

Chẩn đoán và quản lý bệnh viêm gan tự miễn ở người lớn và trẻ em: Hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ

Phần 3: Các hướng dẫn đặc biệt

I. ĐÁNH GIÁ TRƯỚC KHI ĐIỀU TRỊ

Mục đích của việc đánh giá trước điều trị bệnh nhân với AIH nhằm hạn chế các biến chứng liên quan đến điều trị và đảm bảo đáp ứng điều trị tối ưu.

1. Đánh giá tăng cường hoạt động chuyển hóa của Thiopurine Methyltransferase.

Xét nghiệm trước điều trị hoạt động của thiopurine methyltransferase (TPMT) xác định những bệnh nhân hiếm gặp đó có hoạt động TPMT bằng không hoặc gần bằng không, những người có nguy cơ đối với suy tủy nặng khi điều trị bằng AZA hoặc mercaptopurine (MP). (279,280) Hoạt động TPMT vắng mặt hoặc gần như không có chỉ xảy ra trong 0,3% -0,5% dân số bình thường, (281-284) nhưng khả năng ngăn ngừa nhiễm độc tủy xương nghiêm trọng có thể đảm bảo việc sử dụng nó mà không có phân tích về hiệu quả chi phí. (285-288) Kiểm tra kiểu gen và kiểu hình cho hoạt động TPMT máu không làm giảm tần suất của các AZA thông dụng hoặc các phản ứng 6-MP khác như buồn nôn, phát ban, và đau khớp, (289-291) và hoạt động TPMT bình thường không loại trừ sự xuất hiện của phụ thuộc vào liều lượng độc tính (bao gồm cả giảm tế bào) trong AIH. (291,292)

Chú ý

- Xem xét sàng lọc bệnh nhân mắc AIH không có hoặc gần như ko có hoạt động TPMT trước khi bắt đầu điều trị bằng AZA.

2. Chủng ngừa

Tình trạng tiêm chủng cần được xem xét và cập nhật, lý tưởng là trước khi tổ chức liệu pháp ức chế miễn dịch. (293-295) Vắc xin sống, giảm độc lực không được khuyến cáo ở những người dùng liều cao ức chế miễn dịch, trong khi tái tổ hợp và vắc xin bất hoạt được coi là an toàn. Tỷ lệ đáp ứng với vaccine thấp hơn ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch nhưng không quá thấp để loại trừ việc sử dụng chúng. Bệnh nhân không được bảo vệ chống lại các bệnh nhiễm vi rút viêm gan A (HAV) và vi rút viêm gan B (HBV) nên tiêm phòng trước khi điều trị ức chế miễn dịch nếu có thể. (294) Dễ nhiễm Viêm gan siêu vi A (51%) và nhiễm HBV (86%) đã quan sát thấy ở hầu hết các bệnh nhân mắc bệnh gan tự miễn dịch, và tỷ lệ nhiễm trùng là 1,3 (nhiễm HAV) và 1,4 (nhiễm HBV) trên 1.000 người/ năm. (294) Các kháng thể bảo vệ đã phát triển ở tất cả bệnh nhân được chủng ngừa HAV và 76% bệnh nhân chủng ngừa HBV, do thất bại trong tiêm chủng chủ yếu để điều trị đồng thời ức chế miễn dịch. (294)

Chú ý:

• *Nên tiêm vắc xin cho tất cả những bệnh nhân mãn cảm dễ mắc AIH theo độ tuổi cụ thể của hướng dẫn của Trung tâm Kiểm soát Dịch bệnh và Phòng ngừa*

(<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>)

• *Bệnh nhân không được bảo vệ chống lại nhiễm HAV và HBV nên được chủng ngừa, tốt nhất là trước khi liệu pháp ức chế miễn dịch.*

3. Phát hiện và phòng ngừa tái kích hoạt nhiễm HBV

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ dễ tái kích hoạt nhiễm HBV, và các hướng dẫn

đã được phát triển khuyến nghị sàng lọc trước khi điều trị định kỳ bệnh nhân để tìm KN bề mặt viêm gan B (HBsAg) và kháng thể đối với KN lõi viêm gan B (anti-HBc). (296-299) Dựa trên cấu hình huyết thanh (HBsAg dương tính với HBsAg âm tính /anti-HBc dương tính) và loại, liều lượng và thời gian của liệu pháp ức chế miễn dịch, nguy cơ kích hoạt phản ứng HBV trong quá trình điều trị có thể được ước tính là cao ($\geq 10\%$), trung bình ($1\% - 10\%$) và thấp ($< 1\%$). (298)

Tùy thuộc vào loại rủi ro, có thể phát triển một chiến lược điều trị trước hoặc theo dõi với mục đích điều trị theo yêu cầu. (298,299) liệu pháp kháng vi-rút, tốt nhất là với entecavir hoặc tenofovir, trong quá trình điều trị ức chế miễn dịch và để ít nhất 6 tháng sau khi điều trị (hoặc ít nhất 12 tháng sau khi điều trị bằng các chất chống CD20) đã được khuyến cáo cho những người có nguy cơ cao đến trung bình HBV tái hoạt động. Giám sát cẩn thận có chủ đích liệu pháp theo yêu cầu đã được khuyến nghị cho bệnh nhân có nguy cơ thấp. (298,299)

Nguy cơ tái hoạt động của HBV ở bệnh nhân AIH những người được điều trị bằng phác đồ thông thường gồm prednisone hoặc prednisolone kết hợp với AZA là không biết được. Hơn nữa, các mức độ rủi ro ở những bệnh nhân được điều trị bằng glucocorticoid chủ yếu liên quan đến những bệnh nhân có HBsAg có nguy cơ phát triển virus HBV DNA được phát hiện trong máu. (300). Những bệnh nhân này bảo đảm dự phòng kháng vi-rút, nhưng họ tạo thành một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân mắc AIH sẽ được cân nhắc cho liệu pháp glucocorticoid. (296-298.300) Bệnh nhân có HBsAg âm tính với anti-HBc có nguy cơ tái hoạt động khác, nhưng đảo ngược huyết thanh (sự xuất hiện của HBsAg và HBV DNA ở một bệnh nhân trước đó có HBsAg âm tính) đã xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân được điều trị bằng các tác nhân làm suy yếu tế bào B, chất ức chế TNF và tác nhân hóa trị liệu. (300) tác nhân (AZA, 6-MP) có liên quan đến mức nguy cơ thấp ($< 1\%$) chuyển đảo ngược huyết thanh, cũng như liệu pháp glucocorticoid trong ≥ 4 tuần đối với bệnh nhân rối loạn tự miễn dịch. (296,298)

Nguy cơ gia tăng với liều lượng và thời gian điều trị glucocorticoid, và vừa phải (10-20 mg mỗi ngày) đến liều cao (> 20 mg mỗi ngày) glucocorticoid trong ≥ 4 tuần có liên quan đến nguy cơ đảo ngược chuyển đổi huyết thanh $1\% - 10\%$. (298) Bệnh nhân mắc AIH thường trải qua huyết thanh học xét nghiệm HBV (HBsAg, anti-HBc, và kháng thể đối với HBsAg) trong giai đoạn chẩn đoán đánh giá của họ và những cá nhân cần theo dõi chặt chẽ sự tái hoạt của HBV trong khi điều trị bằng glucocorticoid có thể được xác định trước khi điều trị. Mục tiêu

của quản lý điều trị là đạt được sự thuyên giảm về mặt lâm sàng và sinh hóa về phác đồ glucocorticoid liều thấp phối hợp với AZA, và theo dõi huyết thanh chặt chẽ đối với chuyển đổi huyết thanh ngược được chứng minh trong những người bệnh. Đánh giá HBV DNA trong huyết thanh và HBsAg trong khoảng thời gian từ 1-3 tháng đã được đề xuất của AASLD.

(299) Liệu pháp liều cao hoặc sử dụng các chất làm suy giảm tế bào B, chất đối kháng cytokine, chất ức chế calcineurin, hoặc chất ức chế miễn dịch khác các tác nhân có thể làm tăng nguy cơ chuyển đảo ngược huyết thanh; và tốt nhất là nên tránh dùng ở những bệnh nhân này. Nếu không, tổ chức của liệu pháp chống vi rút preemptive ở những bệnh nhân này nên được xem xét.

Chú ý

- Bệnh nhân mắc AIH có HBsAg âm tính / anti-HBc dương tính trong giai đoạn chẩn đoán nên trải qua xét nghiệm huyết thanh định kỳ (HBsAg, HBV DNA) trong khi điều trị theo từng giai đoạn với prednisone hoặc prednisolone trong kết hợp với AZA để phát hiện sự tái hoạt của HBV và nhu cầu của liệu pháp kháng vi-rút theo yêu cầu.
- Bệnh nhân có bằng chứng huyết thanh học về nhiễm HBV trước đó được điều trị bằng glucocorticoids liều cao hoặc các chất điều hòa miễn dịch khác, đặc biệt là tác nhân làm suy giảm tế bào B, có nguy cơ vừa phải đối với HBV tái hoạt và nên được xem xét điều trị trước bằng thuốc kháng vi-rút.

4. Bảo dưỡng xương

Đánh giá mật độ xương bằng tia X năng lượng kép sự hấp thụ của đốt sống thắt lưng và hông phải được thực hiện lúc ban đầu ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ loãng xương và cứ 2-3 năm một lần ở bệnh nhân người lớn với các yếu tố nguy cơ liên tục của bệnh loãng xương. (301-303)

Các yếu tố nguy cơ thường gặp là sử dụng glucocorticoid trong quá khứ hoặc kéo dài, tình trạng sau mãn kinh, tiền sử chấn thương nhẹ gãy xương và tuổi tác (> 65 tuổi đối với phụ nữ và > 70 tuổi

cho nam giới). (303) Canxi nguyên tố (1.000-1.200 mg mỗi ngày) và vitamin D (ít nhất 400-800 IU mỗi ngày) đã được khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân đang điều trị bằng glucocorticoid. (301.304) Thiếu vitamin D (25-hydroxyvitamin huyết thanh mức D, ≤ 29 ng / mL) xảy ra ở 68% -81% bệnh nhân với AIH, (305,306) và thiếu vitamin D nghiêm trọng (mức 25-hydroxyvitamin D huyết thanh, < 20 ng / mL) xảy ra ở 20%. (306) Những phát hiện này chứng minh cho việc đánh giá

của mức 25-hydroxyvitamin D huyết thanh ở tất cả các bệnh nhân khi chẩn đoán và bổ sung vitamin D như được chỉ định trên lâm sàng. (307) Các chiến lược theo dõi và liều lượng tương tự được sử dụng ở trẻ em. Các thử nghiệm lâm sàng ủng hộ việc sử dụng bisphosphonates khi bị loãng xương. (301.308.309) Thường xuyên tập thể dục chịu được trọng lượng có thể giúp kiểm soát cân nặng và loại bỏ tình trạng bất động làm cơ sở dẫn đến mất xương. (301)

5. Hội chứng chuyển hóa

Hội chứng chuyển hóa được định nghĩa bởi một cụm các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch và bệnh đái tháo đường type 2 có thể trầm trọng hơn hoặc gây ra bằng liệu pháp glucocorticoid kéo dài, và sự hiện diện của nó nên được đánh giá trước khi tổ chức liệu pháp. Năm thành phần chính của hội chứng chuyển hóa đã gặp là tăng huyết áp, tăng triglyceride, mức cholesterol lipoprotein mật độ cao thấp, tăng đường huyết lúc đói và béo phì trung tâm (eo – hông tỷ lệ hoặc chỉ số khối cơ thể $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$). (310,311) Ba phát hiện bất thường trong năm biểu hiện có thể có chứng minh cho chẩn đoán. Sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa khi tiếp xúc ban đầu hoặc trong quá trình điều trị có thể yêu cầu sửa đổi chế độ glucocorticoid và các liệu pháp bổ sung và điều chỉnh lối sống (tập thể dục, giảm trọng lượng). (311)

Chú ý

- *Đo mật độ khoáng chất trong xương nên được thực hiện cơ bản ở tất cả bệnh nhân người lớn mắc AIH có các yếu tố nguy cơ gây loãng xương, và nên lập lại sau mỗi 2-3 năm điều trị glucocorticoid liên tục.*
- *Nồng độ 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh nên được xác định khi chẩn đoán và hàng năm sau đó.*
- *Bổ sung canxi nguyên tố (1,000-1.200 mg mỗi ngày) và vitamin D (ít nhất 400-800 IU hàng ngày) nên được cung cấp khi đang điều trị glucocorticoid liệu pháp và bổ sung như được chỉ định lâm sàng trong bệnh nhân thiếu vitamin D.*
- *Liệu pháp bisphosphonate được chỉ định cho bệnh nhân với AIH và chứng loãng xương đã được ghi nhận.*
- *Đánh giá tất cả các đặc điểm của hội chứng chuyển hóa nên được thực hiện trước và trong khi điều trị, và sự hiện diện của nó có thể yêu cầu điều chỉnh tâm lý điều trị cá nhân và thay đổi lối sống.*

II.TƯ VẤN TRƯỚC KHI ĐIỀU TRỊ

Nên dành đủ thời gian trước khi bắt đầu điều trị để đảm bảo rằng bệnh nhân không chỉ hiểu các tác dụng phụ tiềm ẩn của thuốc mà còn những lợi ích tích cực của việc điều trị thuyên giảm và các rủi ro so sánh liên quan đến bệnh được điều trị. (312) Không tuân thủ hoặc có vấn đề sự tuân thủ phổ biến ở những bệnh nhân có các bệnh mãn tính, đặc biệt là ở thanh thiếu niên. (312-314).

Trầm cảm và lo lắng phổ biến ở bệnh nhân mắc AIH hơn so với tỷ lệ dân số nói chung, (314,315) chủ yếu là do lo ngại về sự tiến triển bệnh. (316-318) . Trầm cảm nhẹ xảy ra ở 19% và mức độ trung bình ở 10% bệnh nhân, và nó tương quan chặt chẽ với sự mệt mỏi về thể chất. (315) Lo âu chủ yếu liên quan đến những quan niệm sai lầm về bản chất và kết quả của bệnh và cách điều trị, và nó có thể định trước cho sự không tuân thủ. (312,314) Điểm số thấp về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe đánh giá bệnh nhân có liên quan chặt chẽ đến việc sử dụng glucocorticoid. (319-322) rối loạn tâm thần kinh trước điều trị , đặc biệt là trầm cảm, có thể tăng lên trong quá trình điều trị glucocorticoid. (321) Tác động của trầm cảm, lo lắng và sự biến đổi cảm xúc liên quan đến glucocorticoid có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị . (322,323) Biểu hiện của bệnh trầm cảm và những thay đổi trong chất lượng cuộc sống cần

được theo dõi trong suốt quá trình quản lý AIH vì chúng có thể biện minh cho việc tư vấn có mục tiêu, điều chỉnh cá nhân với liều lượng glucocorticoid, hoặc các biện pháp can thiệp hỗ trợ chống trầm cảm hoặc chống lo âu. (317) các biểu hiện có thể được đánh giá bằng các bảng câu hỏi có cấu trúc, được định danh theo giá trị, chẳng hạn như Form khảo sát ngắn 12 mục , mô-đun trầm cảm của Bảng phỏng vấn bệnh nhân về sức khỏe và Công cụ sàng lọc rối loạn sự lo lắng chung. (316,317)

Chú ý

- *Các rào cản tiềm ẩn đối với việc tuân thủ thuốc dài hạn cần được xác định và giải quyết một cách chủ động khi bắt đầu điều trị và theo dõi sau đó.*
- *Biểu hiện của bệnh trầm cảm và những thay đổi trong chất lượng cuộc sống cần được giám sát xuyên suốt quản lý AIH, và chúng có thể được đánh giá một cách khách quan bằng các bảng câu hỏi có cấu trúc, đã được xác thực.*

1.Tư vấn mang thai

Ảnh hưởng của AIH và các loại thuốc của nó đối với thai nhi–sức khỏe của mẹ nên được thảo luận trước khi mang thai nếu có thể. Dữ liệu về rủi ro và kết quả của mang thai trong AIH bắt nguồn từ loạt trường hợp gần đây(2002-2012) bao gồm 142 quan niệm. (324-327) Vô kinh và giảm khả năng sinh sản xảy ra khi AIH được kiểm soát kém, (328) trong khi dấu hiệu có kinh nguyệt cải thiện sức khỏe tổng thể . Tỷ lệ sinh chính xác không được biết đến, nhưng ở 53 phụ nữ Anh mắc AIH (81 thai kỳ), 41% bị xơ gan. (324)

2.Biến chứng thai kỳ

Tỷ lệ sinh sống là 73% ở các bà mẹ có AIH. (324) Tỷ lệ sớt thai và thai chết lưu là 27% là cao hơn so với dân số chung (7% -15%) nhưng tương tự như đối với phụ nữ mắc bệnh mãn tính (24% -29%). Kháng thể kháng phospholipid rất mạnh liên quan đến AIH, (325) và chúng có thể là một tỷ lệ riêng lẻ, nhưng có liên quan đến nguyên nhân sinh non. Sinh non xảy ra ở ~ 20% các trường hợp mang thai, (324) nhưng ở đó không có dị tật bẩm sinh cụ thể liên quan đến AIH.

3.Biến chứng sản khoa

Tỷ lệ biến chứng tổng thể của bà mẹ trong thời gian mang thai hoặc trong vòng 12 tháng kể từ khi sinh là 38%. (324,326) Sinh non chủ yếu do bùng phát trong AIH. Bộc hòa xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân không đang điều trị hoặc người không tuân thủ giảm trong thời gian năm trước khi thụ thai. Bệnh nhân mắc AIH đang mang thai hoặc có kế hoạch mang thai trong thời gian tới nên tiếp tục điều trị trong năm để giảm nguy cơ bùng phát và mất bù ở gan. Flares sau sinh thường gặp gấp 3 lần, (327) và mức thấp tỷ lệ bùng phát khi mang thai có thể liên quan một phần đến ảnh hưởng của yếu tố làm tổ khi mang thai. (329,330)

BẢNG 7. Tính an toàn của thuốc thường được sử dụng

ở bệnh nhân mang thai với AIH

Thuốc	Báo cáo An toàn Thuốc trong Thời kỳ Mang thai
Terlipressin	Thiếu máu cục bộ tử cung
Octreotide	Không có tác dụng có hại nào được ghi nhận
Thuốc chẹn beta	Nhịp tim chậm của thai nhi, thai nhi chậm phát triển
Lactulose	Không có tác dụng có hại nào được ghi nhận
Rifaximin	Không ghi nhận tác dụng có hại nhưng dữ liệu hạn chế
Corticosteroid	Mối liên quan không nhất quán với bất thường hở hàm ếch
AZA Sinh non	Sinh non
MMF	Dị tật bẩm sinh, sảy thai tự nhiên
TAC	Sinh non, rối loạn chức năng thận thoáng qua ở trẻ sơ sinh

Ở những bệnh nhân có thai bị xơ gan, tăng thể tích máu tiến triển có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu tĩnh mạch. Nhận dạng trước và việc loại bỏ các biến thể bằng cách thắt tĩnh mạch là cần thiết vì thuốc chẹn β và terlipressin có khả năng tác dụng phụ trong thai kỳ (Bảng 7). Sự an toàn của nội soi trong thai kỳ đã được trình bày trong các hướng dẫn khác. (331)

4. Thuốc an toàn cho phụ nữ có thai

Glucocorticoids

Trong khi dữ liệu từ 1997-2002 cho thấy một nguy cơ gia tăng sứt môi và vòm miệng trong thời gian đầu ba tháng của thai kỳ của phụ nữ khi điều trị bằng glucocorticoid, dữ liệu từ 2003-2009 do Hoa Kỳ báo cáo Nghiên cứu trường hợp kiểm soát phòng chống dị tật bẩm sinh quốc gia cho thấy không có liên kết, có lẽ là do thấp hơn liều được đưa ra trong thời kỳ sau (332) (Bảng 7). Enzyme nhau thai 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 chuyển đổi prednisolone (thuốc có hoạt tính) thành prednisone (tiền chất không hoạt động) và nó có thể bảo vệ thai nhi từ hàm lượng glucocorticoid cao.

AZA

Các tác dụng ngoại ý liên quan đến AZA chưa được báo cáo trong thời kỳ mang thai hoặc em bé. Những lo ngại ban đầu về khả năng gây quái thai có thể được bắt nguồn từ các nghiên cứu trên động vật đã sử dụng liều siêu trị liệu. (333) xem xét và phân tích tổng hợp 3.000 bệnh nhân mang thai với IBD (334) không thấy tăng nguy cơ thấp cân nặng hoặc dị tật bẩm sinh ở bà mẹ dùng AZA.

Tuy nhiên, nguy cơ sinh non tăng lên (HOẶC, 1,45) (Bảng 7). Một lượng nhỏ AZA là có thể phát hiện được trong sữa của các bà mẹ đang cho con bú, và thấp mức nucleotide 6-thioguanine (6-TGN) có được phát hiện ở trẻ sơ sinh. (335)

Mycophenolate Mofetil

Dữ liệu từ Trung Tâm đăng ký thai kỳ và Cây ghép Quốc gia và giám sát sau khi tiếp thị chỉ ra rằng mycophenolate mofetil (MMF) sử dụng trong khi mang thai có liên quan đến ba tháng đầu mất thai và dị tật bẩm sinh, phổ biến nhất là dị tật tai, tim và hở hàm ếch (336) (Bảng 7). Vì vậy, MMF nên tránh trong thời kỳ mang thai. Các Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược

phẩm khuyến cáo nên thử thai không cẩn thận trong vòng 1 tuần kể từ khi bắt đầu MMF và sử dụng hai phương pháp ngừa thai hiệu quả trong 4 tuần trước và 6 tuần sau khi sử dụng MMF. Có thể phát hiện một lượng nhỏ MMF trong sữa của các bà mẹ đang cho con bú. (336)

Chú ý

- *Kế hoạch hóa gia đình nên bao gồm mục tiêu đạt được sự thuyên giảm về mặt sinh hóa của AIH trong 1 năm trước để thụ thai.*
- *Phụ nữ có tiềm năng sinh sản nên nhận tư vấn trước khi sinh về tác dụng phụ đáng kể của AIH đang hoạt động khi mang thai và nguy cơ bùng phát trong và sau khi mang thai.*
- *Liều duy trì glucocorticoid và / hoặc AZA nên được tiếp tục trong suốt thai kỳ.*
- *MMF được chống chỉ định trong khi mang thai, và phụ nữ nên được tư vấn về tác dụng phụ của MMF đối với thai kỳ trước khi bắt đầu*

III. ĐIỀU TRỊ MMF.

- Phụ nữ bị xơ gan đang mang thai hoặc dự định có thai trong năm tới nên được sàng lọc dẫn TM bằng nội soi trước khi thụ thai hoặc trong ba tháng giữa của thai kỳ và được điều trị bằng cách thắt băng.
- Phụ nữ mắc AIH cần được theo dõi chặt chẽ về 6 tháng đầu sau sinh để phát hiện sớm Flare.

1. Điều trị đầu tiên

Mục tiêu của liệu pháp đầu tay là cải thiện các triệu chứng, kiểm soát tình trạng viêm gan, đạt được

thuyên giảm sinh hóa, ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh, và thúc đẩy sự thoái triển của xơ hóa ở mức thấp nhất nguy cơ biến chứng do thuốc. Đáp ứng lý tưởng của việc xét nghiệm là bình thường hóa ALT, AST huyết thanh, và IgG.(2,337,338). Tất cả các bệnh nhân AIH là ứng viên điều trị ngoại trừ những bệnh nhân có tình trạng bệnh bất hoạt trên lâm sàng, cận lâm sàng và định lượng mô học

2. Prednisone hoặc Prednisolone có và không có AZA

Prednisone một mình, 40-60 mg mỗi ngày ở người lớn và 1-2 mg / kg mỗi ngày ở trẻ em (liều tối đa 40-60 mg hàng ngày), hoặc liều prednisone thấp hơn, 20-40 mg mỗi ngày, kết hợp với AZA (Liều dùng AZA cho người lớn: Hoa Kỳ, 50-150 mg mỗi ngày; Châu Âu, 1-2 mg / kg hàng ngày; trẻ em, 1-2 mg / kg mỗi ngày), được dùng với thuốc kháng axit trong giai đoạn bệnh (Hình 4). Một vài trung tâm vận động sử dụng prednisone 1 mg / kg cho bệnh nhân người lớn và sau đó giảm liều khi có phản ứng được ghi lại. Ở Châu Âu, prednisolone được ưa chuộng hơn prednisone, và tương đương hoặc dựa trên trọng lượng liều prednisolon (1 mg / kg mỗi ngày) được phân bổ cùng với liều AZA dựa trên cân nặng (1-2 mg / kg mỗi ngày). Ở một số trung tâm, AZA được bắt đầu tại cùng thời điểm với glucocorticoid, trong khi hầu hết mọi người khuyên bạn nên đợi 2 tuần trước khi bắt đầu AZA để xác nhận khả năng đáp ứng của steroid, đánh giá tình trạng TPMT và đánh giá phản ứng điều trị bằng cách loại trừ hiếm có khả năng bị viêm gan do AZA. Khi đã đạt được sự thuyên giảm sinh hóa (xem định nghĩa trong Bảng 2), liệu pháp hướng dẫn đáp ứng là ủng hộ. Liều prednisone hoặc

prednisolone là giảm dần đến 20 mg mỗi ngày hoặc đủ liều để đạt được sự thuyên giảm sinh hóa trong khi theo dõi các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm 2 tuần một lần. Sau đó, dần dần Liều được khuyến nghị (2,5-5 mg mỗi 2-4 tuần) để đạt được liều thấp hơn 5-10 mg mỗi ngày để duy trì

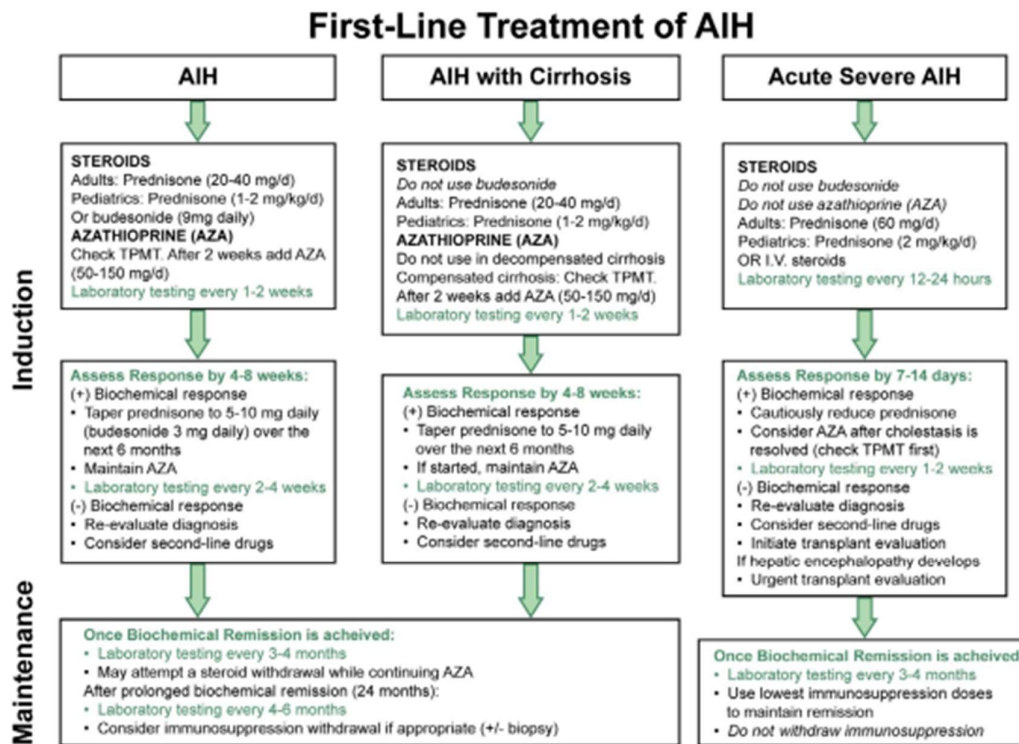


FIG.4. First-line treatment of AIH in adults and children, recognizing adjustments based on the presence of cirrhosis or an acute severe presentation.

thuyên giảm trong phòng thí nghiệm. Prednisone hoặc prednisolone có thể sau đó được ngưng hoàn toàn, để bệnh nhân tiếp tục chỉ có AZA hoặc các thuốc thay thế glucocorticoid. Predniso(lo)ne ngày luân phiên được một số người ủng hộ vì ít tác dụng phụ hơn, nhưng chế độ này có thể cũng làm giảm ức chế miễn dịch. (339,340) Ở trẻ em, mục tiêu của liệu pháp cuối cùng là không chứa glucocorticoid và để ngăn ngừa nhiều biến chứng lâu dài của glucocorticoid.

Điều trị AIH bằng đơn trị liệu prednisone là thích hợp cho những bệnh nhân trong đó thời gian điều trị dự kiến là <6 tháng (ví dụ, nghi ngờ tổn thương giống như AIH do thuốc gây ra) hoặc AZA được chống chỉ định (không dung nạp AZA đã biết hoặc TPMT hoàn chỉnh sự thiếu hụt). Trong thiết lập không dung nạp AZA, MMF là một liệu pháp thay thế có thể chấp nhận được để duy trì sự thuyên giảm. Đơn trị liệu prednisone kéo dài, đặc biệt ở liều > 10 mg mỗi ngày, thường liên quan đến độc tính của thuốc được biết nhiều và cần tránh (341) (Bảng 8). Liều khởi đầu điển hình của AZA là 50-100 mg mỗi ngày ở người lớn và 1-2 mg / kg mỗi ngày ở trẻ em. Giảm bạch cầu tiến triển hoặc giảm tiểu cầu cần phải giảm liều hoặc ngừng thuốc. AZA nên được ngừng nếu tình trạng giảm tế bào không hồi phục trong 1-2 tuần. Hầu

hết các trường hợp giảm tế bào ở những bệnh nhân được điều trị bằng AZA với AIH có liên quan đến xơ gan. (290,291)

Liều AZA có thể được điều chỉnh thêm để đạt được một phạm vi điều trị và tránh độc tính bằng cách theo dõi mức độ chất chuyển hóa thiopurine. (342-345) Ở trẻ em với AIH, mức 6-TGN được chuẩn độ từ 100 đến 300 pmol / 8×10^8 tế bào hồng cầu (RBCs) cần tránh độc tính tủy xương và mức 6-methyl-mercaptopurine được giữ ở mức <5700 pmol / 8×10^8 RBCs để ngăn chặn nhiễm độc gan. (342,346) Không tuân thủ điều trị nên nghi ngờ ở những bệnh nhân không đáp ứng để tiến hành điều trị hoặc ở những người tái phát. Tin nhắn (347) và giám sát điện tử (348) cũng có thể rất hữu ích trong việc giảm thiểu nonadherence ở trẻ em. AZA không nên sử dụng ở những bệnh nhân có bệnh ác tính đang hoạt động bởi vì nó hoạt động hiệp đồng với ánh sáng cực tím để tăng cường sát thương gây đột biến. (349) Ở người lớn bị AIH, đo thường quy Mức 6-TGN ở những bệnh nhân không được chọn đã có giá trị hạn chế vì mức 6-TGN tương tự nhau giữa những bệnh nhân có nồng độ aminotransferase trong huyết thanh bình thường và những bệnh nhân có cải thiện một phần. (344) Xác định 6-TGN có thể hữu ích trong việc đánh giá tuân thủ điều trị ở người lớn và trong phát triển chiến lược quản lý cho người lớn với một đáp ứng ko hoàn toàn (ví dụ, tăng liều AZA hoặc thêm allopurinol theo phác đồ). (344)

3. Budesonide và AZA

Hiệu quả và độ an toàn của budesonide (mà có 90% tác dụng đầu tiên trên gan) khi kết hợp với AZA đã được chứng minh một cách ngẫu nhiên trên bệnh nhân AIH mới được chẩn đoán với mục tiêu làm thuyên giảm dấu hiệu CLS sau 6 tháng. Bệnh nhân đang nhận

BẢNG 8: CÁC TÁC DỤNG PHỤ ĐI KÈM CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HẰNG ĐẦU AIH

THUỐC	TÁC DỤNG PHỤ	CÁC PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ
PREDNISOLONE	•Thẩm mỹ: Mặt tròn, rậm lông, rụng tóc, bướu ở lưng, cơ vân • Toàn thân: Tăng cân, không dung nạp glucose / tiểu đường, tăng HA, gan nhiễm mỡ, loãng xương chèn ép đốt sống, đục thủy tinh thể , tăng HA, nhiễm trùng cơ hội • Chất lượng cuộc sống: Không ổn định về cảm xúc, rối loạn tâm thần, trầm cảm, lo lắng	• Chủ động giảm đến liều steroid thấp nhất cần thiết để thuyên giảm và cố gắng ngưng thuốc sau khi thuyên giảm • Khám mắt để phát hiện bệnh đục thủy tinh thể và bệnh tăng nhãn áp • Các can thiệp về lối sống cho hội chứng chuyển hóa • Theo dõi mật độ xương • Sử dụng vitamin D và canxi • Chủ động sàng lọc và quản lý chất lượng cuộc sống và các triệu chứng sức khỏe tinh thần

Budesonide	• Giảm cường độ của các tác dụng phụ từ prednisone là có thể xảy ra mặc dù chuyển hóa lần đầu • Không thể đến gan khi tăng áp lực tĩnh mạch cửa • Huyết khối tĩnh mạch cửa trong xơ gan	• Taper budesonide đến liều thấp nhất có hiệu quả và cố gắng dừng thuốc sau khi thuyên giảm • Không kê đơn trong xơ gan và AIH nặng cấp tính
AZA	• Huyết học: Giảm tế bào nhẹ, giảm bạch cầu nặng hoặc suy xương cột sống (hiếm gặp) • Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm tụy • Neoplastic: Ung thư da không phải tế bào hắc tố • Tổn thương gan do ứ mật (hiếm gặp)	• Kiểm tra tình trạng chất chuyển hóa TPMT trước khi kê đơn • Theo dõi số lượng tế bào ít nhất 6 tháng một lần • Giảm liều nếu xuất hiện giảm bạch cầu nhẹ • Ngừng trong trường hợp giảm tế bào nghiêm trọng • Ngừng khi không dung nạp đường tiêu hóa • Tránh ánh nắng trực tiếp và khám da liễu hàng năm để tìm ung thư da • Không nên dùng trong xơ gan mất bù hoặc AIH nặng cấp tính

budesonide (3 mg ba lần mỗi ngày, giảm xuống hai lần mỗi ngày sau thuyên giảm) kết hợp với AZA dựa trên trọng lượng

(1-2 mg / kg mỗi ngày) đạt được hiệu quả thuyên giảm trên xét nghiệm sau 6 tháng thường xuyên hơn (60% so với 39%) và ít tác dụng phụ đặc hiệu với steroid hơn (SSSE; 28% so với 53%) so với prednisone (40 mg mỗi ngày giảm dần đến 10 mg mỗi ngày) kết hợp với AZA dựa trên trọng lượng. (350) Một lợi ích lâu dài tiềm năng của liệu pháp budesonide là bảo tồn mật độ khoáng của xương. (351,352)

Bệnh nhân bị ALF hoặc xơ gan không được bao gồm trong thử nghiệm ngẫu nhiên này của budesonide. Bệnh nhân với bệnh xơ gan không nên dùng budesonide vì quá trình tạo shunt toàn thân có thể làm giảm hiệu quả của thuốc và thúc đẩy SSSE bằng cách cho phép budesonide bỏ qua gan. (353,354) Huyết khối tĩnh mạch cửa cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị xơ gan dùng budesonide, mặc dù huyết khối tĩnh mạch cửa là một biến chứng đã biết của bệnh xơ gan không phụ thuộc vào việc sử dụng budesonide (355) (Bảng 8). Những bệnh nhân thất bại đạt các xét nghiệm bình thường khi điều trị bằng prednisone cũng ít có khả năng để đáp ứng với điều trị bằng budesonide, (351) và do đó thuốc không nên được sử dụng như một liệu pháp cứu nguy cho AIH đề kháng steroid. (352,356) Vai trò của

budesonide vì điều trị đầu tay trong AIH hoặc ALF nặng cấp tính là không xác định, và do đó nó không được khuyến khích trong những bệnh cảnh.

Trong một phân tích nhóm phụ, trẻ em nhận được budesonide và AZA đạt được kết quả CLS thuyên giảm sau 6 tháng thường xuyên như những người dùng prednisone và AZA. Sự xuất hiện của SSSE thấp hơn nhưng không khác biệt về mặt thống kê giữa các nhóm, với ngoại lệ đáng chú ý là tăng cân thấp hơn ở trẻ được điều trị bằng budesonide. (357) Budesonide với AZA có thể được xem xét ở trẻ em bị AIH, đặc biệt nếu bệnh nhẹ hoặc nếu có lo ngại rằng prednisone có thể làm trầm trọng thêm tình trạng béo phì, trầm cảm hoặc mụn trứng cá, do đó có khả năng gây nguy hiểm cho việc tuân thủ thuốc.

IV.ĐÁNH GIÁ HỆ THỐNG VÀ CÁ PHÂN TÍCH META CỦA CÁC LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ HÀNG ĐẦU

Chúng tôi đã thực hiện một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp để điều tra xem liệu phương pháp điều trị đầu tiên với prednisone hoặc prednisolone một mình hoặc kết hợp với AZA vượt trội hơn budesonide với AZA ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán AIH. Kết quả là tần suất thuyên giảm, khoảng cách thuyên giảm, tần suất và loại thuốc có liên quan đến tác dụng phụ, và tần suất tử vong hoặc LT. Trong số 1.712 hồ sơ đã được xác định trong tìm kiếm cơ sở dữ liệu, 578 người đã được đánh giá đầy đủ về tính khả dụng, năm người được đưa vào phân tích meta định tính, (20,350,357-359) và hai người được đưa vào phân tích tổng hợp định lượng. (20,350)

Phân tích tổng hợp cho thấy rằng sự thuyên giảm sinh hóa có nhiều khả năng xảy ra hơn với việc sử dụng budesonide và AZA so với prednisone và AZA (OR, 2,19; Khoảng tin cậy 95% [CI], 1,30-3,67) (độ tin cậy chứng cứ cao) (Bảng 9), nhưng phân tích dựa trên một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên duy nhất. (350) Không có các nghiên cứu được báo cáo về thời gian thuyên giảm hoặc xuất hiện, chẳng hạn như độ phân giải mô học, sự tiến triển đến xơ gan, tử vong và cấy ghép. Hơn nữa, chỉ có một nghiên cứu báo cáo tần suất tác dụng phụ liên quan đến steroid thấp hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng budesonide và AZA (mức độ bằng chứng thấp). (350) Cá nhân các yếu tố quyết định cấu thành đánh giá sức mạnh cho đề xuất của budesonide và AZA hoặc prednisone và AZA như liệu pháp đầu tay (đánh giá hệ thống 1 [SR1]) được trình bày trong Bảng 10.

V.KẾT LUẬN

1. Đối với trẻ em và người lớn AIH không bị xơ gan hoặc AIH nặng cấp tính, AASLD gợi ý rằng Budesonide và AZA hoặc prednisone / prednisolone và AZA được sử dụng như điều trị đầu tay.
2. Đối với trẻ em và người lớn mắc AIH, những người xơ gan hoặc những người có AIH nặng cấp tính, AASLD gợi ý rằng budesonide không được sử dụng (khuyến nghị có điều kiện, với độ chắc chắn thấp).