



بسیاری داروها بیش از یک نوع الگوی آسیب کبدی را ایجاد می‌کنند. فهرست داروهایی که سبب سمیت کبدی می‌شوند تقریباً بی‌انتهاست و در حال حاضر چیزی حدود ۸۰۰ دارو را در بر می‌گیرد. DIH به مثابه یک عارضه جانبی دارویی (ADR)، درست شبیه سایر انواع سمیت دارویی، در نظر گرفته می‌شود. ADR به‌طور کلی به عوارض نوع A (قابل پیش‌بینی) و نوع B

سمیت کبدی، عارضه بالقوه تقریباً همه داروهاست. طیف آسیب کبدی ناشی از داروها از افزایش غیر علامتی آزمون عملکرد کبدی تا نارسایی کبدی برق آسا را شامل می‌شود. سمیت کبدی داروها (DIH) (۱) به صور گوناگون عارض می‌شود از جمله هپاتیت حاد دارویی، استئاتو هپاتیت، کولستاز و هپاتیت مزمن (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱- انواع سمیت‌های کبدی ناشی از دارو

طبقة بندی	داروها
سازگاری کبدی (شاخص‌های بیوشیمیایی غیرعادی بدون آسیب به کبد)	فنی توئین ، هبارین
وابسته به دوز (خطر سمیت کبدی وابسته به دوز)	استامینوفن، تتراکلریدکربن ، چارچ‌ها
استئاتوز حاد کبد چرب	دیدانوزین، اسید والپروئیک
هپاتیت حاد (التهاب یا نکروز هپاتوسلولار)	هالوتان ، متیل دوپا
هپاتیت گرانولوماتوز (تشکیل گرانولومای کبدی، وابسته به آنتی‌ژن و پاسخ ایمنی میزبان)	کاربامازپین ، کینیدین
استئاتوهپاتیت (کبد چرب همراه با التهاب)	امیودارون
کلستاز همراه هپاتیت (احتباس صفرا همراه با التهاب یا نکروز هپاتوسلولار)	آموکسی سیلین / کلانولانات ، کلرپرمازین
کلستاز بدون هپاتیت (احتباس صفرا بدون التهاب یا نکروز هپاتوسلولار)	ضد بارداری‌های خوراکی
کلستاز همراه با آسیب مجرای صفراوی (تغییرات بیوشیمیایی کلستاز همراه با آسیب مجرای صفراوی)	فلوکلوگزاسیلین، کلرپرمازین
کلستاز مزمن (تمام تغییرات بیوشیمیایی برای بیش از ۳ ماه)	فلوگزوریدین داخل شریانی
هپاتیت مزمن (هپاتیت برای بیش از ۶ ماه)	نیتروفوران‌توئین ، دانترولن، متیل دوپا
اختلالات عروقی (آسیب نوعی به سلولهای اندوتلیال عروقی)	ویتامین A، بوسولفان، آزانپورین
تومورها	ضد بارداری‌های خوراکی

همچنین سرطاناتزایی و تراتوژنی. کبد یکی از حساس‌ترین اعضای بدن در برابر واکنش‌های نوع B است.

اتیولوژی

DIH علل متعددی دارد، از جمله داروها که در بالا توضیح داده شد، گیاهانی از قبیل برگ Chaparral و Comfrey. بحث در مورد سایر انواع

(غیر قابل پیش بینی) تقسیم می‌شود. عوارض نوع A (که عوارض مستقیم یا سمیتی هم خوانده می‌شوند) به مجموعه عواملی از قبیل وضعیت بیماری و تداخل‌های دارویی مربوط هستند. این نوع ADR در مقایسه با واکنش‌های نوع B که وابسته به دوز هستند، هیچ وابستگی به دوز ندارند. واکنش‌های نوع B عبارتند از واکنش‌های ایمنونولوژیک از قبیل آلرژی‌ها و

جدول ۲- مثال هایی از سمیت های کبدی ناشی از دارو نوع A و نوع B

مختلط	کلستاتیک	هپاتوسلولار	
سیکلوسپورین	استروئیدهای آنابولیک ضدبارداری های خوراکی	استامینوفن متوترکسات تتراسیکلین	نوع A قابل پیش بینی
آموکسی سیلین / کلاولانات کاربامازپین ایندومتاسین نیتروفورانتوئین فنیل بوتازون سولفانامیدها	آموکسی سیلین / کلاولانات سفتویاکسون کلرپرومازین اریترومایسین فلوکلوگزاسیلین سولفانامیدها	آلوپورینول هالوتان ایزونیازید فنی توئین پروپیل تیواوراسیل سالیسیلات ها سولفانامیدها	نوع B ایدیوسنکراتیک

ورید باب، شریان کبدی، مجرای صفراوی و هپاتوسیت هاست. ورید باب به طور طبیعی حدود ۷۰ درصد جریان خون کبد را تامین کرده و مسوول اثر عبور اول کبدی است. به این ترتیب کبد سایر اعضای بدن را در برابر مواد بالقوه سمی محافظت می کند و این کار را هم از طریق ممانعت از رسیدن عناصر سمی به جریان خون عمومی و هم از راه سم زدایی این مواد و یا تشدید حذف آنها اعمال می کند.

سمیت کبدی دارویی ناشی از آسیب دیدن هپاتوسیت هاست. نکرóz هپاتوسیت ها بیشتر در اثر اتصال پروتئین های هپاتوسیت یا DNA به دارو یا یکی از متابولیت های آن به وجود می آید. این امر به صورت سمیت مستقیم (مثلاً در اثر استامینوفن) هم روی می دهد. از سوی دیگر مرگ سلولی به عنوان بخشی از یک واکنش ایدیوسنکراتیک هم مطرح است (مثلاً ایزونیازید

سمیت کبدی مانند تماس شغلی (مثلاً تماس با آرسنیک)، ویروس ها و شوک از محدوده این مقاله خارج است. علاوه بر این نوشیدن مفرط اتانول که یک از شایع ترین مسأله سازترین عامل DIH در آمریکای شمالی است مورد بحث قرار نخواهد گرفت.

پاتوفیزیولوژی

کبد دومین اندام بزرگ بدن است و در ربع فوقانی سمت راست شکم قرار گرفته است. آرایه عملکرد کبد بسیار وسیع است که تنظیم بیوشیمیایی، متابولیسم، دفع و سنتز را شامل می شود. کبد نقش مهمی در سنتز عناصر کلیدی بدن از قبیل فاکتورهای انعقادی و آلبومین بر عهده دارد. از سوی دیگر عواملی هم نظیر هورمون ها و ژنتیک بر اعمال کبد موثرند. واحد عملیاتی اصلی کبد acinus کبدی شامل

و یا ترکیبی از هر دو (مثلاً هالوتان). هپاتیت مزمن از آسیب خفیف (low grade) دراز مدت کبد به وجود می‌آید (سیروز کبدی ناشی از مصرف متوترکسات مثال کلاسیک این نوع سمیت است). کلستان دارویی (DICH) (۱) حاصل آسیب در روند تشکیل یا پاکسازی صفر است. این عارضه ممکن است در اثر انسداد درخت صفراوی یا از طریق آسیب کبدی به وجود آید. همچنین ممکن است به تنهایی یا با تصویری مختلط با هپاتیت دیده شود. نوعاً در بیماران مبتلا به کلستان نخست زردی و خارش همراه به وجود می‌آید. استروژن‌ها با تغییر در غشای هپاتوسیت‌ها باعث DICH می‌شوند (Canalicular Cholestiasis). حال آنکه کلرپرومازین باعث تغییراتی در مجاری میکروسکوپی صفرا (کلانژیست) می‌شود. الگوهای مختلط DIH عموماً مکانیسم ایمنی شناختی دارند. این‌ها عبارتند از نوع گزانولوماتوز هپاتیت مانند آنچه با مصرف کاربامازپین روی می‌دهد.

واکنش سندرم حساسیت مفرط به صورت ایجاد بثورات، تب، درگیری اعضای داخلی (اکثر اوقات کبد) معمولاً ۸-۶ هفته بعد از شروع مصرف دارو عارض می‌شود. داروهای عامل این نوع واکنش عبارتند از داروهای ضد تشنج، آلوپورینول: آنتی بیوتیک‌های سولفانامیدی و داپسون.

میزان بروز سمیت کبدی دارویی

DIH کمتر از ۵٪ تمام موارد گزارش‌های یرقان یا هپاتیت حاد در بیماران سرپایی را با میزان بروز کلی مورد به ازای هر بیمار حدود ۰/۳ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر شامل می‌شود. اما هنوز

تاثیر قابل توجهی دارد زیرا تقریباً ۳٪ پذیرش‌های بیمارستان را در برمی‌گیرد. همچنین با وجودی که DIH علت شایع هپاتیت بیماران سرپایی نیست اما گزارش شد که حدود ۲۰٪ نارسایی‌های کبدی را سبب می‌شود. در مقایسه با سایر آسیب‌های ناشی از دارو، گزارشی که در دانمارک منتشر شده است نشان می‌دهد ۶٪ کل واکنش‌های نامطلوب دارویی و ۱۴/۷ درصد واکنش‌های دارویی مهلک به وسیله DIH عارض می‌شود.

عوامل خطر

بسیاری از عوامل از جمله سابقه خانوادگی، بیماری‌ها و داروهای توأم سبب افزایش خطر بروز DIH هستند. به‌طور کلی بیماران مسن‌تر و زنان در معرض خطر بیشتر قرار دارند. استثناء قابل توجه در این میان خطر ناشی از سمیت کبدی اسید والپروئیک در کودکان است. اسید والپروئیک مثالی است از تغییرپذیری میزان بروز DIH در یک جمعیت، در جمعیت کلی میزان بروز DIH اسیدوالپروئیک یک در ۱۰ تا ۲۰ هزار است، با این حال در کودکان زیر دو سال که تحت درمان با چند داروی ضد تشنج از جمله اسید والپروئیک هستند میزان بروز به‌طور قابل توجهی به یک در پانصد افزایش می‌یابد.

داروها کبد را در برابر آسیب حاصل از سایر علل نیز آماده می‌سازند. به عنوان مثال بروز سندرم Rey در بیماران تحت درمان با ASA که عفونت ویروسی هم دارند، افزایش می‌یابد. مصرف مزمن اتانول با افزایش متابولیسم سیتوکروم P450 در نتیجه افزایش غلظت متابولیت‌های سمی گزینشی فرد را در معرض

DIH استامینوفن قرار می‌دهد. همچنین تداخل‌های دارویی هم خطر سمیت کبدی را افزایش می‌دهد. (برای مثال تجویز همزمان ایزونیاژید و استامینوفن).

مطالعه موردی

خانم الف. ب زن ۷۴ ساله‌ای است که در چهار روز گذشته متوجه زردی پوست خود شده و برای بررسی این موضوع به بیمارستان مراجعه کرده است.

در معاینه بالینی زردی بارز همراه با آنسفالوپاتی حقیقی کبدی یافت شد. فراخنای کبدی طبیعی بوده و هیچ گونه شاهدهی دال بر بیماری مزمن کبدی وجود نداشت. بیمار سابقه استئوآرتریت، بیماری پارکینسون (که ۱۴ سال قبل تشخیص داده شده است) و خونریزی واژینال داشته و داروهایی که طی سال‌های گذشته از آنها استفاده می‌کرده عبارتند از استروژن کسنژوگه واژینال، مدروکسی پروژسترون، لوودوپا / کابری دوپا و تری هگزری فنیدیل. سه ماه قبل به دلیل وخامت رعشه و بد حرکتی داروی Tolcapone به مقدار ۱۰۰ mg دو بار در روز برای وی تجویز شد که در درمان این عوارض موثر بود. هنگام شروع مصرف تولکاپون آنزیم‌های کبدی در سطح طبیعی بودند. دو هفته قبل از مراجعه تنها ناهنجاری در آنزیم‌های کبدی وی عبارت بود از افزایش خفیف LDH. در این بیمار سابقه مصرف استامینوفن یا الکل منفی است. همچنین تاکنون انتقال خون نداشته و در معرض خطر هپاتیت انقباضی هم نیست.

در رادیوگرافی از قفسه سینه بیش بار مایع و

در رادیو گرافی شکمی علائم آسیت مشاهده می‌شود. در سونوگرافی شکم آسیت عمده و سیروز همراه با هیپرتانسیون ورید باب مشاهد می‌شود. در حالی که کبد کوچک است و نمایی گرهی دارد اسکن شکم آسیت گسترده نشان می‌دهد.

جواب نتایج آزمایشگاهی در مورد آزمون Comb و سرولوژی هپاتیت A, B, C منفی است. ذخایر آهن هم طبیعی هستند.

خانم الف. ب تحت درمان حمایتی شامل لاکتولوز و ویتامین K قرار گرفت. طی ۱۰ روز اقامت بعدی وی در بیمارستان بر وخامت حال وی افزوده شده و به حالت آنسفالوپاتیک درآمده و نهایتاً فوت کرد.

در اتوپسی نکروز / اتولیز وسیع کبد، بدون وجود هپاتوسیت‌های طبیعی مشاهده شد. رنگ آمیزی بافتی الگویی هماهنگ با سیروز نشان داد. علت مرگ نارسایی کبدی ظاهراً به واسطه سمیت تولکاپون بود.

در برخی موارد تشخیص اولیه DIH (همانند بیش دوز گسترده استامینوفن) براساس سابقه درمان، علامت‌شناسی و نتایج آزمایشگاهی مسلم است. از سوی دیگر، مانند آنچه در مورد خانم الف. ب ذکر شد، ممکن است علائم اندکی تا هنگام وقوع آسیب جدید وجود داشته باشد. به این خاطر پیشگیری از تمام موارد DIH عملاً میسر نیست. در اغلب بیماران نتیجه آسیب‌شناسی ربطی به درمان دارویی ندارد. تشخیص این که آیا دارو مسئول وخامت آسیب کبدی است یا عارضه کبدی فقط به علت پیشرفت یک بیماری زمینه‌ای است امری بسیار مشکل می‌باشد. توجه به چند عامل کلیدی در ارجاع

بیمار به پزشک یا جهت بررسی بیشتر به بیمارستان کمک کننده خواهد بود. تشخیص اولیه علائم سمیت کبدی بسیار حیاتی است. هدف اصلی پایش افراد است به نحوی که بتوان DIH را قبل از این که حالتی غیر قابل برگشت بیابد تشخیص داد و در نتیجه از وقوع مرگ و میر و آسیب دیدگی جلوگیری کرد. به طور کلی تاریخچه مطلوب و معاینه بالینی وجوه اصلی طرح پایش طبی هستند. پایش آزمایشگاهی آزمون‌های کبدی هم مفید است اما نباید تنها روش غربالگری سمیت کبدی باشند زیرا آغاز آسیب کبدی را معمولاً نمی‌توان پیش بینی کرد و همچنین پایش آنزیم‌های کبد هم ممکن است همراه کننده باشد زیرا ممکن است تغییرات کبدی پیش‌رونده، در سطح این آنزیم‌ها تغییری مشاهده نشود (برای مثال متوترکسات). در این شرایط، هنگامی که از لحاظ بالینی به آسیب کبدی بدون افزایش سطح آنزیم‌ها مشکوک هستیم بیوپسی کبدی نقش مهمی در قطعیت تشخیص دارد.

توالی موقتی بخش مهمی در کاربرد یک دارو در خلال بروز عارضه جانبی است. در مورد خانم الف. ب وی برای سال‌ها تحت درمان با دارو بوده است و تولکاپون دارویی بود که جدیداً به رژیم درمانی وی افزوده شد. علاوه بر آغاز آسیب کبدی، زمان بهبود بعد از قطع دارو هم اغلب در اثبات موارد مشکوک اهمیت دارد. در اکثر موارد DIH و نه در همه آنها، عملکرد کبدی شاخص‌های بیوشیمیایی و عوارض بیماری در طی چند روز بعد از قطع مصرف دارو بهبود می‌یابد. برخی استثناهای قابل توجه عبارتند از آمیودارون و کتوکونازول که در این موارد عملکرد کبد در اثر قطع دارو وخیم‌تر شده و

بهبود برای ماه‌ها به تاخیر می‌افتد.

اطلاع از سابقه مصرف دارو به وسیله بیمار از جمله داروهای گیاهی (مثلاً برخی قارچ‌های وحشی) و رژیمی نیز اهمیت دارد، چرا که شروع آسیب کبدی پس از مصرف برخی مواد ممکن است برای هفته‌ها به تاخیر افتد. در سابقه بیمار باید در مورد سایر عوامل خطر احتمالی برای بیماری کبدی مطمئن شد. در مورد الف. ب تاریخچه بیمار مصرف الکل، انتقال خون (هپاتیت ویروسی)، سفر خارجی یا سابقه فامیلی بیماری کبدی را نشان نمی‌دهد.

یافته‌های بالینی اصلی در DIH عبارتند از تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، زردی، خارش، ناراحتی‌های شکمی (بیشتر در ربع فوقانی سمت راست) و یا خیز و سرگیجه. زردی پوست تا وقتی سطح بیلی روبین به بالاتر از ۴۰ میکرومول در لیتر برسد، قابل توجه نخواهد بود.

آشنایی با داروی مصرف شده الزامی است. با مروری بر مقالات مشخص می‌شود که آیا یک دارو می‌تواند به عنوان عامل احتمالی آسیب کبدی مطرح باشد یا خیر؟ علاوه بر منابع اطلاعات استاندارد نوع سوم (مثلاً مونوگراف محصول دارویی) سایر منابع مفید هم وجود دارد. برای مثال می‌توان در شبکه اینترنت از طریق پایگاه‌هایی مانند کتابخانه ملی پزشکی آمریکا (www.nlm.nih.gov) به صورت رایگان به منابع Medline دسترسی داشت. تولید کنندگان دارو هم اغلب می‌توانند خلاصه گزارشات موردی پرونده‌های داده‌ای نظارت بعد از فروش خود را در مورد سمیت کبدی به منظور همکاری در صرفه‌جویی در وقت و

شناسایی عوامل زمینه ساز احتمالی در اختیار قرار دهند.

برای بسیاری داروها شروع علائم و نشانه‌ها نوعاً در یک محدوده زمانی مشخص به وقوع می‌پیوندد. در مورد خانم الف. ب مقاله اخیر منتشر شده در Medical letter در مورد تولکاپون موارد نارسایی کبدی گزارش نشده است اما خاطر نشان شده است که در مواردی افزایش در فعالیت آمینوترانسفرازها نیز اتفاق افتاده است. تولید کننده دارو توصیه می‌کند اگر فعالیت ترانسفرازها تا بیش از ۵ برابر مقدار طبیعی افزایش یافت، دارو را باید قطع کرد. آنزیم‌های آمینوترانسفراز خانم الف. ب هرگز تا این میزان افزایش نیافت لذا ادامه درمان همراه با پایش دقیق بیمار با عارضه‌ای همراه نبود و بیمار سودمندی درمانی دارو را کاملاً حس کرده بود.

ضمن جستجو در Medline با مرور بیشتر مقالات یک مورد هپاتیت برق آسا مهلک ناشی از مصرف تولکاپون در ۹ هفته بعد از آغاز درمان با همان مقداری که برای خانم الف. ب تجویز شده بود، مشاهده شد.

امتحان مجدد دارو در بیمار می‌تواند کمک زیادی برای تشخیص باشد اما معمولاً این کار را توصیه نمی‌کنند مگر این که جایگزینی وجود نداشته باشد و مصرف دارو هم ضروری باشد که در این صورت از لحاظ اخلاقی و قانونی آگاه ساختن بیمار و خانواده وی از عوارض و سودمندی‌های این کار الزامی است.

مثلاً آمیودارون با اینکه مشکوک به ایجاد سمیت کبدی است اما در درمان آریتمی دهلیزی مهلک باید از آن استفاده کرد.

شاخص‌های آزمایشگاهی سمیت کبدی

از آنجا که کبد گستره پیچیده‌ای از ظرفیت‌های عملکردی را داراست با یک آزمون مشخص نمی‌توان ارزیابی درستی از عملکرد آن بدست آورد. آنچه عموماً به عنوان آزمون‌های کبدی شناخته می‌شود عملاً شامل شاخص‌های آسیب کبدی است که هنگام مرگ سلول از هپاتوسیت‌ها رها می‌شود. حتی با استفاده از شاخص‌های عملکردی از قبیل آل‌بومین، INR (۲) یا زمان پروترومبین عوارضی از قبیل هیپرتانسیون و ریدباب را شاید نتوان در آزمون‌های کبدی شناسایی کرد. علاوه بر این برخی شاخص‌هایی که جهت ارزیابی عملکرد و آسیب کبد مورد استفاده قرار می‌گیرند ممکن است در اثر عواملی غیر از بیماری کبدی ایجاد شده باشند، مثلاً افزایش غلظت آل‌کالین فسفاتاز (ALP) ناشی از ارتشاح استخوان در سرطان متاستاتیک و یا افزایش لاکتات دهیدروژناز (LDH) بعد از انفارکتوس میوکارد.

اگر چه شاخص‌های کبدی در تشخیص مطلوب نیستند اما هنوز نقشی عمده در ارزیابی عملکرد و آسیب کبد دارند. انجام این آزمون‌ها نسبتاً ارزان است، چندان تهاجمی نیستند و وقت‌گیر هم نمی‌باشند. این آزمون‌ها جایگاه‌های اولیه ضعف کبد را مشخص می‌کنند مثل افتراق آسیب هپاتوسلولار از آسیب کلستاتیک و همچنین به کمک آن‌ها می‌توان درجه نارسایی را به‌طور کمی ارزیابی کرد. در آسیب هپاتوسلولار آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز تا مقداری حدود ۱۰ تا ۵۰۰ > برابر میزان عادی افزایش می‌یابد، ALP سرم و گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT) معمولاً به

میزان زیادی افزایش پیدا نمی‌کند (یعنی تا کمتر از ۳ برابر میزان طبیعی). بسیاری از داروها آنزیم‌های آمینوترانسفراز را تا بیش از ۵ برابر گستره طبیعی افزایش می‌دهند و با این حال آسیب بالینی چندانی برای کبد ایجاد نمی‌کنند. برای مثال هپارین به‌طور موقت میزان AST و ALT را به مقدار اندک افزایش می‌دهد. به‌طور کلی درمان دارویی مداوم با بسیاری داروها هنگامی موجه است که افزایش ALT کمتر از دو برابر مقدار طبیعی باشد. شاخص‌های کلیدی

کلیستاز عبارتند از آنزیم GGT, ALP و بیلی روبین. در مورد خانم الف. ب ALT و AST سرم وی به‌طور مشخصی بالاتر از حد نرمال بود (جدول ۳). الگوی آسیب کبدی در نکرز هپاتوسلولار دایمی است که به شکل تصویری مختلط (یعنی کلستاتیک و هپاتوسلولار) در اثر تخریب طرح کبدی پیشرفت کرده است. در پایان زندگی خانم الف. ب کاهش شدیدی در آنزیم‌های آمینوترانسفراز کبدی روی می‌دهد. در این

جدول ۳- مطالعه موردی: نتایج آزمایشگاهی خانم الف. ب هنگام مرگ

۱۰ روز بعد	هنگام مراجعه	
۶۸۱	۴۴۷	بیلی روبین ($3-18 \mu\text{mol/L}$)
۲۵۴	۲۶۷	بیلی روبین مستقیم ($0-7 \mu\text{mol/L}$)
۳۴۴	۱۳۲۳	ALT ($0-30 \text{ U/L}$)
۲۴۶	۲۹۷۵	AST ($10-32 \text{ U/L}$)
۸۶	۲۸۸	ALP ($30-120 \text{ U/L}$)
۸۲	۹۰	GGT ($5-29 \text{ U/L}$)
۱۳۱۴	۱۵۹۳	LDH ($63-100 \text{ U/L}$)
۴۵/۵	۲/۰	INR ($0/9-1/1$)

جدول ۴- الگوهای نوعی شاخص‌های آنزیمی کبد همراه با آسیب هپاتوسلولار یا کلستاتیک

الگوی کلستاتیک	الگوی هپاتوسلولار	
عدم افزایش یا افزایش اندک	افزایش قابل توجه	ALT
عدم افزایش یا افزایش اندک	افزایش قابل توجه	AST
افزایش قابل توجه	عدم افزایش یا افزایش اندک	ALP
افزایش قابل توجه	عدم افزایش یا افزایش اندک	GGT

هنگام دیگر هپاتوسیتی برای تخریب باقی نمانده است و لذا توانی برای رهاسازی بیشتر این آنزیم‌ها وجود ندارد. عملکرد کبد وی با توجه به $INR = 45.5$ ضعیف است. افزایش زیاد بیلی روبین آن گونه که در خانم الف. ب مشاهده شد معمولاً علامت پیش آگهی ضعیف در صورت وجود نارسایی برق آسای کبدی است.

هر دو آزمون‌های آناتومیک و فیزیولوژیک را می‌توان علاوه بر بیوپسی کبدی جهت مشخص ساختن عامل آسیب کبدی انجام داد. وجوه بافت شناختی حاصل از بیوپسی کبدی در اثبات این که دارویی به کبد آسیب رسانده کمک‌کننده خواهد بود. فن آوری‌های تصویر برداری تشخیصی عبارتند از اولتراسوند، توموگرافی کامپیوتری، و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI). هم توموگرافی کامپیوتری و هم اولتراسوند در تعیین شدت بیماری و تشخیص علت بیماری کارساز بوده‌اند.

پیش آگهی

مرگ و میر ناشی از واکنش‌های دارویی هپاتوسلولار همراه با زردی حدود ۱۰٪ است. حال آن که مرگ ناشی از واکنش‌های کلسنتاتیک کمتر شایع است. در صورت ابتلای به نارسایی حاد کبدی مرگ و میر تا بیش از ۷۵٪ هم خواهد رسید. در هپاتیت ناشی از دارو عوامل توأمان هم نقش مهمی در پیش آگهی دارند. برای مثال اگر بیماری قبلاً به هپاتیت ویروسی مبتلا بوده باشد، احتمال آسیب قوای ذخیره عملکرد کبدی وجود دارد که باعث عوارض شدیدتر کبدی خواهد شد. در بسیاری موارد درجه DICH متفاوت است.

کلرپرومازین مثال خوبی از این موضوع است. در اکثر موارد بواسطه اثر کلرپرومازین بر غشاهای هپاتوسلولار افزایش مختصری در بیلی روبین مشاهده می‌شود. این عارضه غیر علامتی است و بیمار اغلب با اطمینان مصرف دارو را ادامه می‌دهد. اما برخی افراد در اثر مصرف کلرپرومازین دچار کلسنتاز بارز می‌شوند. اگر چه پاتوژنز این امر نامعلوم است شاید عوامل ژنتیک در انواع شدید DICH ناشی از کلرپرومازین نقش داشته باشد. خوشبختانه اکثر موارد DICH منتهی به وخامت حال بیمار نمی‌گردد.

درمان

درمان اولیه DIH عبارتست از قطع تمام داروهایی که عامل بالقوه بیماری هستند. همینطور وقتی کبد در خلال آسیب تحت فشار است حذف تمام عواملی که بر کبد فشار وارد می‌سازند از قبیل استامینوفن یا مصرف الکل (مثل الکزیرهای دارویی) و گرسنگی شدید، بسیار حائز اهمیت است. Over - dose عمدی را باید مانند سایر موارد مسمومیت با اقدامات مناسبی از قبیل سم زدایی معده به‌وسیله شاکرکول فعال درمان کرد. معمولاً بکارگیری فن آوری‌های دیالیز از قبیل هموپیروژن شاکرکول و بکارگیری داروهایی از قبیل کورتیکواستروئیدها برای بیماران مبتلا به DIH سودمند نیست. در تمام افرادی که دچار افزایش INR شده‌اند 10 mg ویتامین K زیر جلدی داده می‌شود تا از بروز نقص انعقادی جلوگیری شود.

متأسفانه در اکثر موارد کار چندان نمی‌توان

برای درمان مسمومیت انجام داد و درمان حمایتی تنها گزینه ممکن است. فقط استفاده از داروی استیل سیستئین برای درمان DIH استامینوفن استثناست. درمان حمایتی عبارتست از درمان علامتی نظیر مصرف کلستیرامین برای درمان خارش ناشی از افزایش بیلی روبین، در بسیاری موارد DIH پیوند کبد درمان کننده است. طبق گزارش های موجود میزان بقای دریافت کنندگان پیوند بسته به علت شناسی نارسایی کبدی و سایر عوامل همراه حدود ۷۰٪ است.

پزشکان باید علاوه بر درمان آسیب اولیه کبد مجموعه گسترده ای از اختلالات کبدی را که در اثر نارسایی آرایه وسیعی از اجزای متابولیک و سنتتیک عضو حادث می شود، در نظر داشته باشد. برای مثال برخی عوارض اصلی وابسته به هیپرتانسین و رید باب عبارتست از واریس های سرخ نای، آسیت ها، خودبخود باکتریایی و آنسفالوپاتی، به دلیل تعدد و گوناگونی این عوارض بیش از این در مورد آنها بحث نشده است.

پیگیری

داروسازان تعهد اخلاقی دارند که در صورت برخورد به مورد مشکوکی از DIH بدان توجه کرده و اقدام مناسب را انجام دهند. تصمیم به گزارش این قبیل موارد نباید به شدت عارضه و یا شناسایی قبلی عارضه دارویی بستگی داشته باشد بلکه باید داروسازان را به گزارش هرگونه عارضه جانبی دارویی مشکوک تشویق شوند. اگر قبلاً عارضه جانبی دارویی مشخص شده باشد دریافت گزارشات تکمیلی اطلاعات

ارزشمندی در مورد میزان بروز بدست می دهد. همچنین مواردی که به نظر داروساز چندان جدی نیست ممکن است در اصل وقتی با سایر گزارش های دریافتی مقایسه گردد، مهم و ارزشمند باشد.

در کانادا این موارد باید به تولید کننده دارو و نیز به دفتر نظارت بر داروی اداره بهداشت کانادا که مسئول پایش عوارض جانبی داروهاست، گزارش گردد. FDA نقش مشابهی را در آمریکا برعهده دارد. (از طریق برنامه Med Watch). هر دوی این مراکز از طریق اینترنت هم در دسترسند:

www.hc-sc.gc.ca

www.fda.gov/Medwatch

در مورد تولکاپون مستند سازی واکنش های هپاتوتوکسیک نظیر آنچه در خانم الف. ب رخ داد سبب تعلیق فروش تولکاپون در کانادا از تاریخ ۲۰ نوامبر ۱۹۹۸ گردید.

پیشگیری

از آنجا که اکثر داروها باعث آسیب ایدیوسنکراتیک می شوند، پیشگیری از واکنش ها مشکل است. در عوض محدود ساختن آسیب کبدی به وسیله تشخیص صحیح و ارجاع سریع بیمار به پزشک یا بیمارستان بسیار حیاتی است. برخی داروها از قبیل متوترکسات و ایزونیازید علل شناخته شده هپاتیت بوده و به پایش آزمایشگاهی منظم نیاز خواهند داشت.

متاسفانه در مورد اکثر داروها فقط پیروی از راهنماهای پایش برای پیشگیری از عواقب نامطلوب کافی نیست. در مورد خانم الف. ب مونوگراف تاسمار (۳) پایش ترانس آمینازهای

کبدی را هر ۶ ماه یکبار توصیه می‌کند. اما نتایج آزمایش‌های خانم الف. ب که دو هفته قبل از بستری شدن انجام شده بود، چیزی را نشان نمی‌داد. آن گونه که تولید کننده در مورد افزایش مقدار ترانس آمیناز توصیه کرده است افزایش اندک LDH نباید به عنوان علتی برای افزایش دفعات پایش به هر دو هفته تلقی شود.

در اصل توصیه‌های تولید کنندگان دارو در مورد پایش دارو چندان دقیق نیست مثل این که در بروشور دارو ذکر می‌شود «آزمون‌های دوره‌ای عملکرد کبدی توصیه می‌شود»؛ بسیاری داروها باعث آسیب سریع کبدی با شروع غیر قابل پیش بینی می‌شوند که در این موارد پایش دوره‌ای عملکرد کبد چندان کارساز نیست. برای داروهایی که سرعت زیاد و یا شروع آهسته‌ای برای سمیت کبدی دارند، پایش آزمایشگاهی ممکن است مفید باشد از جمله متوترکسات، ایزونیازید و ایزوترتینوئین و اسید والپروئیک در کودکان. پایش نوعاً شامل اندازه‌گیری LDH, ALP, ALT, AST و بیلی روبین هر دو هفته یکبار برای ماه نخست درمان و بعد به صورت ماهانه برای ۵ ماه بعدی و یا به تناوب کمتر (هر دو تا ۶ ماه) و بعد از آن می‌باشد باید از مصرف هپاتوتوکسین‌های شناخته شده در جمعیت در معرض خطر اجتناب شود. برای مثال مصرف خوراکی ۴ گرم استامینوفن در بزرگسالان خطر سمیت کبدی چندان ندارد و آسیب کبدی معمولاً با خوردن ۱۵ گرم یا بیشتر به صورت دوز واحد به وجود می‌آید. اما مصرف ۲g در روز استامینوفن در یک فرد الکلی می‌تواند خطرناک باشد. سایر روش‌های کاهش سمیت کبدی را باید کشف کرد، مثلاً دوزبندی یک بار در

هفته بجای یک بار در روز برای داروی متوترکسات.

نقش داروساز

اخذ سابقه دقیق مصرف دارو، از جمله داروهای نسخه‌ای، OTC و فرآورده‌های گیاهی بخش حساس نقش داروساز است. اطلاعات اخذ شده باید شامل زمان آغاز علائم، شروع دارو درمانی، هرگونه تغییر در مقدار مصرف دارو، هرگونه تماس قبلی با داروها، ترکیبات مشابه و نیز هر نوع بیماری همزمان باشد. مصرف هم زمان الکل، وضعیت تغذیه و تاریخچه فامیلی بیماری کبدی نیز از عوامل مهم خطر ضمن مصرف برخی داروها هستند. داروساز باید از علائم شایع DIH مطلع بوده و این قبیل بیماران را جهت مشاوره شناسایی کند. استامینوفن، آمیودارون، ایزونیازید و متوترکسات از جمله مثال‌های کلیدی در آسیب کبدی هستند.

هنگامی که در یک نسخه، دارویی مشکل‌ساز تجویز شده است، پایش بیمار باید طرح ریزی گردد. مثلاً برای پایش بیماران تحت درمان با رژیم داروهای ضد سل توصیه‌های ثابتی وجود دارد (جدول ۵). باید به این قبیل بیماران گفت که در صورت مشاهده هرگونه علائم سمیت کبدی به پزشک یا بیمارستان مراجعه کنند. علائم اصلی عبارتند از خستگی جدید یا افزایش یافته، کاهش انرژی، تهوع، بثورات جلدی یا تب و هرگونه علامت زردی (مثل ادرار نارنجی، مدفوع کدر، خارش و Sceral Icterus). در موارد بروز زردی یا شروع ناگهانی درد در ناحیه ربع فوقانی سمت راست شکم معمولاً باید بیمار را

خلاصه

DIH یکی از علل مهم واکنش‌های شدید و نامطلوب داروی بوده و با میزان مرگ و میر بالایی همراه است. این عارضه ممکن است علامت دار یا فاقد علامت باشد و افتراق آن با سایر علل آسیب کبدی گاهی با اشکال همراه است. علایم بالینی، نتایج آزمایشگاهی، مطالعات تشخیصی و مرور کامل مقالات ابزار مهمی برای ارزیابی سمیت کبدی ناشی از داروها هستند. داروساز نقش عمده‌ای در پیشگیری و شناسایی این عارضه دارد.

سریع مورد معاینه قرار داد. در صورت بروز هر گونه از علائم فوق داروساز باید از قدرت قضاوت بالینی خود برای تعیین این که بیمار باید دارو را قطع کند یا خیر استفاده نماید. برای اکثر داروها تا مشخص شدن عارضه جانبی دارو، درمان را باید قطع کرد. قطع مصرف دارو باید داروساز با بیمار یا پزشک معالج تجویز کننده داور مشاوره نماید. این مورد بویژه درباره داروهایی که قطع آنها احتمالاً پیامدهای نامطلوبی به همراه دارد از قبیل داروهای ضد آریتمی و ضد تشنج بسیار مهم است.

جدول ۵- توصیه‌هایی برای پایش بیماران تحت درمان با داروهای ضد سل

۱- در تمام بیماران مبتلا به سل باید قبل از شروع درمان عملکرد کبد مورد مطالعه قرار گیرد.
۲- پایش منظم عملکرد کبد در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی (مثلاً الکل، هپاتیت فعال مزمن، سی روز و در افراد دارای آنتی ژن B یا C مثبت) در خلال دو هفته اول درمان، باید هر هفته عملکرد کبدی اندازه‌گیری شود و بعد طی دو ماه بعد هر دو هفته این آزمایشات انجام می‌پذیرد.
۳- در بیماران فاقد بیماری زمینه‌ای کبدی عملکرد کبدی فقط هنگامی باید تکرار شود (و درمان قطع شود) که علائمی از قبیل بدحالی، استفراغ یا زردی در خلال درمان مشاهده شود.
۴- اگر سطح AST/ALT دو برابر یا بیشتر از میزان طبیعی است، عملکرد کبدی باید به‌طور هفتگی برای دو هفته و بعد هر دو هفته تا برگشت به سطح عادی پایش گردد.
اگر سطح AST/ALT تا ۵ برابر میزان طبیعی افزایش یابد یا سطح بیلی روبین افزایش پیدا کند ریفامپین / ایزونیاژید / پیرازینامید باید قطع شوند.

اختصارات:

ALT – alanine aminotransferase
AST – aspartate aminotransferase
ALP – alkaline phasphatase
GGT – gamma glutamyl transpeptidase
LDH – lactate Dehydrogenase
INR – international normalized ratio
1. Drug Induced Hepatotoxicity
2. International Normalized Ratio
3. Tasmar Monograph

منبع:

Thomson P. Drug induced Hepatotoxicity. Pharmacy Practice. 1999; 15: 1 - 7.