

DRUG-INDUCED โรคตับจากยา LIVER DISEASE



ปารีย์ ศรีอุทธา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สารบัญ

คำนิยาม	III
คำนำ	IV
กิตติกรรมประกาศ	VI
สารบัญ	XI
สารบัญภาพ	XII
สารบัญตาราง	

โรคตับจากยา

• บทนำ	3
• ระบาดวิทยา	4
• คำจำกัดความ	5
• การแบ่งประเภทโรคตับจากยา	6
• ปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคตับจากยา	12
• อาการแสดงทางคลินิกของโรคตับจากยา	16
• วิธีการที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัย กับอาการไม่พึงประสงค์	17
• ยาที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคตับ	18
• แหล่งข้อมูลที่สำคัญสำหรับใช้ในการสืบค้นเกี่ยวกับ โรคตับจากยา	21
• สรุป	22
• เอกสารอ้างอิง	23

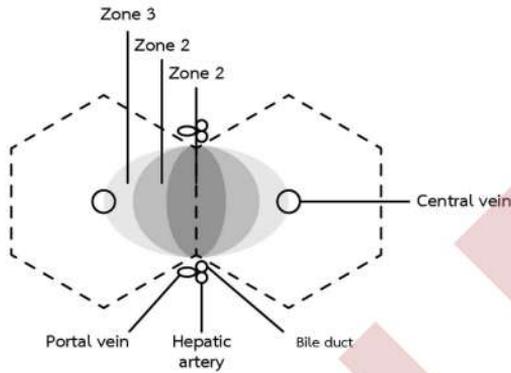
โรคตับจากยา

chapter



- บทนำ
- ระบาดวิทยา
- คำจำกัดความ
- การแบ่งประเภทโรคตับจากยา
- ปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคตับจากยา
- อาการแสดงทางคลินิกของโรคตับจากยา
- วิธีการที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์
- ยาที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคตับ
- แหล่งข้อมูลที่สำคัญสำหรับใช้ในการสืบค้นเกี่ยวกับโรคตับจากยา
- สรุป
- เอกสารอ้างอิง





รูปที่ 1.1 Liver acinus

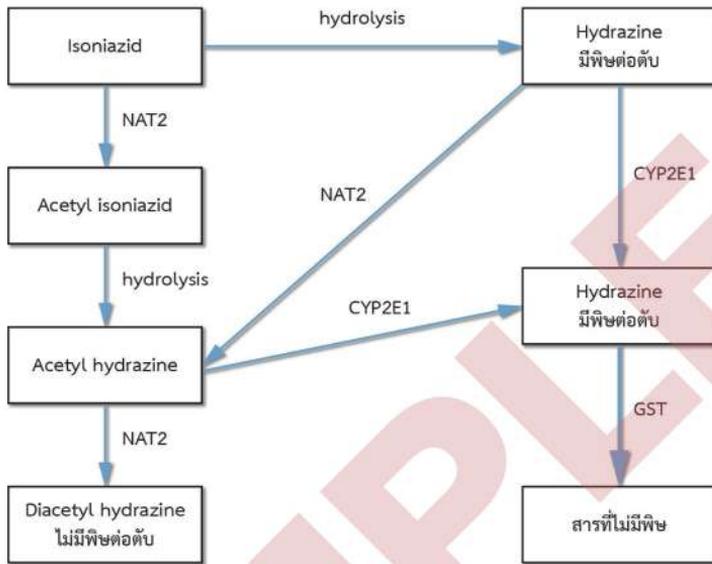
การตายของเนื้อเยื่อบริเวณ zone 1 เป็นชนิดที่พบบ่อย มักพบว่าสัมพันธ์กับขนาดยาและเกิดโดยกลไกชนิด intrinsic อย่างไรก็ตามอาจเกิดจากกลไกชนิด idiosyncratic ได้เช่นกัน โดยพบบ่อยว่าเกิดจากเมแทบอลิต์ที่มีพิษ ส่วนใหญ่แล้วการตายของเซลล์ตับแบบเฉียบพลันมักหายโดยไม่เกิดพังผืดตามมา แต่ถ้ามีการตายของเซลล์อย่างมากจะทำให้เนื้อเยื่อภายในตับมีการเปลี่ยนแปลงจนอาจทำให้เกิดตับวายเฉียบพลันได้

อาการแสดงทางคลินิกขึ้นกับการตายของเซลล์ตับหรือเนื้อเยื่อตับว่าเกิดขึ้นมากหรือน้อยเพียงใด ถ้าถูกทำลายเล็กน้อย โดยทั่วไปไม่มีการแสดง แต่ตรวจพบค่าเอนไซม์ aminotransferase เพิ่มขึ้น เมื่อหายเป็นปกติอาจมีตับแข็งและตามด้วยอาการเรื้อรังเพียงเล็กน้อย แต่ในรายที่รุนแรงจะพบอาการแสดงทางคลินิก เช่น ล้า อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ดีซ่าน ร่วมกับค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ ค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีการพยากรณ์โรคไม่ดีนัก การตายของเซลล์ตับบางครั้งอาจมีลักษณะการกระจายไปทั่วกลีบของตับคล้ายโรคไวรัสตับอักเสบได้ เช่น จากยา phenytoin, methyl dopa, isoniazid, diclofenac และมักเกิดจากกลไกชนิด idiosyncratic³⁴

ประมาณร้อยละ 5-10 ของโรคตับจากยาชนิดเฉียบพลันพบว่าสามารถลุกลามกลายเป็นชนิดเรื้อรัง (chronic hepatocellular injury) ได้ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาจะคล้ายคลึงกับโรคตับเรื้อรังชนิดอื่น ๆ เช่น ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis), ตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัส (chronic viral hepatitis) หรือโรคตับจากแอลกอฮอล์ (alcoholic liver disease) ยาที่มีรายงานการเกิดโรคตับเรื้อรัง เช่น amoxicillin-clavulanate, atorvastatin, methotrexate, การได้รับวิตามินเอในขนาดสูง, การใช้สารเสพติดประเภทเฮโรอีน เป็นต้น และยาที่สามารถทำให้โรคลุกลามจนเป็นตับแข็ง ได้แก่ methotrexate, isoniazid, amiodarone, enalapril และ valproate เป็นต้น

ตารางที่ 1.2 รายชื่อยาที่ทำให้เกิดโรคตับและรูปแบบในการเกิดโรคตับ^{1, 21, 57}

กลุ่มยา/ยา	ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการ (latency)*	ลักษณะรูปแบบทั่วไปที่พบ
Antimicrobials		
amoxicillin-clavulanate	สั้นถึงปานกลาง	ชนิดที่มีการคั่งของน้ำดี แต่อาจเป็นชนิดเซลล์ตับถูกทำลายได้ มักพบ อาการหลังจากหยุดยาไปแล้ว
trimethoprim/sulfamethoxazole	สั้นถึงปานกลาง	ชนิดที่มีการคั่งของน้ำดี แต่อาจเป็นชนิดเซลล์ตับถูกทำลายได้ มักพบลักษณะการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันร่างกายร่วมด้วย เช่น มีไข้ ผื่นเม็ดเลือดขาว eosinophil สูง
fluoroquinolones	สั้น	รูปแบบไม่แน่นอน เป็นได้ทั้งชนิดที่มีการคั่งของน้ำดี ชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย หรือชนิดผสม
macrolides	สั้น (แบบเฉียบพลัน) ปานกลางถึงยาว (แบบเรื้อรัง)	ชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย ชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย ลักษณะคล้ายกับตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง
minocycline	ปานกลางถึงยาว	ชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย ลักษณะคล้ายกับตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง
ketoconazole	ปานกลางถึงยาว	ตับอักเสบ เป็นชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย
isoniazid	ปานกลางถึงยาว	ชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย ลักษณะคล้ายกับตับอักเสบเฉียบพลันจากไวรัส
pyrazinamide	ปานกลาง	ชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย ลักษณะคล้ายกับตับอักเสบเฉียบพลันจากไวรัส
rifampin	สั้น	เป็นได้ทั้งชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย ชนิดที่มีการคั่งน้ำดีและชนิดผสม
Antiepileptics/CNS drugs		
phenytoin	สั้นถึงปานกลาง	เป็นได้ทั้งชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย ชนิดที่มีการคั่งน้ำดีและชนิดผสม และมักพบลักษณะการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันร่างกายร่วมด้วย (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)



รูปที่ 2.1 วิถีเมแทบอลิซึมของ isoniazid (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17, 18)

o Glutathione S-transferase (GST)

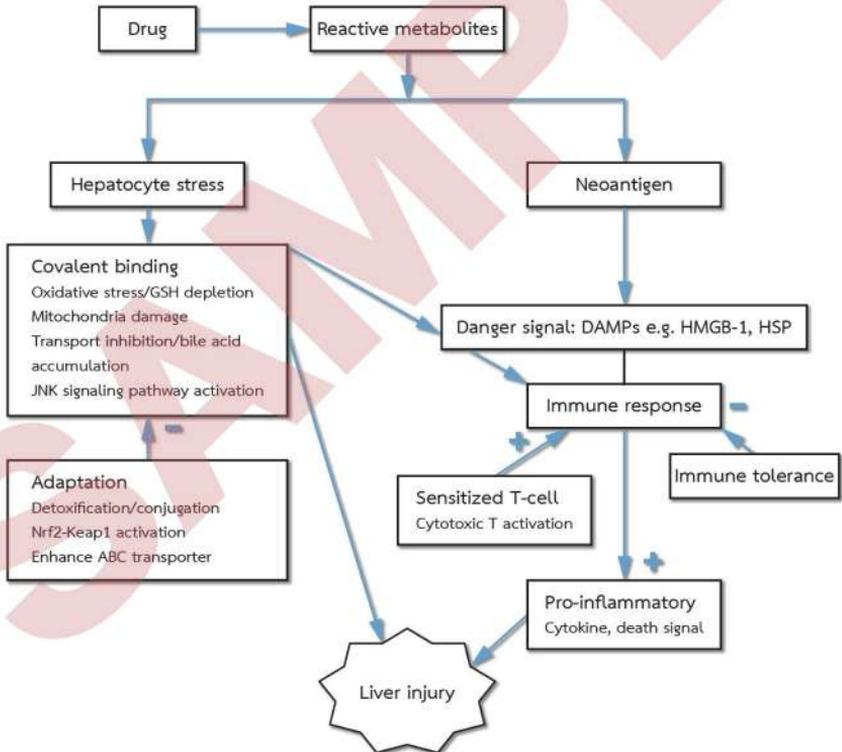
เป็นเอนไซม์ใน phase 2 ที่มีบทบาทป้องกันการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันต่อเซลล์ GST อยู่ในไซโทซอล ชนิดที่มี polymorphism ได้แก่ GSTM1 และ GSTT1 ซึ่งสัมพันธ์กับโรคตับจากยา ในกลุ่มคนที่ไม่มียีนของการแสดงออก (GSTM1 null genotype และ GSTT1 null genotype) มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับจากยาสูงกว่าคนที่มีการแสดงออกของยีนอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ดี พบว่าความสัมพันธ์ดังกล่าวพบเฉพาะยาบางกลุ่มเท่านั้น เช่น antibacterials และ nonsteroidal anti-inflammatory drugs^{1,2} จากการศึกษาวิเคราะห์แบบ meta-analysis พบว่ากลุ่มคนเอเชียตะวันออกที่ได้รับยาสูตร isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-ethambutol (HRZE) หรือ isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-ethambutol-streptomycin (HRZES) ที่เป็น GSTM1 null genotype มีความเสี่ยงของการเกิดโรคตับจากยาด้านวัณโรคเพิ่มขึ้น แต่ในคนที่มีลักษณะพันธุกรรมเป็นแบบ GSTT1 null genotype ไม่มีความไวต่อการเกิดโรคตับจากยาด้านวัณโรค ยกเว้นในคนที่ได้ยาสูตร HRZ¹⁹

การสร้างนีโอแอนติเจน (neoantigen)²¹

ในการกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันขึ้นใหม่นั้น โมเลกุลของ HLA จะจับและนำเสนอแอนติเจนเพื่อกระตุ้น T cell ซึ่ง T cell จะจำเพาะกับแอนติเจนเป้าหมายที่แสดงอยู่บนเซลล์ตับ (hepatocyte) หรือเซลล์ท่อน้ำดี (cholangiocyte) แอนติเจนเป้าหมายนี้เรียกว่า นีโอแอนติเจน มีผู้เสนอรูปแบบที่เกี่ยวข้องกับ นีโอแอนติเจนโดยโมเลกุลของ HLA 3 รูปแบบ ได้แก่

o Hapten model^{3, 21}

เป็นแบบจำลองที่เสนอมานาน โดย reactive metabolites ที่ได้จากเมแทบอลิซึมของเซลล์ตับ เข้าจับกับโปรตีนของตับด้วยพันธะโควาเลนต์ที่กระตุ้นกระบวนการสร้าง hapten (haptenization) ได้ hapten-protein adducts จากนั้นเข้าสู่กระบวนการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของเปปไทด์ เมื่อเปปไทด์นีโอแอนติเจนนั้นถูกนำเสนอโดย HLA ทำให้ T cell จัดจำว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม จากนั้นจะเกิดการสร้างภูมิคุ้มกันจำเพาะขึ้น



รูปที่ 2.2 แผนภาพแสดงกลไกของโรคตับจากยาชนิด idiosyncratic (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3, 5, 19)

ตารางที่ 3.1 รูปแบบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับตามลักษณะของชนิดรอยโรค^{1,10}

เอนไซม์	ตัวย่อ	ชนิดเซลล์ตับ ถูกทำลาย	ชนิดการคั่ง ของน้ำดี	ชนิดผสม	ชนิดเรื้อรัง
alkaline phosphatase	AP ,ALP	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑
5-nucleotidase	5-NC	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑
γ-glutamyl transferase	GGT	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
aspartate aminotransferase	AST	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑
alanine aminotransferase	ALT	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑

หมายเหตุ ↑ = น้อยกว่าร้อยละ 100 ของค่าปกติ; ↑↑ = มากกว่าร้อยละ 100 ของค่าปกติ; ↑↑↑ = มากกว่าร้อยละ 300 ของค่าปกติ

ค่าตรวจที่บ่งบอกถึงหน้าที่ในการสังเคราะห์สารของเซลล์ตับ

ได้แก่ bilirubin ในซีรัม อัลบูมิน และค่าการแข็งตัวของเลือด

o Bilirubin

ในซีรัมเกิดจากการสลายตัวของฮีม (heme) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุขัย และถูกทำลายโดยระบบ reticuloendothelial เรียก บิลิรูบินในรูปแบบนี้ว่า unconjugated bilirubin (indirect bilirubin) ซึ่งไม่ละลายน้ำ unconjugated bilirubin จับกับอัลบูมินในกระแสเลือด เมื่อมาถึงบริเวณผิวหน้า sinusoid ของเซลล์ตับ บิลิรูบินที่อยู่ในรูบอิสระจะ conjugate กับ glucuronide ได้เป็น bilirubin diglucuronide เรียก บิลิรูบินในรูปแบบนี้ว่า conjugated bilirubin (direct bilirubin) ซึ่งละลายน้ำได้ ถูกขับเข้าไปในน้ำดีแล้วเข้าสู่ลำไส้ จากนั้นแบคทีเรียในลำไส้จะเปลี่ยนให้เป็น urobilinogen ส่วนใหญ่ของ urobilinogen จะถูกทำลายและขับออกทางอุจจาระ มีส่วนน้อยที่ถูกดูดซึมกลับเข้ากระแสเลือดแล้วไปที่ตับ urobilinogen ส่วนที่อยู่ในกระแสเลือดจะถูกขับออกทางไต ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี จะมี urobilinogen ขับออกทางอุจจาระน้อย แต่จะขับออกทางไตอย่างมากแทน จึงทำให้อุจจาระมีสีจางและปัสสาวะมีสีเข้มเหมือนขมิ้น

ส่วนใหญ่แล้วทางห้องปฏิบัติการมักรายงานค่า total bilirubin หรือระดับบิลิรูบินทั้งหมด ซึ่งเป็นผลรวมของ unconjugated และ conjugated bilirubin โดยทั่วไปมีค่าน้อยกว่า 1.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อย่างไรก็ตามการรายงานผลโดยใช้ทั้งสองค่ามีประโยชน์ในการแยกสาเหตุของโรคตับ โดยเฉพาะเมื่อตรวจวัดค่า AST, ALT, ALP แล้วมีค่าปกติ ถ้าค่า total bilirubin เพิ่มขึ้นโดยที่มี unconjugated bilirubin สูงขึ้น สาเหตุมักไม่ได้เกิดจากตับแต่เกิดจากการสลายของเม็ดเลือดแดง

จากความเชื่อส่วนใหญ่ว่า กินยานานๆ มีผลต่อตับ
เป็นความจริงหรือไม่ หนังสือเล่มนี้ ได้ให้มุมมองรอบด้าน
ในส่วนของโรคตับจากยา ซึ่งเหมาะกับนักศึกษาเภสัชศาสตร์
นักศึกษาทางวิทยาศาสตร์สุขภาพ เภสัชกร และบุคลากร
ทางการแพทย์ หรือผู้ที่มีความรู้พื้นฐานด้านนี้ สามารถ
นำไปใช้ประโยชน์ได้จริง



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN: 978-616-398-373-2



9 786163 983732