

การเหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับจากยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

ภญ. ผการัตน์ ตั้งเชื่อนขันธ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-003-06-2561

วันที่รับรอง: 5 มิถุนายน 2561

วันที่หมดอายุ: 4 มิถุนายน 2562

จำนวนหน่วยกิต: 2 หน่วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจการเหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับ
2. เพื่อให้มีความรู้เกี่ยวกับอาการทางคลินิก ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา และผลทางห้องปฏิบัติการ ที่เกิดขึ้นจากความเป็นพิษต่อตับ
3. เพื่อให้มีความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร บางชนิดที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับ

บทคัดย่อ

การใช้ยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หลายชนิดเป็นสาเหตุที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับ สาเหตุของการเกิดพิษต่อตับมาจากกลไกสองประการคือความเป็นพิษต่อตับโดยตรง (direct hepatotoxicity) และแบบ idiosyncratic (idiosyncratic hepatotoxicity) ความเป็นพิษต่อตับโดยตรงเป็นผลมาจากการได้รับยาที่มีความเป็นพิษ (intrinsic toxicity) และความรุนแรงขึ้นกับปริมาณยาที่ได้รับ (dose-dependent) เช่น acetaminophen สำหรับความเป็นพิษต่อตับแบบ idiosyncratic คือความเป็นพิษที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ ไม่ได้เกิดขึ้นโดยทั่วไป มีอาการแสดงออกที่หลากหลาย และความรุนแรงไม่ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ

สำหรับอาการทางคลินิก ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา และผลทางห้องปฏิบัติการ ที่เกิดขึ้นจากความเป็นพิษต่อตับ เช่น ภาวะตับอักเสบ (hepatitis) มักไม่มีอาการชัดเจน แต่มีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) จะมีอาการของโรคดีซ่าน มีอาการคัน มีการเพิ่มขึ้นอย่างมากของเอนไซม์แอลคาไลน์ฟอสฟาเทส (alkaline phosphatase, ALP) และการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของเอนไซม์อะลานีน อะมิโนทรานสเฟอเรส (alanine aminotransferases, ALT) หรือ แบบภาวะผสม (mixed) โดยเกิดร่วมกันทั้งภาวะตับอักเสบและภาวะน้ำดีคั่ง สำหรับเวลาในการฟื้นตัวจากความเป็นพิษต่อตับ จะมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของความเป็นพิษ การตรวจหาให้พบ และหยุดใช้ยา สมุนไพร หรือ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพิษต่อตับให้เร็วที่สุดคือขั้นตอนที่มีประสิทธิภาพ และสำคัญที่สุดซึ่งจะช่วยลดความรุนแรงในการเกิดพิษต่อตับ

คำสำคัญ: การบาดเจ็บของตับ ความเป็นพิษต่อตับ Drug-induced liver injury

บทนำ

สารเคมี และยา ที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับ หรือที่รู้จักโดยทั่วไปว่า drug-induced liver injury (DILI) เป็นสิ่งที่เกี่ยวข้องอย่างมากในเวชปฏิบัติ อุบัติการณ์ของ DILI ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เนื่องจากขาดข้อมูลการศึกษาวิจัยแบบไปข้างหน้าในกลุ่มตัวอย่างที่มากพอ (prospective study) สำหรับในประเทศตะวันตก DILI ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับยาปฏิชีวนะ ยากันชัก และยาจิตเวช ในแถบประเทศเอเชีย DILI มักเกี่ยวข้องกับสมุนไพร และอาหารเสริมเป็นส่วนใหญ่ (1) ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ความเป็นพิษต่อตับที่เกิดขึ้นเองโดยตรงจากความเป็นพิษของยาคิดเป็น 7-15% ของการเกิดภาวะความล้มเหลวของตับอย่างเฉียบพลันทั้งหมด และเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดในการถอนยาที่ได้รับอนุมัติออกจากตลาด (2)

ปัจจุบันมีการรายงานว่ามียา สมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และสารต่างๆ มากกว่า 1,000 ชนิดที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อตับทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ เนื่องจากขอบเขตที่กว้างของอาการแสดงทางคลินิก ความหลากหลายของสารที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ และการขาดการตรวจวินิจฉัยที่จำเพาะทำให้การวินิจฉัย DILI มีความซับซ้อน และค่อนข้างยากสำหรับการวินิจฉัย จึงดูเหมือนว่า DILI มีอุบัติการณ์เกิดต่ำในประชากรทั่วไป แต่ DILI อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีโรคตับแบบเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic acute liver disease) ดังนั้น ยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หลายชนิดอาจเป็นสาเหตุของ DILI และควรได้รับการพิจารณาหากสงสัยว่าเกิดความเป็นพิษต่อตับ (3)

ความไวของยา (DRUG SUSCEPTIBILITY)

ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาในระดับเริ่มจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของ cytochrome P450 ใน endoplasmic reticulum ตามด้วยการเกิดปฏิกิริยาคอนจูเกชันโดยเอนไซม์ N-acetyltransferase และ glutathione transferase ซึ่งเมแทบอลิต์ที่ได้คือ แอปเทนส์ (Haptens) ซึ่งจะไปจับกับโปรตีนเซลล์ตับ แอปเทนส์จะถูกนำเสนอไปยัง human leukocyte antigen (HLA) เนื่องจากโมเลกุลของ HLA มีความหลากหลายในกลุ่มประชากร และมีส่วนร่วมในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะเจาะจง ดังนั้น HLA บาง allele และ haplotype อาจเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันที่เป็นพิษต่อตับ นั่นคือความหลากหลายทางพันธุกรรมในกลุ่มประชากรทำให้ยา หรือสารเคมีบางชนิดมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดความแตกต่างกันของความไวในการเกิดพิษต่อตับ (4) ดังนั้น แต่ละคนจะเกิดปฏิกิริยาตอบสนองไม่เหมือนกันถึงแม้จะได้รับยาหรือสารตัวเดียวกัน โดยอาจจะแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มคือ (5)

1. กลุ่มtolerant คือกลุ่มที่ได้รับยาหรือสารต่างๆแล้วไม่สามารถตรวจพบความเป็นพิษต่อตับ
2. กลุ่มadapter คือกลุ่มที่ได้รับยาหรือสารต่างๆแล้วเกิดความเป็นพิษต่อตับแบบชั่วคราว และการทำงานของตับเป็นปกติ ถึงแม้จะยังได้รับยาต่อเนื่อง
3. กลุ่มsusceptible คือกลุ่มที่ได้รับยาหรือสารต่างๆแล้วเกิดความเป็นพิษต่อตับอย่างชัดเจนทางคลินิก และการทำงานของตับกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดใช้ยา

การจำแนกลักษณะของความเป็นพิษต่อตับ

การจำแนกลักษณะของความเป็นพิษต่อตับอย่างง่าย และนำไปใช้ประโยชน์ได้ คือการแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ direct hepatotoxicity และ idiosyncratic hepatotoxicity (6,7)

1. Direct hepatotoxicity คือความเป็นพิษต่อตับที่เกิดขึ้นเอง เป็นพิษต่อทุกคนในระดับที่แตกต่างกัน และความรุนแรงขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ เช่น acetaminophen ขนาดของยาที่ทำให้เกิดพิษคือ 120-150 มก. / กก. และขนาดของยาที่สูงขึ้นจะทำให้เกิดพิษต่อตับมากขึ้นด้วย
2. Idiosyncratic hepatotoxicity คือความเป็นพิษต่อตับที่เกิดขึ้นโดยที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ ซึ่งส่งผลกระทบต่อกลุ่มsusceptible เท่านั้น ความรุนแรงไม่ได้ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ และมีความแตกต่างกันไปตามระยะแฝง อาการแสดง และการใช้ยา

สำหรับปัจจัยเสี่ยงของ DILI คืออายุ เพศ สถานะโภชนาการ การใช้ยาร่วมกัน การสูบบุหรี่ และพันธุกรรม สำหรับโรคตับอักเสบเรื้อรังเช่น โรคตับอักเสบซี ภาวะไขมันพอกตับ และโรคพิษสุราที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มความไวของยาหรือสารบางชนิด

ลักษณะอาการทางคลินิก และการวินิจฉัย (2)

สำหรับ DILI อาการแสดง อาการ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจเหมือนกับอาการทั่วไปทางคลินิกของโรคตับแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง และไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อตับจากยา ยกเว้น acetaminophen ดังนั้นการวินิจฉัยจึงอาศัยการพิจารณาจากทางคลินิก และความรู้เกี่ยวกับยาที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับ อย่างไรก็ตามมีเกณฑ์ทางชีวเคมีที่ใช้พิจารณาว่ามีการเกิด DILI ดังนี้

- serum alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่าปกติ 5 เท่า
- serum alkaline phosphatase (ALP) สูงกว่าปกติ 2 เท่า
- serum ALT สูงกว่าปกติ 3 เท่า ร่วมกับ serum bilirubin สูงกว่าปกติ 2 เท่า

นอกจากนั้นเพื่อประเมินความเป็นไปได้ของการเกิด DILI ควรคำนึงถึงประเด็นต่อไปนี้ร่วมด้วย (7):

•ระยะแฝง (latency) หมายถึงระยะเวลาดังแต่เริ่มได้รับยา สมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และสารเคมีต่างๆ จนกระทั่งเริ่มมีอาการเป็นพิษต่อตับ โดยดูได้จากทั้งทางคลินิก หรือการทดสอบการทำงานของตับที่ผิดปกติ ระยะนี้ควรอยู่ระหว่าง 5 ถึง 90 วันจึงจะถือว่ามีความสัมพันธ์อย่างมากกับภาวะตับเป็นพิษที่เกิดขึ้น ระยะแฝงอาจแบ่งเป็นระยะสั้น (3-30 วัน) ระยะปานกลาง (30-90 วัน) หรือระยะยาว (มากกว่า 90 วัน) อาจมีข้อยกเว้นโดยที่ระยะแฝงอาจจะมีระยะที่แตกต่างกันไปในกรณีทดสอบยาที่สงสัย (drug rechallenge) เช่น sulfonamides และ macrolides อาจจะมีระยะแฝง 24-72 ชั่วโมง isoniazid มีระยะแฝง 3-12 เดือน หรือ nitrofurantoin และ cyproterone มีระยะแฝงมากกว่าหนึ่งปี เป็นต้น

•ระยะฟื้นตัว (Time to recovery) หมายถึงระยะเวลาตั้งแต่หยุดใช้ยา หรือสารเคมีต่างๆ จนกระทั่งร่างกายฟื้นตัวเต็มที่จากอาการตับเป็นพิษ โดยค่าการทำงานของตับจะกลับมาเป็นปกติ อาการต่างๆจะค่อยๆดีขึ้นหลังจากหยุดใช้ยา 1-2 สัปดาห์ และร่างกายกลับสู่สภาพปกติภายใน 2-3 เดือน

ในการประเมินว่ายา หรือสาร นั้นเป็นสาเหตุของความเป็นพิษต่อตับหรือไม่ อาจประเมินโดยใช้ Russel Uclaf Causality Assessment (RUCAM) ซึ่งแบ่งรูปแบบของความเป็นพิษต่อตับได้ 3 กลุ่ม เป็นพิษที่เซลล์ตับ (hepatocellular pattern) เป็นพิษแบบมีการคั่งของน้ำดี (cholestatic pattern) หรือ เป็นพิษแบบผสม (mixed pattern) โดยมีการให้คะแนน ตั้งแต่ -9 ถึง +10 คะแนน คะแนนที่สูงกว่า แสดงว่ายา หรือสารนั้นๆมีโอกาสทำให้เกิด DILI สูงมากกว่าเช่นกัน นอกจากนั้น ระยะเวลาที่ได้รับยา ผลทดสอบการทำงานของตับ ปัจจัยเสี่ยง การใช้ยาร่วมกัน การวินิจฉัยที่แตกต่างกัน และข้อมูลหลังการทดสอบยาที่สงสัย (drug rechallenge) จะถูกใช้ในการประเมินด้วย (8,9)

ลักษณะทางคลินิก จุลพยาธิวิทยา และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (2,10)

ความผิดปกติทางชีวเคมี และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ร่วมกับอาการแสดงทางคลินิกช่วยในการกำหนดรูปแบบของความเป็นพิษต่อตับจากยาหรือสารต่างๆ โดยพิจารณาจากค่าความเสี่ยง (Risk, R) โดยค่า R หาได้จากสัดส่วนของ serum ALT ทหารด้วย serum ALP โดยที่ ถ้า $R > 5$ มีความพิษที่เซลล์ตับ $R < 2$ มีความเป็นพิษแบบมีการคั่งของน้ำดี หรือ $R = 2-5$ มีความเป็นพิษแบบผสมทั้งสองแบบข้างต้น โดยมีตัวอย่างดังนี้ (ตารางที่ 1)

1. โรคตับอักเสบ ($R > 5$)

- มีระดับ serum ALT สูงหรือสูงกว่าระดับปกติ 3 เท่า
- มีระดับ serum aspartate aminotransferase (AST), ALP และ gamma - glutamyl transpeptidase (GGT) สูงขึ้นเล็กน้อย
- มีอาการอ่อนเพลีย ความเมื่อยล้า อาเจียน
- ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา: มีเซลล์ตายและมีการอักเสบ และมีการอุดกั้นของน้ำดีปานกลาง
- ยาหรือสารที่ทำให้เกิดโรคตับอักเสบ เช่น acetaminophen, isoniazid, ชาเขียว เป็นต้น

2. ภาวะน้ำดีคั่ง ($R < 2$)

- มีระดับ serum ALP สูงหรือสูงกว่าระดับปกติ 2 เท่า
- มีระดับ serum GGT สูงมาก
- มีระดับ serum ALT และ AST สูงขึ้นเล็กน้อย
- มีอาการ โรคผิวหนัง คัน และปวดท้องด้านบนขวา
- ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา: มีการอุดกั้นของน้ำดี มีการอักเสบของ portal และมีการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วจนของ ductal และ ductular
- ยาหรือสารที่ทำให้เกิดภาวะคั่งของน้ำดี เช่น amoxicillin/clavulanic acid, diphenylhydantoin, steroids เป็นต้น

3. แบบผสม (R = 2 – 5)

- มีระดับ serum ALT และ serum ALP สูงกว่าระดับปกติเท่าๆกัน
- มีอาการเมื่อยล้า โรคผิวหนังและคัน
- ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา: มีเซลล์ตายและมีการอักเสบ และมีการอุดกั้นของน้ำดีอย่างชัดเจน
- ยาหรือสารที่ทำให้เกิดโรคเช่น sulfonamides, diclofenac เป็นต้น

ตารางที่ 1 ยาหรือสารเคมีที่เหินยวนำให้เกิดความเป็นพิษต่อดับ (25)

Drug or substance	Latency*	Liver injury
Amoxicillin/clavulanic acid	Short to moderate	Cholestasis
Isoniazid	Moderate to long	Acute hepatitis/acute liver failure
Pyrazinamide	Moderate	Hepatocellular
Rifampicin	Short to moderate	Cholestasis
Carbamazepine	Moderate	Mixed, immune-allergic pattern, hypersensitivity syndrome
Green tea	Short to moderate	Hepatocellular
Anabolic steroids	Moderate to long	Cholestasis

* Short: 3-30 days; moderate: 30-90 days; long > 90 days.

การแบ่งระดับความรุนแรงของการเกิดความเป็นพิษต่อดับจากยา หรือสารเคมี (2)

ความรุนแรงของความเป็นพิษต่อดับแบ่งเป็น 3 ระดับ คือ ระดับน้อย ระดับปานกลาง หรือระดับรุนแรง ซึ่งขึ้นอยู่กับระดับบิลิรูบินและระดับเอนไซม์ตับ สัญญาณของตับวาย ระยะในการฟื้นตัว การเรื้อรังของโรค หรือการตาย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การจำแนกความรุนแรงของการเกิดพิษต่อดับ (25)

Score	Severity	Definition
1	Mild	Elevated ALT and/or ALP but bilirubin < 2.5 mg/dL and INR < 1.5
2	Moderate	Elevated ALT and/or ALP and bilirubin > or = 2.5 mg/dL or INR > or = 1.5
3	Moderate-severe	Elevated ALT, ALP and bilirubin or INR, with hospitalization for DILI event
4	Severe	Elevated ALT and/or ALP and bilirubin > or = 2.5 mg/dL, with one of the following: - Liver failure (INR > or = 1.5, ascites or encephalopathy) - Other organ failure caused by DILI (kidney or lung)
5	Fatal	Liver transplant or death caused by DILI event

INR: international normalized ratio

ยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับ

ในปัจจุบันมีการใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอย่างแพร่หลายโดยมีความเชื่อมั่นว่าผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติหรือสมุนไพรมีความปลอดภัยสูง แต่มีรายงานกรณีของตับวายเฉียบพลันอย่างรุนแรงภายหลังการใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้เพื่อรักษาโรคต่างๆเช่นกัน โดยในสหรัฐอเมริกามีการรายงานอุบัติการณ์เกิดขึ้น 9% ในขณะที่ประเทศในเอเชียมีการรายงานถึง 19-63% ของ DILI ทั้งหมด สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกี่ยวข้องกับ DILI ที่มีรายงาน ได้แก่ ว่านหางจระเข้ ใบบัวบก ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร Herbalife® ชาเขียว และ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร OxyElite Pro® เป็นต้น (11)

ว่านหางจระเข้ (aloe) มีประมาณ 400 ชนิด แต่ชนิดที่นำมาใช้ในทาง phytomedicine คือ aloe vera ซึ่งมีการรายงานว่ามีฤทธิ์เกี่ยวกับ การต้านการอักเสบ การต้านมะเร็ง แก้อาการปวด ต่อต้านริ้วรอย และป้องกันตับ แต่ยังไม่มีการรับรองประสิทธิภาพทางคลินิกของว่านหางจระเข้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ ว่านหางจระเข้มีการนำมาใช้เพื่อรักษาบาดแผล ผิวหนังไหม้ การเจริญเติบโตของเซลล์ และการปรับภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามมีรายงานกรณีโรคตับอักเสบเป็นพิษจากว่านหางจระเข้ ตั้งแต่ ปี พ. ศ. 2548 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเยอรมนี ตุรกี สหรัฐอเมริกา สวิสเซอร์แลนด์ และเกาหลี (12-17)

ชาเขียวมีการบริโภคกันอย่างแพร่หลายในเอเชียโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศญี่ปุ่นและจีน เป็นเครื่องดื่มที่ได้รับความนิยมมาเป็นเวลานาน และถูกบริโภคโดยคนจำนวนมากในแต่ละวัน สารในชาเขียวส่วนใหญ่เป็นแคทีชิน (catechin), ธีอะนีน (theanine) และคาเฟอีน ส่วนประกอบของแคทีชิน ได้แก่ epicatechin, epigallocatechin (EGC), epicatechin gallate และ epigallocatechin gallate (EGCG) และประมาณครึ่งหนึ่งของแคทีชินทั้งหมดคือ EGCG แคทีชินเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ช่วยป้องกันความเสียหายทางพันธุกรรมที่เกิดจากอนุมูลอิสระและคาดว่าสามารถป้องกันมะเร็งชนิดต่างๆได้ นอกเหนือจากเครื่องดื่มแล้วชาเขียวสามารถบริโภคได้ในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และเป็นหนึ่งในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่นิยมใช้มากในท้องตลาดเพื่อใช้ลดน้ำหนัก แต่ก็มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อตับของสารสกัดจากชาเขียวในปริมาณที่มากเกินไป รวมถึง ความเป็นพิษเรื้อรัง และการเกิดมะเร็งตับ (17-20)

นอกจากนั้นในช่วงหลายปีที่ผ่านมามีการใช้แอลกอฮอล์ ยาเสพติด และยาที่ใช้เสริมสร้างกล้ามเนื้อ (anabolic androgenic steroids) เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มวัยรุ่น

การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไปทำให้เกิดโรคตับรวมทั้งไขมันพอกตับ ตับอักเสบ และโรคตับแข็ง แอลกอฮอล์ถูก metabolize ที่ตับ และผู้ที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์จะมีระดับของเอนไซม์ GGT และ AST สูงขึ้นมาก การดื่มแอลกอฮอล์ในแต่ละวันไม่ควรเกิน 14 กรัมสำหรับผู้หญิง และ 28 กรัมสำหรับผู้ชาย (21)

กัญชาเป็นยาเสพติดที่ใช้กันทั่วไป โดยการสูดดมหรือรับประทาน เช่นในอาหารหรือเครื่องดื่ม สารที่ในกัญชาที่มีการศึกษาอย่างแพร่หลายคือ tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) ซึ่งสารทั้ง 2 ตัวจะถูก metabolize ที่ตับ โดยผ่าน cytochrome P450 สำหรับ THC ถูก metabolize โดย CYP2C9 และ CYP3A4 ในส่วนของ CBD ถูก metabolize โดย CYP3A4 และ CYP2C19 ดังนั้นการใช้กัญชาและยาบางชนิดร่วมกันจึงทำให้เกิดอันตรกิริยาได้ เช่น ketoconazole ซึ่งเป็น CYP3A4 inhibitor สามารถเพิ่มระดับของ THC และ CBD ในเลือดได้ นอกจากนี้ cannabinoid receptor type 1 ยังมีฤทธิ์ใน

การทำให้ไขมันพอกตับ ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบซีเรื้อรังมักมีภาวะไขมันพอกตับอยู่แล้ว ดังนั้นการใช้กัญชาเป็นประจำอาจทำ ภาวะไขมันพอกตับลุกลามและกลายเป็นพังผืดได้ (22,23)

โคเคนเป็นยาเสพติดที่ใช้ผ่านทางช่องปาก ทางหลอดเลือดดำ หรือสูดดม ถือเป็นยาเสพติดที่ผิดกฎหมายที่อันตรายที่สุด เป็นสาเหตุของโรคตับอักเสบแบบเฉียบพลันและรุนแรง (cytolytic hepatitis) หลังจากใช้โคเคนเพียงไม่กี่ชั่วโมงระดับของเอนไซม์ ALT จะเพิ่มขึ้นอย่างมาก เนื่องมาจากการเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) และภาวะไตวายเฉียบพลัน (24)

การรักษา

การตรวจหาและหยุดใช้ยาที่เป็นพิษต่อตับในระยะเริ่มแรกสามารถป้องกันการทำลายตับได้ การรักษาภาวะตับวายที่เกิดจากการใช้ยา คล้ายกับที่เกิดจากเชื้อไวรัส และอาจจำเป็นต้องใช้การปลูกถ่ายตับ มียาสองชนิดที่มีหลักฐานทางวิชาการสำหรับการรักษาที่จำเพาะคือ N-acetylcysteine สำหรับความเป็นพิษของ acetaminophen และ carnitine สำหรับรักษาความเป็นพิษของ valproic acid

เอกสารอ้างอิง

1. Day P, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010;52(2):730–42.
2. 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.
3. Amin M, Harpavat S, Leung D. Drug- induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(5):625-33.
4. Ocete-Hita E, Salmerón-Fernández MJ, Urrutia-Maldonado E, et al. Analysis of immunogenetic factors in idiosyncratic drug-induced liver injury in the paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):742-7.
5. Pauls L, Senior J. Drug-Induced liver injury. Clinical investigator training course. 15 November 2012. [Online]. [Accessed on: May 26th, 2016]
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics*. 2001;108(4):1020-4.
7. Chalasani N, Hayashi P, Bonkovsky H, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66.
8. 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.

9. 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.
10. Teschke R, Wolff A, Frenzel C, et al. Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol.* 2014;6(1):17-32.
11. Leise M, Poterucha J, Talwalkar J. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):95-106.
12. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an aloe vera preparation: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 303-4.
13. Kanat O, Ozet A, Ataergin S. Aloe vera-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man. *Eur J Intern Med.* 2006; 17: 589.
14. Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL, Habib S. Oral aloe vera-induced hepatitis. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1740-3.
15. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Cribiez D, Reichen J, Zimmermann A, Oneta CM. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from herbalife products. *J Hepatol.* 2007; 47: 521-6.
16. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract.* 1999; 49: 823-8.
17. Yang HN, Kim DJ, Kim YM, Kim BH, Sohn KM, Choi MJ, et al. Aloe-induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):492-5.
18. Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med.* 2006;40:570-580.
19. Schmidt M, Schmitz HJ, Baumgart A, Guédon D, Netsch MI, Kreuter MH et al. Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol.* 2005;43: 307-314
20. Isomura T, Suzuki S, Origasa H, Hosono A, Suzuki M, Sawada T, et al. Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(11):1221-9.
21. Agarwal S, Fulgoni V, Lieberman H. Assessing alcohol intake & its dose dependent effects on liver enzymes by 24-h recall and questionnaire using NHANES 2001-2010 data. *Nutr J.* 2016;15(1):62.

22. Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, et al. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabitol by human hepatic microsomes. *Life Sci.* 2007;80:1415-1419.
23. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, et al. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 2011;89:165-170.
24. Tarantino G, Citro V, Finelli C. Recreational Drugs: a New Health Hazard for Patients with Concomitant Chronic Liver Diseases. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014;23(1):79-84.
25. Maria L. Cavalieri DD. Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(6):e397-403.