โรคตับจากยา
(Drug Induced Liver Injury)

ภก. สัจจา ศุภรพันธ์
หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก
ฝ่ายเภสัชกรรม

หัวข้อการบรรยาย

- โรคตับที่เกิดจากยา
- ยาและสมุนไพรไทยที่ทำให้เกิดโรคตับ
- การจัดการโรคตับจากยาโดยสหสาขาวิชาชีพ

"Drugs cause serious injuries to the livers of patients, with loss of hepatic function leading to illness, disability, hospitalization, and even life threatening liver failure and death or need for liver transplantation"

ความสำคัญของภาวะตับอักเสบจากยา

- ยากว่า 1,000 ชนิดทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้
- เป็นสาเหตุสำคัญอันดับแรกที่ยาใหม่ถูกถอนออกจากตลาด
- ข้อมูลของ US พบภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) 2,000 รายต่อปี กว่าร้อยละ 50 เกิดจากยา
  - Paracetamol ร้อยละ 39
  - ยาอื่นๆ ประมาณ ร้อยะ 13

อาการและอาการแสดงของโรคตับจากยา

- ตับอักเสบ (hepatitis)
  - มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase (AST,ALT) แต่ไม่มีอาการ
  - ปวดท้อง รู้สึกอ่อนเพลีย
  - มีภาวะดีซ่าน
  - เกิดภาวะตับวายเฉียบพลัน
- ภาวะคั่งของน้ำดี (cholestasis)
  - **มีไข้ ปวดท้องเฉียบพลัน**
  - **ดีซ่าน คันตามผิวหนัง**

Abbound G, Kaplowitz N. Drug safety 2007; 30(4):277-94

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- Alkaline phosphatase (AP)
  - 117 U/L
- Aspartate aminotransferase (AST,SGOT)
  - UNL = 37 units/L
- Alanine aminotransferase (ALT,SGPT)
  - UNL = 40 units/L
- Bilirubin (total/conjugated)
  - 1.2 mg/dL
- 5’nucleotidase
- Gamma-glutamyl tranferase (GGT)

ชนิดของโรคตับจากยา

- ตับอักเสบ

$$ALT \geq 3 \times ULN \text{ and } \frac{(ALT/ULN)}{(AP/ULN)} \geq 5$$

- ภาวะคั่งของน้ำดี

$$AP \geq 2 \times ULN \text{ and } \frac{(ALT/ULN)}{(AP/ULN)} \leq 2$$

- แบบผสม

$$ALT \geq 3 \times ULN \text{ and } AP \geq 2 \times ULN$$

$$\text{with } \frac{(ALT/ULN)}{(AP/ULN)} > 2 \text{ to } < 5$$

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคตับจากยา

<u>ปัจจัยทางพันธุกรรม</u>

- polymorphisms of CYP 450
- BSEP (Bile Salt Export Pump) / MDR3 (transport protein)--- Cholestasis
- HLA class2 --- Cholestasis/Mixed pattern

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคตับจากยา

ปัจจัยเฉพาะตัวผู้ป่วย

—อายุ พบในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก

—เพศ ผู้หญิงมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคตับมากกว่า

—ปฏิกิริยาระหว่างยา การได้รับยาหลายชนิดเพิ่มความเสี่ยงจากระดับยา และการขจัดยาที่เปลี่ยนแปลงไป

—ประวัติอาการไม่พึงประสงค์จากยา

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคตับจากยา

<u>ปัจจัยเฉพาะตัวผู้ป่วย</u>

- แอลกอฮอล์ ผู้ป่วยที่ดื่มสุราจะมีการลดลงของ glutathione และ การทำงานของ CYP2E1 เพิ่มขึ้น
- ภาวะโภชนาการ ผู้ป่วยที่อ้วน หรือ อยู่ในภาวะอดอาหาร
- โรคประจำตัว เช่น โรคตับ ผู้ป่วยเบาหวาน ไตวายเรื้อรัง เอดส์ และผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะ

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษจาก Paracetamol

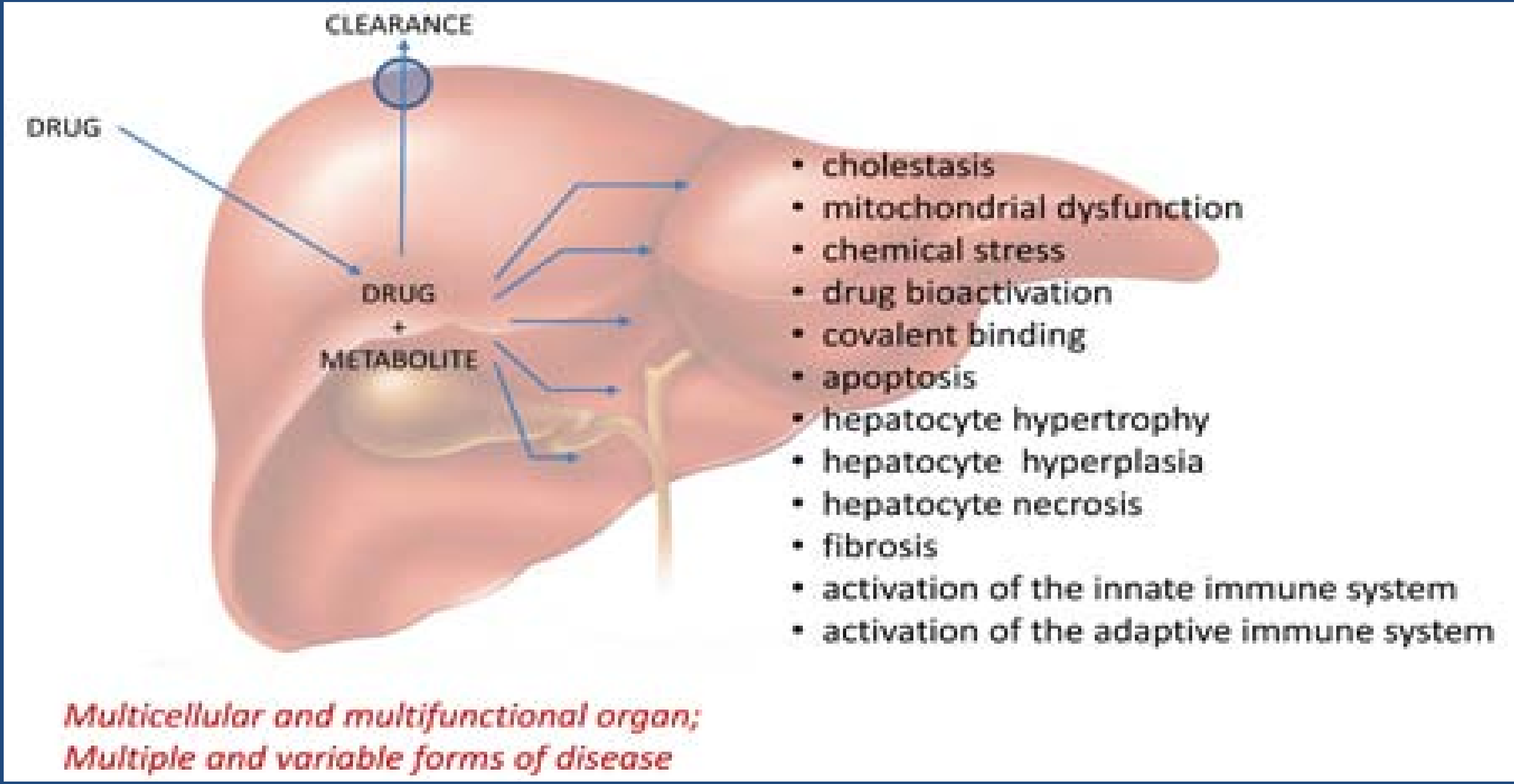
- ผู้ใหญ่
- ขนาดยา ขนาดต่ำสุดที่ทำให้เกิดพิษ 7.5 กรัม (100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม), > 150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในเด็ก
- การบริโภคแอลกอฮอล์มากเกิน จะเกิดพิษของ paracetamol ได้ง่ายและมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี
- ภาวะอดอาหาร จะเกิดพิษต่อยาแม้ได้รับยาในขนาดน้อย
- การใช้ยาอื่นร่วมด้วย เช่น INH, phenytoin (dilantin®), zidovudine (AZT)

กลไกในการเกิดโรคตับจากยา

- จากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกาย
  - Hypersensitivity reaction
    - ตัวยาสามารถกระตุ้นผ่าน T-cell, B-cell ได้
    - การให้ยาซ้ำ ปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นเร็วภายใน 1-2 dose แรก
  - Reactive metabolic reaction
    - จะใช้เวลาเกิดอาการประมาณ 1 – 12 สัปดาห์ (ปกติ 2-4 เดือน) ภายหลังจากเริ่มยามื้อแรก
    - นอกจากภาวะตับอักเสบแล้วผู้ป่วยอาจมีอาการอื่นร่วมด้วยเช่น ไข้ ปวดศีรษะ แผลในปาก รวมถึงผื่นแพ้ยา เช่น EM หรือ SJS
    - ตรวจพบเม็ดเลือดขาว ชนิด Eosinophil และ atypical lymphocyte

กลไกในการเกิดโรคตับจากยา

- จากความเป็นพิษของยาชนิดนั้นๆ
  - ขนาดยายิ่งสูง ยิ่งทำให้เกิดพิษ เช่น Paracetamol , Ethanol , Amiodarone (Cordarone®), Methotrexate, Cyclosporine (Neoral®)


CLEARANCE
DRUG
DRUG
+
METABOLITE
• cholestasis
• mitochondrial dysfunction
• chemical stress
• drug bioactivation
• covalent binding
• apoptosis
• hepatocyte hypertrophy
• hepatocyte hyperplasia
• hepatocyte necrosis
• fibrosis
• activation of the innate immune system
• activation of the adaptive immune system
Multicellular and multifunctional organ;
Multiple and variable forms of disease

พยาธิสภาพของโรคตับจากยา

- Hepatic adaptation
- Dose-dependent hepatotoxicity
- Acute steatosis (mitochondrial injury)
- Acute hepatitis
- Chronic hepatitis (duration > 3 mo.)
- Granulomatus hepatitis
- Cholestasis hepatitis
- Vascular disorder
- tumor

ตัวอย่างของยาที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ

- Immune-mediated
  - Allopurinol (Zyloric®); Diclofenac (Voltaren®); halothane; Methyldopa (Aldomet®); Nevirapine (Viramune®); Phenytoin (Dilantin®) ;Propylthiouracilacid (PTU).

- Non-immune-mediated
  - Acarbose (Glucobay®); Amiodarone (Cordarone®); Bosentan (Tracleer®); Diclofenac (Voltaren®); Disulfiram; Flutamide (Flutan®); HAART therapy; -statins; Isoniazid; Ketoconazole; Leflunomide (Arava®); Methotrexate; Nevirapine (Viramune®); Nicotinic acid (Nisapan®); Paracetamol Pyrazinamide; Rifampicin; Valproate sodium (Depakin®).

Abbound G, Kaplowitz N. Drug safety 2007; 30(4):277-94

ตัวอย่างของยาที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ

Cholestasis/mixed

- Immune-mediated
  – ACE inhibitors (-pril); Amitriptyline (Tryptanol®); Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin®); Carbamazepine (Tegretol®); Chlorpromazine (Largactil®); Cotrimoxazole (Bactrim®) ;Erythromycins; Phenobarbital; Sulfonamides; Sulindac; Tricyclic antidepressants (TCA)
- Non-immune-mediated
  – Anabolic steroids; Azathioprine (Imuran®); Cyclosporine (Neoral®); Estrogens; Oral contraceptives

Abbound G, Kaplowitz N. Drug safety 2007; 30(4):277-94

กลุ่มยาที่พบบ่อยและควรเฝ้าระวัง

- กลุ่มยากันชัก (Anti-convulsant drugs)
  - Phenobarbital, Carbamazepine (Tegretol®), Valproate sodium (Depakin®), Phenytoin (Dilantin®)
- ยารักษาวัณโรค (Anti-TB drugs)
  - Isoniazid (INH), Rifampicin, Pyrazinamide
- ยาต้านจุลชีพ (Anti-microbial drugs)
  - Amoxicillin/clavulanic (Augmentin®), Sulfonamide
- ยาบรรเทาอาการปวด (Analgesic drugs)
  - Diclofenac (Voltaren®), Methotrexate, Allopurinol (Zyloric®)

Troglitazone

ข้อมูลจากการเฝ้าระวังภายหลังจากยา troglitazone ออกวางจำหน่าย พบ

- ผู้ป่วยร้อยละ 2 มี ALT > 3 เท่าของค่าปกติ
- อัตราส่วนที่พบภาวะดีซ่านคือ 1:1,250
- พบผู้ป่วยภาวะตับวาย 1:40,000 – 50,000 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือทำการเปลี่ยนตับ
- กลไกการเกิดพิษเชื่อว่าเกิดจากสาร quinone ซึ่งได้จาก metabolism ของยา โดยเกิดจากความแตกต่างทางพันธุกรรมของเอ็นไซม์ Cytochrome P450 ชนิด 2C9 3A4 และ 2C19

ขี้เหล็ก

- **ขี้เหล็ก** ชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Cassia siamea* Lamk
- ชื่อในท้องถิ่นต่างๆ เช่น ขี้เหล็กบ้าน(ลำปาง), ขี้เหล็กใหญ่(ภาคกลาง), ขี้เหล็กหลวง(ภาคเหนือ), ขี้เหล็กจิหรี่(ภาคใต้), ยะหา(ปัตตานี)
- สารสำคัญ Barakol มีฤทธิ์เป็น anxiolytic

งานวิจัยของขี้เหล็ก (*Cassia siamea* Lamk.)

พ.ศ. 2492 สารสกัดของต้น *C. siamea* พบว่า ในสัตว์ทดลอง ทำให้ซึมเคลื่อนไหวช้า ชอบซุกตัว ทำให้ระงับอาการตื่นเต้น

พ.ศ. 2513 Hassanali-Walji ได้สกัดสารที่เป็นอนุพันธ์ของ dioxaphenalene จากต้น *C. siamea* ให้ชื่อว่า barakol

พ.ศ. 2521 ได้สารสำคัญจากใบอ่อนต้น ขี้เหล็กบ้าน ของไทย พบว่ามี barakol 0.1%

พ.ศ. 2531 พบว่า barakol (จาก *C. siamea*) มีแนวโน้มที่จะใช้เป็น sedative drug ได้มีการทดสอบพิษ พบว่า มีพิษน้อย เป็นสารที่ปลอดภัยต่อการใช้เป็นยา

งานวิจัยของขี้เหล็กหรือ *Cassia siamea* Lamk.

พ.ศ. 2538 พบว่า barakol มีฤทธิ์ anxiolytic เหมือน diazepam แต่กลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน

มีการทดสอบฤทธิ์ในคน ศึกษาคนไข้จำนวน 22 คน พบว่า ได้ผลดี ช่วยให้นอนหลับ 13 คน (59%)

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยและการทดสอบพิษ องค์การเภสัชกรรมได้พัฒนาให้เป็นยาจากสมุนไพร เพื่อใช้ในคนที่มีความวิตกกังวลและนอนไม่หลับ

ภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจาก Barakol

- รายงานตับอักเสบในผู้ป่วยไทย 12 ราย
- ผู้ป่วย 8 ราย เข้ารับการรักษาใน รพ ด้วยภาวะเบื่ออาหารและดีซ่าน ภายหลังจากรับประทานยาขี้เหล็ก 2-4 เม็ดไปประมาณ 4-60 วัน
- ผู้ป่วย 3 รายมีการเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ตับแต่ไม่มีอาการใด
- ผู้ป่วยรายสุดท้ายมาด้วย มีไข้ และคลื่นไส้อาเจียน
- ค่า total bilirubin เท่ากับ 5.7 mg/dl และตรวจพบค่าการทำงานของตับเพิ่มสูงขึ้นแสดงถึงภาวะตับอักเสบ (AST = 111 - 1,473 U/L;mean = 692)
- ผู้ป่วย 2 รายมีการเพิ่มขึ้นของ AST/ALT ภายใน 1 สัปดาห์หลังจากทานยาซ้ำ
- อาการและการทำงานของตับจะเป็นปกติภายใน 2 – 20 วันหลังจากหยุด barakol

Hongsirinirachorn M, ed al. J Med Assoc Thai. 2003 Jun;86 Suppl 2:S484-9

บอระเพ็ด

(Tinospora crispa Miers ex Hook.f. & Thoms)

- **ชื่อท้องถิ่น** ตัวเจตมูลยาน เถาหัวด้วน (สระบุรี) หางหนู (สระบุรี ,อุบลราชธานี) จุ่งจิง เครือเขาฮอ (ภาคเหนือ) เจตมูลหนาม (หนองคาย)
- **สรรพคุณ** ช่วยเจริญอาหาร ลดไข้ ป้องกันเบาหวาน
- **มีรายงานในผู้ป่วยที่ใช้เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดว่าทำให้เกิดตับอักเสบได้**

บอระเพ็ด

Price per Unit (piece): ฿90.00

Ask a question about this product

แคปซูลบอระเพ็ด

ส่วนประกอบ : ในยาทั้งหมด 400 มก.ประกอบด้วยผงบอระเพ็ด 240 มก. และตัวยาอื่นๆ 160 ม
วิธีใช้ : รับประทานครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร
ขนาดบรรจุ : 70 แคปซูล

บอระเพ็ด เป็นยาสมุนไพร สรรพคุณ แก้ไข้ แก้ร้อนใน กระหายน้ำ บำรุงกำลัง บำรุงไฟธาตุ อาหาร รักษาโรคฝีดาษ โรคไข้เหนือ โรคไข้พิษทุกชนิด ใบ รักษาพยาธิในท้อง รักษาฟัน พอกฝี แก้ฟกช้ำ ปวดแสบปวดร้อน ผล เป็นยารักษาโรคไข้พิษอย่างแรงและเสมหะเป็นพิษ เดินปัสสาวะ โรคโลหิตพิการ

ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง : ห้ามใช้ในผู้ที่มีภาวะเอนไซม์ตับบกพร่อง (โดยต้องได้รับการตรวจเ วินิจฉัยจากแพทย์ก่อน) ผู้ป่วยโรคตับหรือโรคไต หลีกเลี่ยงการใช้ในสตรีมีครรภ์หรือสตรีที่ ที่มีประวัติโรคตับหรือโรคไต

อาการไม่พึงประสงค์ : ไม่ควรใช้ในขนาดสูงติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะอาจทำให้ตับอักเ บางราย หากมีอาการที่สงสัยว่าจะเป็นโรคตับอักเสบ อ่อนเพลีย ตัวเหลือง ตาเหลือง ให้ห และพบแพทย์

การเก็บรักษา : เก็บในที่แห้ง อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส

ยาแผนโบราณผลิตโดย : โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

บัญชียาจากสมุนไพร 2554

ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 4) พ.ศ.2554 *NEW*

(ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเมื่อวันที่ 28 มิถุนายน 2554)

http://ww

ยาสมุนไพรระบบไหลเวียนโลหิต (แก้ลม)

(๑) ยาหอมทิพโอสถ	ยาผง ยาเม็ด ยาผง (รพ.) ยาเม็ด (รพ.)
สูตรตำรับ	ในผงยา ๑๔๒ กรัม ประกอบด้วย ๑. ดอกพิกุล ดอกบุนนาค ดอกสารภี ดอกมะลิ เกสรบัวหลวง ดอกกระดังงา ดอกจำปา ดอกบัวจงกลนี หัวแห้วไทย กระจับ แก่นฝาง แก่นจันทน์แดง แก่นจันทน์ขาว แก่นจันทน์เทศ กฤษณา เปลือกชะลูด เปลือกอบเชย เปลือกสมุลแว้ง แก่นสนเทศ เหง้าว่านน้ำ เหง้ากระชาย หัวเปราะหอม ดอกคำไทย รากชะเอมเทศ แก่นสุรามฤต ลำต้นข่าต้น ลูกจันทน์ ดอกจันทน์ หนักสิ่งละ ๔ กรัม ๒. โกฐสอ โกฐเขมา โกฐหัวบัว โกฐเชียง โกฐจุฬาลัมพา โกฐกระดูก โกฐก้านพร้าว โกฐพุงปลา โกฐชฎามังสี หนักสิ่งละ ๒ กรัม ๓. เทียนดำ เทียนแดง เทียนขาว เทียนข้าวเปลือก เทียนตาตั๊กแตน เทียนเยาวพาณี เทียนสัตตบุษย์ เทียนเกล็ดหอย เทียนตากบ หนักสิ่งละ ๑ กรัม ๔. พิมเสน หนัก ๒ กรัม การบูร หนัก ๑ กรัม

รายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคตับจากยา

- ปี 2010 Thai FDA รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของตับและทางเดินน้ำดี 680 ราย คิดเป็นร้อยละ 2 ของอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด
- ข้อมูลของโรงพยาบาลศิริราช ปี 2008-2010 โดยศูนย์แพ้ยา
  - พบ hypersensitivity syndrome ร่วมกับมีค่าการทำงานของตับเพิ่มสูงขึ้น 17 ราย
  - พบภาวะตับอักเสบ 14 ราย

Multi-disciplinary team

Physician
- วินิจฉัย
- ให้การรักษา
- ติดตามผลการรักษา

Nurse
- บริหารยา
- เฝ้าระวังยาที่จะเป็นพิษต่อตับ
- ให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

Pharmacist
- ติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา
- ให้ข้อมูลเกี่ยวกับ ยา สมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

สามารถติดต่อเภสัชกรได้ที่

ศูนย์แพ้ยา 9555 หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา 7007

การจัดการและการดูแลผู้ป่วยโรคตับจากยา

- รับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล หากมีภาวะตับวาย
- รักษาแบบประคับประคอง
- รักษาโดยการล้างท้องและให้ยาต้านพิษในกรณีได้รับยาเกินขนาด
- หยุดยาที่สงสัยและสังเกตอาการภายหลังจากหยุดยา
- หลีกเลี่ยงการให้ยาซ้ำแก่ผู้ป่วย
- ติดตามระดับเอมไซม์ตับ กรณีได้รับยาที่เป็นพิษต่อตับสูง เช่น INH, -statin, amiodarone ควรทำการติดตามทุก 3-6 เดือน

การป้องกันและการเฝ้าระวังโรคตับที่เกิดจากยา

- เฝ้าระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มักทำให้เกิดพิษต่อตับ
  - มีการวัดระดับเอนไซม์ก่อนให้ยาที่มีความเสี่ยง
  - หากผิดปกติเล็กน้อยยังไม่จำเป็นต้องหยุดยา ยกเว้นระดับเอนไซม์สูงเกิน 2-3 เท่า
- ให้ความรู้ผู้ป่วย ควรได้รับคำแนะนำให้สังเกตอาการที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อตับ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง เนื่องจากยาบางตัวใช้เวลาเกิดพิษไม่กี่วัน เช่น INH
- กรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาเอง หรือใช้สมุนไพร หรือ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ควรได้ข้อมูลเกี่ยวกับพิษต่อตับจากยา

สรุป

- วิเคราะห์ประวัติการใช้ยา, สมุนไพร, ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่ผู้ป่วยใช้
- สังเกตอาการและอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ
- เฝ้าระวังยาที่มีรายงานที่เกิดตับอักเสบบ่อยๆ
- หากพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบตับและทางเดินน้ำดี ติดต่อ
  - ศูนย์พิษวิทยา 7007 (กรณี toxic)
  - ศูนย์แพ้ยา 9555 (กรณี แพ้ยา)