

บทปริทัศน์

วิธีป้องกันและรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค

วารางคณา กীরติชนานนท์*, สุริยา กীরติชนานนท์**

บทคัดย่อ

สูตรยาต้านวัณโรคระยะสั้น ๖ เดือนประกอบด้วยยา isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) ๒ เดือนแรกตามด้วย isoniazid และ rifampicin อีก ๔ เดือน (2 HRZE/ 4 HR) เป็นสูตรมาตรฐานสำหรับรักษาวัณโรครายใหม่ แต่มีผู้ป่วยร้อยละ ๕ ถึง ๒๘ เกิดภาวะพิษต่อตับจากยาโดยแสดงออกในหลายรูปแบบ เช่น ผลเลือดตับทำหน้าที่ผิดปกติ อาการตับอักเสบและอาจถึงขั้นตับวาย กลไกหลักที่ทำให้เกิดพิษต่อตับมักไม่ขึ้นกับขนาดยาและไม่สามารถคาดการณ์ได้ ดังนั้นควรตรวจการทำหน้าที่ของตับก่อนและขณะกินยาในผู้มีปัจจัยเสี่ยง หากตรวจพบค่า transaminases สูงเกินปรกติอย่างน้อย ๓ เท่าร่วมกับอาการตับอักเสบหรือดีซ่านหรือ transaminases สูงเกิน ๕ เท่าของค่าปรกติควรหยุดยา HRZ พร้อมกันแล้วใช้ยาสำรองเช่น aminoglycoside และ fluoroquinolone ชั่วคราวถ้าโรครุนแรงหรืออยู่ในระยะแพร่เชื้อง่าย เมื่อดีขึ้นและ transaminases ลดต่ำกว่า ๒ เท่าของค่าปรกติจึงกลับไปใช้ยา HRZ ใหม่โดยเริ่มด้วย rifampicin ตามด้วย isoniazid และ pyrazinamide ตามลำดับวิธีนี้ให้ผลสำเร็จร้อยละ ๘๐ ในผู้ที่เคยเกิดพิษจากยามาก่อน ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็งรุนแรงจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะตับวายควรเลี่ยงการใช้ยา pyrazinamide และควรใช้ rifampicin และหรือ isoniazid ด้วยความระมัดระวัง

คำสำคัญ: ภาวะพิษต่อตับจากยา, ยาต้านวัณโรค, วัณโรค, การรักษา

วันที่รับบทความ: ๒๓ กรกฎาคม ๒๕๕๘

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๒๕ กันยายน ๒๕๕๘

* สาขาวิชาโรคระบบหายใจและภาวะวิกฤตระบบหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

** สาขาอายุรกรรมทางเดินอาหาร โรงพยาบาลกรุงเทพหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

วน้ำ และรบบกวิทยา

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่พบบ่อยและมีความสำคัญในระดับโลก จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. ๒๕๕๖ พบว่า มีผู้ป่วยวัณโรคทั่วโลกถึง ๕ ล้านคนโดยร้อยละ ๕๖ ของผู้ป่วยทั้งหมดอาศัยอยู่ในทวีปเอเชียและพบอัตราเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ ๑๗ จึงจำเป็นที่แพทย์ต้องให้การวินิจฉัยและทำการรักษาผู้ป่วยอย่างทัน่วงทีเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตดังกล่าว ปัจจุบันสูตรยามาตรฐานที่ถูกเลือกใช้เป็นลำดับแรก (first regimen) สำหรับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่คือสูตรยาที่ประกอบด้วยยา ๔ ชนิด ได้แก่ isoniazid (INH หรือ

H), rifampicin (RMP หรือ R), pyrazinamide (PZA หรือ Z) และยา ethambutol (EMB หรือ E) โดยผู้ป่วยต้องรับประทานยาทั้ง ๔ ชนิดเป็นประจำทุกวันในช่วง ๒ เดือนแรก (intensive phase: 2HRZE) หลังจากนั้นจะเหลือยาเพียง ๒ ชนิด คือ INH และ RMP รับประทานทุกวันเป็นระยะเวลาอีก ๔ เดือน (continuation phase: 4HR) จึงครบระยะเวลาการรักษาทั้งหมด ๖ เดือน (ตารางที่ ๑) ในสูตรยามาตรฐานนี้มีตัวยาที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อวัณโรคได้ดี (bactericidal drugs) ถึง ๓ ชนิดคือ INH, RMP และยา PZA เพื่อกำจัดเชื้อให้มากที่สุด ป้องกันการดื้อยาและลดการแพร่กระจายเชื้อไปยังผู้อื่น^๖

ตารางที่ ๑ สูตรยามาตรฐานที่เลือกใช้เป็นลำดับแรกสำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่

ชื่อยา	ขนาดที่ใช้ต่อวัน (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)
Isoniazid (H)	๕ - ๖ (สูงสุดไม่เกิน ๓๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน)
Rifampicin (R)	๘ - ๑๒ (สูงสุดไม่เกิน ๖๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน)
Pyrazinamide (Z)	๒๐ - ๒๕
Ethambutol (E)	๑๕ - ๒๐

อย่างไรก็ตาม ขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคด้วยสูตรยามาตรฐานดังกล่าว ร้อยละ ๕ ถึง ๒๘ ของผู้ป่วยจะเกิดภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยา INH, PZA หรือ RMP ขึ้น เนื่องจากยาวัณโรคจัดเป็นยาที่มักทำให้เกิดภาวะพิษต่อตับ (anti-tuberculosis drug-induced liver injury: DILI) โดยมักเกิดจากยา INH และ PZA ได้บ่อยกว่ายา RMP ตามลำดับ โดยมีอุบัติการณ์ตั้งแต่ ๑ ถึง ๕ รายในผู้ป่วย ๑,๐๐๐ รายที่ได้รับยา INH เพื่อรักษาวัณโรคในระยะแฝง (treatment of latent TB infection) และมีรายงานจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. ๒๕๓๕ พบผู้ป่วยเสียชีวิตจากการใช้ยา INH สูงถึง ๒๓ รายต่อผู้ป่วย ๑๐๐,๐๐๐ รายและหากได้รับยา INH ร่วมกับ RMP อุบัติการณ์เกิดพิษต่อตับจะเพิ่มขึ้นเป็น ๒.๖ เท่า^{๗-๙} ภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรคมีความรุนแรงได้ตั้งแต่ระดับเล็กน้อยจนถึงขั้นตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure: ALF) และเสียชีวิต ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องรู้จักภาวะดังกล่าวนี้เป็นอย่างดี รวมทั้งให้การป้องกันและรักษาเมื่อเกิดภาวะพิษต่อตับเพื่อให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยตลอดระยะเวลาการรักษาวัณโรค^{๗-๙}

คำนิยามและระดับความรุนแรงของภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

คำนิยามภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยา (DILI) ที่นิยามโดยทั่วไปอ้างอิงจาก The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) และ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM scale)^{๑๐-๑๑} โดยหมายถึง ภาวะที่มีการตรวจพบการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของตับ (abnormal liver function tests: LFTs) และหรือมีอาการแสดงออกทางคลินิกซึ่งเกิดจากตับทำงานผิดปกติ โดยความผิดปกติดังกล่าวมักเกิดขึ้นภายใน ๕ - ๕๐ วันหลังรับประทานยาวัณโรค หากไม่ได้รับการแก้ไขที่ถูกวิธี ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการทรุดหนักถึงขั้นตับวายเฉียบพลันและเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยภาวะ DILI จะมีความแม่นยำยิ่งขึ้นเมื่อ LFTs ที่ผิดปกติไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น (เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แอลกอฮอล์ โรคตับอักเสบบีเรื้อรังอื่นๆ ทางเดินน้ำดีอุดตัน) และความผิดปกติดังกล่าวมักดีขึ้นหลังหยุดยาต้นเหตุและอาจเกิดซ้ำได้อีกเมื่อกลับไปรับประทานยาเดิม ส่วนการเจาะตรวจพิสูจน์ชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) นั้นมีส่วนช่วยในการ

วินิจฉัยแยกโรค (โดยเฉพาะกับโรค autoimmune hepatitis) โดยจะตรวจพบความผิดปกติในระดับเซลล์ (histological change) ได้ทั้งหมด ๖ ลักษณะคือ acute hepatitis, chronic hepatitis, acute cholestasis, chronic cholestasis, zonal necrosis และ mixed cholestatic hepatitis แต่เนื่องจากลักษณะทางพยาธิวิทยาขึ้นอยู่กับที่กล่าวถึงมักไม่จำเพาะต่อภาวะ DILI รวมถึงการเจาะตับอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายถึงขั้นเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงปฏิเสธที่จะทำการวินิจฉัยภาวะ DILI ด้วยการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ^{๑๒, ๑๓}

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

ภาวะพิษต่อตับจากยาวัณโรคมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้ ได้แก่ อายุเกิน ๓๕ ปี ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ มีภาวะทิวโชนาการ มี LFTs ผิดปรกติอยู่ก่อน ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง โรคตับจากแอลกอฮอล์ ตับแข็ง ติดเชื้อหรือกำลังได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี มีลักษณะทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับ (drug-metabolizing enzyme gene polymorphisms เช่น NAT2, CYP2E1, BACH1, MAFK, GST, MnSOD) บางการศึกษาพบว่า เพศหญิงและหญิงตั้งครรภ์ ระยะใกล้คลอดจนถึง ๓ เดือนแรกหลังคลอดมีความเสี่ยงต่อภาวะพิษต่อตับเช่นกันและยังพบว่าผู้ป่วยโรคหัวใจด้านขวา (right-sided heart failure with hepatic congestion) และการประกอบกิจวัตรประจำวันที่ทำให้อวัยวะรับยา rifampicin ได้ช้าลง เกิดการเพิ่ม enterohepatic circulation ของยา rifampicin จะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะดีซ่านและทำให้ค่า alkaline phosphatase (ALP) ในเลือดสูงขึ้น^{๑๔-๑๖}

กลไกการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

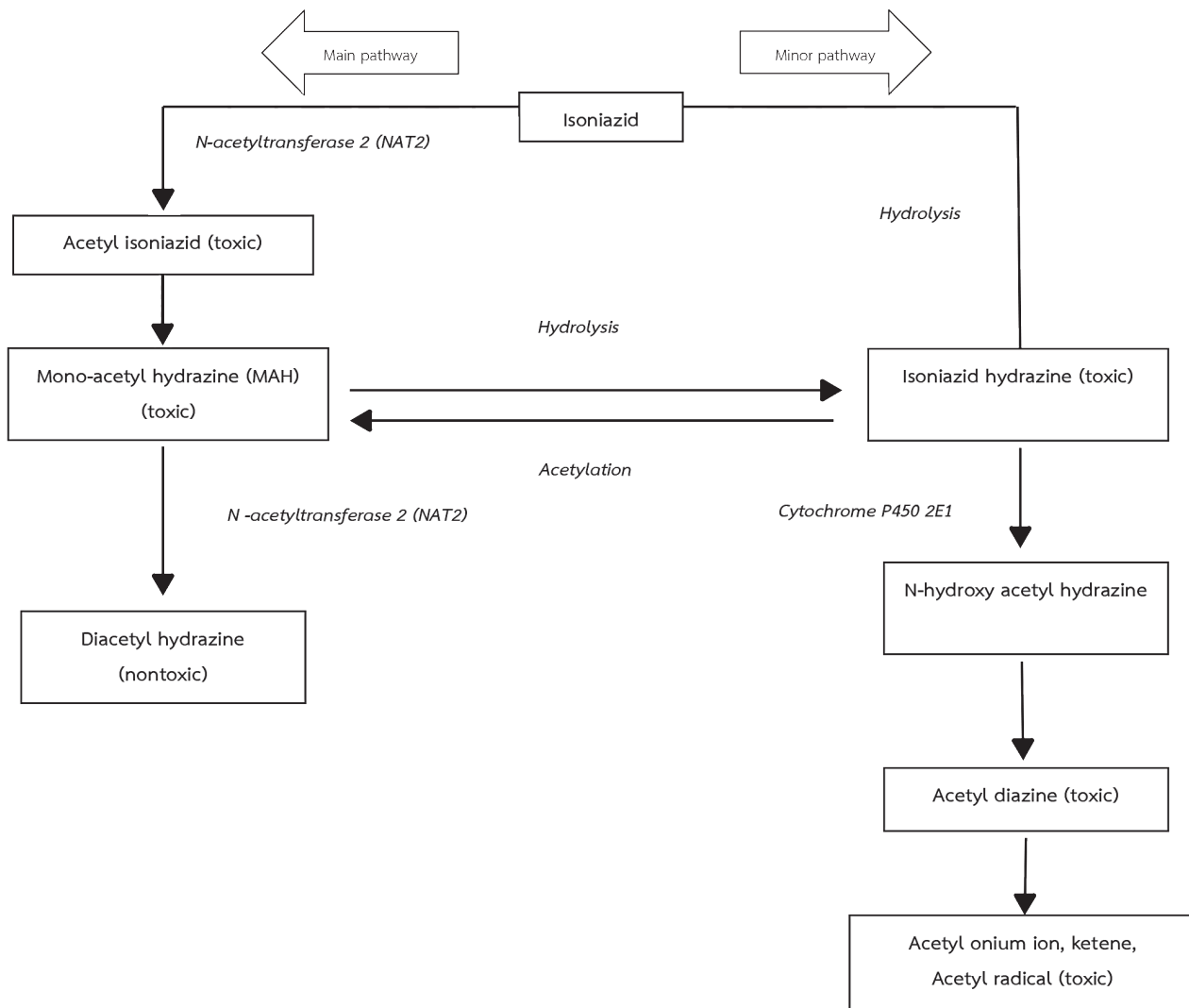
โดยทั่วไปภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยา (DILI) เกิดขึ้นได้โดยผ่าน ๓ กลไก ดังนี้^{๑๗}

๑. สัมพันธ์กับขนาดยาและสามารถคาดการณ์ได้ (intrinsic reactions)

๒. ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ระดับยาในเลือดและไม่สามารถคาดการณ์ได้ (idiosyncratic reactions)

๓. สัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune mediated reactions)

ภาวะพิษต่อตับจากยา INH เกิดขึ้นโดยผ่านกลไก idiosyncratic reactions เป็นหลัก^{๑๖, ๑๗} หลังจาก INH ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตจะถูกเมแทบอลิซึม (metabolized) ที่ตับแล้วเปลี่ยนแปลงรูปร่างทางชีวภาพเป็นสารที่ออกฤทธิ์ (reactive metabolites) โดยผ่าน ๒ วิธีเมแทบอลิซึม (metabolic pathways) คือ acetylation และ hydrolysis (ดังรูปที่ ๑) วิธีเมแทบอลิซึมหลักของยา INH คือ acetylation เป็นการเปลี่ยน INH ให้เป็น acetyl isoniazid และ mono-acetyl hydrazine (MAH) ตามลำดับโดยอาศัยเอนไซม์ N-acetyltransferase 2 (NAT2) ทั้ง acetyl isoniazid และ MAH เป็น reactive metabolites ที่มีพิษต่อตับ (toxic forms) ร่างกายต้องอาศัยเอนไซม์ NAT2 ในการเปลี่ยนสารทั้ง ๒ ชนิดให้เป็น diacetyl hydrazine ซึ่งเป็นสารที่มีความปลอดภัยต่อตับ ดังนั้นหากเกิดความล่าช้าในปฏิกิริยา acetylation (slow acetylation) จะเกิดการคั่งค้างของ INH และ toxic metabolites ดังกล่าวทำให้เกิดพิษต่อตับตามมา ปัจจัยที่ทำให้เกิด slow acetylation ได้แก่ มีปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น NAT2 gene polymorphism (NAT2*4, NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7), CYP2E1 gene polymorphism (CYP2E1 c1/c1, CYP2E1 C/C, CYP2E1 C/D)^{๑๗, ๑๘}, glutathione S-transferase variants (GSTM1 หรือ GSTT1 null mutations) ทำให้ขาดสาร glutathione ที่ช่วยขจัด toxic metabolites ของ INH การรับประทานยา RMP ร่วมด้วย (ยา RMP สามารถกีดการทำงานของเอนไซม์ NAT2) และภาวะที่มีการคั่งค้างของตัวยานี้เองจะทำให้เกิดภาวะ slow acetylation ได้เช่นกัน ส่วนวิธีเมแทบอลิซึมรองในการเมแทบอลิซึมยา INH คือปฏิกิริยา hydrolysis เปลี่ยน INH ให้เป็น isoniazid hydrazine, N-hydroxy-acetyl hydrazine, acetyl diazine, acetyl onium ion, acetyl radical และ ketene ตามลำดับ ซึ่งล้วนเป็น toxic metabolites ต่อตับ



รูปที่ ๑ วิธีเมแทบอลิซึม (metabolic pathways) ของยา isoniazid (INH) ที่ตับ^{๑๖}

ปฏิกิริยา hydrolysis จะเพิ่มขึ้นอย่างมากในสภาวะที่มี slow acetylation, CYP2E1 gene polymorphism รวมถึงการรับประทานยา RMP ร่วมด้วย ซึ่งยา RMP มีคุณสมบัติในการเร่งการทำงานของไมโครโซมอลเอนไซม์ cytochrome CYP2E1 (CYP2E1 enzyme inducer) นอกจากกลไก idiosyncratic reactions แล้ว ปัจจุบันยังพบว่า immune mediated reactions อาจเป็นอีกส่วนหนึ่งของกลไกการเกิดพิษต่อตับเนื่องจากพบว่าผู้ป่วยบางรายเกิดอาการไข้ ผื่น ตรวจเลือดพบแอนติบอดีต่อ INH-modified proteins และพบ eosinophil ในซีรัมเนื้อตับของผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับวายเฉียบพลันจากยา INH^{๑๖} สำหรับยา RMP นั้นมีอุบัติการณ์เกิดพิษต่อตับในอัตราที่ต่ำ RMP ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับและขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก พิษต่อตับไม่เกี่ยวข้องกับ idiosyncratic และ intrinsic reactions ส่วนกลไกด้าน immune mediated reactions พบได้ต่ำมาก

(ไข้ ผื่น, serum sickness, hemolytic anemia, เกิดเลือดต่ำและไตทำงานบกพร่อง) รูปแบบของ LFTs ที่ผิดปกติจากยา RMP มีได้หลายแบบเช่น indirect bilirubin สูงเกินปกติเนื่องจากยา RMP มีคุณสมบัติลด bilirubin uptake เข้าสู่ตับ ค่า direct bilirubin เพิ่มขึ้นเนื่องจากยา RMP มีคุณสมบัติลดการขับเกลือน้ำดีออกจากตับ ทั้งสองรูปแบบนี้ไม่อันตรายต่อผู้ป่วยสามารถรับประทานยาต่อได้แนะนำให้หยุดยาเมื่อมีอาการที่ชัดเจน สำหรับรูปแบบการเพิ่มขึ้นของค่า aspartate aminotransferase (AST) หรือ alanine aminotransferase (ALT) พบได้น้อยและมักกลับสู่ระดับปกติถึงแม้จะยังรับประทานยาต่อไปเนื่องจากตับสามารถปรับสภาพการทำงานได้เอง ส่วนกลไกที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากยา PZA นั้นยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจนแต่มีข้อมูลบ่งชี้ว่าสามารถเกิดขึ้นได้จากทั้ง ๓ กลไก ยา PZA ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเปลี่ยนให้เป็น

pyrazinoic acid และออกซัยเอนไซม์ xanthine oxidase เปลี่ยนให้เป็น 5-hydroxyl-pyrazinoic acid ซึ่งสารทั้ง ๒ เป็น toxic metabolites จะถูกขับออกทางไต ดังนั้น จะเกิดการคั่งค้างของ reactive metabolites และเกิดพิษต่อตับได้ในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง ตับแข็ง ไตวายและผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase^{๑๖-๑๘}

ระดับความรุนแรง ของภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

สามารถจัดระดับความรุนแรงของภาวะพิษต่อตับอันเกิดจากยาวัณโรคได้เป็น ๓ ระดับ ดังนี้

๑. ระดับการทำหน้าที่ของตับผิดปกติ (abnormal LFTs) มักเกิดขึ้นในช่วง ๒ - ๘ สัปดาห์แรกของการรับประทานยา ความผิดปกติของ LFTs แบ่งเป็น ๓ ประเภทย่อยๆ ดังนี้^{๑๐-๑๑}

๑.๑ LFTs บ่งชี้ถึงการอักเสบหรือเกิดอันตรายต่อเซลล์ตับ (hepatocellular injury pattern) ผลเลือดพบระดับค่า transaminases (AST หรือ ALT) สูงเกินกว่าค่า alkaline phosphatase (ALP) และเมื่อคำนวณด้วย RUCAM scale (ตารางที่ ๒) จะได้สัดส่วนของ R value ที่มากกว่าหรือเท่ากับ ๕ สำหรับพิษต่อตับจากยาวัณโรคนั้นมักหมายถึง การมีระดับค่า AST หรือ ALT สูงเกิน ๒ - ๓ เท่าจากระดับปกติ (upper limit of normal, ULN)^{๑๖-๒๗} และหากหยุดยาต้นเหตุแล้วระดับค่า transaminase มักลดลงอย่างน้อยร้อยละ ๕๐ ภายใน ๘ วัน ยาวัณโรคที่ทำให้รูปแบบ LFTs เด่นในลักษณะนี้คือ INH แต่ส่วนใหญ่ LFTs จะกลับมาเป็นปกติได้เองถึงแม้จะยังคงรับประทานยาต่อ^{๑๖,๒๐} แต่หาก LFTs ไม่ดีขึ้นและผู้ป่วยได้รับการเจาะตับจะพบลักษณะ hepatitis pattern เป็นลักษณะเด่นและอาจพบ eosinophil หรือ granuloma ร่วม แต่หากเป็นรุนแรงจะพบลักษณะ hepatic necrosis, apoptosis, lobular disarray, rosette formation และ hepatic hemorrhage ร่วมด้วย^{๒๒}

ตารางที่ ๒ ลักษณะของผลเลือด liver function tests (LFTs) ที่บ่งบอกภาวะพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค (liver injury patterns) อ้างอิงตาม Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM scale)^{๑๐}

ลักษณะการเกิดพิษต่อตับ (liver injury patterns)	ระดับค่า ALT, ALP เทียบกับค่าปกติ (ALT, ALP above ULN*)	ระดับค่า R-value**
Hepatocellular	ALT มากกว่าหรือเท่ากับ ๒ - ๓	มากกว่าหรือเท่ากับ ๕
Cholestasis	ALP มากกว่าหรือเท่ากับ ๒	น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒
Mixed	ALT มากกว่าหรือเท่ากับ ๒ - ๓ และ ALP มากกว่าหรือเท่ากับ ๒	มากกว่า ๒ และน้อยกว่า ๕

* ALT = alanine aminotransferase, ALP = alkaline phosphatase, ULN = upper limit of normal

** R-value = ratio of [ALT value/ALT ULN] ÷ [ALP value/ALP ULN]

๑.๒ LFTs บ่งชี้ถึงการคั่งค้างหรือเกิดความผิดปกติในการขับเกลือน้ำดีหรือมีการทำลายท่อน้ำดีขนาดเล็กในตับ (cholestasis pattern) เมื่อคำนวณ R value จะได้ค่าที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒ สำหรับพิษต่อตับจากยาวัณโรคนั้นจะมีค่า ALP สูงเกิน ๒ เท่าจากค่าปกติ^{๑๖-๒๗} หลังหยุดยาต้นเหตุพบว่าระดับค่า ALP จะลดลงช้ากว่าในกลุ่มที่เกิดแบบ hepatocellular injury (ระดับ ALP ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ ๕๐ อาจใช้เวลาจนถึง ๑๘๐ วันในผู้ป่วยบางราย) ยาที่เด่นในรูปแบบนี้คือ RMP หากเจาะตับจะพบลักษณะ cholestasis ที่มี bile plugs และ bile duct paucity^{๑๑}

๑.๓ LFTs บ่งชี้ถึงความผิดปกติร่วมกันทั้งรูปแบบ hepatocellular และ cholestasis (mixed pattern)

หมายถึง ผู้ป่วยมีความผิดปกติใน LFTs โดยมีทั้งค่า transaminases และ ALP สูงเกินปกติและค่า R value อยู่ระหว่าง ๒ - ๕ รูปแบบนี้สามารถพบได้จากทั้งยา INH, RMP และยา PZA หากเจาะตับจะพบลักษณะ liver histology ที่ผิดปกติได้ทั้ง ๖ ลักษณะดังกล่าวข้างต้น

ส่วนอาการดีซ่านและค่า total bilirubin ที่สูงเกิน ๑.๕ - ๒ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรนั้น สามารถตรวจพบได้ในทั้ง ๓ รูปแบบของ LFTs ที่ผิดปกติ สำหรับผู้ป่วยวัณโรคที่มีโรคตับอักเสบเรื้อรังร่วมด้วยอยู่ก่อนแล้ว เช่น โรคไวรัสตับอักเสบบีหรือซี หากตรวจพบค่า transaminases หรือ ALP สูงจากระดับเดิมอย่างน้อย ๑.๕ เท่าหรือ total bilirubin เกิน ๒.๕ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจากระดับเดิมหรือหากมีภาวะตับ

แข็งร่วมด้วยและตรวจพบว่าระดับ Child-Turcotte-Pugh (CTP) score สูงขึ้นจากคะแนนเดิมภายในช่วง ๒ เดือนแรกของการรับประทานยาต้านวัณโรคให้หมายถึงว่าเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคขึ้นแล้วเช่นกัน^{๒๘, ๒๙}

๒. ระดับที่มีอาการแสดงออกทางคลินิก (symptomatic) เป็นระดับที่เกิดตามหลัง LFTs ที่ผิดปกติพบได้ร้อยละ ๐.๕ - ๓ ของผู้ป่วย^{๓๐} ในช่วงแรกจะมีอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น เพลีย อ่อนล้า คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร แน่นท้อง ต่อมาจะมีอาการดีซ่าน ตาเหลือง ตัวเหลือง ปัสสาวะสีเหลืองเข้มคล้ายชา ค้นตามผิวหนัง ตับโต ท้องมาน (ascites) นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายจะแสดงอาการในรูปแบบภูมิแพ้ร่วมด้วย (hypersensitivity features เช่น มีไข้ ผื่น ปวดข้อ, serositis, eosinophilia, bone marrow suppression)

๓. ระดับตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) เป็นระยะที่ต่อเนื่องจากระดับ ๑ และ ๒ พบได้ร้อยละ ๐.๐๕ - ๐.๑ พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย เกิดขึ้นหลังจากรับประทานยา INH, RMP หรือ PZA ได้ตั้งแต่ ๗ ถึง ๓๕๒ วัน โดยผู้ป่วยจะมีดีซ่านและระดับ total bilirubin เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ร่วมกับมีการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของระบบประสาท (hepatic encephalopathy) และหรือมีค่า prothrombin time (PT) สูงเกินค่าปกติ อาการมักทรุดลงภายใน ๔ - ๘ สัปดาห์ ทำให้เกิดการตกเลือดสมองบวม ไตวาย อวัยวะต่างๆ ล้มเหลวและมีโอกาสเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ ๖๗ โอกาสเสียชีวิตดังกล่าวมักเกิดในผู้ป่วยที่มีค่า total bilirubin เกิน ๑๐.๘ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือค่า PT เกิน ๒๖ วินาทีหรือมีภาวะ hepatic encephalopathy ในระดับ ๓ หรือ ๔ ตั้งแต่แรกหรือมีภาวะไตวายเกิดขึ้น^{๒๑, ๓๐ - ๓๒}

การป้องกัน^{๓, ๒๔, ๓๓}

การป้องกันหรือลดโอกาสเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคสามารถทำได้ในบางกรณี ดังนี้

- ควรทำการตรวจเลือดดูการทำงานของตับ (LFTs) ก่อนเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเช่น ผู้ป่วยสูงอายุ มีภาวะทุพโภชนาการ ต่อมแอลกอฮอล์เป็นประจำ มีโรคตับจากแอลกอฮอล์หรือเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ตับแข็งและผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี หลังจากนั้นถ้าผลการตรวจปกติหรือผิดปกติเล็กน้อยให้ตรวจทุก ๑ - ๒ สัปดาห์ในเดือนแรกและทุก ๒ สัปดาห์ในเดือนที่ ๒ หลังจากรับประทานยาและเจาะตรวจซ้ำหากมีอาการชวนสงสัยตับอักเสบบี

- แนะนำให้หยุดแอลกอฮอล์ตลอดการรักษา
- พิจารณาตรวจหาเชื้อเอชไอวี เชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง
- ระมัดระวังการใช้ยาอื่นๆ ที่มีผลต่อดับหรือมีปฏิกิริยาร่วมกับยา INH, RMP และ PZA โดยเฉพาะยาต้านการชัก
- ผู้ป่วยที่ได้ทำงานบกพร่อง (creatinine clearance น้อยกว่า ๓๐ มิลลิกรัมต่อนาที) ควรปรับลดขนาดยา PZA เป็น ๒๕ - ๓๐ มิลลิกรัมต่อกิโกรัมต่อวัน รับประทานเพียง ๓ วันต่อสัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการล้างไต (hemodialysis) ควรรับประทานยาหลังการล้างไต

การดูแลรักษา

แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคอ้างอิงจาก ๓ สถาบันหลักคือ สมาคมอูเรเว็กซ์แห่งประเทศไทย^{๓๓} สมาคมโรคตรวจออกแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา^{๓๔} และองค์การอนามัยโลก^{๓๕} โดยแบ่งการรักษาผู้ป่วยเป็นกลุ่มๆ ได้ดังนี้

๑. ผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ของตับผิดปกติจากยาต้านวัณโรคและไม่เคยเป็นโรคตับมาก่อน

๑.๑ เมื่อเกิดความผิดปกติใน LFTs ให้สืบค้นสาเหตุอื่นด้วย เช่น ไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน ยาอื่นที่มีผลต่อดับ หากเกิดจากยาต้านวัณโรคเป็นหลักและระดับค่า AST, ALT สูงเกินค่าปกติแต่ไม่เกิน ๓ เท่าหรือ ALP สูงขึ้นแต่ไม่เกิน ๒ เท่าของค่าปกติและไม่มีอาการตับอักเสบบีให้รับประทานยาสูตรเดิมต่อ เนื่องจากตับสามารถปรับตัวและ LFTs จะกลับเป็นปกติได้เอง แต่ควรเฝ้าติดตาม LFT และอาการตับอักเสบบีอย่างใกล้ชิดในช่วง ๓ - ๗ วันถัดไป

๑.๒ หาก LFTs พบค่า AST, ALT สูงเกิน ๕ เท่าของค่าปกติหรือสูงเกิน ๓ เท่าร่วมกับมีอาการตับอักเสบบีหรือดีซ่านให้หยุดยา HRZ พร้อมกันและถ้าวัณโรคเป็นรุนแรงหรืออยู่ในระยะแพร่เชื้อง่ายให้ใช้ยา EMB, fluoroquinolone (ofloxacin (o), levofloxacin, moxifloxacin)^{๓๔} และ streptomycin (S) แทนจนกว่าอาการเป็นปกติและค่า AST, ALT น้อยกว่า ๒ เท่า, total bilirubin น้อยกว่า ๒ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจึงจะสามารถนำสูตรยาหลักมาปรับใช้ใหม่

๑.๓ หาก LFT มีเพียงค่า total bilirubin มากกว่า ๓ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือมีดีซ่าน ค้นผิวหนังหรือค่า ALP สูงเด่นให้พิจารณาหยุดเฉพาะยา RMP และทำอัลตราซาวด์ช่องท้องคัดกรองภาวะทางเดินน้ำดีอุดตัน (ตารางที่ ๓)

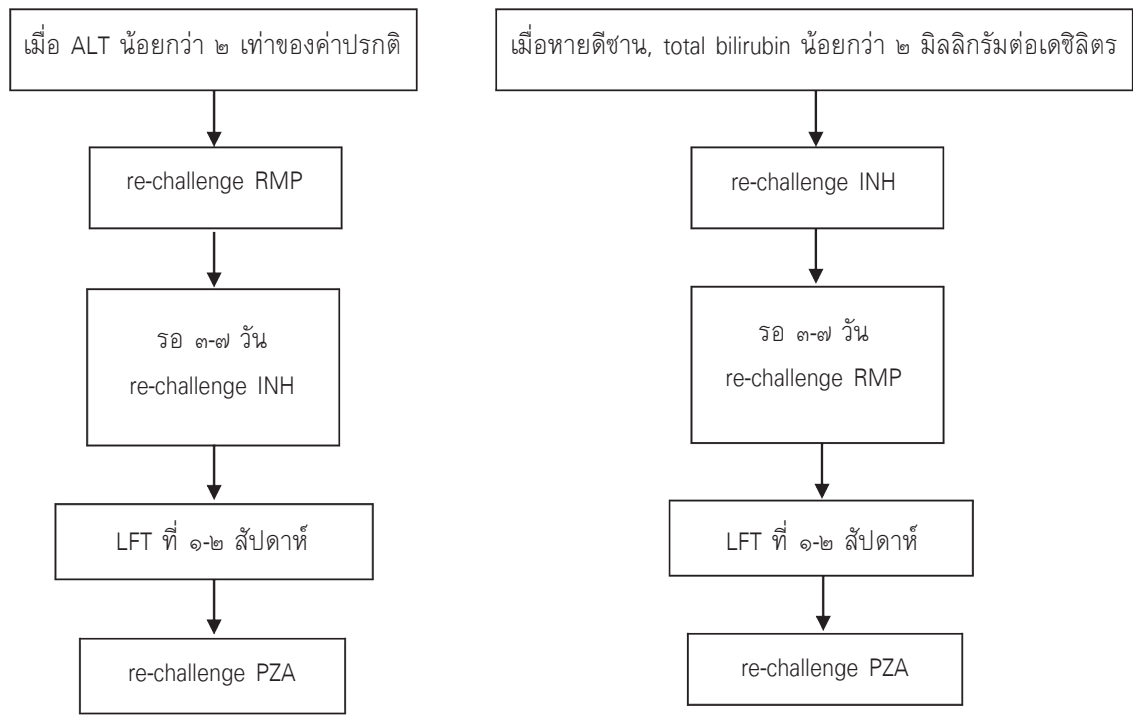
ตารางที่ ๓ วิธีการปรับยาในผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ของตับผิดปกติอันเกิดจากยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานและไม่เคยเป็นโรคตับมาก่อน

ระดับค่าต่างๆ ในผลเลือด LFTs	วิธีการปรับยา
- AST, ALT ๑ - ๓ เท่าของค่าปกติ หรือ ALP ๑ - ๒ เท่าของค่าปกติ	ให้ 2 HRZE, ติดตาม LFTs, สังเกตอาการ
- AST, ALT มากกว่า ๕ เท่าของค่าปกติ หรือ AST, ALT มากกว่า ๓ เท่าของค่าปกติร่วมกับมีอาการตับอักเสบ	หยุด HRZ, ถ้าโรครุนแรงหรือแพร่เชื้อง่ายให้ใช้ EMB, fluoroquinolone และ streptomycin จน AST, ALT น้อยกว่า ๒ เท่าและ total bilirubin น้อยกว่า ๒ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แล้วให้ re-challenge ยา
- total bilirubin มากกว่า ๓ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมีดีซ่าน, ค้นผิวน้ำเหลือง หรือ ALP สูงเด่น	หยุด RMP, อัลตราซาวด์ช่องท้อง

๒. วิธีปรับและนำยา HRZ กลับมาใช้ใหม่อีกครั้ง (re-challenge) ในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะพิษต่อตับชนิดไม่รุนแรง ไม่มีภาวะของ fulminant hepatitis และอาการดีขึ้นแล้วหลังหยุดยาชั่วคราว จากการศึกษาพบว่า การ re-challenge ยาข้างต้นให้กับผู้ป่วยมีความปลอดภัยที่สูงโดยร้อยละ ๘๐ ของผู้ป่วยสามารถกลับมารับประทานยาทั้ง ๓ ชนิดได้อีกและไม่เกิดภาวะพิษต่อตับซ้ำ^{๖๖} วิธีการ re-challenge ยา HRZ ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับมาก่อน มีหลักการดังนี้

๒.๑ เมื่อ ALT ลดลงและน้อยกว่า ๒ เท่าของค่าปกติ ให้ re-challenge RMP ก่อน เนื่องจากยา RMP

มีอุบัติการณ์เกิด DILI ต่ำ^{๓๔-๓๗} ถัดมา ๓ - ๗ วันให้ตามด้วยยา INH แล้วติดตามอาการและ LFTs ที่ ๑ - ๒ สัปดาห์ หากปกติให้ต่อยา PZA โดยสามารถเริ่มให้ยาได้ในขนาดปกติ^{๓๓, ๓๘} (ดังรูปที่ ๒) แต่หาก ALT กลับสูงขึ้นใหม่หรือมีอาการตับอักเสบหลังจากได้รับยา INH หรือ PZA ควรหยุดยาชนิดหลังสุดก่อน หากพบว่าผู้ป่วยทนยา INH ไม่ได้ ให้ใช้สูตรยา RZE รับประทานต่อเนื่อง ๖ เดือน แต่หากผู้ป่วยทนยา PZA ได้ไม่ถึง ๒ เดือนของระยะ intensive ให้หยุด PZA และรับประทานยา 2HRE/7HR



* หมายเหตุ: สามารถ re-challenge ยา INH, RMP และ PZA ได้ในขนาดปกติ

รูปที่ ๒ วิธีการ re-challenge ยา INH, RMP และ PZA ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับตับ*

๒.๒ เมื่อตีชานและ total bilirubin น้อยกว่า ๒ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรแล้ว สามารถ re-challenge INH และหรือ RMP พร้อมทั้งติดตามอาการและ LFT เป็นระยะๆ สำหรับการ re-challenge PZA ในผู้ป่วยที่มีอาการตีชานร่วมกับตับอักเสบต้องทำด้วยความระมัดระวัง (รูปที่ ๒)^{๓๔} หากพบว่าผู้ป่วยทนยา RMP ไม่ได้ควรพิจารณาใช้สูตรยา HES ใน ๒ เดือนแรกแล้วต่อด้วยยา HE อีก ๑๐ เดือน (2HES/10HE) แต่หากผู้ป่วยทนยา PZA ไม่ได้ให้ใช้สูตรยา 2HRSE/6HR แทน สำหรับการ re-challenge ยา HRZ พร้อมกันหมดในคราวเดียวกัน มีรายงานวิจัยที่พบว่าสามารถทำได้ด้วยความปลอดภัย^{๓๕} อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้เลือกใช้ HRZ พร้อมกันในผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้นประกอบกับข้อมูลวิจัยในลักษณะนี้ยังมีจำกัด คงต้องรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมก่อนพิจารณาปรับใช้โดยทั่วไป

๒.๓ หากเกิดตับอักเสบหรือตีชานขึ้นใน ระยะ ๔ เดือนของ continuation phase ให้หยุดยา HR ก่อน และรอให้ LFTs และตีชานดีขึ้นจากนั้นสามารถใช้ HR ใหม่ได้ พร้อมทั้งติดตามอย่างใกล้ชิด

๒.๔ หากไม่สามารถทนต่อการ re-challenge ยา HRZ ให้เลือกสูตรยาที่ไม่มีผลต่อดับแทน เช่น 2EOS/16EO

๓. ผู้ป่วยที่มีตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) หรือตีชานจากสาเหตุอื่นร่วมตั้งแต่แรกวินิจฉัยวัณโรค ให้เลือกใช้ยาวัณโรคที่ไม่มีผลต่อดับในช่วงแรก เช่น ES และ fluoroquinolone^{๒๔, ๓๔} แล้วรอจนหายตีชานและ AST, ALT น้อยกว่า ๒ เท่าของค่าปกติ จากนั้นให้ใช้สูตรยามาตรฐาน HRZE ได้ตามปกติ

๔. ผู้ป่วยวัณโรคและมีโรคประจำตัวเป็นโรคตับเรื้อรัง (chronic liver diseases) หรือมีตับแข็ง (liver cirrhosis) ร่วมอยู่ด้วย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดพิษต่อดับจากยาร้อยละ ๑๗ - ๓๕ และเสี่ยงต่อภาวะตับวาย (acute-on chronic liver failure: ACLF) ได้มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ หากเกิดตับวายจะมีโอกาสเกิดไตวาย (hepato-renal syndrome) และเสียชีวิตสูงหากไม่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) อย่างทันเวลาที่ สามารถแบ่งการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ดังนี้

๔.๑ ผู้ป่วยที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี (inactive chronic HBV carrier) ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic HCV) ที่มี LFTs ปกติ สามารถใช้ยาสูตรมาตรฐาน 2HRZE/4HR ได้แต่ควรเฝ้าระวังอาการและตรวจ LFTs เป็นระยะๆ โดยเฉพาะใน ๒ เดือนแรก

๔.๒ ผู้ป่วยที่มีโรคตับอักเสบบีเรื้อรังและยังกำเริบอยู่ (unstable หรือ advanced chronic liver diseases) โดยมีค่า AST, ALT มากกว่า ๓ เท่าของค่าปกติหรือผู้ป่วยตับแข็งควรให้การรักษาร่วมกับอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและเลือกสูตรยาที่อาจมีผลต่อดับเพียง ๑ - ๒ ชนิดเท่านั้น ผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าควรเลือก RMP เป็นตัวแรกเนื่องจากเป็นยาที่มีภาวะ DILI ต่ำ ถัดมาควรเลือกใช้ INH และไม่ควรเลือกใช้ยา PZA เนื่องจาก PZA ทำให้เกิด DILI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงและรุนแรงกว่ายา RMP และ INH สำหรับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีความรุนแรงและยังควบคุมไม่ได้หรือตับแข็งระยะกลางและระยะท้าย (Child-Pugh class B และ C) ควรเลือกสูตรที่ไม่มียา HZ อยู่เลย (ดังตารางที่ ๔ และ ๕) และจำเป็นต้องปรับขนาดยา aminoglycoside ในผู้ป่วยตับแข็งรวมทั้งเฝ้าระวังภาวะไตวายอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ควรตรวจ LFTs การทำหน้าที่ของไต (serum creatinine) เกล็ดเลือดและหรือค่า prothrombin time ทุก ๑ สัปดาห์ใน ๑ เดือนแรกและทุก ๒ สัปดาห์เป็นเวลา ๒ เดือนจากนั้นให้ตรวจเมื่อมีอาการสงสัยและตรวจซ้ำทุก ๑ เดือนจนครบการรักษาวัณโรค ในระหว่างนี้หากพบว่าค่า AST, ALT สูงจากระดับเดิม มากกว่า ๑.๕ เท่าหรือสูงจากค่าเดิมมากกว่า ๕๐ - ๑๐๐ ยูนิตหรือมีค่า total bilirubin > ๒.๕ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจากระดับเดิมให้ถือว่าเกิดภาวะพิษต่อดับขึ้นแล้วควรปรับยา HRZ ออกและใช้ยา EMB, fluoroquinolone และ aminoglycoside ก่อนและรอจน LFTs กลับเข้าสู่ระดับเดิมจึงจะสามารถ re-challenge ยาใหม่ได้ โดยใช้ RMP เป็นตัวแรก เริ่มด้วยขนาดต่ำ เช่น ๑๕๐ มิลลิกรัมต่อวันและค่อยๆ เพิ่มขนาดครั้งละ ๑๕๐ มิลลิกรัมต่อทุก ๓ - ๔ วันจนถึงขนาดปกติ จากนั้น re-challenge ยา INH โดยเริ่มที่ขนาด ๕๐ มิลลิกรัมต่อวันแล้วค่อยๆ เพิ่มครั้งละ ๕๐ - ๑๐๐ มิลลิกรัมต่อวันจนถึง ๓๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน ในระหว่างที่ทำการ re-challenge ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหากเกิดความผิดปกติใน LFTs ดังกล่าวซ้ำอีกต้องหยุดการ re-challenge และใช้ยาสูตรสำรองที่ไม่มีผลต่อดับทดแทนจนสิ้นสุดการรักษาวัณโรค^{๒๔, ๒๕, ๔๐, ๔๑}

ตารางที่ ๔ สูตรยาต้านไวรัสโรคที่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังและยังคงมีการทำหน้าที่ของตับอยู่ในระดับผิดปกติ (unstable หรือ advanced chronic liver disease)

สูตรยาที่มีตัวยามีพิษต่อตับเพียง ๒ ชนิด	- 2HRE/7HR - 2HRSE/6HR - 6RZE
สูตรยาที่มีตัวยามีพิษต่อตับเพียง ๑ ชนิด	- 2HES/10HE
สูตรยาที่ไม่มีตัวยามีพิษต่อตับ	- 2EOS/16EO

ตารางที่ ๕ สูตรยาต้านไวรัสโรคที่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยภาวะตับแข็งระยะต่างๆ (liver cirrhosis severity) โดยประเมินจากคะแนนรวมของ Child-Turcotte-Pugh score

Child-Turcotte-Pugh score*	ระยะตับแข็ง	สูตรยารักษาไวรัสโรค
≤ ๗ คะแนน	คงที่ (compensated, stable)	2HRE/7HR
๘ - ๑๐ คะแนน	ไม่คงที่ (decompensated, advanced)	2REO/RE หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ
≥ ๑๑ คะแนน	ไม่คงที่อย่างรุนแรง (decompensated, very advanced)	ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

* Child-Turcotte-Pugh score ได้จากการรวมคะแนนของค่าต่างๆ ดังนี้

Clinical and Lab criteria	Points		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2 - 3	> 3
Albumin (mg/dL)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
Prothrombin time			
Secondary prolonged or	< 4	4 - 6	> 6
International normalized ratio	< 1.7	1.7 - 2.3	> 2.3

Child-Turcotte-Pugh Class A = 5 - 6 total points

Child-Turcotte-Pugh Class B = 7 - 9 total points

Child-Turcotte-Pugh Class C = 10 - 15 total points

สรุป

ภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ แพทย์ผู้รักษาวัณโรคควรตรวจเลือด LFTs และเฝ้าระวังภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง รวมทั้งให้การป้องกันดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างทัน่วงทีเพื่อป้องกันภาวะทุพพลภาพและลดโอกาสการเสียชีวิตที่เกิดขึ้นจากภาวะตับวาย

เอกสารอ้างอิง

๑. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. [internet] 2014 [cited 2014 July 20]. Available from: <http://www.who.int>.
๒. Treatment of Tuberculosis: guideline. 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420).
๓. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
๔. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-6.
๕. Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494-7.
๖. Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Griqqs GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1,000 patients. *JAMA* 1979;241(12):1239-41.
๗. Thomson N, Caplin M, Hamilton M, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8:1384-8.
๘. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
๙. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:135-43.
๑๐. Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:249-57.
๑๑. 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;46:1331-6.
๑๒. Teschke R, Frenzel C. Drug induced liver injury: do we still need a routine liver biopsy for diagnosis today? *Ann Hepatol* 2013;13:121-6.
๑๓. David E Kleiner, Naga P Chalasani, William M Lee, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic Histological Findings in Suspected Drug-Induced Liver Injury: Systematic Evaluation and Clinical Associations. *Hepatology* 2014;59:661-70.
๑๔. Gaude GS, Chaudhury A, Hattiholi J. Drug-induced hepatitis and the risk factors for injury in pulmonary tuberculosis patients. *J Family Med Prim Care* 2015;4:238-43.
๑๕. Kato TT, Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, Ueda A, Ishigatsubo Y. Risk factors for liver injury with an elevated serum bilirubin concentration caused by antituberculosis drugs. *Intern Med* 2013;52:2209-14.
๑๖. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:37-49.
๑๗. Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:286-92.
๑๘. Sheng YJ, Wu G, He HY, Chen W, Zou YS, Li Q, et al. The association between CYP2E1 polymorphisms and hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs: a meta-analysis. *Infect Genet Evol* 2014;24:34-40.
๑๙. Metushi IG, Cai P, Zhu X, Nakagawa T, Uetrecht JP. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:911-4.
๒๐. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, Tärün T, Yazicioğlu O, Horzum G, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:65-9.

๒๑. Fernández-Villar A, Sopeña B, Fernández-Villar J, Vázquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1499-505.
๒๒. Tost JR, Vidal R, Caylà J, Díaz-Cabanela D, Jiménez A, Broquetas JM. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:534-4.
๒๓. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006;11:699-707.
๒๔. American thoracic society. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-52.
๒๕. Pukenyte E, Lescure FX, Rey D, Rabaud C, Hoen B, Chavanet P, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:78-84.
๒๖. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:192-202.
๒๗. Shu CC, Lee CH, Lee MC, Wang JY, Yu CJ, Lee LN. Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:934-9.
๒๘. Park WB, Kim W, Lee KL, Yim JJ, Kim M, Jung YJ, et al. Antituberculosis drug-induced liver injury in chronic hepatitis and cirrhosis. *J Infect* 2010;61:323-9.
๒๙. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2:260-70.
๓๐. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Seminars in Liver Disease* 2014;34:134-44.
๓๑. Kumar R, Shalimar, Bhatia V, Khanal S, Sreenivas V, Gupta SD, et al. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome. *Hepatology* 2010;51:1665-74.
๓๒. Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:161-7.
๓๓. นาฎพฐู สงวนวงศ์, มนะพล กุลปราณีต, บรรณาธิการ. แนวทางการรักษาวัณโรคในผู้ใหญ่ พ.ศ. ๒๕๕๖. กรุงเทพมหานคร: กรมควบคุมโรค; ๒๕๕๖.
๓๔. Ho CC, Chen YC, Hu FC, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. *Clin Infect Dis* 2009;48:1526-33.
๓๕. Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis* 2009;49:1883-9.
๓๖. Fountain FF, Tolley EA, Jacobs AR, Self TH. Rifampin hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Med Sci* 2009;337:317-20.
๓๗. Steingart KR, Jotblad S, Robsky K, Deck D, Hopewell PC, Huang D, et al. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:305-16.
๓๘. Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2010;50:833-9.
๓๙. Durand F, Bernuau J, Pessayre D, Samuel D, Belaiche J, Degott C, et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology* 1995;21:929-32.
๔๐. Kumar N, Kedarietty CK, Kumar S, Khillan V, Sarin SK. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J Gastroenterol* 2014;20:5760-72.
๔๑. Sharma P, Tyagi P, Singla V, Bansal N, Kumar A, Arora A. Clinical and biochemical profile of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:8-13.

Abstract

Management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury in tuberculosis patients

Warangkana Keeratichananont*, Suriya Keeratichananont**

* Division of Respiratory and Respiratory Critical Care Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Songklanagarind Hospital, Prince of Songkla University

** Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Bangkok Hospital Hatyai, Songkhla province

Six-month short-course chemotherapy containing isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E) for the first 2 months followed by 4 months of isoniazid/rifampicin (2 HRZE/4 HR) has become the standard first-line treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. However, HRZ are the common etiologies of drug-induced liver injury (DILI) with the incidence of 5-28%, especially in clinically high-risk groups. Idiosyncratic and immune mediated reactions are the main mechanisms of liver injury. Anti-tuberculosis DILI has a wide spectrum of manifestations, ranging from asymptomatic with abnormal liver function tests (LFTs), hepatitis symptoms to acute liver failure (ALF). Pre- and on-treatment LFTs monitoring in high-risk groups, avoiding alcohol and hepatotoxic agents are prophylaxis recommendations while taking anti-tuberculosis drugs. All HRZ are to be withheld if transaminases are at least 3 times the upper limit of normal (ULN) with jaundice or hepatitis symptoms, or if transaminases are at least 5 times the ULN in the absence of symptoms. For those with high disease severity or infectivity the second line drugs such as aminoglycoside and fluoroquinolone should be used until resolution of hepatitis symptoms and transaminases drop to less than 2 times the ULN. Sequential re-challenge treatment strategy of HRZ, first with rifampicin followed by isoniazid and pyrazinamide has been successful in 80% of previous anti-tuberculosis DILI cases. Patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis have a higher risk of ALF after starting HRZ drugs. To reduce the risk of drug-induced liver failure, rifampicin/isoniazid should be used with careful monitoring and pyrazinamide is usually not recommended in these patient groups.

Key words: Drug-induced liver injury, DILI, Anti-tuberculosis drugs, Tuberculosis, Treatment