

DRUG-INDUCED โรคตับจากยา LIVER DISEASE



ปาริย์ ศรีอุทธา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

คำนำ

หนังสือเล่มนี้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมความรู้เกี่ยวกับโรคตับจากยา โดยมีเนื้อหาเกี่ยวกับภาพรวมทั่วไป กลไกการเกิดโรคตับจากยา ลักษณะอาการแสดงทางคลินิก และการจัดการผู้ป่วยโรคตับเนื่องจากยา การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์ ตัวอย่างของยาที่ทำให้เกิดโรคตับ เพื่อให้นักศึกษาเภสัชศาสตร์หรือสาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพอื่น ระดับปริญญาตรี อีกทั้งแพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ที่สนใจ สามารถใช้เป็นแหล่งค้นคว้าอ้างอิง และศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้เกิดความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับโรคตับจากยา สามารถนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา

เนื้อหาของหนังสือนี้เรียบเรียงจากเอกสารอ้างอิงวิชาการต่าง ๆ และจากประสบการณ์ของผู้เขียนที่ได้ศึกษาค้นคว้าในเรื่องนี้อย่างต่อเนื่องนานกว่าสิบปีสำหรับการสอนนักศึกษาเภสัชศาสตร์ และการเป็นวิทยากรในงานประชุมวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องให้แก่เภสัชกร เนื้อหาได้แบ่งเป็น 5 บท เริ่มจากในบทที่ 1 กล่าวถึงภาพรวมทั่วไปของโรคตับจากยา ระบาดวิทยา คำจำกัดความ การแบ่งประเภทของโรคตับจากยา ปัจจัยเสี่ยง อาการแสดงทางคลินิกของโรคตับจากยา วิธีการที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์ ข้อมูลยาที่มีรายงานล่าสุดให้เฝ้าระวังการเกิดโรคตับและตัวอย่างยาที่เป็นที่ทราบกันว่าทำให้เกิดโรคตับ แหล่งข้อมูลที่สำคัญสำหรับการสืบค้น ในบทที่ 2 มีเนื้อหาเกี่ยวกับบทบาทของตับต่อการเมแทบอลิซึมยา ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมยา ที่ทำให้ไวต่อการเกิดโรคตับจากยา และกลไกการเกิดโรคตับจากยาที่ทราบในปัจจุบัน ส่วนในบทที่ 3 เป็นเนื้อหาเกี่ยวกับค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมีของตับหรือค่าการทดสอบตับ ลักษณะอาการแสดงทางคลินิก การแบ่งระดับความรุนแรงของโรค ข้อมูลที่ใช้สำหรับการประเมินว่าเกิดโรคตับจากยา และหลักในการจัดการและรักษาผู้ป่วยที่เกิดโรคตับจากยา บทที่ 4 เป็นเรื่องการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์ โดยกล่าวถึงภาพรวมทั่วไปของวิธีที่ใช้ประเมิน และเน้นรายละเอียดของแบบประเมิน Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) นอกจากนี้ ยังกล่าวถึงวิธีการประเมินชนิดอื่น ๆ ที่ใช้ประเมินในโรคตับจากยา ได้แก่ Clinical Diagnostic Scale (CDS), Causality Assessment in the Drug-Induced Liver Injury Network ส่วนบทที่ 5 ซึ่งเป็นบทสุดท้ายกล่าวถึงข้อมูลของยาบางตัวที่ใช้บ่อยทางคลินิก หรือเป็นยาที่มีรายงานชัดเจนเกี่ยวกับโรคตับ

ในส่วนของการใช้ศัพท์ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ ผู้เขียนใช้ตามพจนานุกรมศัพท์แพทยศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. 2542 ศัพท์เภสัชศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. 2551 และได้พยายามตรวจสอบให้ถูกต้องมากที่สุด ในส่วนของคำบางคำ เช่น genetic polymorphism ผู้เขียนได้ใช้คำว่า ความหลากหลายทางพันธุกรรมแทนภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม โดยอ้างอิงตามพจนานุกรมพันธุศาสตร์ ที่จัดทำโดยสมาคมพันธุศาสตร์แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2548 ในส่วนคำอื่น ๆ ได้แก่ liver injury ผู้เขียนขอใช้คำว่า การทำลายตับ หรือได้รับอันตรายที่ตับแทนการบาดเจ็บที่ตับ เนื่องจากมีความสละสลวยของภาษามากกว่า อนึ่งในบางครั้งอาจมีการใช้คำว่า พิษต่อตับ (hepatotoxic) แทนโรคตับจากยาเนื่องจากในบางประโยคคำว่า พิษต่อตับ สื่อความหมายได้ชัดเจนกว่า นอกจากนี้ขอใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษแทนการแปลในบางคำ เช่น reactive metabolites เนื่องจากสื่อความหมายได้ดีกว่าคำแปลภาษาไทยเนื่องจากเป็นเมแทบอลิต์ที่ส่งผลเสียต่อร่างกาย สำหรับชื่อของยา สารเคมี ผู้เขียนได้ใช้ภาษาอังกฤษเนื่องจากสื่อความหมายได้เข้าใจมากกว่า และในส่วนของรูปและตารางผู้เขียนได้ดัดแปลง หรือวาดขึ้นโดยมีที่มาจากเอกสารอ้างอิงที่ได้ระบุไว้

ผู้เขียนหวังว่าหนังสือเรื่องโรคตับจากยานี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่าน และหากมีข้อผิดพลาดประการใด ผู้เขียนขอน้อมรับไว้แก้ไขด้วยความยินดี

ปจรรย์ ศรีอุทธา

สารบัญ

คำนิยาม	III
คำนำ	IV
กิตติกรรมประกาศ	VI
สารบัญ	XI
สารบัญภาพ	XII
สารบัญตาราง	

โรคตับจากยา

• บทนำ	3
• ระบาดวิทยา	4
• คำจำกัดความ	5
• การแบ่งประเภทโรคตับจากยา	6
• ปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคตับจากยา	12
• อาการแสดงทางคลินิกของโรคตับจากยา	16
• วิธีการที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัย กับอาการไม่พึงประสงค์	17
• ยาที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคตับ	18
• แหล่งข้อมูลที่สำคัญสำหรับการสืบค้นเกี่ยวกับ โรคตับจากยา	21
• สรุป	22
• เอกสารอ้างอิง	23

กลไกการเกิดโรคตับจากยา

• บทนำ	29
• บทบาทของตับต่อเมแทบอลิซึมของยาและการเกิดโรคตับจากยา	29
• Hepatic transporter proteins ที่มีบทบาทสำคัญในการนำสารเข้าและออกจากเซลล์	31
• ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมที่ทำให้บุคคลไวต่อการเกิดโรคตับจากยา	32
• กลไกการเกิดโรคตับจากยาชนิด intrinsic	36
• กลไกการเกิดโรคตับจากยาชนิด idiosyncratic	37
• ภาวะไม่ตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน	41
• ปรากฏการณ์การปรับตัว	41
• สรุป	42
• เอกสารอ้างอิง	43

ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกและการจัดการผู้ป่วยโรคตับเนื่องจากยา

• บทนำ	47
• ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการทางเคมีของตับหรือค่าการทดสอบตับ	47
• ลักษณะอาการแสดงทางคลินิก	52
• ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในโรคตับจากยา	53
• ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ	53
• ระดับความรุนแรงของโรคตับจากยา	54

• สัญญาณเตือนด้านความปลอดภัยและระดับความรุนแรง ที่รายงานในการศึกษาทางคลินิก	55
• ข้อมูลเพื่อใช้ประเมินว่าเกิดโรคตับจากยา	56
• การวินิจฉัยและการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการ ไม่พึงประสงค์ในโรคตับจากยา	61
• หลักในการจัดการและรักษาผู้ป่วยที่เกิดโรคตับจากยา	61
• การรักษาด้วยยา	62
• การป้องกันโรคตับจากยา	66
• สรุป	67
• เอกสารอ้างอิง	68

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยา ที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์

• บทนำ	75
• วิธีการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับอาการ ไม่พึงประสงค์	75
• การตัดสินใจโดยผู้เชี่ยวชาญ	76
• สเกลทางคลินิก	77
• วิธีการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยากับอาการ ไม่พึงประสงค์โดย RUCAM	93
• สรุป	99
• เอกสารอ้างอิง	100

ยาที่ทำให้เกิดโรคตับ

• บทนำ	105
• ยาที่ทำให้เกิดโรคตับ	105
• สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	119
• สรุปร	120
• เอกสารอ้างอิง	120

คำย่อ	123
ดัชนี	127

ตับ เป็นอวัยวะที่มีความสำคัญมากในร่างกาย
โรคตับที่เกิดจากยา เราจะป้องกันและดูแลตับอย่างไร
ไม่ให้เป็นโรคตับจากยา หนังสือเล่มนี้
อธิบายถึงโรคตับที่เกิดจากยาโดยละเอียดและเข้าใจง่าย



เขียนโดย
ผศ.ภญ.ปาริฉัตร ศรีอุทรา

จากความเชื่อส่วนใหญ่ว่า กินยานานๆ มีผลต่อตับ
เป็นความจริงหรือไม่ หนังสือเล่มนี้ ได้ให้มุมมองรอบด้าน
ในส่วนของโรคตับจากยา ซึ่งเหมาะกับนักศึกษาเภสัชศาสตร์
นักศึกษาทางวิทยาศาสตร์สุขภาพ เภสัชกร และบุคลากร
ทางการแพทย์ หรือผู้ที่มีความรู้พื้นฐานด้านนี้ สามารถ
นำไปใช้ประโยชน์ได้จริง



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN: 978-616-398-373-2



โรคตับจากยา

chapter



- บทนำ
- ระบาดวิทยา
- คำจำกัดความ
- การแบ่งประเภทโรคตับจากยา
- ปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคตับจากยา
- อาการแสดงทางคลินิกของโรคตับจากยา
- วิธีการที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์
- ยาที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคตับ
- แหล่งข้อมูลที่สำคัญสำหรับการสืบค้นเกี่ยวกับโรคตับจากยา
- สรุป
- เอกสารอ้างอิง



บทนำ

โรคตับจากยา (drug-induced liver disease, DILD) หรืออาจมีคำเรียกอื่น ๆ ได้แก่ การเกิดพิษต่อตับเนื่องจากยา (drug-induced hepatotoxic) หรือตับถูกทำลายเนื่องจากยา (drug-induced liver injury) คำเรียกเหล่านี้อาจมีการเรียกสลับกันไปมาได้ หนังสือเล่มนี้จะขอใช้คำว่าโรคตับจากยาหรือคำย่อว่า DILD

ความหมายของคำเรียกดังกล่าวเป็นคำเรียกที่กว้าง ครอบคลุมการทำลายตับที่เกิดจากการใช้ยา ในขนาดรักษาตามปกติ หรืออาจเกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพร¹ โรคตับจากยานับเป็นปัญหาสำคัญ แม้มีอุบัติการณ์พบได้น้อย แต่มียาที่ใช้ในปัจจุบันมากกว่า 1,100 ชนิดที่มีรายงานว่าทำให้เกิดโรคตับ² ในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศทางตะวันตกหลายประเทศพบว่า ยาเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) โดยชนิดของยาที่พบมากที่สุด ได้แก่ paracetamol ซึ่งมีรายงานถึงร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน ในส่วนของยาชนิดอื่น ๆ สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารพบรายงานร้อยละ 11-12 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับตับวายเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ³

โรคตับจากยายังมีผลกระทบต่ออุตสาหกรรมยาหากต้องถอนยานั้นออกจากท้องตลาดเนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดโรคตับจากยาพบได้น้อย ดังนั้นในการศึกษาทางคลินิกขั้นที่ 1-3 (phase 1-3 clinical trials) ของยาใหม่มักไม่พบพิษจากยาในลักษณะนี้เนื่องจากอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยมีจำนวนน้อย⁴ ตัวอย่างยาที่ถูกถอนจากท้องตลาดเนื่องจากทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อดับ ได้แก่ sitaxentan, lumiracoxib, ximelagatran, aplaviroc, troglitazone เป็นต้น⁵ นอกจากนี้สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่ง คือ ลักษณะอาการและอาการแสดงของโรคตับจากยาจะคล้ายกับโรคตับทั่วไปทำให้ยากต่อการวินิจฉัยจึงเป็นสิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ควรคำนึงถึงในการดูแลผู้ป่วยเนื่องจากโรคตับที่มีสาเหตุเกิดจากยา หากยังมีการใช้ยาอยู่โดยไม่ได้หยุดยาจะส่งผลให้เกิดอันตรายที่รุนแรงได้

วัตถุประสงค์ของบทนี้กล่าวถึงภาพรวมทั่วไปของโรคตับจากยา ได้แก่ ระบาดวิทยา คำจำกัดความ การแบ่งประเภทของโรคตับจากยา ปัจจัยเสี่ยง อาการแสดงทางคลินิกของโรคตับจากยา วิธีการที่ใช้ประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ข้อมูลยาที่มีรายงานล่าสุดถึงการเฝ้าระวังการเกิดโรคตับ และตัวอย่างยาที่ทราบกันอยู่แล้วว่าทำให้เกิดโรคตับ แหล่งข้อมูลที่สำคัญสำหรับใช้ในการสืบค้น เพื่อให้มีความรู้และความเข้าใจในเนื้อหาโดยรวม รายละเอียดของเนื้อหาบางเรื่องจะได้กล่าวในบทต่อ ๆ ไป

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ที่แท้จริงของการเกิดโรคตับจากยา มักจะประเมินได้ค่อนข้างยาก อาจเนื่องมาจากเหตุผลหลายประการ เช่น การขาดการรายงานอย่างเป็นระบบ การขาดข้อตกลงร่วมว่าความผิดปกติของค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการค่าใดที่เกี่ยวข้องกับโรคตับจากยา การใช้ระดับกั้นทางชีวเคมี (biochemical thresholds) ที่บ่งชี้ว่าเกิดโรคตับจากยาที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาทางระบาดวิทยา หรือผู้ป่วยมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ทำให้ยากที่จะบ่งชี้ว่าเกิดโรคตับจากยาตัวใด^{6,7} นอกจากนี้ ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกที่เข้าใจได้ยากและมีอาการคล้ายโรคตับทั่วไปอาจทำให้มีการรายงานตัวเลขที่ต่ำกว่าความเป็นจริง⁸ อย่างไรก็ตามมีการประมาณการว่า อุบัติการณ์ของโรคตับจากยาในแต่ละปีอยู่ระหว่าง 10-15 คนต่อผู้ใช้ยาตามใบสั่งแพทย์ 10,000-100,000 คน⁹

จากการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสในปี ค.ศ. 2003 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคตับจากยาเป็น 13.9 คนใน 100,000 คน¹⁰ และต่ำกว่าที่มีรายงานในประเทศสเปนซึ่งรายงานในปี ค.ศ. 2005 ว่ามีอุบัติการณ์สูงกว่าเป็น 34.2 คนใน 100,000 คน¹¹ แต่การศึกษาในประเทศฝรั่งเศสพบว่าตัวเลขมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ซึ่งรายงานในปี ค.ศ. 2012 ว่ามีอุบัติการณ์เป็น 12 คนใน 100,000 คน¹² และประเทศไอร์แลนด์ รายงานข้อมูลในปี ค.ศ. 2013 ว่าพบอุบัติการณ์การเกิดโรคตับจากยาคิดเป็น 19.1 คนใน 100,000 คน¹³

ในปี ค.ศ. 2015 หน่วยงาน Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ทำการศึกษานิดของยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคตับโดยรูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study) พบว่าในผู้ป่วยที่เกิดโรคตับจากยา 899 คน มีสาเหตุมาจากยาด้านจุลชีพร้อยละ 45.4 รองลงมา ได้แก่ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร สมุนไพร ร้อยละ 16.1 และยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท พบร้อยละ 9.8¹⁴ ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลสรุปของการศึกษาทางระบาดวิทยาหลายการศึกษาที่ทำในประเทศต่าง ๆ ซึ่งพบว่ายาที่เป็นสาเหตุอันดับแรก ได้แก่ ยาด้านจุลชีพ นอกจากนี้ยาด้านวัณโรคและยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ยังเป็นสาเหตุในอันดับต้น ๆ เช่นกัน^{6,8} อย่างไรก็ตามชนิดของยาที่เป็นสาเหตุมีความแตกต่างกันตามสภาพภูมิศาสตร์และปริมาณการสั่งใช้ยา ตัวอย่างเช่น ในประเทศอินเดียรายงานว่ายาที่พบบ่อยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคตับ ได้แก่ ยาด้านวัณโรค แต่ในแถบประเทศยุโรปเป็นยาปฏิชีวนะตัวอื่น เป็นต้น⁶

ส่วนในแถบเอเชียมีข้อมูลการศึกษาด้านระบาดวิทยาค่อนข้างน้อย ไม่สามารถประมาณอุบัติการณ์การเกิดโรคตับจากยาได้ อย่างไรก็ตามมีรายงานในประเทศจีนว่า ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีสาเหตุมาจากยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร สมุนไพรถึงร้อยละ 20¹⁵

ในส่วนของประเทศไทย ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์โรคตับจากยาของผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยใช้ข้อมูลจากบัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง ฉบับทบทวนครั้งที่ 10 (International classification of diseases 10th edition, ICD-10) ของการรับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลทั่วประเทศ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552-2556 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคตับจากยาเฉลี่ยร้อยละ 0.1 และยาที่เป็นสาเหตุอันดับแรก ได้แก่ paracetamol มีรายงานร้อยละ 35 รองลงมา ได้แก่ ยาต้านวัณโรค พบร้อยละ 34.6¹⁶ ในส่วนของข้อมูลจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตามความสมัครใจ (spontaneous report) ที่เกี่ยวกับตับและทางเดินน้ำดีประมาณร้อยละ 1 ต่อปี¹⁷

คำจำกัดความ

การเกิดโรคตับจากยา หมายถึง การเกิดโรคตับจากยาที่แพทย์สั่งจ่าย หรือยาที่ผู้ป่วยซื้อใช้เอง หรือจากสมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เภสัชภัณฑ์ที่ใช้ช่วยวินิจฉัยว่าเกิดโรคตับจากยาหรือไม่ ได้แก่ ค่าการทดสอบตับ (liver tests) คำจำกัดความของโรคตับจากยาที่ผ่านมา ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) หรือ alkaline phosphatase (ALP) หรือ total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติขอบบน (upper limits of normal, ULN)^{18,19} ในปัจจุบันได้ขยับระดับกัน (threshold) ของ ALT ให้สูงขึ้นเป็น ALT มากกว่า 5 เท่าของ ULN เพื่อให้มีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้น เนื่องจากยาบางอย่างอาจทำให้เอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้นชั่วคราวและกลับคืนสู่ค่าเดิมตอนเริ่มต้น (baseline) ถึงแม้มีการใช้ยาอยู่ เช่น ยากลุ่ม statins หรือยาต้านวัณโรค นอกจากนี้ระดับกันที่สูงขึ้นจะไม่รวมเอาผู้ป่วยกลุ่ม nonalcoholic steatohepatitis ที่มีระดับเอนไซม์สูงขึ้นจากตัวโรคไม่ใช่จากยาอีกด้วย²⁰ ดังนั้นเกณฑ์ของการเกิดโรคตับจากยา ได้แก่ 1) การเพิ่มขึ้นของ ALT มากกว่าเท่ากับ 5 เท่าของ ULN หรือ 2) การเพิ่มขึ้นของ ALP มากกว่าเท่ากับ 2 เท่าของ ULN โดยเฉพาะในรายที่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ γ -glutamyl transferase (GGT) ร่วมด้วย หรือ ALP เพิ่มขึ้นโดยไม่ได้มีโรคของกระดูก หรือ 3) ALT มากกว่าเท่ากับ 3 เท่าของ ULN ร่วมกับ total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของ ULN

โดยทั่วไปค่า ULN ของแต่ละที่มักมีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามแนะนำให้ใช้ค่าตามการตรวจของสถานที่นั้น ๆ หากไม่ทราบค่าให้ใช้ 40 ยูนิต/ลิตร สำหรับ ALT และ 115 ยูนิต/ลิตร สำหรับ ALP²¹ ถึงแม้ว่าเริ่มมีการเสนอให้ใช้ ULN ของ ALT ในเพศชายเป็น 30 เพศหญิง เป็น 19 ยูนิต/ลิตร ก็ตาม เนื่องจากมีข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าหาก ALT สูงกว่าค่าดังกล่าวจะมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคตับมากกว่า²²

การแบ่งประเภทโรคตับจากยา

การเกิดโรคตับจากยาสามารถแบ่งได้หลายแบบ ได้แก่ แบ่งตามกลไกการเกิด ตามลักษณะรูปแบบของผลการทดสอบตับ และตามลักษณะของจุลพยาธิวิทยาที่พบ

การแบ่งตามกลไกการเกิด แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ^{1, 5-7}

o การเกิดโรคตับจากยาชนิดที่ทำนายได้ (predictable หรือ intrinsic DILD)

เป็นการเกิดพิษที่สัมพันธ์กับขนาดใช้ยา สามารถทำนายได้ในคนและในแบบจำลองของสัตว์ทดลอง ลักษณะทางพยาธิวิทยาในการเกิดจะคล้ายเดิมทุกครั้ง เกิดในระยะเวลาอันสั้นโดยมีระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการหรือได้รับการวินิจฉัย (latency) ค่อนข้างเร็ว ใช้เวลาเป็นชั่วโมง เป็นชนิดที่พบได้ในประชากรทั่วไป การวินิจฉัยทำได้ง่ายกว่าชนิด idiosyncratic DILD เนื่องจากสามารถใช้ระดับยาในเลือดซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของการทำลายตับเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัย ปัจจุบันยาที่ทำให้เกิดโรคตับด้วยกลไกนี้ มีเพียงไม่กี่ชนิดที่จำหน่ายอยู่ในท้องตลาด เนื่องจากยาเหล่านี้มักหยุดพัฒนาไปในขั้นการศึกษา ก่อนคลินิก (preclinical study) ตัวอย่างยาที่รู้จักกันดี ได้แก่ paracetamol ซึ่งพบพิษต่อตับเฉียบพลันเมื่อรับประทานในขนาดมากกว่า 250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือมากกว่า 12 กรัม ในช่วง 24 ชั่วโมง^{23, 24} หรือแม้กระทั่งการรับประทานในขนาดที่ระบุไว้ในฉลากคือ 4 กรัม/วัน นานติดต่อกันสองสัปดาห์ก็พบว่าร้อยละ 38 ของผู้ใช้ยาจะมีระดับ ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของ ULN²⁵ ตัวอย่างยาอื่น ๆ ได้แก่ methotrexate ซึ่งพบพิษต่อตับในขนาดมากกว่า 15 มิลลิกรัม/สัปดาห์ หรือขนาดสะสม (cumulative dose) มากกว่า 2 กรัม ใน 3 ปี นอกจากนี้ การใช้วิตามินเอติดต่อกันในขนาด 40,000 ยูนิตทุกวัน หรือการใช้ยา anabolic steroids ขนาดสูงติดต่อกันเป็นระยะเวลา มากกว่า 1 เดือน ก็ทำให้เกิดโรคตับด้วยกลไกนี้ได้เช่นกัน

o การเกิดโรคตับจากยาชนิดที่ทำนายไม่ได้ (unpredictable หรือ idiosyncratic DILD)

เป็นชนิดที่พบในประชากรส่วนน้อย โดยโรคที่ปรากฏไม่ค่อยสัมพันธ์กับรายงานที่มีมาก่อน ลักษณะทางพยาธิวิทยามีความผันแปร ยากต่อการวินิจฉัยและการรักษา แม้ที่ผ่านมาได้กล่าวว่าโรคตับจากยาชนิดนี้ไม่สัมพันธ์กับขนาดใช้ยา แต่ปัจจุบันมีข้อมูลพบว่าหากขนาดใช้ยาทั่วไปต่อวันต่ำกว่า 50 มิลลิกรัม จะเกิดโรคตับจากยาโดยกลไกนี้น้อยมาก²⁶

Idiosyncratic DILD แบ่งได้เป็นสองชนิด ได้แก่ ชนิดเกิดผ่านเมแทบอลิต์ (metabolic idiosyncratic) และชนิดเกิดจากภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) ชนิดเกิดผ่านเมแทบอลิต์เกิดจากเมแทบอลิซึมของยาแล้วได้ reactive metabolites ที่สามารถจับกับสารแมโครโมเลกุล (macromolecule) ในร่างกาย ส่วนชนิดเกิดจากภูมิไวเกินเป็นกลไกที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย มักมีอาการแสดงของระบบอื่นร่วมด้วย เช่น มีไข้ ผื่น เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง เป็นต้น

ข้อแตกต่างที่พอสังเกตได้ของกลไกดังกล่าว คือ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเริ่มแสดงอาการ มีความแตกต่างกัน ชนิดเกิดผ่านเมแทบอลิต์มักเกิดภายในเวลาตั้งแต่หลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือน แต่ชนิดเกิดจากภูมิไวเกินเกิดขึ้นภายใน 1- 5 สัปดาห์ ซึ่งต่างจากการเกิดด้วยกลไกชนิด intrinsic ซึ่งเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในเวลาไม่กี่ชั่วโมงหรือเป็นวัน ยาบางชนิดอาจทำให้เกิดโรคตับได้ ทั้งสองกลไก และยาบางชนิดอาจมีระยะเวลาดังกล่าวที่มีลักษณะเฉพาะตัวได้ ดังนั้นข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการเป็นข้อมูลหนึ่งที่สำคัญในการช่วยประเมินว่าเกิดโรคตับจากยาแน่นอนหรือไม่

ข้อแตกต่างและลักษณะของการเกิดโรคตับจากยาชนิด intrinsic และ idiosyncratic DILD สรุป ได้ดังตารางที่ 1.1

การแบ่งตามลักษณะรูปแบบของผลการทดสอบตับ (liver tests)

เป็นการจำแนกประเภทโดยการเรียกตามรูปแบบความผิดปกติของค่าผลการทดสอบตับที่วัดในเวลาเดียวกัน นำมาคำนวณค่า Ratio (R)^{18, 27}

โดย $R = (ALT/ULN) \div (ALP/ULN)$

แบ่งรูปแบบของการทำลายตับเป็นดังนี้

ตารางที่ 1.1 เปรียบเทียบลักษณะของ intrinsic และ idiosyncratic DILD^{2, 6, 7, 28, 29}

	Intrinsic DILD	Idiosyncratic DILD	
		Metabolic idiosyncratic	Hypersensitivity reaction
กลไกการเกิด	เกิดพิษโดยตรง (direct toxicity)	เกิดผ่านเมแทบอลิต์	เกิดจากภูมิไวเกิน
การขึ้นกับขนาดยา	ใช่	อาจมีความสัมพันธ์กับขนาดยา	
การทำนายการเกิด	พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป สามารถทำนายรอยโรคที่เกิดขึ้นได้	พบได้ในคนส่วนน้อย รอยโรคที่ปรากฏไม่ค่อยสัมพันธ์กับรายงานที่มีมาก่อน	
ลักษณะทางพยาธิวิทยา	มีรูปแบบที่แน่นอนในยาแต่ละชนิด	มีความผันแปร	

ตารางที่ 1.1 เปรียบเทียบลักษณะของ intrinsic และ idiosyncratic DILD^{2, 6, 7, 28, 29} (ต่อ)

	intrinsic DILD	idiosyncratic DILD	
		metabolic idiosyncratic	hypersensitivity reaction
การทดลองในสัตว์ทดลอง	สามารถทำซ้ำให้ผลเหมือนกัน	ไม่สามารถทำการทดลองซ้ำได้	
ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการ (latency)	เป็นชั่วโมง	ตั้งแต่หนึ่งสัปดาห์ จนถึงหลายเดือน	ประมาณ 1-5 สัปดาห์
ชนิดการทำลายตับ	มักเป็นชนิดเซลล์ตับตาย	เป็นแบบใดก็ได้	เป็นแบบใดก็ได้
ลักษณะอาการแสดงทางคลินิก	ไม่มีอาการแสดงของระบบอื่น นอกจากที่ตับ และการเกิดตับวายเฉียบพลัน	เพิ่มระดับเอนไซม์ตับ, การเกิดตับอักเสบ ตีฆ่าน ไม่พบลักษณะของภูมิไวเกิน การตอบสนองเมื่อได้รับยาซ้ำใช้เวลาประมาณเป็นสัปดาห์	แสดงลักษณะของภูมิไวเกินโดยมีอาการแสดงของระบบอื่นร่วมด้วย เช่น มีไข้ ผื่น เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง ตับอักเสบ การตอบสนองเมื่อได้รับยาซ้ำไว แม้ได้ยาไปเพียง 1 หรือ 2 ขนาด

o ชนิดเซลล์ตับถูกทำลาย (hepatocellular type)

มีการตายของเซลล์ตับบางส่วน ค่า R มากกว่า 5 เนื่องจาก ALT สูงกว่ามาก หรือมีค่า ALT เพิ่มขึ้นอย่างเดียว มากกว่า 2 เท่าของ ULN

o ชนิดที่มีการคั่งน้ำดี (cholestatic type)

ค่า R น้อยกว่า 2 เนื่องจาก ALP สูงกว่ามาก หรือมีค่า ALP เพิ่มขึ้นอย่างเดียวมากกว่า 2 เท่าของ ULN

o ชนิดผสม (mixed type)

ค่า R อยู่ระหว่าง 2-5 เนื่องจากค่าเอนไซม์ทั้งสองตัวสูงไม่ต่างกันมาก

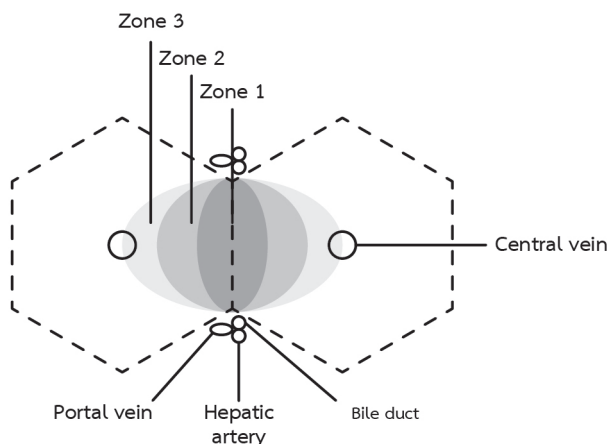
การแบ่งชนิดด้วยวิธีนี้มีข้อดี คือ เป็นวิธีการที่สามารถทำได้ง่ายและเนื่องจากการวินิจฉัยโดยการตัดเนื้อตับ (biopsy) ออกมาเพื่อดูลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเป็นสิ่งที่ทำไม่บ่อยทางคลินิก²⁰ นอกจากนั้นค่าดังกล่าวยังมีประโยชน์ในการนำไปใช้เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์ แต่ก็ยังพบปัญหาในด้านการคำนวณค่า R เนื่องจากยังไม่มีข้อแนะนำที่ชัดเจน เช่น เวลาที่เหมาะสมในการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อดูผลการทดสอบตับ ถ้าใช้ค่าช่วงแรก ๆ ของการดำเนินโรค อาจแตกต่างจากการใช้ค่าทดสอบในช่วงท้าย ทำให้บอกลักษณะรูปแบบที่แตกต่างกัน หรือการใช้ค่าที่สูงกว่า ULN ไม่ได้กำหนดชัดเจนว่าควรใช้ค่าใด เช่น ค่าแรกที่ตรวจพบว่าสูงกว่า ULN หรือ ค่าที่สูงที่สุด (peak)³⁰ มีผู้แนะนำว่าควรใช้ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการค่าแรกที่มีหลังจากพบว่าเกิดโรคตับจากยาเพื่อใช้ประเมินชนิดของการทำลายตับ เนื่องจากรูปแบบอาจมีการเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา โดยพบว่าค่า R มีแนวโน้มจะลดลงเรื่อย ๆ ตามโรคที่ลุกลาม³¹

การแบ่งตามลักษณะของจุลพยาธิวิทยาที่พบ^{9, 32, 33}

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของผู้ป่วยที่เกิดโรคตับจากยาแตกต่างกันไปตามกลไกการเกิดการทำลายตับ รูปแบบทางจุลพยาธิวิทยา อาจช่วยหาสาเหตุของการทำลายตับและช่วยแยกจากสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากยา ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบ ได้แก่

o Acute hepatocellular injury

เป็นการทำลายตับชนิดเฉียบพลัน โดยพบว่ายาส่วนใหญ่ทำให้เกิดความผิดปกติในลักษณะนี้³³ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาพบว่าเซลล์ตับบริเวณพอร์ทัลหรือส่วนของเนื้อตับถูกทำลายเฉียบพลันทำให้เกิดการตาย หรือการสลายของเซลล์ มีการสะสมของไขมัน ซึ่งอาจมีจุดเดียวหรือเกิดเป็นกลุ่ม ๆ โดยอาจมีลักษณะเป็นเฉพาะบริเวณ (zonal) หรือทั่วไปไม่แน่นอน (nonzonal) ขึ้นกับชนิดยา การเกิดเฉพาะบางบริเวณเป็นลักษณะเฉพาะของยาบางอย่าง เช่น การตายของเนื้อเยื่อบริเวณรอบหลอดเลือดดำพอร์ทัล (periportal necrosis) หรือเรียกว่า zone 1 เป็นลักษณะการทำลายตับจาก ferrous sulfate, phosphorus และ cocaine การตายของเนื้อเยื่อใกล้ central vein (central necrosis) หรือเรียกว่า zone 3 เกิดจาก paracetamol, halothane, methoxyflurane, trovafloxacin, ketoconazole, hydralazine, tacrine และจากเห็ดพิษ³⁴ zone ต่าง ๆ ของ liver acinus แสดงในรูปที่ 1.1



รูปที่ 1.1 Liver acinus

การตายของเนื้อเยื่อบริเวณ zone 1 เป็นชนิดที่พบบ่อย มักพบว่าสัมพันธ์กับขนาดยาและเกิดโดยกลไกชนิด intrinsic อย่างไรก็ตามอาจเกิดจากกลไกชนิด idiosyncratic ได้เช่นกัน โดยพบบ่อยว่าเกิดจากเมแทบอลิต์ที่มีพิษ ส่วนใหญ่แล้วการตายของเซลล์ตับแบบเฉียบพลันมักหายโดยไม่เกิดพังผืดตามมา แต่ถ้ามีการตายของเซลล์อย่างมากจะทำให้เนื้อเยื่อภายในตับมีการเปลี่ยนแปลงจนอาจทำให้เกิดตับวายเฉียบพลันได้

อาการแสดงทางคลินิกขึ้นกับการตายของเซลล์ตับหรือเนื้อเยื่อตับว่าเกิดขึ้นมากหรือน้อยเพียงใด ถ้าถูกทำลายเล็กน้อย โดยทั่วไปไม่มีอาการแสดง แต่ตรวจพบค่าเอนไซม์ aminotransferase เพิ่มขึ้น เมื่อหายเป็นปกติอาจมีตับแข็งและตามด้วยอาการเรื้อรังเพียงเล็กน้อย แต่ในรายที่รุนแรงจะพบอาการแสดงทางคลินิก เช่น ล้า อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ดีซ่าน ร่วมกับค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ ค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีการพยากรณ์โรคไม่ดีนัก การตายของเซลล์ตับบางครั้งอาจมีลักษณะการกระจายไปทั่วกลีบของตับคล้ายโรคไวรัสตับอักเสบได้ เช่น จากยา phenytoin, methyl dopa, isoniazid, diclofenac และมักเกิดจากกลไกชนิด idiosyncratic³⁴

ประมาณร้อยละ 5-10 ของโรคตับจากยาชนิดเฉียบพลันพบว่าสามารถกลูกลามกลายเป็นชนิดเรื้อรัง (chronic hepatocellular injury) ได้ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาจะคล้ายคลึงกับโรคตับเรื้อรังชนิดอื่น ๆ เช่น ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis), ตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัส (chronic viral hepatitis) หรือโรคตับจากแอลกอฮอล์ (alcoholic liver disease) ยาที่มีรายงานการเกิดโรคตับเรื้อรัง เช่น amoxicillin-clavulanate, atorvastatin, methotrexate, การได้รับวิตามินเอในขนาดสูง, การใช้สารเสพติดประเภทเฮโรอีน เป็นต้น และยาที่สามารถทำให้โรคกลูกลามจนเป็นตับแข็ง ได้แก่ methotrexate, isoniazid, amiodarone, enalapril และ valproate เป็นต้น

o Acute cholestasis injury

เป็นชนิดที่มีการคั่งของน้ำดีแบบเฉียบพลัน โดยเกิดจากการไหลของน้ำดีเข้าสู่ท่อทางเดินน้ำดีลดลง ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการหลังน้ำดีลดลง หรือมีการอุดตันของท่อน้ำดีบางส่วนหรือทั้งหมด ทำให้เกิดการคั่งของกรดน้ำดี (bile acid) ในตับอาจมีภาวะตับอักเสบร่วมกับท่อน้ำดีถูกทำลายหรือไม่ก็ได้ หากมีการคั่งของน้ำดีเป็นเวลานานทำให้เกิดตับอักเสบเรื้อรังนำไปสู่โรคตับแข็งได้

การคั่งของน้ำดีแบบเฉียบพลันแบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่³⁵

- **การคั่งของน้ำดีที่ไม่มีการอักเสบของเซลล์ตับเลยหรือมีน้อยมาก (canalicular cholestasis)** พบว่าค่าเอนไซม์ aminotransferase จะปกติหรือสูงไม่มาก มี bilirubin ในเลือดสูงและค่า ALP เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าของ ULN ไม่มีอาการแสดงทางคลินิกอย่างอื่น นอกจากดีซ่าน อัตราการตายจากภาวะนี้น้อยกว่าร้อยละ 1 ส่วนใหญ่ผู้ป่วยสามารถหายเป็นปกติสมบูรณ์หลังหยุดยา การคั่งของน้ำดีชนิดนี้พบสาเหตุจากยาน้อย ตัวอย่างยา เช่น ciclosporin, oral contraceptives และ anabolic steroids (methyl testosterone, oxymetholone, fluoxymesterone) เป็นต้น
- **การคั่งของน้ำดีที่มีการอักเสบของเซลล์ตับบางส่วนร่วมด้วย (cholestasis with hepatitis)** พบว่า ค่า bilirubin ในเลือดจะสูง และค่าเอนไซม์ aminotransferase เพิ่มขึ้นประมาณ 2-10 เท่าของ ULN, alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของ ULN ตัวอย่างยา เช่น chlorpromazine, tricyclic antidepressants, erythromycin, amoxicillin-clavulanate เป็นต้น
- **การคั่งของน้ำดีโดยท่อน้ำดีถูกทำลาย (cholangiolytic cholestasis)** พบค่า bilirubin ในเลือดสูง ร่วมกับเซลล์ตับถูกทำลายเล็กน้อย โดยค่าเอนไซม์ aminotransferase เพิ่มขึ้นประมาณ 2-10 เท่าของ ULN, ALP เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของ ULN และค่า GGT เพิ่มขึ้น ตัวอย่างยา เช่น flucloxacillin, tenoxicam, amoxicillin-clavulanate, pioglitazone เป็นต้น

o Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)³⁶

ภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) เป็นภาวะที่มีการสะสมของไขมัน ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปของไตรกลีเซอไรด์ในเซลล์ตับ NAFLD แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ nonalcoholic fatty liver (NAFL) เป็นชนิดที่เซลล์ไขมันไม่ก่อให้เกิดความเสียหายหรืออักเสบต่อตับ และ nonalcoholic steatohepatitis (NASH) เป็นชนิดที่เซลล์ไขมันทำให้เกิดการอักเสบต่อตับ NASH ยังแบ่งเป็น 2 ชนิดตามความผิดปกติของเนื้อเยื่อ ได้แก่ การมีหยดไขมันขนาดเล็กในเซลล์ตับ (microvesicular steatosis) มักเกิดแบบเฉียบพลัน เกิดจากการที่ปฏิกิริยา beta oxidation ของไขมันและการสร้างพลังงานในไมโทคอนเดรียถูกปิดกั้น เป็นผลทำให้เกิด steatosis

ตัวอย่างยา ได้แก่ tetracycline เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง, valproate, aspirin (ที่ทำให้เกิด Reye's syndrome) และ amiodarone อีกชนิดหนึ่ง ได้แก่ การมีหยดไขมันขนาดใหญ่ในเซลล์ตับ (macrovesicular steatosis) มักเกิดในลักษณะเรื้อรังและอาจทำให้กลายเป็นตับแข็ง เกิดได้จากยา corticosteroids, methotrexate, alcohol, amiodarone, metoprolol, tamoxifen เป็นต้น

อาการแสดงของ steatohepatitis ได้แก่ แน่นท้องหรือปวดท้อง ในรายที่มีอาการรุนแรงจะมีการคล้ำตับอีกเสบจากแอลกอฮอล์ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระมีไขมันมาก ปวดท้อง คัน และอ่อนเพลีย

o Fibrosis and cirrhosis^{34, 37}

การอักเสบของตับอย่างเรื้อรังทำให้มีการสะสมของคอลลาเจนในตับมากขึ้นจนเกิดเป็นพังผืด บางส่วนอาจหายกลับเป็นปกติได้ แต่ถ้าการอักเสบลุกลามเป็นตับแข็งแล้วจะไม่สามารถกลับคืนได้อีก ตัวอย่างยา เช่น methotrexate, amiodarone, methyl dopa, วิตามินเอขนาดสูง

รูปแบบอื่น ๆ ทางจุลพยาธิวิทยา ที่เกิดจากยาที่อาจพบได้อีก ได้แก่ ภาวะอักเสบเรื้อรังจนเป็นก้อน (granulomas), การสะสม phospholipid ในไลโซโซมของเซลล์ตับ (phospholipidosis), ความผิดปกติของหลอดเลือดของตับ เช่น hepatic sinusoidal obstruction syndrome เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคตับจากยา

ข้อมูลด้านปัจจัยเสี่ยงได้มาจากการศึกษาทางระบาดวิทยา และการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ตามความสมัครใจเมื่อยาเข้าสู่ท้องตลาดแล้ว ปัจจัยเสี่ยงสามารถแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (nongenetic risk factors) และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (genetic risk factors)³⁸ ดังนี้

ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

o ปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย

- อายุ เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคตับจากยาในยาบางชนิด พบว่าชนิดของยาที่ทำให้เกิดโรคตับมีความแตกต่างกันในเด็กและผู้ใหญ่โดยขึ้นกับข้อบ่งใช้ของการส่งยาขนาดนั้น การเกิดโรคตับจากยาในเด็กพบได้น้อยยกเว้นจากการใช้ยา valproate และการเกิด Reye syndrome จากการใช้ยา aspirin ส่วนในผู้ใหญ่พบว่า ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับจากการใช้ยา isoniazid, amoxicillin-clavulanate, halothane, erythromycin, nitrofurantoin และ flucloxacillin เพิ่มขึ้นเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น³⁸