

1-1-1983

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา ตอนที่ 2 ใน 10 ตอน

สุกัญญา นิมมานนิตย์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

นิมมานนิตย์, สุกัญญา (1983) "ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา ตอนที่ 2 ใน 10 ตอน," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 8: Iss. 2, Article 10.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol8/iss2/10>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.



เภสัชสนเทศ

DRUG INFORMATION

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา

ตอนที่ 2 ใน 10 ตอน

สุกัญญา นิมมานนิตย์* Ph.D.

II. ยาทำให้เกิดอาการดีซ่านและเกิดอันตรายต่อดับ

ยาอาจทำให้เกิดอาการดีซ่านได้ถ้ายานั้นรบกวนการที่ตับรับหรือขับ bilirubin หรือทำลายเซลล์ตับและทางส่งน้ำดี

ยาที่รบกวนการที่ตับรับหรือขับ bilirubin

Rifampicin (Rifadin, Rimactane) ยารักษาวัณโรค เมื่อใช้สองหรือสามสัปดาห์แรก มักจะพบว่าผู้ป่วยมีระดับ bilirubin ทั้งในรูป conjugated และ unconjugated ในพลาสมาสูงขึ้น ซึ่งจะกลับสู่ระดับปกติเมื่อใช้ต่อไป อาการนี้เกิดเนื่องจากยาและ bilirubin แย่งที่กันในการเข้าสู่ตับและการขับออกจากตับ

พวก androgens และ estrogens สังเคราะห์ที่ใช้ในยาคุมกำเนิด มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกัน ยาเหล่านี้อาจทำให้เกิดโสมเลสเตสตาติส (อาการน้ำดีเหลืองหรือหยุดเหลือง) และมี conjugated bilirubin และ alkaline phosphatase ในพลาสมาสูงขึ้น (alkaline phosphatase ในพลาสมาเป็นดัชนีบอกค่าเซลล์ตับอาจเป็นอันตรายมากขึ้นเพียงใด) เกิดอาการเหล่านี้ได้ใน 2% ของผู้ป่วยซึ่งรับประทานอนาบอลิคสเตียรอยด์ แต่ปัจจุบันนี้หลังจากการใช้ยาดังกล่าวในขนาดต่ำๆ ก็ไม่พบมีอาการดีซ่านมากนัก ถ้าเกิดอาการดีซ่านเนื่องจากยาดังกล่าวแล้วมักจะพบในสามวงจรแรกเมื่อเริ่มใช้ยา เรียกว่า "Pill jaundice" ดีซ่านที่พบหลังจากนั้นไปมักจะเกิดเนื่องจากสาเหตุอื่น เช่น ตับอักเสบเนื่องจากไวรัส ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเฉียบพลันหรือเรื้อรังอยู่แล้ว เมื่อรับประทานยาคุม

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กำเนิดจะทำให้เกิดอาการที่ช้ำมากขึ้น จึงไม่ควรให้ยาประเภทนี้ นอกจากว่าจะหายจากอาการตับอักเสบเนื่องจากไวรัส และค่าดัชนีการทำงานของตับทางชีวเคมีกลับสู่ระดับปกติแล้ว

ยาที่ทำให้เซลล์ตับเป็นอันตราย

อันตรายอาจเกิดจากขนาดของยาที่ทำให้เกิดพิษขึ้น โดยได้รับยาเกินขนาดจะตั้งใจหรือไม่ก็ตาม เกิดการเป็นพิษต่อตับโดยตรงหรืออาจเกิดเมื่อใช้ในขนาดรักษา (ความเป็นพิษต่อตับที่ไม่อาจคาดได้)

ก. ยาที่เป็นพิษต่อตับ

Paracetamol

สาเหตุมักเกิดเนื่องจากใช้ยาเกินขนาด แม้ว่าการใช้ยาในขนาดรักษา คือ 1 กรัม ทุก 6 ชม. จะปลอดภัยพอควร ถ้ามากกว่านี้เกิดเนโครซิส (necrosis) ของเซลล์ตับ ได้ และถ้ารับประทานถึง 15 กรัม (30 เม็ด) หรือมากกว่านี้จะเป็นพิษต่อเซลล์ตับอย่างมากคนเป็นโรคสุราเรื้อรัง หรือใช้ยาบาบิเตรทหรือเฟนิโทอินเป็นประจำจะมีเอ็นไซม์ในตับซึ่งเมตาบิไลซ์ยาในตับสูงกว่าปกติ คนพวกนี้จะเกิดอาการพิษต่อตับได้เมื่อใช้พาราเซตามอลในขนาดรักษา คือ 4.2-7.5 กรัม ต่อวัน เนื่องจากเอ็นไซม์ในตับจะเปลี่ยน paracetamol ให้เกิดเป็นเมตาบอไลท์ซึ่งเป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์ตับ

salicylates

สองในสามของผู้ป่วยที่ได้รับ salicylates ในขนาด 2 กรัมต่อวันหรือมากกว่านั้น จะมีระดับเอ็นไซม์ทรานสแอมิเนสในซีรัมสูงกว่าปกติ ซึ่งแสดงว่ามีการทำลายเซลล์ตับเกิดขึ้นบางคนอาจเกิดอาการที่ช้ำด้วย ผู้ป่วยที่เป็นเอส แอล อี (systemic lupus erythematosus) จะเกิดอาการดังกล่าวได้ง่ายกว่าคนปกติ

Tetracycline

ให้ tetracycline ในขนาดสูงๆ จะทำให้เกิดอาการที่ช้ำมีลักษณะของเซลล์หรือเหมือนอาการ acute fatty liver เกิดในคนท้อง โดยทั่วไปไม่ควรฉีด tetracycline เข้าเส้นเกิน 1 กรัม หรือรับประทานเกิน 2 กรัม ภายใน 24 ชม. และ tetracycline จะถูกขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้นควรให้ขนาดลดลงถ้าการทำงานของไตไม่ค่อยดี

ข. ยาที่เป็นพิษต่อตับโดยไม่อาจคาดล่วงหน้า

การเกิดเป็นพิษเกิดเฉพาะกับบางคนเท่านั้นโดยไม่รู้สาเหตุ อาจเกิด เนื่องจากแต่ละบุคคลต่างกันในด้านกรสร้างเมตาบอไลท์ ซึ่งเป็นพิษต่อตับ และปฏิกิริยาต่อยาบางอย่างก็เกิด

พร้อมกับอาการอื่น ๆ ด้วยเช่น อาการแพ้ มีไข้, ผื่นขึ้น, ปวดตามข้อ, lymphadenopathy และ eosinophilia แสดงว่าอาจเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน มักจะทำให้เกิดอาการตับอักเสบชนิดเฉียบพลันหรือเรื้อรัง และที่พบบ่อยก็คืออาการ โลมเลสตาสิส

ข.1 ทำให้ตับอักเสบเฉียบพลัน

1. Antidepressant

ยาพวกฮัยดราซีน (เช่น phenelzine : Nardil) ซึ่งเป็นสารยับยั้งการทำงานของโมโนเอมีน-ออกซิเดส (MAO) มักจะทำให้เกิดอาการตับอักเสบเฉียบพลัน พวกไตรไซคลิก antidepressant มักไม่ค่อยเป็นอันตรายต่อตับ อย่างไรก็ตามพวก imipramine (Berkomine ; Tofranil) และ amitriptyline (Domical ; Lentizol ; Saroten ; tryptizol) อาจทำให้ตับอักเสบและเกิดโลมเลสตาสิสได้ แต่มักมีอาการน้อยกว่าพวกฮัยดราซีน

2. ยารักษาวัณโรค

10-20% ของผู้ป่วยที่ได้รับ isoniazid จะมีระดับทรานสเอมีเนสในซีรัมสูงขึ้นเล็กน้อย ซึ่งจะหายไปเอง มีบ้างแต่่น้อยมากประมาณ 0.1% ที่จะเกิดอาการตับอักเสบมากและตีชาน ซึ่งถ้าให้ rifampicin ร่วมด้วยจะพบอาการดังกล่าวบ่อยขึ้นและอาการจะหนักขึ้นด้วย อาจเนื่องจาก rifampicin เหนียวนำไปปริมาณเอ็นไซม์ให้เพิ่มขึ้นเป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลง isoniazid เป็นเมตาบอไลต์ซึ่งเป็นพิษต่อตับได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามการรักษาวัณโรคด้วยยาหลายตัวร่วมกันให้ผลดีมากในการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นน้อยมาก จึงยังนิยมใช้ยาหลายตัวร่วมกันในการรักษาอยู่ ตับอักเสบเนื่องจากยา pyrazinamide (Zinamide) นี้คล้ายคลึงกับตับอักเสบเนื่องจาก isoniazid และเนื่องจากไวรัสมาก

3. Halothane

หลังการผ่าตัดมักเกิดอาการตีชาน ซึ่งอาจเป็นได้เนื่องจากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ, ความดันต่ำ, ได้รับเลือดจากการถ่ายเลือดเป็นปริมาณมาก สาเหตุเนื่องจากยาอาจเป็นไปได้ โดยเฉพาะถ้าใช้ยาสลบพวก halothane ผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบหลังจากใช้ halothane มักเป็นภายใน 28 วันหลังใช้ยา ส่วนใหญ่จะเริ่มด้วยการมีไข้ ตัวร้อน อัตราเสี่ยงในการมีอาการดังกล่าวเป็น 1 ต่อ 20,000 ถึง 35,000 อย่างไรก็ตามวิสัญญีแพทย์มักจะใช้ยาสลบอื่น ๆ มากกว่าใช้ halothane กับผู้ป่วย

ยาอื่นที่อาจทำให้เกิด hypersensitivity hepatitis ได้แก่ phenytoin, phenylbutazone และ indomethacin

ข.2 ทำให้ตับอักเสบเรื้อรัง

ผู้ป่วยที่ใช้ methyldopa (Aldomet, Dopamet) จะเกิดอาการตีชานได้ น้อยกว่า 1% ของผู้ป่วย เมื่อใช้ยาต่อไปจะเกิดอาการไม่ต่างกับ chronic active hepatitis ตับอักเสบทั้งเรื้อรังและเฉียบพลัน เกิดขึ้นได้เมื่อผู้ป่วยใช้ยา nitrofurantoin, isoniazid และ dantrolene ซึ่งเป็น hydantoin derivative ซึ่งใช้กับอาการ spasm และอาจเป็นมากขึ้นจนเป็นตับแข็ง (cirrhosis) ได้เมื่อใช้ dantrolene ดังนั้นจึงควรตรวจการทำงานของตับอยู่เสมอเมื่อใช้ยานี้

โดยปกติถ้าเลิกใช้ยาอาการเหล่านี้จะหายไป ผู้ป่วยที่มีอาการ chronic active hepatitis ควรตรวจดูประวัติการใช้ยาค่อยๆ เคยใช้ยาเหล่านี้หรือไม่

ค. การขัดขวางการหลังของน้ำดี

Chlorpromazide

เป็นยาที่ทำให้เกิดโผลสเตสซิส พบได้บ่อยมากมีอัตราการเกิดอาการนี้ประมาณ 0.5% ถ้า chlorpromazine ทำให้เกิดอาการดังกล่าวได้ พวก phenothiazines ตัวอื่นก็มักทำให้เกิดอาการนี้ได้ด้วย (มี cross sensitization) อาการตีชานมักเกิดขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์หลังจากเริ่มให้ยาอาจเกิดอาการเฉียบพลันพร้อมทั้งมีอาการไข้ หนาวสั่น และปวดท้อง หรืออาจจะอาการหนักกว่านี้อาจเกิดอาการคัน, อาการแพ้ และ eosinophilia ได้ด้วย อาการที่เห็นชัดคือโผลสเตสซิส ซึ่งเกิดเนื่องจากเซลล์ของตับเป็นอันตราย

Erythromycin estolate

ก็ทำให้เกิดอาการข้างต้นได้โดยเฉพาะอาจปวดท้องรุนแรงมาก ยาใช้ในโรคเบาหวานก็อาจทำให้เกิดโผลสเตสซิสได้ แต่มักจะขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ได้แก่ยา chlorpropamide ถ้าใช้ขนาดต่ำกว่า 375 มก. ต่อวัน มักจะไม่ค่อยพบว่าเกิดอาการดังกล่าว พบมีอาการโผลสเตสซิสได้น้อยกว่าถ้าใช้ tolbutamide และไม่พบว่าเกิด cross sensitization ระหว่างยาสองตัวนี้

การวินิจฉัยว่ายาเป็นพิษต่อตับหรือไม่

โดยทั่วไปแล้วยังไม่มีวิธีการวินิจฉัยอย่างจำเพาะ มักต้องใช้การวิเคราะห์ตัดเอาสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ใช่ออกไป ส่วนใหญ่อาการมักเกิดขึ้นภายในสามเดือนหลังจากเริ่มใช้ยา การวิเคราะห์ hypersensitivity ทั้งทางคลินิกและทดสอบเลือดจะเป็นประโยชน์มากต่อการวินิจฉัย บางปฏิกิริยา

อาจไม่แตกต่างจากตับอักเสบเนื่องจากไวรัส ดังนั้นควรจะทดสอบซีรัมด้วยว่ามีกรดดีออกซีไวรัส type A หรือ type B หรือโมโนนิวคลีโอไลต์หรือไม่ การทำ biopsy ของตับเพียงอย่างเดียวบอกไม่ได้ว่าสาเหตุที่ตับอักเสบนั้นเกิดเพราะยาที่ใช้

การทดสอบที่ดีที่สุดว่าสารหรือยาใดเป็นพิษต่อตับก็คือ การดูอาการเมื่อเลิกใช้ยานั้นว่าจะทำให้อาการมันทุเลาหรือไม่ แต่ในทางกลับกันถ้าสงสัยว่าอาจเกิดเนื่องจากพิษของยาใด แล้วลองใช้ยานั้นกับผู้ป่วยอาจเกิดอาการรุนแรงเกิดเนโครสิสของตับถึงแก่ความตาย เกิดอันตรายได้มากทำไม่ได้เด็ดขาด

การเกิดโผลสเตาสิสต้องแยกออกจากอาการดีซ่านเนื่องจากท่อน้ำดีอุดตันโดยเฉพาะที่เกิดเนื่องจากเป็นนิ่วหรือมะเร็ง การผ่าตัดช่องท้องในผู้ป่วยดีซ่านเนื่องจากยาเป็นพิษต่อตับนี้ซึ่งไม่อาจรักษาได้ด้วยการผ่าตัดโดยคิดว่าเป็นนิ่วหรือมะเร็งอาจเป็นอันตรายถึงตายได้ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ

เอกสารอ้างอิง Davis, M., (1981) Drug-induced Jaundice and Liver Damage, *Prescribers' Journal*, 21 (2) 184-191.

ชื่อยาในบทความ 'ยาทำให้เกิดอาการดีซ่านและเกิดอันตรายต่อตับ'

Analgesic	: Paracetamol, salicylates, phenylbutazone, Indomethacin
Anesthetic	: Halothane
Antibiotic	: Tetracycline, erythromycin estolate
Anticonvulsant	: Phenytoin
Antidepressant	: Phenelzine, imipramine, amitriptyline
Antidiabetic	: Chlorpropamide, tolbutamide
Antihypertensive	: Methyldopa
Anti-infective (urinary)	: Nitrofurantoin
Antipsychotic	: Chlorpromazine
Antituberculous	: Isoniazid, pyrazinamide, rifampicin
Skeletal muscle Relaxant	: Dantrolene
Steroid	: Androgens, synthetic estrogens for oral contraceptives

อภินันทนาการ

จากบริษัท เบคไทย กรุงเทพมหานครเคมีภัณฑ์ จำกัด

ผู้แทนจำหน่ายเครื่องมือวิทยาศาสตร์ ตลอดจนเครื่องแก้ว เคมีภัณฑ์ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ

โทร. 2785569, 2785123, 2792903, 2790094

Exclusive Agents For :

Atago Co., Ltd. Japan

Arthur H. Thomas Company, U.S.A.

Bausch & Lomb, U.S.A.

Büchi Laboratory Techniques Ltd., Switzerland

Chemtrix, Inc., U.S.A.

Du Pont Instruments, U.S.A.

Forma Scientific, U.S.A.

Glaswerk-Wertheim, West Germany

Hirayama Manufacturing Corporation, Japan

JEOL LTD., Japan

LKB Produkter AB, Sweden

Labconco Corporation, U.S.A.

Labindustries, U.S.A.

Nu-Aire Inc; U.S.A.

Pacific-Scientific, Gardner/Neotec (International Division) U.S.A.

PRECISA, Switzerland

Queue Systems, U.S.A.

SLE Electro-Medical Apparatus Manufacturers, England

Spectra-Physics, U.S.A.

SAKURA Finetechnical Co. Ltd., Japan

Turtox, Inc. U.S.A.