



การบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา

ปาจริย์ ศรีอุทธา

ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

ติดต่อผู้พิมพ์: pajaree.s@cmu.ac.th

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงอุบัติการณ์ คำจำกัดความ การจำแนกประเภท ปัจจัยเสี่ยง และอาการแสดงทางคลินิกของการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา
2. เพื่อให้ทราบถึงวิธีการที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
3. เพื่อให้ทราบถึงการจัดการและการดูแลผู้ป่วยที่เกิดการบาดเจ็บที่ตับจากยา
4. เพื่อให้ทราบถึงยาที่ต้องเฝ้าระวังและตัวอย่างของยาที่มีรายงานการเกิดการบาดเจ็บที่ตับจากยา

รหัส: 1006-1-000-003-12-2560

จำนวนหน่วยกิต: 2.50

วันที่รับรอง: 1 ธันวาคม 2560

วันที่หมดอายุ: 30 พฤศจิกายน 2561

บทคัดย่อ

การบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา (Drug-Induced Liver Injury, DILI) โดยทั่วไปพบอุบัติการณ์ได้น้อยแต่ผลที่เกิดขึ้นมีความรุนแรง อาการแสดงทางคลินิกมีความผันแปรตั้งแต่ไม่มีอาการแสดงแต่มีระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นจนถึงตับวายจนเสียชีวิต สำหรับกลไกการเกิดการบาดเจ็บที่ตับจากยาอาจเกิดแบบชนิดที่สามารถทำนายได้หรือทำนายไม่ได้ สิ่งที่จะช่วยในการวินิจฉัยได้แก่ การตัดสาเหตุอื่น ๆ ที่สอดคล้องตามรูปแบบการเกิด DILI ที่เป็นไปได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดการบาดเจ็บที่ตับจากยา การใช้อัลกอริทึม เช่น Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) อาจมีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยการบาดเจ็บที่ตับว่าเกิดจากยาหรือไม่ สิ่งแรกที่ต้องปฏิบัติในการรักษา DILI คือการหยุดใช้ยาที่สงสัย การรักษาส่วนใหญ่เป็นตามอาการและค้นหาปัจจัยเสี่ยงเพื่อไม่ให้อาการแย่ลง สำหรับการให้ยา บางตัวควรติดตามค่าเอนไซม์อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรสอาจมีความจำเป็นแต่วิธีป้องกันที่ดีที่สุดคือ การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการแสดงว่าเกิดการบาดเจ็บที่ตับรุนแรง ได้แก่ ปวดท้องด้านบนขวา คลื่นไส้ อาเจียนและดีซ่าน เมื่อใช้ยานั้น ในบทความนี้บรรยายถึงข้อมูลระดับวิทยา ปัจจัยเสี่ยง อาการแสดงทางคลินิก ตัวอย่างยาที่มีรายงาน DILI และวิธีการประเมิน DILI โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยเภสัชกรในการจัดการเกี่ยวกับ DILI

คำสำคัญ: การบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา, RUCAM, ปัจจัยเสี่ยง

DRUG-INDUCED LIVER INJURY

Pajaree Sriuttha

Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiangmai University, Chiangmai

Corresponding author: pajaree.s@cmu.ac.th

ABSTRACT

Drug-induced liver injury (DILI) has a low incidence of occurrence but it can cause serious outcomes. The clinical presentations of DILI are variables ranging from asymptomatic individuals with mildly elevated liver enzymes to fulminant liver failure leading to death. DILI can result from either intrinsic or idiosyncratic mechanism. Exclusion of other possible etiologies according to the pattern of liver injury is necessary for the diagnosis. Moreover, diagnostic algorithm namely the Rousel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) may be used as a tool to identify DILI in the suspected case. Discontinuation of the suspected agent should be done as soon as DILI is detected. Management of DILI is usually symptomatic treatment and identification of risk factors to prevent progression. Careful monitoring of alanine aminotransferase serum level might be needed in some cases. The best way to prevent DILI is to educate patients of the signs and symptoms of severe liver injury such as right upper quadrant abdominal pain, nausea, vomiting and jaundice. This article describes the epidemiology, risk factors, clinical signs & symptoms, causative drugs and assessment of DILI in order to assist the pharmacists in managing DILI.

Keywords: drug-induced liver injury, RUCAM, risk factors

บทนำ

การบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา (Drug-Induced Liver Injury) ซึ่งต่อไปขอใช้คำย่อว่า DILI หรือการเกิดพิษต่อตับเนื่องจากยา (drug-induced hepatotoxic) เป็นคำที่กว้างใช้กับการบาดเจ็บใด ๆ ต่อตับที่เกิดจากยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และสมุนไพร DILI ยังเป็นปัญหาสำคัญเนื่องจาก แม้จะพบได้น้อยแต่มียาประมาณเกือบ 1,000 ชนิดที่มีรายงานที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บที่ตับและยายังเป็นสาเหตุของภาวะตับวายเฉียบพลันถึงร้อยละ 20-40 นอกจากนี้ลักษณะอาการและอาการแสดงของ DILI คล้ายกับโรคตับทั่วไปทำให้ยากต่อการวินิจฉัยดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่แพทย์และเภสัชกรควรคำนึงถึงในการดูแลผู้ป่วย DILI ยังมีผลกระทบต่อด้านอุตสาหกรรมยาหากต้องถอนยานั้นจากท้องตลาด เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิด DILI พบได้น้อย ดังนั้นจากการศึกษาทางคลินิกขั้นที่ 1-3 มักไม่พบพิษจากยาในลักษณะนี้¹ เนื่องจากจำนวนคนที่อยู่ในการศึกษามีน้อยแต่พบเมื่อยาออกสู่ท้องตลาดและถูกใช้โดยคนจำนวนมาก ตัวอย่างยาที่ถูกถอนจากท้องตลาดเนื่องจากเกิดการบาดเจ็บที่ตับ ได้แก่ bromfenac, troglitazone, amineptine, trovafloxacin, pemoline, ximelagatran และ lumiracoxib เป็นต้น

เนื่องจากตับทำหน้าที่สำคัญหลายประการและยังเป็นศูนย์กลางของเมแทบอลิซึมของยาและสารอื่น ๆ ดังนั้นจึงเป็นสิ่งสำคัญที่เภสัชกรควรทราบถึงคำจำกัดความปัจจัยเสี่ยง การจำแนกประเภทหรือรูปแบบการเกิด DILI การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัยตลอดจนแนวทางในการจัดการและดูแลผู้ป่วยเมื่อเกิด DILI

ยาที่ต้องเฝ้าระวังการเกิด DILI²

ยาบางชนิดอาจต้องถูกจำกัดการใช้หรือมีคำเตือนให้ระมัดระวังเป็นพิเศษ สำหรับประเทศไทยในปี พ.ศ. 2554 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้มีจดหมายแจ้งเตือนเกี่ยวกับการบาดเจ็บที่ตับจากการใช้ยา ketoconazole³ และในปีพ.ศ. 2555 ได้ปรับสถานะของ

nimesulide จากยาอันตรายเป็นยาควบคุมพิเศษ เนื่องจากการเกิดการบาดเจ็บที่ตับ

ในปี พ.ศ. 2553 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้เพิ่มคำเตือนพิเศษต่อการใช้ยา propylthiouracil ว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดการบาดเจ็บที่ตับรุนแรงและตับวายเฉียบพลัน โดยมีข้อแนะนำให้ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ methimazole หรือการรักษาโดยผ่าตัดหรือกลืนรังสี ยาอื่นที่ถูกเพิ่มคำเตือนพิเศษจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกามีการบาดเจ็บที่ตับ ได้แก่ xenical, leflunomide และ ketoconazole

ในปี พ.ศ. 2557 คณะกรรมการประเมินความเสี่ยงด้านยาแห่งสหภาพยุโรปได้จำกัดการใช้ยา diacerein เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดท้องเสียรุนแรงและการบาดเจ็บที่ตับ โดยระบุว่าไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีหรือมีประวัติเป็นโรคตับ

อุบัติการณ์การเกิด DILI

สำหรับประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ DILI แต่จากสถิติภาพรวมอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามอวัยวะตั้งแต่ปี พ.ศ.2527-2559 พบในระบบทางเดินอาหารร้อยละ 5 และมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตามความสมัครใจเกี่ยวกับตับและทางเดินน้ำดีร้อยละ 1.14⁴ ในต่างประเทศได้ประมาณอุบัติการณ์การเกิด DILI อยู่ในช่วง 1-10 รายในประชากร 10,000 ราย⁵

คำจำกัดความ

การเกิด DILI หมายถึงการที่ตับบาดเจ็บจากยาที่แพทย์สั่งจ่ายหรือยาที่ผู้ป่วยซื้อใช้เองหรือจากสมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เกณฑ์หนึ่งที่ใช้ช่วยวินิจฉัยว่าเกิด DILI หรือไม่ ได้แก่ ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับหน้าที่ของตับ (liver function test) คำจำกัดความของ DILI ที่ผ่านมา ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) หรือ alkaline phosphatase (ALP) หรือ bilirubin มากกว่า 2 เท่าของ upper limit

of normal (ULN)^{6,7} ในปัจจุบันได้ขยับระดับกัน (threshold) ของ ALT ให้สูงขึ้นเป็น ALT มากกว่า 5 เท่าของ ULN เพื่อให้มีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้น เนื่องจากยาบางอย่างอาจทำให้เอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้นชั่วคราวและจะกลับคืนสู่ค่าเดิมตอนเริ่มต้น (baseline) ถึงแม้ยังใช้อยู่ เช่น ยากลุ่ม statin หรือยาต้านวัณโรค นอกจากนี้ระดับ ALT ที่สูงขึ้นจะไม่รวมเอาผู้ป่วยกลุ่ม nonalcoholic steatohepatitis ที่มีระดับเอนไซม์สูงขึ้นจากตัวโรคไม่ใช่จากยาอีกด้วย ดังนั้นเกณฑ์ของการเกิด DILI ในปัจจุบันคือ (1) การเพิ่มขึ้นของ ALT มากกว่าเท่ากับ 5 เท่าของ ULN หรือ (2) การเพิ่มขึ้นของ ALP มากกว่าเท่ากับ 2 เท่าของ ULN หรือ (3) ALT มากกว่าเท่ากับ 3 เท่าของ ULN ร่วมกับ bilirubin มากกว่า 2 เท่าของ ULN

โดยทั่วไปค่า ULN ในการตรวจวัดแต่ละที่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามแนะนำให้ใช้ค่าตามการตรวจของสถานที่นั้น ๆ หากไม่ทราบค่าให้ใช้ 40 U/L สำหรับ ALT และ 115 U/L สำหรับ ALP⁹ ถึงแม้ว่าเริ่มมีการเสนอให้ใช้ ULN ของ ALT ในเพศชายเป็น 30 เพศหญิง เป็น 19 U/L ก็ตามเนื่องจากมีข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าหาก ALT สูงกว่าค่าดังกล่าวจะมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า¹⁰

การจำแนกประเภท

ก. แบ่งตามกลไกการเกิดได้เป็น 2 ประเภท คือ¹¹

1. การเกิดการบาดเจ็บที่ตับชนิดที่ทำนายได้ (predictable หรือ intrinsic DILI) เป็นการเกิดพิษที่สัมพันธ์กับขนาดใช้ยา สามารถทำนายได้ในคนและแบบจำลองในสัตว์ ลักษณะทางพยาธิวิทยาในการเกิดจะคล้ายเดิมทุกครั้ง เกิดในระยะเวลาอันสั้นโดยมีระยะเวลาดังกล่าวตั้งแต่ได้รับยาจนถึงได้รับการวินิจฉัย (latency) เป็นชั่วโมง เป็นชนิดที่พบบ่อยในประชากรทั่วไป อาการแสดงทางคลินิกง่ายต่อการวินิจฉัยและมีวิธีการรักษาที่ชัดเจน ตัวอย่างยา เช่น paracetamol, tetracycline, vitamin A, methotrexate, cyclophosphamide เป็นต้น

2. การเกิดการบาดเจ็บที่ตับชนิดที่ทำนายไม่ได้ (unpredictable หรือ Idiosyncratic DILI) เป็นการเกิด

พิษที่ไม่สัมพันธ์กับขนาดใช้ยา ทำนายไม่ได้ พบในคนส่วนน้อยโรคที่ปรากฏไม่ค่อยสัมพันธ์กับรายงานที่มีมาก่อน ลักษณะทางพยาธิวิทยามีความผันแปรยากต่อการวินิจฉัย และการรักษา แบ่งได้เป็นสองแบบ ได้แก่ metabolic idiosyncratic และ hypersensitivity reaction

metabolic idiosyncratic เกิดจากกระบวนการแปรสภาพยาแล้วได้สาร reactive metabolite ไปจับกับสาร macromolecule ส่วนกลไกชนิด hypersensitivity เป็นกลไกที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายมักมีอาการแสดงของระบบอื่นร่วมด้วย เช่น มีไข้ ผื่น เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง เป็นต้น สิ่งที่แตกต่างกันพอสังเกตได้ระหว่างกลไกแบบต่าง ๆ คือระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนถึงได้รับการวินิจฉัยหรือเริ่มแสดงอาการจะมีความแตกต่างกัน metabolic idiosyncratic มักเกิดภายในเวลาตั้งแต่หลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือน แต่ชนิด hypersensitivity จะเกิดขึ้นภายใน 1-5 สัปดาห์ ซึ่งต่างจากการเกิดด้วยกลไก intrinsic ซึ่งเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในเวลาไม่กี่ชั่วโมง ยาตัวหนึ่งอาจมีระยะเวลาดังกล่าวที่มีลักษณะเฉพาะของตนเองก็ได้ ดังนั้นข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาที่เริ่มมีอาการและระยะเวลาที่ผลการตรวจหน้าที่ของตับดีขึ้นหลังจากหยุดใช้ยาเป็นข้อมูลที่ช่วยวินิจฉัยว่าตับบาดเจ็บจากยาแน่นอนหรือไม่

ข. แบ่งตามลักษณะรูปแบบของผลการตรวจหน้าที่ของตับ

เนื่องจากการวินิจฉัยโดยการเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นสิ่งที่ทำไม่บ่อย⁸ ดังนั้นการจำแนกประเภทจึงเรียกตามรูปแบบความผิดปกติของค่าผลการตรวจหน้าที่ของตับที่วัดในเวลาเดียวกัน นำมาคำนวณค่า Ratio (R)^{6,12} โดย $R = (ALT/ULN) \div (ALP/ULN)$ จากค่า R จะแบ่งรูปแบบของ การบาดเจ็บที่ตับเป็นดังนี้

1. ชนิดที่เซลล์ตับถูกทำลาย (hepatocellular type) มีการตายของเซลล์ตับบางส่วน ค่า R มากกว่า 5 เนื่องจาก ALT สูงกว่ามากหรือมีค่า ALT เพิ่มขึ้นอย่างเดียว มากกว่า 2 เท่าของ ULN

2. ชนิดที่มีการอุดกั้นของน้ำดี (cholestatic type) ค่า R น้อยกว่า 2 เนื่องจาก ALP สูงกว่ามากหรือมีค่า ALP เพิ่มขึ้นอย่างเดียวกว่า 2 เท่าของ ULN

3. ชนิดผสม (mixed type) ค่า R อยู่ระหว่าง 2-5 เนื่องจากค่าเอนไซม์ทั้งสองตัวสูงไม่ต่างกันมาก

ปัจจัยเสี่ยงการเกิดการบาดเจ็บที่ตับจากยา^{2,11,13,14}

อายุ ความเสี่ยงมากขึ้นในผู้ป่วยอายุมากกว่า 55 ปี อาจเป็นเพราะการขับยาออกจากร่างกายลดลง การใช้ยาร่วมกันหลาย ๆ ตัวจึงมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาต่อกัน การบาดเจ็บที่ตับจากยาพบน้อยในผู้ป่วยเด็ก ยกเว้น การใช้ยา sodium valproate (อายุน้อยกว่า 3 ปีพบประมาณ 1 รายใน 500 ราย)

เพศ ด้วยเหตุผลที่ยังไม่ทราบชัด เพศหญิงอาจมีความไวต่อการเกิด DILI มากกว่าเพศชายในยาบางชนิด โดยอุบัติการณ์สูงกว่าประมาณ 2-6 เท่าในช่วงอายุมากกว่า 50 ปี

ปัจจัยทางพันธุกรรม อาจทำให้ผู้ป่วยมีการแปรสภาพยาแตกต่างกัน โดยอาจมีส่วนประกอบของ cytochrome P450 (CYP 450) isoenzyme ของตับต่างกัน ทำให้มีสารพิษจากกระบวนการแปรสภาพยามากขึ้น นอกจากนี้ขบวนการ acetylation ซึ่งถูกกำหนดโดยพันธุกรรมและในคนสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มคือ slow และ rapid acetylator สำหรับยา isoniazid (INH) พบว่าในกลุ่ม slow acetylator เกิดการบาดเจ็บที่ตับมากกว่า

การได้รับยาที่มีสมบัติกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ร่วมด้วย ตัวอย่างเช่น การใช้ sodium valproate ร่วมกับ anticonvulsants ตัวอื่นทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดการบาดเจ็บที่ตับจากยาเพิ่มมากขึ้น

การดื่มแอลกอฮอล์ ผู้ดื่มจะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยามากขึ้นเนื่องจากการดื่มในระยะเวลายาวนานมีผลต่อบตับอาจเกิดตับแข็งซึ่งจะมีผลต่อกระบวนการแปรสภาพยา และแอลกอฮอล์ทำให้ระดับ Glutathione (GSH) ลดลงซึ่ง GSH มีบทบาทในการปกป้องเซลล์ตับ

นอกจากนี้การดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำจะเหนี่ยวนำ CYP 450 โดยพบว่า INH และ methotrexate จะเกิดการบาดเจ็บที่ตับในผู้ป่วยติดแอลกอฮอล์สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป

การใช้ยาหลายตัวร่วมกัน ตัวอย่างที่พบ ได้แก่ ในกลุ่มยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ซึ่งปกติแล้วมีการบาดเจ็บที่ตับต่ำ แต่เมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดการบาดเจ็บที่ตับตัวอื่น ๆ จะพบการบาดเจ็บที่ตับมากขึ้น

โรคร่วมชนิดอื่น ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยเอดส์ ผู้ที่อยู่ในภาวะอดอาหารหรือมีภาวะทุพโภชนาการเสี่ยงต่อ DILI เพิ่มขึ้น อาจเกี่ยวกับในร่างกายมีระดับ GSH ลดลง สำหรับในหญิงตั้งครรภ์อาจพบภาวะอุดกั้นของน้ำดีในช่วงไตรมาสสุดท้ายจึงทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อ DILI ได้ โรคร่วม ๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง ได้แก่ โรคไต โรคเบาหวาน

ปัจจัยเกี่ยวกับตัวยา เช่น ยาที่มีคุณสมบัติในการละลายในไขมันได้สูงต้องแปรสภาพผ่านตับเพื่อให้ได้สารที่ละลายในน้ำได้ดีขึ้นเพื่อขับออกทางไต ยาที่มีการแปรสภาพผ่านตับและขจัดโดยน้ำดีก็มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเช่นกัน นอกจากนี้แม้การเกิดการบาดเจ็บที่ตับด้วยกลไกแบบชนิด idiosyncratic สัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้น้อยแต่มีการวิจัยแบบสังเกตพบว่าหากใช้ยาในขนาดที่สูงกว่า 50 มิลลิกรัมจะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้นในกลุ่มที่เกิดโดยกลไกผ่านเมแทบอลิท์¹³

ลักษณะอาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงทางคลินิกแตกต่างกัน ตั้งแต่ไม่แสดงอาการพบเฉพาะค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับหน้าที่ของตับผิดปกติไปจนถึงแสดงอาการของตับอักเสบแบบเฉียบพลันหรือเกิดตับวายเฉียบพลัน ในรายที่ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นโดยไม่แสดงอาการ บ่อยครั้งพบว่าเป็นปรากฏการณ์การปรับตัว (adaptation) ซึ่งพบว่าแม้ใช้ยาต่อไปค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการก็ลดลงสู่ปกติเอง เหตุการณ์นี้พบได้ร้อยละ 5-50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา เช่น INH, methyl dopa, phenytoin, statins เป็นต้น

อาการแสดงทางคลินิกขึ้นกับชนิดหรือสาเหตุที่เกิด การบาดเจ็บที่ตับจากยา อาการที่ไม่เฉพาะเจาะจงได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย อาการที่เฉพาะเจาะจง ได้แก่ อาการปวดท้องด้านบนขวา มีดีซ่าน หากมีการอุดกั้นทางเดินน้ำดี อาการแสดงหลักคือมีปัสสาวะสีเข้ม อุจจาระสีอ่อน มีอาการคันร่วมด้วย กรณีตับเสียหายรุนแรงจะพบอาการท้องมาน มีจ้ำเลือด เลือดออกผิดปกติ hepatic encephalopathy และไตวาย ดังนั้นเมื่อจ่ายยาที่อาจทำให้เกิดการบาดเจ็บที่ตับได้นอกจากมีการตรวจติดตามค่าการทำงานของตับเป็นระยะ ๆ แล้ว ควรแจ้งให้ผู้ป่วยสังเกตถึงอาการแสดงที่ผิดปกติและรีบมาพบแพทย์ เมื่อมีอาการดังกล่าว

การประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (causality assessment)

ในการหาสาเหตุของการบาดเจ็บที่ตับว่าเกิดจากยาหรือไม่ส่วนใหญ่ใช้ผลสรุปข้อคิดเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง (consensus expert opinion) อย่างไรก็ตาม การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) โดยใช้เครื่องมือในการประเมินมีความสำคัญ โดยผลที่ได้จากการประเมินเป็นส่วนหนึ่งในการช่วยตัดสินใจของแพทย์เพื่อหยุดหรือให้ยานั้นต่อไป causality assessment มีหลายวิธี ที่ใช้กันมาก ได้แก่ การประเมินโดยใช้ขั้นตอนวิธีหรือ algorithm โดยมีลักษณะของตารางการตอบคำถามต่าง ๆ ที่กำหนดขึ้นเป็นข้อ ๆ แล้วให้คะแนนตามที่กำหนดไว้ ที่ใช้กันแพร่หลายเพื่อประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป ได้แก่ ขององค์การอนามัยโลกหรือ Naranjo แต่สำหรับการประเมิน DILI มีแบบประเมินเฉพาะโรคหลายแบบ ได้แก่ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) หรือ Council International Organizations Medical Sciences (CIOMS), Clinical Diagnostic Scale (CDS), Digestive Disease Week Japan (DDW-J) ทั้งนี้แบบประเมินที่เหมาะสม เนื่องจากมีข้อมูล

เกี่ยวกับการศึกษาความเที่ยงตรง (validity) ความสามารถในการทำซ้ำ (reproducibility) และถูกพัฒนามาอย่างต่อเนื่องและใช้มากในการรายงาน DILI ในวารสารทางวิชาการต่างๆ ได้แก่ RUCAM หรือ CIOMS ดังนั้นในที่นี้ขอกล่าวสั้น ๆ ถึงแบบประเมินนี้

RUCAM^{6,7} เป็น algorithm ที่ช่วยประเมินการบาดเจ็บที่ตับแบบเฉียบพลันว่าสัมพันธ์กับยาที่สงสัยหรือไม่ โดยแบ่งเป็น 2 แบบ คือชนิดที่เซลล์ตับถูกทำลายและชนิดที่มีการอุดกั้นของน้ำดีหรือแบบผสม ซึ่งใช้วิธีการคำนวณค่า R ที่กล่าวมาข้างต้นในการแบ่งประเภท นอกจากนี้มีการให้คำจำกัดความของเกณฑ์ต่าง ๆ ที่ละเอียดขึ้น มีการกำหนดค่าน้ำหนักมีความยืดหยุ่นของเกณฑ์แต่ละข้อ โดยมีคะแนนตั้งแต่ -3 ถึง +3 คะแนน ซึ่งคะแนนรวมที่ได้ แบ่งตามระดับความน่าจะเป็น ได้แก่ excluded (score ≤ 0), unlikely (1-2), possible (3-5), probable (6-8) และ highly probable (>8) เกณฑ์หลัก ๆ ประกอบด้วย 7 ข้อ (ตารางที่ 1) ได้แก่

1. อาการที่เกิดสัมพันธ์กับเวลาที่ให้ยาหรือไม่ โอกาสเป็นไปได้สูงสำหรับยาที่ใช้ในช่วง 5-90 วันก่อนเกิดอาการ
2. ระยะการดำเนินของอาการเมื่อหยุดยา โดยดูจากค่าความแตกต่างของค่าสูงสุดที่วัดได้กับ ULN ของ ALT (สำหรับชนิดที่เซลล์ตับถูกทำลาย) หรือ ALP (สำหรับชนิดที่มีการอุดกั้นของน้ำดีหรือแบบผสม) ที่ลดลงหลังจากหยุดยา โดยโอกาสเป็นไปได้สูงสำหรับ ALT ที่ลดลงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 ภายใน 8 วัน หรือ ALP ลดลงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 ใน 180 วัน
3. ปัจจัยเสี่ยง มีการกำหนดปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจนว่าคืออะไร ชนิดที่เซลล์ตับถูกทำลายปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุมากกว่า 55 ปีและการดื่มแอลกอฮอล์ซึ่งหมายถึง เพศหญิงที่ดื่มมากกว่า 2 ดั้มมาตรฐานต่อวัน เพศชายที่ดื่มมากกว่า 3 ดั้มมาตรฐานต่อวัน ส่วนชนิดที่มีการอุดกั้นของน้ำดีหรือแบบผสม กำหนดปัจจัยเสี่ยงคืออายุมากกว่า 55 ปี ภาวะตั้งครรภ์หรือการดื่มแอลกอฮอล์

4. การดูบทบาทของยาที่ใช้ร่วมว่าเคยมีข้อมูลรายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์นั้นและเวลาที่ใช้นามีความสัมพันธ์กันหรือไม่

5. การตัดสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยา ได้ระบุแนวทางในการสืบค้นว่าควรสืบค้นโรคใดบ้างเช่น ไวรัสตับอักเสบบี เอ บี ซี หรือ อี การทำอัลตราซาวด์เพื่อดูความผิดปกติของท่อทางเดินน้ำดี เป็นต้น

6. ข้อมูลที่มีรายงานเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่กำลังประเมิน โดยยานั้นจะมีโอกาสเป็นไปได้สูงหากในเอกสารกำกับยามีข้อมูลระบุไว้

7. การตอบสนองเมื่อมีการให้ยาซ้ำ โดยส่วนใหญ่แล้วการให้ยาซ้ำเป็นสิ่งที่ไม่ควรกระทำโดยเฉพาะอาการบาดเจ็บที่ตับเมื่อได้รับยาครั้งแรกมีอาการรุนแรง เช่น ALT มากกว่า 5 เท่าของ ULN หรือ ALT มากกว่า 3 เท่าของ ULN ร่วมกับอาการดีซ่าน การให้ยาซ้ำจำเป็นในกรณีที่ไม่มียาเหมาะสมตัวอื่นทดแทนได้และโรคนั้นมีความรุนแรงที่อาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้เท่านั้น^{16,17}

จากตารางดังกล่าวจะเห็นความซับซ้อนค่อนข้างยุ่งยากของแบบประเมิน ผู้ประเมินต้องทำความเข้าใจและได้รับการฝึกหัดก่อนการประเมิน อย่างไรก็ตามข้อคำถามต่าง ๆ เป็นเหมือนกรอบสำหรับการสืบค้นข้อมูลสำหรับแพทย์หรือเภสัชกร ในปัจจุบันได้มีผู้ปรับเปลี่ยนแบบประเมินให้ดูง่ายขึ้นและปรับคำอธิบายเกณฑ์บางข้อให้ชัดเจนเพิ่มขึ้นเรียกว่า modifies CIOMS scale¹⁸

โดยสรุปแล้วข้อมูลที่ใช้เพื่อประเมินว่าการบาดเจ็บที่ตับเกิดจากยาหรือไม่ ได้แก่

1. ลักษณะผู้ป่วย การสัมภาษณ์เกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ การประกอบอาชีพซึ่งอาจเสี่ยงต่อการได้รับสารเคมีที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บที่ตับ การแพ้ยา การตั้งครรภ์ โรคประจำตัว ประวัติการเจ็บป่วย ประวัติครอบครัวหรือโรคทางพันธุกรรม ภาวะโภชนาการ ประวัติทางสังคม การใช้สมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร การดื่มแอลกอฮอล์

2. ยาที่กำลังใช้อยู่และยาที่เคยใช้มาก่อน จำเป็นต้องทราบรายละเอียดของยาทุกชนิด ที่ผู้ป่วยกำลังใช้หรือเคยใช้มาก่อน อาจซักถามย้อนหลังไปประมาณหกเดือน ข้อมูลที่ควรทราบ ได้แก่ ชื่อยา ขนาดยา ระยะเวลาและวิธีการที่ให้ยา รูปแบบยา นอกจากนี้ควรนึกถึงในเรื่องการใช้สารเสพติดด้วย ในกรณีที่ใช้น้ำยาหลายชนิดร่วมกัน การประเมินว่ายาตัวไหนควรเป็นสาเหตุของการบาดเจ็บที่ตับที่เกิดขึ้น ควรพิจารณาถึงความเป็นไปได้ หรืออุบัติการณ์เกิดพิษจากยาแต่ละตัวประกอบด้วย

3. เวลาที่เริ่มแสดงอาการผิดปกติ เวลาที่เริ่มมีอาการผิดปกติสัมพันธ์กับเวลาที่ได้รับหรือไม่ โดยพิจารณาถึงความสัมพันธ์ของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยาจนกระทั่งแสดงอาการรวมกับผลที่เกิดขึ้นหลังจากหยุดยาที่สงสัยยาที่ถูกสงสัยว่า อาจเป็นสาเหตุของการบาดเจ็บที่ตับส่วนใหญ่เป็นยาที่ได้รับภายใน 3 เดือนก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการผิดปกติ โดยระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนถึงได้รับการวินิจฉัยหรือเริ่มแสดงอาการของยาบางชนิดจะมีลักษณะเฉพาะตัว

4. เวลาที่อาการผิดปกติเริ่มดีขึ้น ระยะเวลาที่ผู้ป่วยดีขึ้น แตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของยาที่เป็นสาเหตุและลักษณะของโรคตับที่เกิด

5. อาการแสดงทางคลินิก ลักษณะทางคลินิกที่ใช้ประเมิน เช่น อาการและอาการแสดงของโรค ความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายนอกตับ ผลตรวจที่มีลักษณะเฉพาะอย่างอื่น เช่น ไข้ ผื่น eosinophilia

6. การตัดสาเหตุอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อไวรัสระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง นิ่วในถุงน้ำดี เป็นต้น

7. ผลการตรวจการทำหน้าที่ของตับ การตรวจการทำหน้าที่ของตับเป็นสิ่งจำเป็นเมื่อสงสัยว่าเกิดการบาดเจ็บที่ตับ อาจใช้ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ ของตับเป็นแนวทางในการวินิจฉัยชนิดของโรคตับ ได้ดังตารางที่ 2 นอกจากนี้การคำนวณค่า R ทำให้จำแนกชนิดของการบาดเจ็บว่าเป็นแบบใด

ตารางที่ 1 แบบประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ สำหรับการบาดเจ็บที่ตับแบบเฉียบพลัน⁶

	HEPATOCELLULAR TYPE		CHOLESTATIC OR MIXED TYPE		ASSESSMENT
1. TIME TO ONSET					
Incompatible	Reaction occurred before starting the drug or more than 15 days after stopping the drug (except for slowly metabolized drugs)		Reaction occurred before starting the drug or more than 30 days after stopping the drug (except for slowly metabolized drugs)		UNRELATED
Unknown	When information is not available to calculate time to onset, then the case is				Insuff. documented
	INITIAL TREATMENT	SUBSEQUENT TREATMENT	INITIAL TREATMENT	SUBSEQUENT TREATMENT	SCORE (CIRCLE THE RESULTS)
-From the beginning of the drug					
Suggestive	5-90 days	1 to 15 days	5 to 90 days	1 to 90 days	+2
Compatible	< 5 or > 90 days	> 15 days	< 5 or > 90 days	> 90 days	+1
-From cessation of the drug					
Compatible	≤ 15 days	≤ 15 days	≤ 30 days	≤ 30 days	+1
2. COURSE	DIFFERENCE BETWEEN THE PEAK OF ALT (SGPT) AND UPPER LIMIT OF NORMAL VALUES		DIFFERENCE BETWEEN THE PEAK OF AP (or TB) AND UPPER LIMIT OF NORMAL VALUES		
After cessation of the drug					
Highly suggestive	Decrease more than 50% within 8 days		Not applicable		+3
Suggestive	Decrease more than 50% within 30 days		Decrease more than 50% within 180 days		+2
Compatible	Not applicable		Decrease < 50% within 180 days		+1
Inconclusive	No information or		Persistence or increase or no information		0
	Decrease more than 50%, after the 30 th day				
Against the role of the drug	Decrease < 50%, after the 30 th day or recurrent increase		Not applicable		-2
If the drug is continued					
Inconclusive	All situations		All situations		0
3. RISK FACTORS	Ethanol		Ethanol or Pregnancy		
Presence					+1
Absence					0
Age of the patient more than 55 years					+1
Age of the patient < 55 years					0

ตารางที่ 1 แบบประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ สำหรับการบาดเจ็บที่ตับแบบเฉียบพลัน⁶ (ต่อ)

		HEPATOCELLULAR TYPE	CHOLESTATIC OR MIXED TYPE	ASSESSMENT
4. CONCOMITANT DRUG (S)				
None or no information or concomitant drugs with incompatible time to onset				0
Concomitant drug with compatible or suggestive time to onset				-1
Concomitant drug known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset				-2
Concomitant drug with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)				-3
5. SEARCH FOR NONDRUG CAUSES				
Group 1 (6 causes) = RECENT VIRAL INFECTION WITH HAV (IgM anti-HAV antibody) or HBV (IgM anti-HBc antibody) or HCV (anti-HCV antibody and circumstantial arguments for non A-non B hepatitis); BILIARY OBSTRUCTION (ultrasonography); ALCOHOLISM (AST/ALT> 2) ; ACUTE RECENT HYPOTENSION HISTORY (particularly if underlying heart disease) Group II - Complications of underlying disease(s); Clinical and/or biological context suggesting CMV, EBV or Herpes virus infection	• All causes-groups I and II-reasonably ruled out		+2	
	• The 6 causes of group I ruled out		+1	
	• 5 or 4 causes of group I ruled out		0	
	• Less than 4 causes of group I ruled out		-2	
	• Non drug cause highly probable		-3	
6. PREVIOUS INFORMATION ON HEPATOTOXICITY OF THE DRUG				
Reaction labelled in the product characteristics				+2
Reaction published but unlabelled				+1
Reaction unknown				0
7. RESPONSE TO READMINISTRATION				
Positive	Doubling of ALT with the drug alone	Doubling of AP (or TB) with the drug alone	+3	
Compatible	Doubling of ALT with the drugs already given at the time of the 1 st reaction	Doubling of AP (or TB) with the drugs already given at the time of the 1 st reaction	+1	
Negative	Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration	Increase of AP (or TB) but less than N in the same conditions as for the first administration	-2	
Not done or not interpretable	Other situations	Other situations	0	
TOTAL (add the circled figures)				

ตารางที่ 2 รูปแบบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับตามลักษณะของชนิดรอยโรค¹⁹

เอนไซม์	ตัวย่อ	ชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย	ชนิดการอุดตันของน้ำดี	ชนิดเรื้อรัง
Alkaline phosphatase	AP, ALP	↑	↑↑↑	↑
5-Nucleotidase	5-NC	↑	↑↑↑	↑
γ-Glutamyltransferase	GGT, GGTP	↑	↑↑↑	↑↑
Aspartate aminotransferase	AST, SGOT	↑↑↑	↑	↑↑
Alanine aminotransferase	ALT, SGPT	↑↑↑	↑	↑↑
Lactate dehydrogenase	LDH	↑↑↑	↑	↑

หมายเหตุ ↑ = น้อยกว่าร้อยละ 100 ของค่าปกติ; ↑↑ = มากกว่าร้อยละ 100 ของค่าปกติ; ↑↑↑ = มากกว่าร้อยละ 200 ของค่าปกติ

การจัดการและดูแลผู้ป่วยที่เกิด DILI

สิ่งสำคัญที่สุดได้แก่ การหยุดยาที่สงสัยและสังเกตอาการ ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเฉพาะสำหรับ idiosyncratic DILI ถ้าผู้ป่วยมีอาการของตับวายหรือมีความรุนแรงของโรค เช่น ดูจากค่า ALT มากกว่า 3 เท่าของ ULN ร่วมกับอาการดีซ่าน มีค่าการแข็งตัวของเลือด (prothrombin time) สูง มีอาการทางสมอง มักมีการทำนายโรคที่ไม่ดี ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล การรักษาส่วนใหญ่เป็นแบบประคับประคอง เช่น ให้สารน้ำและอิเล็กโทรไลต์ การได้รับอาหารที่มีไขมันต่ำคาร์โบไฮเดรตสูงจะช่วยลดอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน ท้องเสียที่มักพบร่วมในการอุดตันน้ำดีในผู้ป่วยบางราย สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการคันจาก bile acid ไปสะสมที่เนื้อเยื่อตามผิวหนังการให้ cholestyramine จะช่วยลด bile acid ได้ การใช้ corticosteroids มักใช้ในกรณีแพ้อย่างรุนแรง

การป้องกันหรือการเฝ้าระวังการบาดเจ็บที่ตับจากยา

ผู้ป่วยที่ได้ยาที่มีรายงานอุบัติการณ์การบาดเจ็บที่ตับสูง เช่น INH, amiodarone, methotrexate, sulfasalazine, methyl dopa ต้องตรวจติดตามการทำงานของตับเป็นระยะ ๆ โดยตรวจค่าการทำงานของตับเพื่อเป็นค่า baseline ก่อน หลังจากนั้นถ้ามีค่าใดสูง 2-3

เท่าของ ULN แต่ไม่มีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วยควรสืบค้นถึงสาเหตุ กรณีต้องหยุดยาทันที ได้แก่ การบาดเจ็บที่ตับชนิดเซลล์ตับถูกทำลายโดย ALT มากกว่า 8 เท่าของ ULN หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าของ ULN นานกว่า 2 สัปดาห์ หรือ ALT มากกว่า 3 เท่าของ ULN ร่วมกับ total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของ ULN หรือมีค่า INR มากกว่า 1.5 เท่าของ ULN สำหรับการบาดเจ็บของตับชนิดที่มีการอุดตันของน้ำดี อาจไม่ต้องหยุดยาและให้สังเกตอาการไปก่อนจนกว่ามีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ดีซ่าน, total bilirubin มากกว่า 3 เท่าของ ULN หรือมีค่า INR มากกว่า 1.5 เท่าของ ULN ต้องหยุดยา นอกจากนี้การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเพื่อสังเกตอาการแสดงทางคลินิกด้วยตนเองและการปฏิบัติตัวเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์เป็นสิ่งจำเป็น

ตัวอย่างยาที่มีผลต่อดับ

Amoxicillin-clavulanate มีรายงานการบาดเจ็บที่ตับทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรป จากการศึกษาในประเทศไอซ์แลนด์²⁰ พบว่าเป็นยาที่พบบ่อยว่าเกิดการบาดเจ็บที่ตับถึงร้อยละ 22 โดยที่รูปแบบการเกิดเป็นแบบมีการอุดตันของน้ำดีแต่อาจพบชนิดผสมได้หากมีการใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่มีรายงานการบาดเจ็บที่ตับ คาดว่าเป็นผล

มากกว่า clavulanate มากกว่า amoxicillin เนื่องจากการใช้ amoxicillin เดี่ยว ๆ มีอุบัติการณ์การบาดเจ็บที่ตับน้อยกว่า²¹ เวลาเริ่มเกิดอาการมักเกิดภายใน 2-3 วันจนนานถึง 8 สัปดาห์ (เฉลี่ยประมาณ 3 สัปดาห์) หลังจากเริ่มได้รับยาและพบบ่อยเมื่อหยุดการรักษาไปแล้ว 2-3 วันหรือระยะเวลาอาจจะเนิ่นนานออกไปจนถึง 6 สัปดาห์ก็ได้ ลักษณะกลไกการเกิดเป็นชนิด idiosyncratic (hypersensitivity reaction) โดยประมาณการเกิด 1 รายต่อ 2,500 ใบสั่งยา

Nitrofurantoin เป็นยาที่พบบ่อยว่าเกิดการบาดเจ็บที่ตับโดยเกิดตับอักเสบได้ ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง อาการแบบเฉียบพลันเกิดในขณะได้รับยาเพื่อรักษานาน 1 หรือ 2 สัปดาห์ และพบได้น้อย (ประมาณ 0.3 รายต่อ 100,000 ใบสั่งยา) การเกิดแบบเฉียบพลันมักแสดงอาการภายหลังได้รับยา 2-3 สัปดาห์และอาจเกิดภายหลังหยุดยาไปแล้ว 2-3 สัปดาห์ก็ได้ อาการที่พบมีได้ตั้งแต่ระดับ aminotransferase เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจนถึงมีติชานและตับวายเฉียบพลัน ความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นในเพศหญิง อายุที่มากขึ้น ได้รับยาในระยะเวลาสั้นและมีหน้าที่ของไตลดลง²² การเกิดการบาดเจ็บที่ตับแบบเรื้อรังพบได้บ่อยกว่าโดยพบว่า เกิดจากการใช้ยาเพื่อวัตถุประสงค์ป้องกันการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ในระยะยาวและมักแสดงอาการตั้งแต่หลายเดือนจนถึงหลายปีหลังจากเริ่มรับยา มีการประมาณการอุบัติการณ์ของการบาดเจ็บที่ตับจาก nitrofurantoin ประมาณ 1 คนต่อ 1,500 คนที่ได้รับยา

Isoniazid (INH) เป็นยาต้านวัณโรคที่มีรายงานการเกิดการบาดเจ็บที่ตับชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย อาการแสดงทางคลินิกคล้ายตับอักเสบจากไวรัส ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบ ได้แก่ อายุ โดยหากอายุมากกว่า 65 ปีพบอุบัติการณ์ 8 ราย ต่อ ผู้ป่วย 1000 ราย นอกจากนี้การดื่มแอลกอฮอล์เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้อง² ผู้ป่วยที่ได้รับยาอาจมีระดับเอนไซม์ aminotransferase เพิ่มขึ้นชั่วคราวร้อยละ 10-20 ซึ่งพบในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา (อย่างไรก็ดีระดับเอนไซม์อาจเพิ่มขึ้นในช่วงใดของ

การรักษาก็ได้) พบระดับเอนไซม์สูงมากกว่า 5 เท่าของ ULN ประมาณร้อยละ 3-5 ผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการและบ่อยครั้งที่หายเองแม้อยู่ใช้ยาต่อไปโดยไม่ได้รับการปรับขนาด⁹ กลไกการเกิดพิษนอกจากจะเกิดจาก reactive metabolite 2 ชนิดคือ acetyl hydrazine และ hydrazine ในปัจจุบันยังพบว่า INH เกิด bioactivation ได้ reactive metabolite อีกตัวซึ่งสามารถจับกับ macromolecule ด้วยพันธะโควาเลนต์แล้วเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และดูเหมือนว่ากลไกนี้กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้มากกว่า acetyl hydrazine อุบัติการณ์ของการเกิด DILI พบสูงในกลุ่ม slow acetylator เนื่องจากพบความเข้มข้นของ acetyl hydrazine สูงกว่ากลุ่ม rapid acetylator นอกจากนี้กลุ่ม slow acetylator ก็มีความเข้มข้นของ INH สูงด้วย²³

Rifampin อาจทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aminotransferase เล็กน้อย ในอัตราร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วย ความผิดปกตินี้ไม่จำเป็นต้องลดขนาดยาหรือหยุดใช้ยา นอกจากนี้ rifampin อาจเพิ่มระดับ bilirubin ซึ่งพบใน 2-3 วันแรกของการรักษาโดยระดับ bilirubin มักลดลงเอง หรือพบการเพิ่มขึ้นของทั้ง total และ conjugated bilirubin ภายใน 2-3 สัปดาห์หลังเริ่มได้รับยา กลไกอาจเกิดจาก rifampin แย่งกับ conjugated bilirubin ในการขับออกจากเซลล์ตับเข้าสู่ท่อทางเดินน้ำดีโดย transporter อาการบาดเจ็บที่ตับรุนแรงร่วมกับติชานพบได้น้อยและมักพบในคนที่เป็โรคตับอยู่ก่อนแล้วหรือใช้ยาอื่นที่มีทำให้เกิดการบาดเจ็บที่ตับร่วมด้วย เช่น เมื่อให้ร่วมกับ INH และ/หรือ pyrazinamide จะพบการบาดเจ็บที่ตับสูงกว่าการใช้ยาตัวเดียว การแยกว่าเกิดจากยาตัวใดทำค่อนข้างยาก โดยทั่วไประยะเวลาตั้งแต่ใช้ยาจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ rifampin เกิดอยู่ในช่วง 1-6 สัปดาห์ ซึ่งอาจช่วยแยกจาก INH ที่มีระยะเวลาการเกิดช้ากว่า

Diclofenac มีรายงานว่า diclofenac ทำให้ระดับเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 15 ซึ่งมากกว่า NSAIDs ตัวอื่น ๆ ในกลุ่ม โดยพบว่าค่า ALT หรือ AST มากกว่า 3 เท่าของ ULN ในอัตราร้อยละ 2 ในผู้ป่วย

ที่เข้าไปในช่วง 2 เดือนแรก² รูปแบบการเกิด DILI ส่วนใหญ่ที่รายงานเป็นแบบชนิดเซลล์ตับถูกทำลายซึ่งพบว่าเมื่อใช้ยาในขนาดสูงมากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อวันจะเสี่ยงต่อ DILI เพิ่มขึ้น²⁴ ดังนั้นจึงมีข้อแนะนำสำหรับผู้ที่ใช้ยา diclofenac ระยะยาว ให้ตรวจค่า ALT ในช่วง 4-8 สัปดาห์แรกของการรักษา หลังจากนั้นอาจติดตามต่อเป็นระยะ ๆ เนื่องจากอาจเกิด DILI ในช่วงใดของการได้รับยากี้ได้²⁵

Statins การใช้ยากลุ่ม statins พบบ่งชี้ว่าทำให้ระดับของเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าของ ULN โดยพบภายหลังใช้ยาและเกิดขึ้นชั่วคราว ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงทางคลินิกและไม่จำเป็นต้องหยุดยา ระดับของ transaminase ที่เพิ่มมากกว่า 3 เท่าของ ULN พบได้ร้อยละ 1 ส่วนรายงานการเกิด DILI ชนิด idiosyncratic พบได้แต่น้อย ดังนั้นปัจจุบันนอกจากการตรวจ aminotransferase ก่อนเริ่มใช้ยาแล้วไม่ได้แนะนำให้มีการตรวจติดตามเอนไซม์เป็นประจำ ยกเว้นในรายที่เข้าไปแล้วแสดงอาการทางคลินิก²⁶

บทสรุป

DILI แม้เป็นสิ่งที่พบได้ไม่บ่อยแต่มีความรุนแรงหากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่มีรายงาน การบาดเจ็บที่ตับ เกสัชกรควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงการแสดงทางคลินิกเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถสังเกตอาการตัวเองและรีบแจ้งให้แพทย์ทราบหากเกิดความผิดปกติขึ้น ควรติดตามผู้ป่วยด้วยค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม และหากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เกสัชกรควรสืบค้นข้อมูลเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัยเพื่อช่วยแพทย์ในการวินิจฉัย DILI

เอกสารอ้างอิง

- Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS, Avigan MI, Senior JR. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008;48(5):1680-9.
- Mehta N, Ozick LA, Gbadehan E. Drug-induced Hepatotoxicity. *Medscape* [serial on the Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>.
- Health Product Vigilance Center. Food and Drug Administration. Ketoconazole and Risk of Hepatotoxicity. [homepage on the Internet]. 2011[cited 2017 Apr 10]. Available from: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_2_5_34.pdf.(in Thai)
- Health Product Vigilance Center. Food and Drug Administration. Adverse Events data from1984-2016.2016 [cited 2017 Apr 10]. Available from: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_5_13_0_1_00591.pdf. (in Thai)
- Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case Characterization, Clinical Features and Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):1-22.
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323-30.
- Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331-6.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806-15.
- United States Library of Medicine. Liver Tox Clinical and Research Information on Drug Induced Liver Injury [database on the Internet]. [cited 27 Feb 2016]. Available from: <http://livertox.nih.gov>.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):1-10.
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):95-106.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990;11(2):272-6.

13. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(3):247-59.
14. Hamilton LA, Collins-Yoder A, Collins RE. Drug-Induced Liver Injury. *AACN Adv Crit Care*. 2016;27(4):430-40.
15. Mehta N. Drug-Induced Hepatotoxicity Medscape [serial on the Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>.
16. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66.
17. Hunt CM, Papay JI, Stanulovic V, Regev A. Drug Rechallenge Following Drug-Induced Liver Injury. *Hepatology*. 2017;1-33.
18. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(14):1-33.
19. Kirchain WR, Allen RE. Drug-induced liver disease. US: McGraw-Hill; 2014. Available from: <http://accesspharmacy.mhmedical.com>.
20. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterol*. 2013;144(7):1419-25.
21. Garcia Rodriguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1327-32.
22. Sakaan SA, Twilla JD, Usery JB, Winton JC, Self TH. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity: a rare yet serious complication. *South Med J*. 2014;107(2):107-13.
23. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(6):1030-6.
24. Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007;11(3):563-75.
25. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1715-31.
26. Thapar M, Russo MW, Bonkovsky HL. Statins and liver injury. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;9(9):605-6.

คำถาม

1. ยาใดที่ปรับสถานะเป็นยาควบคุมพิเศษเนื่องจากการเกิดการบาดเจ็บที่ตับในประเทศไทย
 - 1) valdecoxib
 - 2) rofecoxib
 - 3) lumiracoxib
 - 4) nimesulide
 - 5) rosuvastatin
2. ข้อใดไม่ใช่ลักษณะของ idiosyncratic DILI
 - 1) ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่มีรูปแบบไม่แน่นอน
 - 2) เกิดในประชากรส่วนน้อย
 - 3) อาการแสดงอื่น ๆ ที่เกิดนอกตับพบน้อย
 - 4) ไม่ขึ้นกับขนาดยา
 - 5) รอยโรคที่ปรากฏไม่สัมพันธ์กับรายงานที่มีมาก่อน
3. ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของ DILI
 - 1) เพศ
 - 2) อายุ
 - 3) น้ำหนัก
 - 4) พันธุกรรม
 - 5) การใช้ยาที่แปรสภาพที่ตับ
4. ข้อใดถูกต้อง
 - 1) ควรทดลองให้ยาซ้ำ หากสงสัยว่ายานั้นทำให้เกิดการเพิ่มของเอนไซม์ตับ
 - 2) การบาดเจ็บที่ตับจากยามีอาการแสดงทางคลินิกแตกต่างไปจากโรคตับชนิดอื่น
 - 3) ในเด็กพบการบาดเจ็บที่ตับจากยามากกว่าผู้ใหญ่
 - 4) การดื่มสุราเป็นประจำมีความเสี่ยงในการเกิดพิษของยาบางอย่างต่อตับเพิ่มขึ้น
 - 5) ผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งอยู่แล้วมีความเสี่ยงในการเกิดพิษของยาบางอย่างต่อตับเพิ่มขึ้น
5. การใช้ยาใดที่จำเป็นต้องตรวจติดตาม liver function tests
 - 1) theophylline
 - 2) digoxin
 - 3) amiodarone
 - 4) ethambutal
 - 5) ibuprofen

6. ค่า ALP มีค่าสูงกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติ (upper limit of normal) ก็เท่าขึ้นไปเพียงอย่างเดียว จึงเรียกว่าเป็น cholestatic injury
 - 1) 1 เท่า
 - 2) 1.5 เท่า
 - 3) 2 เท่า
 - 4) 2.5 เท่า
 - 5) 3 เท่า
7. ยาที่ผู้ป่วยใช้ในชวงกี่วันก่อนเกิดอาการจึงจัดว่าเป็นยาที่สงสัยว่าจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อดับมากที่สุด
 - 1) น้อยกว่า 5 วัน
 - 2) 90 วัน
 - 3) 100 วัน
 - 4) 150 วัน
 - 5) 180 วัน
8. ข้อใดไม่ใช่อาการแสดงของการบาดเจ็บที่ตับเฉียบพลันที่เกิดจากยา
 - 1) ปวดท้องบนขวา
 - 2) ตัวเหลือง ตาเหลือง
 - 3) คลื่นไส้ อาเจียน
 - 4) เบื่ออาหาร
 - 5) ปัสสาวะลดลง
9. แบบประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดใดเหมาะสมสำหรับการบาดเจ็บที่ตับแบบเฉียบพลันจากยา
 - 1) Naranjo
 - 2) WHO
 - 3) Kramer
 - 4) RUCAM
 - 5) Karch & Lasangna
10. ค่าใดไม่ใช่ค่าที่ใช้ตรวจการทำงานของตับ
 - 1) BUN
 - 2) GGT
 - 3) INR
 - 4) Albumin
 - 5) Total bilirubin