

บทคัดย่อ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis, MS) ถึงแม้จะเป็นโรคที่พบบ่อยในประเทศไทย แต่ก็ยังเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยที่อายุไม่มาก การรักษามุ่งเน้นที่การปรับภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการกำเริบและการดำเนินไปของโรค การเลือกใช้ยาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โรคประจำตัว และความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยา

ยา Glatiramer Acetate (GA) เป็นยาที่ใช้รักษาโรค MS ที่มีประสิทธิภาพปานกลาง มีข้อมูลความปลอดภัยที่ดีและไม่จำเป็นต้องมีการตรวจเม็ดเลือด การทำงานของตับ หรือคัดกรองการติดเชื้อก่อนการใช้ยา อย่างไรก็ตาม การบาดเจ็บต่อตับเนื่องจากยาก็เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ และมีแนวโน้มพบมากขึ้นโดยเฉพาะกรณีที่มีการใช้ยาหลายตัวร่วมกันเนื่องจากในระยะแรกมักไม่ปรากฏอาการแสดงจนกว่าจะเกิดการการทำงานของตับเกิดความผิดปกติรุนแรง ทำให้ภาวะนี้ได้รับการวินิจฉัยล่าช้าซึ่งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้

โดยในที่นี้ได้มีการนำเสนอกรณีผู้ป่วยหญิงอายุ 31 ปี มาด้วยอาการเห็นภาพซ้อนต่อมาได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค MS ในระยะแรก ผู้ป่วยรักษาด้วยยา Azathioprine และได้เปลี่ยนเป็นยา GA เนื่องจากการดำเนินไปของตัวโรค ซึ่งหลังจากเริ่มยา 1 เดือน ได้ตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของตับ เมื่อหยุดยาดังกล่าวค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติที่ 2 เดือน

บทนำ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งหรือ multiple sclerosis (MS) เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลาง (CNS demyelinating disease) และเป็นโรคการอักเสบของระบบประสาทที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก¹ นับเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพในวัยหนุ่มสาวรองจากอุบัติเหตุ^{2,3} โดยในประเทศไทยมีความชุกประมาณ 0.2 รายต่อประชากรแสนคน⁴ กลไกการเกิดโรคนี้เกิดจากความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและทางสิ่งแวดล้อมต่างๆ⁵ โดยเซลล์

Glatiramer Acetate-Associated Liver Injury: A Case Report and Literature Review

กวดิ บุรณสทิตธนนท์,
ณัฐพล รัตนธรรมสกุล

กวดิ บุรณสทิตธนนท์¹, ณัฐพล รัตนธรรมสกุล²

¹หน่วยเฝ้ายา งานวิชาการ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
²สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับพิชชอบบทความ:
ณัฐพล รัตนธรรมสกุล

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

Email: natthapon.rat@mahidol.edu

regulatory T cell (Treg) ที่ทำหน้าที่ทำลายเซลล์ภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านตนเองมีการสูญเสียการทำงานร่วมกับมีการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันที่รอดพ้นจากการทำลายของ Treg เช่น CD4+ T helper cell (Th) ทั้งชนิด Th1 และ Th17 รวมถึง CD8+ T cell⁵ ซึ่งจดจำและไปทำลายส่วนประกอบของปลอกประสาท (myelin-reactive T cell)⁶ มีการกระตุ้นการหลั่ง cytokines ต่างๆ มาทำให้เกิดกระบวนการอักเสบที่มากขึ้นในระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้ยังมีการรวมกลุ่มของ lymphocyte ใกล้กับเยื่อหุ้มสมอง ซึ่งกระตุ้นการทำงานของ activated microglia ทำให้เกิด oxidative stress และทำให้ mitochondria เกิดทำงานผิดปกตินำไปสู่ความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) ตามมา^{3,5}

โรค MS มักเริ่มแสดงอาการครั้งแรกในช่วงอายุ 20-40 ปี และพบในเพศหญิงได้บ่อยกว่า⁷ โดยอาการของผู้ป่วยขึ้นกับตำแหน่งของรอยโรคที่เกิดขึ้นในตำแหน่งต่างๆ ของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis) ไขสันหลังอักเสบ (myelitis) กลุ่มอาการก้านสมอง (brainstem syndrome) หรือกลุ่มอาการซีรีบรัล (cerebral syndrome)⁸ ปัจจุบันการวินิจฉัยยึดตามเกณฑ์ของ McDonald ค.ศ.2017⁹ โดยผู้ป่วยที่มีการกำเริบครั้งแรกและยังไม่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวจะจัดในกลุ่ม clinically isolated syndrome (CIS) การดำเนินโรคของ MS สามารถแบ่งประเภทได้ดังนี้¹⁻³

1. ชนิด relapsing-remitting (RRMS) คือผู้ป่วยที่มีช่วงที่มีการกำเริบ (relapse) สลับกับช่วงที่อาการดีขึ้น (remission) แล้วกลับมาเป็นซ้ำอีก จัดเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 85 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁷ โดยร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเข้าสู่ระยะ secondary progressive (SPMS) กล่าวคือภาวะทุพพลภาพจะแย่ลงเรื่อยๆ เมื่อเวลาผ่านไป แม้จะไม่มีอาการกำเริบเกิดขึ้น ลักษณะนี้มักเกิดขึ้น 10-15 ปีหลังจากการกำเริบครั้งแรก¹⁰

2. ชนิด primary progressive (PPMS) คือผู้ป่วยที่มีการแย่ลงของภาวะทุพพลภาพตั้งแต่จุดเริ่มต้นของอาการเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปีโดยไม่มีอาการกำเริบ⁹ พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹²

การรักษาโรค MS มีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมการอักเสบและการทำลายของปลอกประสาทโดยเฉพาะในกรณีที่เกิดการกำเริบขึ้นรวมถึงป้องกันการเกิดการกำเริบซ้ำ การแย่งลงของภาวะทุพพลภาพ (disability progression) การเกิดรอยโรคใหม่ในภาพจากการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หรือ magnetic resonance imaging (MRI) และการฝ่อของเนื้อสมอง (brain volume atrophy)^{7,12,13} โดยยาที่ใช้ในการรักษาโรค MS ในระยะยาวเรียกว่า diseases-modifying therapy (DMT) ซึ่งจำแนกได้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง (highly effective) และยาที่มีประสิทธิภาพปานกลาง (modestly effective) การตัดสินใจเลือกให้ยาตัวใดขึ้นอยู่กับจำนวนครั้งของการกำเริบและรอยโรค (disease activity) คุณสมบัตินของยา โรคประจำตัวและความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงของการใช้ยา รวมถึงการกำเริบซ้ำหรือมีรอยโรคใหม่หลังให้การรักษา¹⁴ โดยผู้ป่วยที่มีการกำเริบเพียงไม่กี่ครั้งและ/หรือมีรอยโรคที่เพิ่มขึ้นไม่มากอาจเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่มที่มีประสิทธิภาพปานกลางก่อน เช่น Interferon (IFN)-beta, Glatiramer Acetate (GA), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate เป็นต้น^{12,15}

ยา Glatiramer Acetate (Copaxone®, Teva Pharmaceuticals)

ส่วนประกอบตัวยาสสำคัญเป็น polymer สังเคราะห์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 4 ชนิด คือ L-glutamic acid, L-lysine, L-alanine และ L-tyrosine น้ำหนักโมเลกุล 5,000 - 9,000 ดอลตันโดยมีโครงสร้างคล้าย myelin basic protein^{14,16-18}

กลไกการออกฤทธิ์ค่อนข้างซับซ้อน เนื่องจากมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันทั้งชนิด innate และ adaptive คือเมื่อยา GA เข้าสู่สมองผ่าน blood-brain barrier (BBB) จะเปลี่ยนจากการกระตุ้นเซลล์ก่อการอักเสบ (pro-inflammatory) เป็นเซลล์จำกัดการอักเสบ สามารถสรุปกลไกการออกฤทธิ์หลักได้ 3 ประการ¹⁴ ดังนี้

1. ยา GA จะเข้าไปแย่งกับ myelin basic protein ในการจับกับโมเลกุลของ major histocompatibility

complex (MHC) classII ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ Th2 และ Treg

2. เซลล์ Th2 ที่ถูกกระตุ้นจะไปยับยั้งเซลล์ Th1 และหลังสารที่มีฤทธิ์ neuroprotective เช่น brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3, insulin-like growth factor-1, -2 เป็นต้น¹⁹ นอกจากนี้ยังเชื่อว่าช่วยลด endoplasmic reticulum stress และ mitochondrial dysfunction มีผลทำให้เกิดการตาย (apoptosis) ของเซลล์ประสาทที่ลดลงอีกด้วย²⁰

3. เซลล์ Treg ลดการหลั่ง proinflammatory cytokine จากเซลล์ CD8+ T cell

เภสัชจลนศาสตร์ ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านกลไก hydrolysis ในบริเวณที่ฉีดยา และจับกับเซลล์น้ำเสนอแอนติเจน ผ่านไปยังต่อมน้ำเหลืองและระบบไหลเวียนเนื่องจากยามีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี (hydrophilic) ยานี้จึงผ่าน BBB ได้น้อยและทำให้มีระดับยาที่ต่ำในระบบประสาทส่วนกลาง แสดงให้เห็นว่าผลการรักษาของยา GA ส่วนใหญ่เกิดขึ้นนอกกระบบประสาท ยา GA ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดทางปัสสาวะ และบางส่วนโดยแอนติบอดี^{16,19}

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก ได้รับการขึ้นทะเบียนขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาสำหรับการรักษาโรค RRMS ในปี พ.ศ.2539 และการรักษาภาวะ CIS ในปี พ.ศ. 2557¹⁶

ยา GA สามารถลดอัตราการกำเริบซ้ำต่อปี (annualized relapse rate, ARR) ประมาณ 30% เมื่อเทียบกับยาหลอก^{21,22} รวมถึงยังสามารถลดการเกิดรอยโรคใหม่ที่เพิ่มขึ้น หรือรอยโรคใหม่ในภาพ T2-weighted โดยจากการทบทวนวรรณกรรมของ Cochrane พบว่ายา GA มีประสิทธิผลเช่นเดียวกับกับยา IFN ในแง่ของการกำเริบการดำเนินไปของโรคและผลการตรวจ MRI²³

กลุ่มผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยา GA ได้แก่¹⁴

(1) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหลายอย่างเนื่องจากยา GA ไม่มีรายงานอันตรกิริยาระหว่างยา²⁴ และในส่วนของวัคซีนยังสามารถให้วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live attenuated vaccine) ได้

(2) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อหรือการกำเริบของไวรัสแฝง (reactivation) เนื่องจากยา GA ไม่ได้กีดการสร้างเซลล์ภูมิคุ้มกันจึงไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและไม่จำเป็นต้องทำการตรวจคัดกรองวัณโรคก่อนเริ่มให้ยา

(3) ผู้ป่วยที่มีโรคตับถึงแม้ว่ายา interferon beta ที่มีปลอดภัยใกล้เคียงกันก็ทำให้เกิดพิษต่อตับได้สูงถึงร้อยละ 2-16^{14,24} จึงต้องตรวจติดตามการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอ แต่กรณียา GA ไม่มีความจำเป็นที่ต้องตรวจเป็นประจำ

(4) ผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีทั้งโรคประจำตัวหลายอย่างและเป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดการดำเนินไปของโรคที่มากขึ้น ซึ่งอาจได้ประโยชน์จากกลไกหนึ่งของยา GA นี้ และ

(5) หญิงที่วางแผนตั้งครรภ์หรือระหว่างให้นมบุตร โดยมีรายงานความปลอดภัยของการใช้ยานี้ระหว่างการตั้งครรภ์และให้นมบุตรจำนวนมาก^{24,25} อย่างไรก็ตามการใช้ยาควรอยู่ภายใต้การพิจารณาระหว่างประโยชน์และผลเสียที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

ขนาดยาและวิธีบริหารยา รูปแบบ prefilled syringe สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น มี 2 ขนาดยา โดยทั้ง 2 ขนาดไม่สามารถใช้สลับแทนกันได้ คือ ขนาด 20 mg/mL บริหารยาวันละครั้ง และขนาด 40 mg/mL บริหารยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง¹⁶ พบว่าการให้ยา GA ขนาด 40 mg/mL สัปดาห์ละ 3 ครั้ง มีอัตราการเกิดของผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการฉีดที่ลดลงประมาณร้อยละ 50²⁶ โดยที่ประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบและการพบรอยโรคในภาพ MRI ไม่แตกต่างจากการให้ยา GA ขนาด 20 mg/mL วันละ 1 ครั้ง²⁷

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา GA ในรูปแบบยาสามัญ (generic drugs) พบว่ามีประสิทธิภาพและข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่แตกต่างกัน²⁸ และในปัจจุบันมีการค้นพบการบริหารยาในรูปแบบใหม่เพื่อให้มีการออกฤทธิ์ที่ยาวนานมากขึ้น ได้แก่ GA-hydrogel-microparticle²⁹

อาการไม่พึงประสงค์ จากข้อมูลการศึกษาพบว่า ยา GA เป็นยาที่ปลอดภัย โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกริยาเฉพาะที่ในบริเวณที่ฉีดยา (เช่น อาการปวด บวม แดง ร้อน คัน)^{5, 7} ซึ่งเป็นอาการที่เกิดขึ้นชั่วคราวและไม่ต้องให้การรักษา²⁴ ส่วนอาการแสดงตามระบบอื่นๆ พบได้น้อยมาก เช่น แน่นหน้าอก แน่นคอ ผื่นคัน ใจสั่น ความรู้สึกกังวลเป็นต้น (ตารางที่ 1)^{16,17,24,30-34}

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอื่นๆ ได้แก่ ไขมันฝ่อเฉพาะที่ (localized lipoatrophy) ซึ่งจะเกิดขึ้นบริเวณที่ฉีดยา พบได้ร้อยละ 2²⁴ หรือการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ซึ่งคำแนะนำเรื่องการตรวจติดตามเพื่อคัดกรองหาความผิดปกตินั้นไม่จำเป็น³⁵ เนื่องจากยา GA มีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ดี โดยสามารถใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี หญิงที่มีความประสงค์ที่จะตั้งครรภ์ หรือผู้ป่วยที่ต้องการยาที่มีความปลอดภัยสูง³⁴

การบาดเจ็บของตับเนื่องจากยา

การบาดเจ็บของตับเนื่องจากยา (drug-induced liver injury, DILI) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุมาจากยา สมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร มีรายงานเหตุการณ์แต่ละปีเกิดขึ้นประมาณ 2.7-19 รายในผู้ป่วย 100,000 ราย^{36,37} อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์อาจสูงมากกว่านี้ เนื่องจากมีอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ และอาจมีแนวโน้มสูงขึ้นอีก เนื่องจากการมียาใหม่ๆ และยาทางเลือก เช่น สมุนไพรที่มากขึ้น รวมถึงสังคมโลกที่มีประชากรสูงอายุเพิ่มขึ้น ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา³⁶ การตระหนักถึงภาวะนี้มีความสำคัญเนื่องจากภาวะ DILI เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะตับล้มเหลว ซึ่งนำไปสู่การรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลานานและอาจเกิดการเสียชีวิตได้^{38,39}

ตารางที่ 1 ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาของการรักษาด้วยยา GA ในสำหรับการรักษาโรค RRMS

| เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ | อัตราการตรวจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (%) | | | | | |
|-------------------------------|---|--|--|---|------|------|
| | กลุ่มวิจัย BEYOND GA vs. IFN ³⁰ (n = 445 vs. 1775) | กลุ่มวิจัย FORTE ³¹ GA vs. ยาหลอก (n = 943 vs. 461) | การศึกษาของ Khan O และคณะ ³² (n = 1041) | การศึกษาของ Lebrun-Fre- nay C และคณะ ³³ (n = 852) | | |
| ไข้ | 4.5 | 10.8 | NA | NA | NA | NA |
| อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ | 5.6 | 42.8 | NA | NA | NA | NA |
| ปฏิกริยาในบริเวณที่ฉีดยา | 58.2 | 51.4 | NA | NA | 39.8 | 73.6 |
| อาการปวด | 16.6 | 9.3 | 10.4 | 2.0 | 12.4 | 11.2 |
| อาการบวม | 3.6 | 1.0 | NA | NA | 5.5 | 3.6 |
| อาการแดง | 17.8 | 19.4 | 20.9 | 1.5 | 25.8 | 22.0 |
| อาการคัน | 7.6 | 1.5 | 5.9 | 0.0 | 6.8 | 3.7 |
| อาการปวดศีรษะ | 27.4 | 32.3 | 10.1 | 11.9 | 11.1 | NA |
| อาการอ่อนเพลีย | 21.3 | 22.7 | NA | NA | NA | NA |
| อาการปวดตามข้อ | 11.0 | 13.0 | NA | NA | NA | NA |
| คอและงูมออักเสบ | 24.0 | 19.0 | 10.6 | 8.5 | 14.5 | NA |
| ติดเชื้ระบบทางเดินหายใจส่วนบน | 10.8 | 10.1 | 4.5 | 5.4 | 7.9 | NA |
| ติดเชื้ทางเดินปัสสาวะ | 10.6 | 11.0 | 4.9 | 5.0 | 7.7 | NA |
| อาการซีมีเศร้า | 14.4 | 17.1 | NA | NA | NA | NA |
| อาการหายใจเหนื่อย | NA | NA | 3.1 | 0.4 | 4.1 | 7.5 |
| อาการหน้าแดง | NA | NA | 1.0 | 0.2 | 3.5 | 7.1 |
| อาการใจสั่น | NA | NA | 1.0 | 0.0 | 1.2 | 3.9 |
| ค่า AST สูงขึ้น | 2.5 | 10.6 | NA | NA | NA | NA |
| ค่า ALT สูงขึ้น | 3.6 | 13.6 | NA | NA | NA | NA |

ด้วยย่อ: ALT alanine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; NA ไม่มีข้อมูล, vs. เปรียบเทียบ

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะ DILI³⁷ มีหลายประการ เช่น

1. **ปัจจัยด้านตัวบุคคล** ได้แก่ อายุมาก (เช่น มากกว่า 50 ปี) เพศหญิง เชื้อชาติ (เช่น African-American เสี่ยงต่อการเกิด DILI จากยา phenytoin ส่วน Caucasian เสี่ยงต่อการเกิด DILI จากยา amoxicillin-clavulanate) โรคประจำตัว (เช่น ติดแอลกอฮอล์เรื้อรัง ภาวะทูปโภชนาการ โรคเอดส์ วัณโรค) เป็นต้น

2. **ปัจจัยด้านยา** ได้แก่ ขนาดยา การขจัดยาที่ตีความไม่มีขั้วของยา (lipophilicity) ยาที่ใช้ร่วมกันและอันตรกิริยาระหว่างยา การใช้ยาร่วมกับแอลกอฮอล์ เมตาบอลิซึมของยาที่มีการสร้างอนุผลิตภัณฑ์มาทำปฏิกิริยากับเซลล์ตับ เป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะ DILI ประเมินได้จากความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาตั้งแต่หลังได้รับยาจนเกิดอาการ (latency) การทำงานของตับที่ดีขึ้นหลังหยุดยา (dechallenge) การบาดเจ็บของตับซ้ำหลังให้ยาอีกครั้ง (rechallenge) โอกาสที่จะก่อให้เกิด DILI (likelihood) และประเภทของ DILI (phenotype) โดยจะต้องแยกภาวะอื่นที่อาจจะเป็นสาเหตุออกไปก่อน เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ แอลกอฮอล์ ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกัน (autoimmune hepatitis, AIH) โรค Wilson (โดยเฉพาะในรายที่อายุน้อยกว่า 40 ปี)⁴⁰ ปัจจุบันยังคงไม่มีตัวบ่งชี้ในการวินิจฉัยที่จำเพาะสำหรับภาวะ DILI และยาจำนวนมากมีรายงานว่าทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของตับโดยสามารถติดตามข้อมูลที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับ

ยา สมุนไพร อาหารเสริมต่าง และสารพิษต่างๆ ได้ จากฐานข้อมูลของ National Institutes of Health (Livertox®)⁴¹

ผู้ป่วยที่มีภาวะ DILI อาจมีตั้งแต่ไม่แสดงอาการ มีอาการที่ไม่จำเพาะ (เช่น อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ปวดท้องได้ ณ ชายโครงขวา) หรือมีอาการของภาวะตับล้มเหลว (เช่น อาการคัน เหลือง น้ำในช่องท้อง หรือ hepatic encephalopathy) จึงต้องประเมินด้วยการตรวจการทำงานของตับ ได้แก่ alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphate (ALP) และ total bilirubin โดยผู้ที่ มีภาวะ DILI ได้แก่ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้³⁹

1. ALT มีค่า ≥ 5 เท่าของค่าบนของช่วงปกติ (upper limit of normal, ULN)
2. ALP มีค่า ≥ 2 เท่าของ ULN (โดยเฉพาะในกรณีที่มี gamma-glutamyltransferase (GGT) ผิดปกติร่วมด้วย)
3. ALT มีค่า ≥ 3 เท่าของ ULN ร่วมกับ total bilirubin มีค่า ≥ 2 เท่าของ ULN

การจำแนกประเภทของภาวะ DILI (ตารางที่ 2) แบ่งตามลักษณะการเกิดเป็น 3 ประเภท³⁸⁻⁴⁰ คือ

1. **Direct DILI** ได้แก่ การบาดเจ็บของตับที่เกิดสัมพันธ์กับยาที่อาจเป็นพิษต่อตับในขนาดที่สูง (dose-related) เป็นลักษณะที่คาดการณ์ได้และมักเกิดขึ้นภายในระยะเวลาอันสั้น โดยทั่วไปประมาณ 1-5 วัน สามารถทำให้เกิดซ้ำได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง

ตารางที่ 2 ประเภทของภาวะ DILI ตามลักษณะการเกิด⁴⁰

| ตัวแปรทางคลินิก | ประเภทของการบาดเจ็บของตับจากยา (DILI) | | |
|-------------------------------------|--|--|--|
| | Direct | Idiosyncratic | Indirect |
| กลไกการเกิด | ความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาในขนาดสูง | ปฏิกิริยาทางเมตาบอลิซึมหรือของระบบภูมิคุ้มกัน | ผลทางอ้อมต่อตับหรือระบบภูมิคุ้มกัน |
| ความถี่ | บ่อย | น้อยมาก | ปานกลาง |
| สัมพันธ์กับขนาดยาสูง (dose-related) | ใช่ | ไม่ | ไม่ |
| สามารถคาดการณ์ได้ | ใช่ | ไม่ | บางครั้ง |
| พิสูจน์ได้ในสัตว์ทดลอง | ใช่ | ไม่ | น้อยมาก |
| ระยะเวลาก่อนเกิดอาการ | เร็ว (วัน) | ไม่แน่นอน (วัน - ปี) | ช้า (เดือน) |
| ยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อย | ยาต่อไปนี้ในขนาดสูง เช่น paracetamol, aspirin, cocaine, IV amiodarone, IV methotrexate, chemotherapy | amoxicillin/clavulanate, cephalosporins, isoniazid, nitrofurantoin, macrolides, minocycline, quinolones, | chemotherapy, glucocorticoids, แอนติบอดีชนิด mAb (เช่น TNF, CD20), ยากลุ่ม ICI, protein kinase inhibitor |

ตัวย่อ: DILI drug-induced liver injury; ICI immune-checkpoint inhibitor; mAb monoclonal antibody; TNF tumor necrosis factor; IV intravenous

2. **Idiosyncratic DILI** ได้แก่ การบาดเจ็บของตับที่เกิดกับยาหรือสารที่ไม่มีพิษต่อตับ เป็นลักษณะที่คาดการณ์ไม่ได้และไม่สัมพันธ์กับขนาดยา โดยมักพบหลังได้รับยาประมาณ 5-90 วัน⁴⁰

3. **Indirect DILI** ได้แก่ การบาดเจ็บของตับที่เกิดจากยาที่ไม่ได้เกิดจากสองกรณีแรก แต่ยาเหนี่ยวนำให้เกิดโรคตับอื่น หรือเกิดการกำเริบของโรคตับที่มีอยู่เดิม เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี, AIH, metabolic-associated fatty liver disease เป็นต้น

นอกจากนี้การจำแนกประเภทของภาวะ DILI ยังสามารถจำแนกได้ตามรูปแบบของการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ตับ โดยอาศัยการคำนวณหาค่า Rratio ซึ่งสามารถคำนวณได้ดังนี้⁴⁰

$$R = \frac{\text{ALT ที่ตรวจได้} / \text{ค่า ULN ของ ALT}}{\text{ค่า ALP ที่ตรวจได้} / \text{ค่า ULN ของ ALP}}$$

ทำให้แบ่งได้เป็น 3 ประเภท (ภาพที่ 1) ได้แก่

1. ชนิด **hepatocellular** คือ กรณีที่ค่า $R \geq 5$ เกิดจากการที่ค่า ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า แสดงว่าเซลล์ตับได้รับบาดเจ็บโดยตรงในกรณีตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) พบได้จากยา isoniazid, nitrofurantoin, diclofenac เป็นต้น และกรณีตับอักเสบริื้อรัง (chronic hepatitis) พบได้จากยา nitrofurantoin, minocycline, hydralazine, methyl dopa, statins, fenofibrate เป็นต้น

2. ชนิด **cholestatic** คือ กรณีที่ค่า $R \leq 2$ เกิดจากการที่ค่า ALP เพิ่มขึ้นมากกว่า แสดงว่าเซลล์ท่อน้ำดีได้รับบาดเจ็บโดยตรง พบได้จากยา amoxicillin/clavulanate, cephalosporins, azathioprine, terbinafine, temozolomide เป็นต้น

3. ชนิดผสม (mixed) คือ กรณีที่ค่า R อยู่ระหว่าง 2 และ 5 เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นทั้ง ALT และ ALP พบได้จากยา sulfonamides, macrolides, fluoroquinolones, phenytoin เป็นต้น

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ DILI^{36,37,43} ได้แก่

1. การหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของภาวะ DILI มากที่สุด โดยพิจารณาจากความสัมพันธ์เชิงเวลา (temporal association) และรูปแบบความผิดปกติของการทำงานของตับ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีค่าการทำงานของตับดีขึ้นโดยอาจไม่ต้องการรักษาอื่นภายในช่วงเวลาเป็นวันหรือสัปดาห์

2. กรณีที่ผู้ป่วยมีหลักฐานของภาวะตับล้มเหลว เช่น coagulopathy, encephalopathy เป็นต้น ควรรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาลหรือหอผู้ป่วย ขึ้นกับระดับความรุนแรง โดยผู้ป่วยที่ลักษณะต่อไปนี้จะถือว่ามีความรุนแรงมาก⁴⁴ เช่น อาการตัวเหลือง ค่า INR มากกว่า 1.5 มีระดับ serum albumin ต่ำ มีอาการที่ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาล มีภาวะ hepatic encephalopathy หรือมีการทำงานของอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ เป็นต้น

| ค่า R | ≤ 2 | >2 แต่ ≤ 5 | ≥ 5 |
|-------|--|--|--|
| | Cholestatic type | Mixed type | Hepatocellular type |
| | <ul style="list-style-type: none"> Amoxicillin/clavulanate, erythromycin Anabolic steroids, estrogen oral contraceptives Clopidogrel, irbesartan Chlorpromazine, tricyclic antidepressants | <ul style="list-style-type: none"> Amoxicillin/clavulanate, clindamycin, erythromycin, nitrofurantoin, sulfonamides, cotrimazole Anabolic steroids Enalapril, verapamil Carbamazepine, phenytoin, antidepressants, trazodone, azathioprine | <ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin, isoniazid, rifampicin, tetracyclines, ketoconazole HAART Paracetamol, aspirin, NSAID allopurinol, methotrexate Lisinopril, losartan, statins Imatinib Valproic acid, baclofen, bupropion |

ตัวย่อ: HAART highly active antiretroviral therapy

ภาพที่ 1 ประเภทของภาวะ DILI ตามรูปแบบความผิดปกติของการทำงานของตับ^{37,42}

3. พิจารณาการรักษาจำเพาะกับบางภาวะ เช่น N-acetylcysteine (NAC) สำหรับภาวะ DILI ที่เกิดจากยา acetaminophen, L-carnitine สำหรับภาวะ DILI ที่สัมพันธ์กับยา valproic acid, cortico-steroids สำหรับภาวะ AIH ที่สัมพันธ์กับการให้ยา, bile acid sequestrant สำหรับภาวะ DILI ชนิด cholestatic

4. พิจารณาส่งปรึกษาแพทย์ระบบเดินทางอาหารและตับ เมื่อผู้ป่วยมีภาวะต่อไปนี้ (1) ระดับ total bilirubin >2 g/dL; (2) ค่าการทำงานของตับไม่ดีขึ้นหรือแย่ลง หลังจากหยุดยาไปแล้วหรือ (3) สงสัยภาวะ AIH ที่สัมพันธ์กับการให้ยาเพื่อให้ได้รับการตรวจเพิ่มเติม (เช่น การตรวจชิ้นเนื้อตับ) การให้การรักษาจำเพาะ หรือการพิจารณาถึงความจำเป็นถึงการรักษาด้วยวิธี liver dialysis หรือการปลูกถ่ายตับ⁴⁵

การบาดเจ็บของตับจากยา Glatiramer Acetate

ยาที่ใช้รักษาโรค MS มีจำนวนที่มากขึ้น ส่วนใหญ่เป็นยาที่มีฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน โดยยาจะมีผลต่อการทำงานของตับที่แตกต่างกันไป อาจเป็นเพียงการมีค่าเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นหรือมีอาการที่เกิดจากการทำงานของตับบกพร่อง การศึกษาความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance) ของยาที่ใช้รักษาโรค MS ขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในช่วงระหว่าง ค.ศ.2004-2016 พบมีรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะ DILI ถึง 11,765 ราย⁴⁶ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงและพบในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไปและเกือบทุกรายใช้ยาเพียงตัวเดียว⁴⁴ โดยยาที่มีรายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ IFN-beta1a, Fingolimod และ Natalizumab ตามลำดับ โดยกลไกการเกิดภาวะ DILI ในกรณีนี้ อาจเกิดจาก (1) การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ตับจากการจับที่ surface receptors, (2) การขัดขวางความสามารถของตับในการซ่อมแซมตนเอง, (3) ภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำลงทำให้ตับเกิดการติดเชื้อใหม่หรือการกำเริบของการติดเชื้อเดิม และ (4) การเสียสมดุลของภูมิคุ้มกันที่มาทำลายตับจนนำไปสู่การตายของเซลล์ตับ

จากการศึกษาแบบสุ่มของยา GA ในโรค MS พบมีการเพิ่มขึ้นของ ALT ร้อยละ 7 ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา GA เทียบกับร้อยละ 3 ในผู้ที่ได้ยาลอก⁴⁷ การทบทวน

วรรณของ Meunier L และ Larrey D พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DILI มักเกิดขึ้นในช่วง 1-3 เดือนแรกหลังเริ่มยา GA การทำงานของตับผิดปกติมักเป็นชนิด hepatocellular ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 93 โดยค่า aspartate aminotransferase (AST) อยู่ในช่วง 178-1834 IU/L, Alanine transaminase (ALT) อยู่ในช่วง 140-4410 IU/L, total bilirubin อยู่ในช่วงปกติจนถึง 14.7 mg/dL⁴⁸ อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานของการเกิดภาวะตับล้มเหลวเฉียบพลันหรือตับแข็งที่สัมพันธ์กับยา GA⁴⁹ ผู้ป่วยร้อยละ 47 ตรวจพบแอนติบอดีต่อต้านตนเอง เช่น antinuclear antibody (ANA), anti-smooth muscle antibody (SMA) แต่ไม่พบว่ามีระดับ IgG สูงตามที่พบในโรค AIH หลังจากหยุดยา GA การทำงานของตับจะเริ่มกลับมาเป็นปกติภายใน 1-5 เดือน^{44,49} โดยในปัจจุบันยังไม่พบรายงานผู้ป่วยในประเทศไทยที่เกิดภาวะ DILI จากยา GA กลไกการบาดเจ็บของตับจากยา GA ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีการนำเสนอ 2 กลไก^{17,18,48,50} ได้แก่

1. ยา GA ก่อให้เกิดความเสียหายต่อไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อตับแบบ microvesicular steatosis, hepatocyte necrosis และการตรวจทางพยาธิวิทยาอาจพบมีการเปลี่ยนแปลงระดับโครงสร้างของไมโทคอนเดรีย

2. ยา GA เหนี่ยวนำเซลล์ Th2 ทำให้เกิดการหลั่ง cytokines ต่างๆ เช่น interleukin (IL)-4, 6 และ 10 และอาจกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อต้านตนเอง ดังจะเห็นได้จากการที่ตรวจพบ ANA หรือ SMA ในผู้ป่วยบางราย และนำมาสู่การอักเสบมาทำลายเนื้อเยื่อตับ

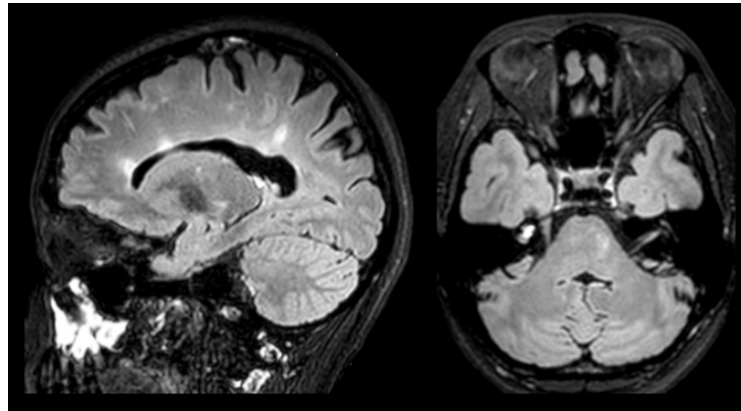
กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย สถานะโสด อายุ 31 ปี มีโรคประจำตัวเดิม คือ G6PD deficiency มาพบแพทย์ครั้งแรกเมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2559 ด้วยอาการเห็นภาพซ้อนแนวนอนมา 5 วัน ตรวจร่างกายพบ limited abduction ของตาขวา, มี esotropia 14 prism diopters at near point และ 18 prism diopters at distance และยังคงตรวจพบ broken pursuits ในแนวนอน การตรวจภาพเอ็มอาร์ไอพบรอยโรครูปวงรี (ovoid lesions) ที่ periventricular white matters ที่อยู่ตั้งฉาก (Dawson's finger) และที่

ก้านสมองระดับ pons (ภาพที่ 2) ซึ่งรอยโรคดังกล่าวไม่มี enhancement จากการฉีด gadolinium การตรวจทาง serology ต่อแอนติบอดีพบว่า serum AQP4-IgG และ MOG-IgG เป็นลบและพบ oligoclonal band ในน้ำไขสันหลัง

จากการที่ผู้ป่วยมาแสดงด้วย isolated brainstem syndrome ซึ่งอธิบายได้ด้วยรอยโรคปลอกประสาท

อักเสบ (demyelination) ที่สมองส่วนท้ายบริเวณพอนส์ (pons) ในขณะนั้นให้การวินิจฉัยเป็น CIS ตามเกณฑ์ McDonald ค.ศ.2010⁵¹ ซึ่งหลังจากให้การรักษาด้วย IV methylprednisolone อาการค่อยๆ ดีขึ้นจนเป็นปกติ ภายใน 2 สัปดาห์หลังการรักษา แต่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ



ภาพที่ 2 ภาพ MRI สมอง (T2-FLAIR) แสดงรอยโรคที่ periventricular white matter และ pons (front cover)

ตารางที่ 3 กรณีศึกษาผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของตับที่สัมพันธ์กับยา GA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 44)

| การศึกษา (ปี ค.ศ.) | เพศ | อายุ (ปี) | รูปแบบความผิดปกติของการทำงานของตับ | แอนติบอดีที่ตรวจพบ | การรักษาก่อนที่จะได้ยา GA | ระยะเวลาใช้พื้นตัว (วัน) | การรักษาเพื่อให้เกิดการฟื้นตัว |
|------------------------------|-----|-----------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Neuman และคณะ (2007) | ช | 71 | Hepatocellular | ANA 1:1280 | IFN | 30 | Budesonide, MMF |
| Von Kalckreuth และคณะ (2008) | ญ | 42 | Cholestatic | ANA SMA | IFN | N/A | Steroids, AZA |
| Deltenre และคณะ (2009) | ญ | 52 | Hepatocellular | ANA 1:320 SMA 1:80 | MP | 90 | ไม่มี |
| Arruti และคณะ (2012) | ญ | 46 | Hepatocellular | ไม่มี | N/A | N/A | Steroids |
| Subramanian และคณะ(2012) | ญ | 31 | Hepatocellular | SMA 1:320 | N/A | N/A | N/A |
| Makhani และคณะ(2013) | ญ | 15 | Hepatocellular | ไม่มี | IFN | 54 | ไม่มี |
| Onmez และคณะ (2013) | ญ | 36 | Hepatocellular | ไม่มี | GA, MP | 36 | ไม่มี |
| Sinagra และคณะ(2013) | ญ | 29 | Hepatocellular | ANA 1:160 | IFN | N/A | Steroids, AZA |
| Antezan และคณะ (2014) | ญ | 41 | Hepatocellular | ANA 1:320 | IFN | 30 | ไม่มี |
| Antezan และคณะ (2014) | ญ | 28 | Hepatocellular | ไม่มี | N/A | 30 | ไม่มี |
| La Gioia และคณะ(2014) | ญ | 25 | Hepatocellular | ไม่มี | N/A | 56 | N/A |
| Fernandez และคณะ(2015) | ญ | 42 | Hepatocellular | ANA 1:640 | IFN | 30 | N/A |
| Flaire และคณะ (2015) | ญ | 56 | Hepatocellular | ไม่มี | MP | 45 | ไม่มี |
| Almeida และคณะ (2016) | ญ | 65 | Hepatocellular | ANA 1:40 SMA 1:40 | MP | 147 | N/A |
| Michels F และคณะ(2020) | ญ | 23 | Hepatocellular | ไม่มี | N/A | N/A | Steroids |

ตัวย่อ: ANA antinuclear antibody; AZA azathioprine; GA glatiramer acetate; IFN interferon; MMF mycophenolate mofetil; MP methylprednisolone; N/A ไม่มีข้อมูล; SMA smooth muscle antibody

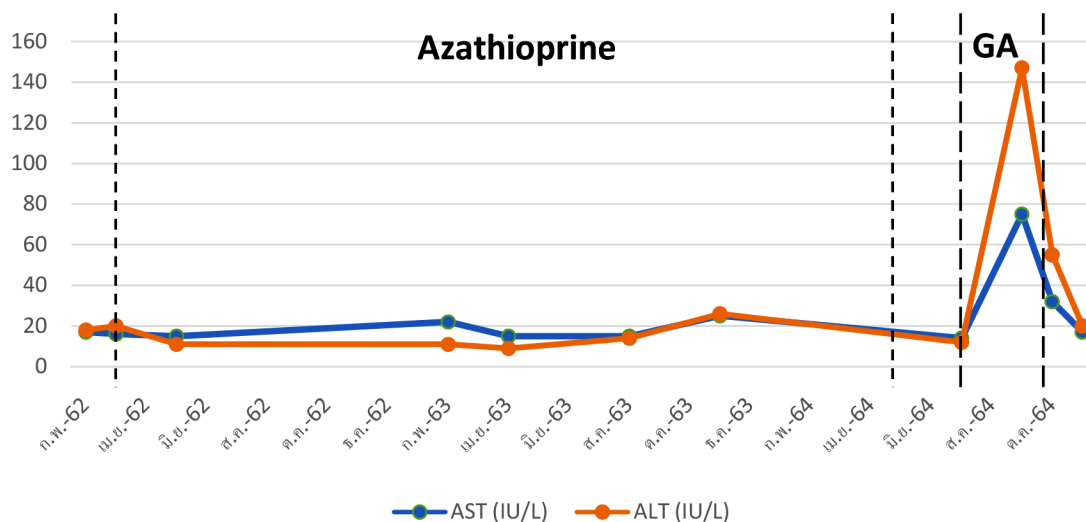
เมื่อติดตามโดยตรวจ MRI อีกครั้งในปีที่ 2 หลังเริ่มมีอาการครั้งแรก พบว่ามีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่ที่บริเวณ left frontal และไขสันหลังระดับ C2 โดยยังไม่มีอาการผิดปกติ ผู้ป่วยรายนี้เข้ากับเกณฑ์ dissemination in space คือ มีรอยโรคที่เกิน 1 ตำแหน่ง ได้แก่ periventricular white matter, infratentorial และไขสันหลัง และเข้ากับเกณฑ์ dissemination in time กล่าวคือพบรอยโรคใหม่เมื่อเวลาผ่านไป นอกจากนี้การตรวจพบ CSF oligoclonal band ยังสามารถมาใช้แทนเกณฑ์ dissemination in time ได้ตามเกณฑ์วินิจฉัยโรค RRMS ของ McDonald's ค.ศ.2017⁹

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยา Azathioprine ตั้งแต่มีนาคม พ.ศ.2562 - พฤษภาคม พ.ศ. 2564 (เนื่องจากไม่สามารถเบิกจ่ายยา DMT ได้) และปรับขนาดขึ้นเรื่อยๆ จนถึงขนาด 2.34 มล./กก./วัน ร่วมกับให้ยา vitamin D₂ 20,000 ยูนิต/สัปดาห์ โดยผลการตรวจเลือด CBC และค่าการทำงานของตับอยู่ในช่วงค่าปกติมาตลอด

ต่อมาเมื่อสิงหาคม พ.ศ. 2564 ผู้ป่วยได้เปลี่ยนจากยา Azathioprine เป็น GA (Copaxone[®]) ขนาด 40 mg ชีดเข้าใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง/สัปดาห์ ในวันจันทร์ พุธ และศุกร์ โดยค่าการทำงานของตับก่อนเริ่มยาอยู่ในช่วงปกติ ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST) 14 IU/L (ค่าปกติ

0-32 IU/L) และ ALT 12 IU/L (ค่าปกติ 0-32 IU/L) แต่หลังจากใช้ยาครบ 1 เดือน พบว่าค่าการทำงานของตับมีความผิดปกติ ได้แก่ AST 75 IU/L, ALT 147 IU/L โดยไม่แสดงอาการผิดปกติ ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาอื่นหรือแอลกอฮอล์ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ได้แก่ HAV IgM, HAV IgG, HBsAg, anti-HCV และ ANA ให้ผลเป็นลบทั้งหมด ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ตรวจ SMA เมื่อมาติดตามอาการอีกครั้งหลังจากหยุดยา GA ที่ 1 เดือน พบว่าค่า AST 32 IU/L และ ALT 55 IU/L และตรวจซ้ำที่ 2 เดือน ค่า ALT 20 IU/L จึงกลับมาปกติ (ภาพที่ 3)

สำหรับผู้ป่วยรายนี้หลังจากได้รับยาไป 1 เดือน การตรวจพบค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติทำให้สงสัยภาวะ DILI จากยา GA โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิกซึ่งมีลักษณะเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า⁴⁴ ซึ่งเกิดในระยะเวลา 1-5 เดือนแรกหลังเริ่มใช้ยา โดยในผู้ป่วยรายนี้ยังถือว่าเป็นกรณีที่ไม่รุนแรงตามเกณฑ์ disease severity scale ของ DILIN Prospective study⁵² ถึงแม้ว่าผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถคำนวณค่า R ได้เนื่องจากไม่มีข้อมูลของ ALP อย่างไรก็ตามหลังจากหยุดยาภายใน 1 เดือน ค่าเอนไซม์ตับที่ลดลงจนเข้าสู่ค่าปกติโดยไม่ต้องได้รับการรักษาอย่างอื่น



ตัวอย่าง: ALT alanine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; GA glatiramer acetate

ภาพที่ 3 ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 - พฤศจิกายน พ.ศ. 2564

สรุป

การใช้ยา GA สำหรับการรักษาโรค MS แม้ว่าจะเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยนั้นไม่รุนแรง แต่การบาดเจ็บของตับเนื่องจากยาก็เป็นภาวะที่อาจพบได้ กลไกของภาวะนี้อาจเกิดจากยาเกิดอันตรกิริยาต่อไมโทคอนเดรีย หรือการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้มาทำลายตับ ดังนั้นการเฝ้าระวังโดยติดตามอาการทางคลินิกและตรวจการทำงานของตับโดยเฉพาะช่วงเดือนแรกๆ (เช่น ภายใน 6 เดือน) หลังจากได้รับยาอาจมีความจำเป็น เพื่อป้องกันการเกิดตับอักเสบที่รุนแรงต่อไป โดยเฉพาะผู้สูงอายุ และผู้ที่มีความผิดปกติของตับมาก่อนหน้า

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงพลอยลภม เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ งานวิชาการ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช สำหรับคำแนะนำ การเพิ่มเติมข้อมูล และการติดต่อประสานงาน

เอกสารอ้างอิง

- Rommer PS, Millo R, Han MH, et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol* 2019;10:1564.
- Wallin M, Culpepper W, Campbell J, et al. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology* 2019;92:e1029-e1040.
- Ward M, Goldman MD. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28:988-1005.
- Chanatittarat C, Chaikledkaew U, Prayoonwivat N, et al. Economic burden of Thai patients with inflammatory demyelinating central nervous system disorders (IDCDs). *Pharm Sci Asia* 2019;46:260-9.
- Dendrou C, Fugger L, Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:545-58.
- Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb Clin Neurol* 2014;122:15-58.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391(10130): 1622-36.
- Solomon AJ. Diagnosis, differential diagnosis, and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:611-35.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
- Vreux CC, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:343-69.
- Kantarci OH. Phases and phenotypes of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:636-54.
- Yang JH, Rempe T, Whitmire N, et al. Therapeutic advances in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2022;13:824926.
- Cross A, Riley C. Treatment of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28:1025-51.
- Mirabella M, Annovazzi P, Brownlee W, et al. Treatment challenges in multiple sclerosis - A continued role for glatiramer acetate? *Front Neurol* 2022;13:844873.
- Metz LM. Clinically isolated syndrome and early relapsing multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:670-88.
- Copaxone® (Glatiramer acetate injection) [package insert]. Parsippany, NJ: Teva Pharmaceutical, Inc; 2022.
- Onmez A, Eminler AT, Ergenç H, et al. Drug-induced liver injury by glatiramer acetate used for treatment of multiple sclerosis: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2013;1:2324709613517493.
- La Gioia S, Bacis G, Sonzogni A, et al. Glatiramer acetate-induced hepatitis in a young female patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:732-4.
- Prod'homme T, Zamvil S. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9:a029249.
- Makar TK, Guda PR, Anshavaram S, et al. Immunomodulatory therapy with glatiramer acetate reduces endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Sci Rep* 2023;13:5635.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.

22. Boster AL, Ford CC, Neudorfer O, Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2015;15:575-86.
23. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferon-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD009333.
24. Johnson KP. Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012;12:371-84.
25. Ciplea AI, Kurzeja A, Thiel S, et al. Safety evaluations of offspring breastfed by mothers receiving glatiramer acetate for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 75: 104771.
26. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:370-6.
27. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, et al. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007;68: 939-44.
28. Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015;72:1433-41.
29. Hadidi N, Pazuki G. Preparation, characterization, and in-vivo efficacy study of glatiramer acetate (GA)-hydrogel-microparticles as novel drug delivery system for GA in RRMS. *Sci Rep* 2022;12:22042.
30. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mcg or 500 mcg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, Randomized, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8: 889-97.
31. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705-13.
32. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Efficacy and safety of a three-time weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler J* 2017;23:818-29.
33. Lebrun-Frenay C, Moulignier A, Pierrot-Deseilligny C, et al. Five-year outcome in the copaxone observatory: a nationwide cohort of patients with multiple sclerosis starting treatment with glatiramer acetate in France. *J Neurol* 2019;266:888-901.
34. Apostolos SLP, Boaventura M, Mendes NT, et al. How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. *ArqNeuropsiquiatr* 2022; 80(5 Suppl 1):159-72.
35. Biolato M, Bianco A, Lucchini M, et al. The disease-modifying therapies of relapsing-remitting multiple sclerosis and liver injury: a narrative review. *CNS Drugs* 2021;35:861-80.
36. Garcia-Cortes M, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced liver injury: a safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:795-804.
37. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89:95-106.
38. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2:247-59.
39. Andrade RJ, Aithal GP, Bjornsson ES, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222-61.
40. Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-induced liver injury - types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019;381:264-73.
41. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda, MD: National Institutes of Health (<https://www.LiverTox.nih.gov>).
42. Weiler S, Merz M, Kullak-Ublick GA. Drug-induced liver injury: The dawn of biomarkers? *F1000 Prime Rep* 2015; 7:34.
43. Brennan PN, Cartledge P, Manship T, Dillon JF. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol* 2021;13:332-6.
44. Meunier L, Larrey D. Hepatotoxicity of drugs used in multiple sclerosis, diagnostic challenge, and the role of HLA genotype susceptibility. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 852.
45. Francis P, Navarro VJ. Drug induced hepatotoxicity. [Updated 2022 Nov 11]. *StatPearls Publishing* 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557535/>
46. Antonazzo IC, Poluzzi E, Forcesi E, et al. Liver injury with drugs used for multiple sclerosis: A contemporary analysis of the FDA adverse event reporting system. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2019;25:1633-40.

47. Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, et al. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:247-55.
48. Almeida J, Sola-Valls N, Pose E, et al. Liver injury and glatiramer acetate, an uncommon association: case report and literature review. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:367-72.
49. Biolato M, Bianco A, Lucchini M, et al. The disease-modifying therapies of relapsing-remitting multiple sclerosis and liver injury: a narrative review. *CNS Drugs* 2021;35:861-80.
50. Sinagra E, Raimondo D, Cottone S, et al. Does Glatiramer acetate provoke hepatitis in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:266-8.
51. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2010;69:292-302.
52. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730-42.