiểm tra mẫu từ các bệnh nhân có phản ứng độc gan nặng với thuốc đặc biệt quan trọng, bởi vì những bệnh nhân này có các đặc điểm cụ thể liên quan đến tổn thương nặng. Gần đây, Nhóm nghiên cứu về bệnh suy gan cấp tính ở Hoa Kỳ đã thành lập một dữ liệu về bệnh gan nghiêm trọng do thuốc gây ra trên toàn quốc và các ngân hàng mô có thể truy cập để các nhà điều tra kiểm tra giả thuyết. Các sáng kiến phối hợp như vậy sẽ hỗ trợ rõ ràng trong việc điều tra các cơ chế và yếu tố ảnh hưởng của bệnh gan do thuốc.