



Antiretroviral associated hepatotoxicity

พญ.รัชนิพร ชื่นสุวรรณ

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

บทนำ

ตั้งแต่มีการใช้ Highly active antiretroviral therapy (HAART) เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ติดเชื้อ HIV อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน พบว่าอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลงอย่างมาก อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านไวรัสอย่างแพร่หลาย และมีการติดตามผู้ป่วยนานขึ้น ทำให้พบผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากยาต้านไวรัสได้บ่อยขึ้น ซึ่งเป็นปัญหาในการดูแลรักษาและอาจส่งผลให้ต้องมีการหยุดยาด้านไวรัส หรือเสียชีวิตในที่สุด

ปัจจุบันอัตราการเสียชีวิตโดยรวมของผู้ติดเชื้อ HIV ลดลง เนื่องจากการติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง ในขณะที่สาเหตุการเสียชีวิตจากโรคตับระยะสุดท้ายพบมากขึ้น ทั้งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี และ ซี หรือจากผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ต่อยาต้านไวรัส (antiretroviral-associated hepatotoxicity หรือ ARV-hepatotoxicity) รายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกาพบ

ว่าอัตราการเกิด ARV-hepatotoxicity ในผู้ติดเชื้อ HIV เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6 ในปี ค.ศ. 1996 ไปเป็นร้อยละ 31.8 ในปี ค.ศ.1998-1999¹ และในปัจจุบันพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 9 ต้องหยุดยาเนื่องจาก ARV-hepatotoxicity และมีรายงานอัตราการเสียชีวิตจาก ARV-hepatotoxicity ร้อยละ 2.5^{2,3} ดังนั้นแพทย์ผู้เกี่ยวข้องกับ การดูแลผู้ติดเชื้อ HIV ต้องทราบลักษณะทางคลินิกของ ARV-hepatotoxicity รวมทั้งปัจจัยเสี่ยง แนวทางการเฝ้าระวัง และดูแลรักษาภาวะนี้อย่างเหมาะสม

HAART ประกอบด้วยการให้ยาด้านไวรัสร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิด จากกลุ่มยาที่ต่างกันอย่างน้อย 2 กลุ่ม ซึ่งยาด้านไวรัสที่มีใช้ในปัจจุบัน แบ่ง ออกเป็น 5 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ได้แก่ zidovudine (AZT, Retrovir[®]), didanosine (ddI, Videx[®]), zalcitabine (ddC, Hivid[®]), stavudine (d4T, Zerit[®]), emtricitabine (Emtriva[®]), lamivudine (3TC, Epivir[®]), abacavir (ABC, Ziagen[®]) และ tenofovir (TDF, Viread[®])

2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ nevirapine (NVP, Viramune[®]), efavirenz (EFV, Stocrin[®]) และ delavirdine (DLV, Rescriptor[®])

3. Protease inhibitors (PIs) ได้แก่ ritonavir (RTV, Norvir[®]), nelfinavir (NFV, Viracept[®]), saquinavir (SQV, Fortovase[®]), indinavir (IDV, Crixivan[®]), amprenavir (APV, Agernerase[®]), fosamprenavir (Lexiva[®]), tipranavir (Aptivus[®]), atazanavir (Reyataz[®]) และ liponavir/ritonavir (LPV/RTV, Kaletra[®])

4. Fusion inhibitors ได้แก่ enfuvirtide (Fuzeon[®])

5. CCR5 antagonist

คำจำกัดความ และความรุนแรง

ผลกระทบของยาต่อความผิดปกติของตับสามารถแบ่งโดยการตรวจค่าการทำงานของตับได้เป็น 3 รูปแบบ ตามเกณฑ์ของ the International Consensus Meeting for Drug-Induced Liver Injury ดังตารางที่ 1 โดยใช้อัตราส่วนของระดับซีรั่ม Alanine aminotransferase (ALT) ต่อ alkaline phosphatase (ALP) หรือ ALT/ALP ช่วยในการแบ่งรูปแบบการทำลายเซลล์ตับออกเป็น hepatocellular, mixed และ cholestatic pattern⁴

ตารางที่ 1 การแบ่งลักษณะของความเสียหายของตับตามเกณฑ์ของ the International Consensus Meeting for Drug-Induced Liver Injury

ลักษณะของ liver injury	อัตราส่วนของค่า ALT/ALP
Hepatocellular pattern	> 5
Mixed pattern	2-5
Cholestatic pattern	< 2

*อัตราส่วนของค่า ALT/ALP แทนค่าโดยจำนวนเท่า เมื่อเทียบกับเกณฑ์สูงสุดของค่าปกติ

ความรุนแรงของภาวะ ARV-hepatotoxicity มีการแบ่งอย่างหลากหลายตามการศึกษาต่างๆ ในปัจจุบันมีการกำหนดเกณฑ์โดย AIDS Clinical Trial Group scale of liver toxicity (ACTG)⁵ เพื่อให้มีความสอดคล้องกัน โดยให้ความสำคัญกับค่า AST และ ALT เป็นหลัก โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มีค่า AST หรือ ALT เป็นปกติอยู่เดิม โดยถือว่าผู้ป่วยเริ่มมี ARV-hepatotoxicity เมื่อมีค่า AST หรือ ALT มากกว่าเกณฑ์สูงสุดของค่าปกติ และกลุ่มที่มีความผิดปกติของค่า AST หรือ ALT อยู่เดิม เช่น ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี ร่วมด้วย การใช้เกณฑ์เดียวกับผู้ป่วยทั่วไปที่มีการทำงานของตับปกติ อาจทำให้เกิดการประเมินค่าความเสียหายของตับมากเกินความเป็นจริง จึงมีการกำหนดเกณฑ์โดยเทียบจากการเปลี่ยนแปลงจากระดับ AST และ ALT เดิม

ดังแสดงในตารางที่ 2 นิยามของ severe hepatic injury ซึ่งมักถูกใช้เป็น primary endpoint ของการศึกษาเกี่ยวกับ ARV-hepatotoxicity หมายถึง hepatotoxicity grade 3 และ 4 ตามเกณฑ์ของ ACTG

ตารางที่ 2 การแบ่งความรุนแรงของภาวะ antiretroviral-associated hepatotoxicity ตาม AIDS Clinical Trial Group scale of liver toxicity (ACTG)

Grade	ค่า AST/ALT ผู้ป่วยที่มีค่า AST/ALT ปกติ	ค่า AST/ALT ผู้ป่วยที่มีค่า AST/ALT สูงกว่าปกติอยู่เดิม
1	1.25-2.5 x ULN	1.25-2.5 x baseline
2	2.6-5 x ULN	2.6-3.5 x baseline
3	5.1-10 x ULN	3.6-5 x baseline
4	>10 x ULN	>5 x baseline

* AST/ALT (Aspartate aminotransferase หรือ Alanine aminotransferase) ULN = upper limit of normal ในกรณีนี้ที่ค่า AST/ALT ไม่เปลี่ยนแปลงไปในทางเดียวกัน ให้แบ่ง grade ตามค่าที่สูงสุด

ข้อพึงระวังในการแปลผลการตรวจค่าการทำงานของตับในผู้ป่วย HIV ที่ได้รับ HAART คือระดับซีรัม Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ที่เพิ่มขึ้น ตัวเดียว สามารถพบในผู้ป่วยที่รับประทานยา nevirapine และ efavirenz ซึ่งบ่งถึงการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ในตับที่เพิ่มขึ้นจากยามากกว่าที่จะเกิดจากการทำลายเซลล์ตับจริงๆ จะแปลผลการทำงานของตับผิดปกติแบบ cholestasis เมื่อมีค่า GGT สูงขึ้นร่วมกับ ALP เสมอ สำหรับระดับซีรัม bilirubin ก็ต้องแปลผลอย่างระมัดระวัง ในผู้ป่วยที่พบ indirect hyperbilirubinaemia เพียงอย่างเดียวซึ่งอาจเป็นผลจากยา indinavir หรือ atazanavir โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว Gilbert's syndrome มากกว่าที่จะเกิดจากการอักเสบทำลายเซลล์ตับ การแปลผลเลือดการทำงานของตับที่ผิดปกติในผู้ป่วย HIV ที่รับประทานยาต้านไวรัส มีปัจจัยรบกวนในการแปลผลมากกว่าคนทั่วไป เช่น

ภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบหรือเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ รวมทั้งการใช้ยาอื่นร่วมด้วย^{6,7,26} ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การวินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้เกิดความผิดปกติของค่าการทำงานของตับ ในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับยาต้านไวรัส

ลักษณะของ liver injury	โรค หรือ สาเหตุที่พบได้บ่อย
Hepatocellular pattern	การติดเชื้อ Hepatitis A, B, C, D virus การติดเชื้อ CMV, EBV, HSV Liver steatosis/steatohepatitis ยาอื่นๆ เช่น isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, phenytoin, alcohol
Mixed pattern	การติดเชื้อ Hepatitis A virus Bacillary angiomatosis Liver steatosis/steatohepatitis ยาอื่นๆ เช่น TMP/SMX, amoxi/clav.
Cholestatic pattern	การติดเชื้อ Mycobacterium, fungus Bacillary angiomatosis Lymphoma, Kaposi's sarcoma ยาอื่นๆ เช่น TMP/SMX, amoxi/clav., macrolides, rifampicin

อุบัติการณ์ และปัจจัยเสี่ยง

อุบัติการณ์ของการเกิด severe liver injury ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วย HAART มีความแตกต่างกันตามกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มยาต้านไวรัสที่ได้รับตั้งแต่ร้อยละ 2-18⁸⁻¹¹

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ร่วมด้วย การศึกษาต่างๆ แสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิดตับอักเสบบจะพบสูงขึ้นใน

ผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ซี โดยความเสี่ยงสูงขึ้นไปในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 3 มากกว่าสายพันธุ์อื่นๆ¹²

หลายการศึกษาพบว่า การดื่มสุราเรื้อรังจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบบี^{14,15} เนื่องจากการดื่มสุราเรื้อรังจะทำให้ผู้ป่วยขาดสาร glutathione³⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับซีรั่ม aminotransferase ที่สูงผิดปกติก่อนได้รับยาต้านไวรัส^{10,11} การได้รับยาต้านไวรัสเป็นครั้งแรก¹⁶ อายุมาก¹³ เพศหญิง¹⁴ และปริมาณ CD4 มากกว่า 50 ตัว/มล. หลังจากได้รับยาต้านไวรัสและพังผืดในตับมากไม่ว่าจากสาเหตุใด จะมีผลต่อการกำจัดยาออกจากร่างกายได้น้อยลงกว่าเดิมส่งผลให้เกิด hepatotoxicity ได้ง่ายขึ้น^{39,40}

ลักษณะทางคลินิกของยาต้านไวรัสชนิดต่างๆ

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Gamma mitochondrial DNA polymerase ซึ่งมีความสำคัญในการผลิต DNA ภายใน mitochondria ทำให้ระดับของ mitochondrial DNA ลดลง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติใน cellular respiratory chain และยับยั้ง pyruvate และ fatty acid oxidation pathway ทำให้เกิด lactic acidosis

ตับเป็นอวัยวะหลักที่จะได้รับผลกระทบจากภาวะนี้ โดยเริ่มจากการสะสมของ microvesicular fat ในเซลล์ตับ เกิด macrovesicular steatosis, focal necrosis, fibrosis, cholestasis, proliferation of bile ducts และ Mallory body คล้ายกับที่เกิดใน alcoholic-induced hepatitis, acute fatty liver in pregnancy และ Reye's syndrome¹⁷

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ความสามารถของ NRTIs ที่จะยับยั้งการผลิต mitochondrial DNA เรียงตามลำดับ ดังนี้ zalcitabine > didanosine > stavudine > zidovudine > lamivudine = abacavir = tenofovir = emtricitabine¹⁸

อาการทางคลินิกมักเริ่มภายหลังจากได้รับยาไปแล้วอย่างน้อย 6 เดือน โดยมีคลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด และอ่อนเพลีย เป็นอาการเด่น บางรายอาจมีอาการเหลือง และคันร่วมด้วย ความผิดปกติที่ตรวจพบ ได้แก่ lactic acidosis

โดยตรวจพบระดับซีรัม lactate มากกว่า 2 mmol/l hypoglycemia, hyperammonemia, hypoalbuminemia และระดับ aminotransferase เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งโดยทั่วไปมักเพิ่มขึ้นไม่มากนัก ยากลุ่มนี้พบ severe hepatotoxicity ได้ประมาณร้อยละ 10 ยาที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม คือ ddl และ d4T โดยพบร้อยละ 10-16^{19,20} สำหรับ 3TC, ABC และ TDF เนื่องจากมีผลต่อ mitochondrial DNA ค่อนข้างน้อย จึงมีโอกาสเกิด hepatotoxicity ต่ำ²¹ สำหรับ abacavir สามารถทำให้เกิดตับอักเสบผ่านกลไก hypersensitivity ซึ่งต่างจากยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม โดยลักษณะทางคลินิกจะคล้ายกับการเกิดตับอักเสบจาก nevirapine ดังจะกล่าวต่อไป โดยอาการมักเกิดภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มยา²² การพยายามให้ยาชนิดนี้อีกครั้งในผู้ป่วยที่เคยเกิด hypersensitivity จาก abacavir อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

ยาในกลุ่มนี้มีโอกาสเกิด hepatotoxicity ได้ค่อนข้างบ่อย โดยรวมประมาณร้อยละ 4-15 โดยอธิบายผ่านหลายกลไก²³

ผู้ป่วยที่ได้รับ nevirapine ในการป้องกันการติดเชื้อหลังการสัมผัสเชื้อ HIV มีรายงานการเกิด severe hepatotoxicity รวมถึงเสียชีวิตในผู้ป่วยหลายราย ส่วนมากมักพบในผู้หญิงผิวดำ ซึ่งเกิดภายในช่วง 6 สัปดาห์แรกหลังจากได้รับยา เชื่อว่าเกิดจากกลไก hypersensitivity โดยอาการดังกล่าวมักเริ่มตั้งแต่ 3-4 สัปดาห์แรกหลังได้รับยา ผู้ป่วยมักมีไข้ ผื่นผื่นหนัง eosinophilia และปริมาณ IgE ในซีรัมสูงขึ้น โอกาสเกิด hypersensitivity จาก nevirapine นี้ พบได้ร้อยละ 4.9²⁷ โดยปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะนี้ คือ เพศหญิง ปริมาณ CD4 มากกว่า 250/มล. และน้ำหนักตัวน้อย²⁸ จึงเป็นสาเหตุให้ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ nevirapine ในการป้องกันการติดเชื้อหลังสัมผัสเชื้อ HIV

ผู้ป่วยอีกกลุ่มหลังจากได้รับยา nevirapine นานกว่า 4 เดือน เกิด hepatotoxic ตามมา ซึ่งพบได้บ่อยกว่าการเกิดในช่วงแรก โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาที่ได้รับยา ผลเลือดแสดงการทำงานของตับอาจเป็นแบบ hepatocellular, mixed หรือ cholestatic pattern ก็ได้ โดยอาการมักไม่

รุนแรง ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยจะมีผลการตรวจค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติได้ ทั้งที่ยังรับประทานยาอยู่^{29,30} เชื่อว่าการเกิด hepatotoxicity ในช่วงหลังนี้ไม่เกี่ยวข้องกับกลไก hypersensitivity

ยา efavirenz พบว่ามีรายงานการเกิด severe hepatotoxicity เช่นกัน โดยกลไกเกิดจากการยับยั้ง bile acid transport⁴¹ การศึกษาของ Sulkowski และคณะ พบว่าความชุกของ severe hepatotoxicity จากการรับประทาน efavirenz น้อยกว่า nevirapine โดยไม่พบ cross hepatotoxicity ข้ามระหว่างยา 2 ชนิด^{23,31}

Protease inhibitors (PIs)

กลไกการเกิด hepatotoxicity ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการที่ยากลุ่มนี้มี เมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome P-450 system ในตับ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดตับอักเสบคือการที่มี polymorphism ของ enzyme cytochrome P-450 ในตับ หรือมีความผิดปกติของตับอยู่เดิม เช่น มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี หรือ ซี

ยาในกลุ่มนี้เป็นสาเหตุของ hepatotoxicity ได้ไม่บ่อยนัก ความชุกโดยรวมประมาณร้อยละ 1-10³⁵ มีรายงานการเกิดได้ทุกตัวในกลุ่ม โดยอัตราการเกิดเป็นดังนี้ atazanavir/ritonavir ร้อยละ 4 atazanavir/saquinavir ร้อยละ 4 lopinavir/ritonavir ร้อยละ 3³³ อย่างไรก็ตามยาที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ คือ ritonavir ในขนาดปกติวันละ 1,200 มิลลิกรัม^{8,10,11} ส่วนยาที่มีความปลอดภัยต่อบตับมากที่สุดคือ atazanavir และ nelfinavir^{32,33} โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิด hepatotoxicity คือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี และ ซี ร่วมด้วย

ในปัจจุบันนิยมใช้ยากลุ่ม PIs 2 ตัว โดยใช้ ritonavir ขนาดต่ำวันละ 200 มิลลิกรัม เพื่อเพิ่มระดับยาของ PI อีกตัว ซึ่งจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ไม่พบว่าการใช้ยากลุ่ม PIs 2 ตัวจะทำให้โอกาสเกิด hepatotoxicity เพิ่มมากขึ้น³⁴ สำหรับผู้ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับยา Indinavir และ azatanavir จะพบความชุกของ unconjugated hyperbilirubinemia ได้ร้อยละ 12 มีส่วนน้อยที่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก หรือเกิดตับอักเสบตามมา ภาวะนี้เกิดจากยาทั้ง 2 ชนิด มีฤทธิ์ยับยั้ง

UDP-glucuronosyl transferase 1A1 ซึ่งมีหน้าที่ในขบวนการ conjugation ของ bilirubin ที่เซลล์ตับ ทำให้เกิดอาการคล้ายผู้ป่วย Gilbert's syndrome²⁶ ส่วน tipranavir ซึ่งเป็น non-peptidic PI จากการศึกษา RESIST trials พบว่ามี hepatotoxic grade 3 หรือ 4 ได้บ่อย แต่ไม่มีความรุนแรงถึงขั้นต้องหยุดยา⁴²

Fusion หรือ entry inhibitors

เป็นยากลุ่มใหม่ ได้แก่ enfurvitide ซึ่งยับยั้งการรวมตัวของไวรัสและ เซลล์เป้าหมาย สำหรับ enfurvitide มีรายงานการเกิด systemic hypersensitivity reactions น้อยกว่าร้อยละ 1

Chemokine coreceptor-5 (CCR5) antagonists

ได้แก่ vicriviroc, maraviroc ออกฤทธิ์ยับยั้ง chemokine receptor ที่ HIV จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่ CD4 cell สำหรับ maraviroc ขณะนี้อยู่ในการศึกษา ระยะที่ 3 มีรายงานผู้ป่วยเกิดตับวาย 1 ราย⁴³ โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดแต่เชื่อว่าอาจเกิดจากปริมาณ CCR5 ลดลง ทำให้เกิด hepatotoxic จากความไม่สมดุลในการตอบสนองของ cytokine⁴⁴

ตารางที่ 4 ลักษณะทางคลินิก และกลไกการเกิด hepatotoxicity จาก ยาด้าน ไวรัสชนิดต่างๆ²⁶

Case	Example (s)	Pattern of hyperbilirubinemia	Mechanism
Herpes virus inhibitor	Ganciclovir	Mixed	Hepatotoxicity
HIV NRTI	AZT, ddI, ddC	Mixed	Hepatotoxicity: mitochondrial injury with steatosis and lactic acidosis
HIV NNRTI	Nevirapine, efavirenz, delavirdine	Mixed	Hepatotoxicity: hypersensitivity reaction and dose-related drug toxicity

HIV PI	Ritonavir Indinavir	Mixed Pure indirect	Hepatotoxicity Gibert's-like syndrome (UGT1A1 inhibition without hepatotoxicity)
HCV antiviral	Ribavirin	Usually indirect	Hemolysis; rare hepatotoxicity

ตารางที่ 5 กลไกของการเกิด antiretroviral-associated hepatotoxicity⁴⁵

Mechanism	Feature
Metabolic host-mediated (intrinsic and idiosyncratic)	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors Occurrence can vary by agent Dose-dependence for intrinsic damage
Hypersensitivity	Nevirapine > abacavir > fosamprenavir Occurs early, usually within 8 weeks Often associated with rash HLA-linked
Mitochondrial toxicity	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (didanosine > stavudine > zidovudine > abacavir = tenofovir = lamivudine / emtricitabine) Tends to occur after prolonged exposure
Immune reconstitution	Chronic hepatitis B (unclear for hepatitis C) Occurs within the first month following initiation of HAART More common in patients with very low CD4 cell counts who experience robust immune recovery

แนวทางการเฝ้าระวังและการรักษา antiretroviral-associated hepatotoxicity

ก่อนพิจารณาเริ่มยา HAART ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจเลือดประเมินการทำงานของตับ HBsAg, antiHCV ซักประวัติการดื่มสุรา ประวัติยาที่กำลังใช้อยู่ ในกรณีที่ผลเลือดแสดงการทำงานของตับผิดปกติควรได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

ผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี และไม่มีโรคตับใดๆ มาก่อน หลังจากได้รับ HAART แนะนำให้ติดตามการทำงานของตับที่ 4 สัปดาห์ และถ้าปกติควรติดตามทุก 3 เดือน ในกรณีที่พบว่า ALT และ/หรือ AST เพิ่มขึ้น ภายใน 4-6 สัปดาห์แรก ในผู้ป่วยที่รับยา nevirapine หรือ abacavir ในสูตรยา HAART ควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะ hypersensitivity syndrome และควรหยุดยาดังกล่าวทันที และห้ามให้ยาใหม่อีก เนื่องจากมีรายงานการหยุดยาช้า หรือการให้ยาอีกครั้ง มักทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การรักษา nevirapine-related hypersensitivity syndrome ด้วย corticosteroid นั้นยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงประโยชน์ที่จะได้รับ แต่พบว่าอาจช่วยลด cutaneous hypersensitivity แต่พบว่าการให้ยา nevirapine ในขนาดวันละ 200 มิลลิกรัม นาน 2 สัปดาห์ ก่อนให้ยาในขนาดปกติวันละ 400 มิลลิกรัม สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด cutaneous hyper-sensitivity ได้ จึงเป็นคำแนะนำในการเริ่มให้ยาตัวนี้ในปัจจุบัน แต่ยังไม่มียาข้อมูลถึงการลด hepatic hypersensitivity^{36,37} และควรเฝ้าติดตาม AST, ALT ทุกๆ 2 สัปดาห์เป็นเวลานาน 1 เดือน หลังจากนั้นติดตาม AST และ ALT ทุกๆ 1 เดือนนาน 3 เดือนและติดตามทุกๆ 3 เดือนต่อไป⁴⁸

ในกรณีที่พบว่า ALT และ/หรือ AST เพิ่มขึ้น หลัง 3 เดือนไปแล้ว ในผู้ป่วยที่ได้ยา NRTI ให้ระวังการเกิดภาวะ lactic acidosis syndrome จาก mitochondrial toxicity ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง Kussmaul breathing และอาจมีอาการแสดงของ mitochondrial toxicity ในระบบอื่นร่วมด้วย เช่น painful sensory neuropathy, acute pancreatitis หรือ skeletal myopathy ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักตรวจพบระดับซีรัม lactate สูงกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าสูงมากกว่า 5 mmol/l ควรรีบหยุดยา NRTI ทันที เนื่องจากผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจาก severe lactic acidosis ได้ถ้าหยุดยาช้าไป การรักษา lactic acidosis มุ่งเน้นไปที่การรักษา metabolic acidosis เป็นหลัก ถึงแม้จะมีบางรายงานที่แสดงถึงประโยชน์ของยาบางชนิดที่ให้ในภาวะนี้ เช่น thiamine, riboflavin, levocarnitine, coenzyme Q และ vitamin C แต่ในปัจจุบันก็ยังไม่เป็นที่สรุปอย่างชัดเจน

ในผู้ที่มี ALT และ/หรือ AST เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีอาการ และอาการแสดงของภาวะตับวายเฉียบพลัน เช่น ดีซ่าน, coagulopathy, encephalopathy, ascites หรืออาการแสดงของ hypersensitivity หรือ hyperlactatemia ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ควรพิจารณาหยุดยาถ้าระดับของ aminotransferase มากกว่า 10 เท่าขึ้นไป ส่วนในผู้ป่วยที่มีระดับ aminotransferase น้อยกว่า 10 เท่า ควรติดตามระดับของ aminotransferase อย่างใกล้ชิดทุก 1-2 สัปดาห์ ตราบใดที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการของตับอักเสบ ก็ยังสามารถให้ยาสูตรเดิมต่อไปได้แต่ควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า aminotransferase ในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถกลับลงมาได้ และบางส่วนกลับมาสู่ระดับปกติหลังจากติดตามไปหลายสัปดาห์ แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของตับอักเสบ ก็ควรพิจารณาหยุดยาก่อนถึงแม้ระดับ aminotransferase จะยังสูงไม่ถึง 10 เท่า สำหรับบทบาทของการตรวจชิ้นเนื้อตับในการประเมินภาวะ ARV-hepatotoxicity ยังไม่ชัดเจน เนื่องจากแพทย์มักเลือกที่จะหยุดยา และติดตามหน้าที่การทำงานของตับมากกว่าที่จะทำการตรวจชิ้นเนื้อตับ แต่การทำหัตถการดังกล่าว ก็ยังอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถแยกสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิด hepatotoxicity

ในผู้ป่วย HIV ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี ร่วมด้วย จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด hepatotoxicity มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อดังกล่าว และแนะนำให้หลีกเลี่ยงยาบางตัวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีหลักฐานของตับแข็งหรือการทำงานของตับผิดปกติเป็นพื้นฐาน ได้แก่ d4T, d4T ร่วมกับ ddI, nevirapine และ PIs และควรติดตามหน้าที่การทำงานของตับที่ 2 และ 4 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา และทุกๆ 3 เดือนต่อไป

การที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ซี ร่วมด้วยทำให้การประเมินภาวะ hepatotoxicity ต่างจากในผู้ป่วย HIV ทั่วไป กล่าวคือ การที่มีค่า aminotransferase ที่เพิ่มขึ้นหลังจากที่ได้รับ HAART ต้องนึกถึงภาวะ immune reconstitution ไปด้วย ซึ่งกลไก คือ เมื่อไวรัส HIV ลดลง ปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้น ทำให้มีการทำลายเซลล์ตับที่มีการแสดงออกของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี เพิ่มขึ้น การวัดปริมาณไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ในกระแส

เลือดจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว โดยพบว่าการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากสามารถให้การสนับสนุนภาวะ immune restitution การให้ HAART ต่อไป และติดตามหน้าที่การทำงานของตับเป็นระยะ จะพบว่าการทำงานของตับจะสามารถกลับเป็นปกติได้เองในเวลาต่อมา

สำหรับในผู้ป่วย HIV/HCV coinfection ที่กำลังจะเริ่มรักษา หรือกำลังได้ยา Peginterferon ร่วมกับ ribavirin ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ถ้ากำลังได้รับยา ARV ร่วมด้วยควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา ddl ร่วมกับ ribavirin เนื่องจากมีรายงานการเกิด lactic acidosis สูงขึ้นจากการได้รับยา 2 ตัวนี้ร่วมกัน เนื่องจาก ribavirin มีผลทำให้มีการเพิ่มปริมาณ ddl ในร่างกาย ทำให้เกิดความเป็นพิษได้ง่ายขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา ddl อยู่แล้ว และกำลังจะเริ่มให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี จึงควรเปลี่ยน ddl เป็นยาตัวอื่นก่อน

สำหรับผู้ป่วย HIV/HBV coinfection การให้ HAART ที่มียา lamivudine และ/หรือ tenofovir ร่วมด้วย ซึ่งมีผลต่อไวรัสทั้ง 2 ชนิด ทำให้ปริมาณไวรัสตับอักเสบบี ลดลง ดังนั้นการปรับเปลี่ยนสูตร HAART จึงต้องพึงระวังในการเพิกถอนยาดังกล่าวออกจากสูตรยา เนื่องจากอาจเกิดการเพิ่มปริมาณ HBV DNA ในภายหลังหยุดยา ทำให้เกิดตับอักเสบที่รุนแรงได้ ทั้งนี้มีรายงานการเกิด grade 4 hepatotoxicity ในผู้ป่วยที่หยุดยา lamivudine⁵⁰ แม้ยังไม่มียารายงานการเกิดภาวะดังกล่าวกับยา tenofovir แต่ในทางทฤษฎีก็สามารถเกิดขึ้นได้ ดังนั้นควรให้ความระมัดระวังในการเริ่มยา และหยุดยา antiretroviral ที่มีฤทธิ์ต่อทั้งไวรัสตับอักเสบบี และ HIV สำหรับหลักเกณฑ์การเลือกยา ARV เริ่มต้นในการรักษาผู้ป่วย HIV/HBV coinfection⁴⁹ คงไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

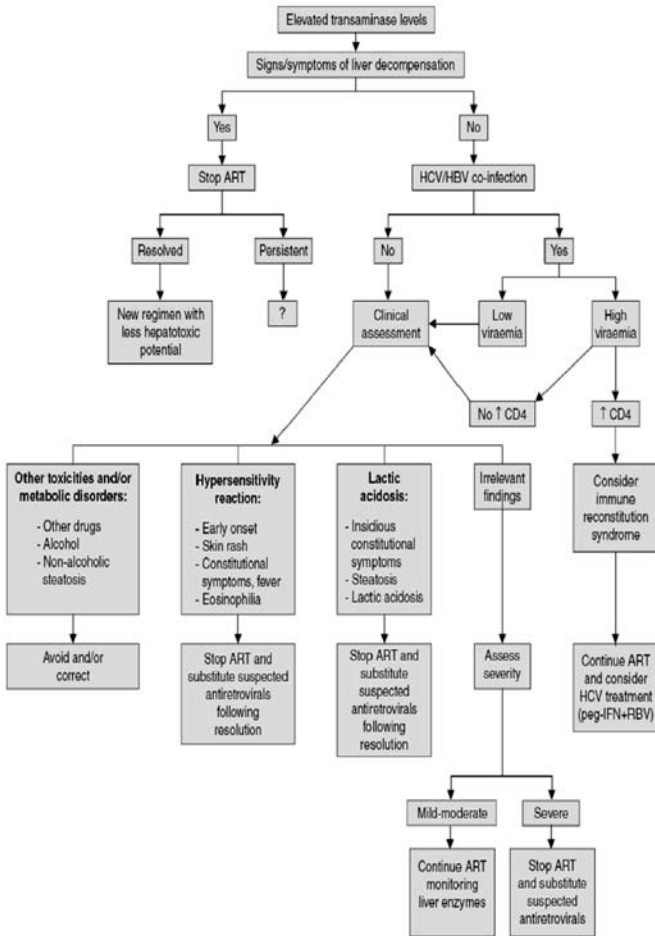
โดยสรุปแล้วเราควรหยุดยาในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

1. ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะดีซ่านชัดเจน ในรูปแบบ direct hyperbilirubinemia ควรหยุดยาทันทีเนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ fulminant hepatic failure
2. ในผู้ป่วยที่เกิดอาการ mitochondrial toxicity มีการเพิ่มขึ้นของระดับ lactate ในเลือด ควรหยุดยาทันที
3. เกิดอาการที่เข้าได้กับภาวะ hypersensitivity ควรหยุดยาทันทีและ

ห้ามให้ซ้ำเนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนถึงแก่ชีวิตได้

4. ควรหยุดยาทันทีในผู้ป่วยที่มีระดับค่า aminotransferase มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีอาการปกติ

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาภาวะ antiretroviral-associated hepatotoxicity⁶



ART= antiretroviral therapy; HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus, peg-IFN = pegylated interferon, RBV = ribavirin, ↑increases

1. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
2. Lichterfeld M, Spengler U, Rockstroh J. Hepatotoxizität der antiretroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2001;19:250-8
3. Servoss JC, Sherman KE, Robbins G, et al Hepatotoxicity in the U.S. adult AIDS clinical trial group. *Gastroenterology* 2001;120:A54
4. Benichou C. Report of an international consensus meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
5. AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of adult adverse experiences. Rockville (MD): Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Disease, Bethesda, 1996
6. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of Antiretrovirals : Incidence, Mechanisms and Management. *Drug safety* 2005;28(1):53-66.
7. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals : Incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006;44:S132-9
8. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, et al. Hepatotoxicity with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
9. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis : incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France 1996-1998. *AIDS* 1999;13:F115-21.
10. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:316-8.

11. D'Arminio Monforte A, Bugarini R, Pezzotti P, et al. Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:114-23.
12. Nunez M, Rios P, Martin-Carbonero L, et al. Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:65-8.
13. Nunez M, Lana R, Mendoza J, et al. Risk factors for severe hepatic injury following the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:426-31.
14. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, et al. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003;4:115-20.
15. Harris D, Gonin R, Alter H, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-4.
16. Wit F, Weverling G, Weel J, et al. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002;186:23-31.
17. Bissell D, Gores G, Laskin D, et al. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001;33:1009-13.
18. Birkus G, Hitchcock M, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:716-23.
19. Bissuel F, Bruneel F, Habersetzer F, et al. Fulminant hepatitis with severe lactate acidosis in HIV-infected patients on didanosine therapy. *J Intern Med* 1994;235:367-7.

20. Murray HW, Squires KE, Weiss W. Stavudine in patients with AIDS and AIDS-related complex : AIDS Clinical Trials Group 089. J Infect Dis 1995;17(suppl2):s123-30.
21. Ogedegbe AO, Sulkowski MS. Antiretroviral-associated liver injury. Clin Liver Dis 2003; 475-99.
22. Hewitt R. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002; 34:1137-42.
23. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine and efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis B and C infections. Hepatology 2002;35(1):182-9.
24. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. Morb Mortal Wkly Rep; 2001;49:1153-6.
25. Benn P, Mercey D, Brink N, Scott G, Williams I. Prophylaxis with a nevirapine-containing triple regimen after exposure to HIV-1. Lancet 2001;357:687-8.
26. Korenblat KM, Berk PD. Hyperbilirubinemia in the setting of antiviral therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:303-10.
27. Stern J, Robinson P, Love J, et al. Comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. J AIDS 2003;34(Suppl. 1):S21-S33.
28. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinle J, et al. severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2005;191:825-9.
29. Martinez E, Blanco J, Arnaiz J, et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:1261-8.

30. Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Thiebaut R, et al. A cohort study of nevirapin tolerance in clinical practice: french aquitaine cohort, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:1231-7.
31. Van leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN study. *Lancet* 2004;363:1253–63.
32. Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003;5:36-43.
33. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:153-62.
34. Sulkowski M, Mehta S, Chaisson R, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004;18:2277-84.
35. Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, et al. Hepatotoxicity and antiretroviral therapy with protease inhibitors: A review. *Dig Liver Dis* 2006;38(6): 363-73.
36. Barreiro P, Soriano V, Casa E, et al. Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow dose escalation and/or corticosteroid. *AIDS* 2000;14:2153-7.
37. Johnson S, Chan J, Bennett C. Hepatotoxicity after prophylaxis with a nevirapine-containing antiretroviral regimen. *Ann Intern Med* 2002; 137:146-7.
38. Fromenty B, Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol* 1997;26 (suppl 2):43–53.

39. Aranzábal L, Casado J, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005;40:588-93.
40. Barreiro P, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, et al. Influence of the stage of liver fibrosis on plasma levels of antiretrovirals in HIV patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007;195:973-9.
41. McRae MP, Lowe CM, Tian X, et al. Ritonavir, saquinavir, and efavirenz, but not nevirapine, inhibit bile acid transport in human and rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318:1068-75.
42. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006;368:466-75.
43. (41) Borroto-Esoda K, Vela JE, Myrick F, et al. In vitro evaluation of the anti-HIV activity and metabolic interactions of tenofovir and emtricitabine. *Antivir Ther* 2006;11:377-84.
44. Moreno C, Gustot T, Nicaise C, et al. CCR5 deficiency exacerbates T-cell mediated hepatitis in mice. *Hepatology* 2005;42:854-62.
45. Soriano et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008;22:1-13.
46. Walker UA. Antiretroviral therapy-induced liver alterations. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2007;2:293-8.
47. Jain MK. Drug-Induced Liver Injury Associated with HIV Medications. *Clin Liver Dis* 2007;11:615-39.

48. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent December 1, 2009
49. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):1-36.
50. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:869-75.
51. Mauss S, Valenti WA, Depamphilis JB, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV co infection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*. 2004;18(13):21-5.

