

عوارض کبدی داروها

دکتر سید حسام‌الدین تفرشی

مقدمه

آسیب کبدی ممکن است بعد از خوردن، استنشاق یا تزریق وریدی تعدادی از داروها و عوامل شیمیایی به وجود بیاید. این عوامل شامل سموم صنعتی (مانند تتراکلریدکربن، تری کلرواتیلن، فسفر زرد)، سموم مقاوم به حرارت اکتاپتیدی دو حلقه‌ای، گونه‌های خاصی از قارچهای آمانیتا و گالرینا (Galerina; Amanita) و به طور شایعتر داروهایی هستند که در درمان بیماریهای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱). از آنجایی که علائم آسیب کبدی ناشی از داروها اختصاصی نیست بنابراین در بیمارانی که زردی یا نقص در عملکرد کبدی مشاهده می‌شود پرسش دقیق در مورد تماس با مواد شیمیایی که در محل کار یا منزل مورد استفاده قرار می‌گیرد و یا داروهایی که پزشک برای او تجویز کرده و یا خود او به طور OTC* مصرف می‌کند ضروری است (۱ و ۲). یرقان حدود ۲ درصد از تمام بیمارانی که در بیمارستان بستری می‌شوند، ناشی از داروها است (۳).

برخی مشکلات در بررسی عوارض کبدی داروها

علی‌رغم پیشرفت‌های زیادی که در دهه گذشته به وقوع پیوسته، مکانیسم‌های آسیب کبدی ناشی از داروها هنوز به طور کامل شناخته نشده است. اول این که حدود صدها داروی

هپاتوتوکسیک وجود دارد ولی مکانیسم این اثرات سمی فقط بر روی چند دارو مطالعه شده است از این رو برای بسیاری از داروهای هپاتوتوکسیک مکانیسم مسئول آسیب کبدی به طور کامل شناخته نشده است. دوم این که داروها ممکن است با مکانیسم‌های متفاوت، ضایعات کبدی مختلفی را به وجود آورند و سوم این که حتی یک دارو ممکن است با مکانیسم‌های متفاوت، ضایعات کبدی مختلفی را ایجاد کند و بنابراین در هر بیمار به ضایعه کبدی «مشخصی» منجر می‌شود (۴).

●● **علیرغم پیشرفت‌های زیادی که در دهه گذشته به وقوع پیوسته، مکانیسم‌های آسیب کبدی ناشی از داروها هنوز به طور کامل شناخته نشده است.** ●●

داروها را بر اساس ضایعه بافتی (Histologic) که در کبد به وجود می‌آورند معرفی می‌کنند. این ضایعات به دو گروه حاد و مزمن تقسیم شده و هر یک از این دو گروه نیز به گروه‌های دیگری تقسیم می‌شوند. به عنوان مثال نوع حاد به آسیب‌های هپاتوسلولار، کانالیکلار و توأم (mixed) تقسیم شده و هپاتیت فعال مزمن، فسفولیپیدوزها، سیروز، گرانولوما و نئوپلاسم... نیز از گروه آسیب‌های مزمن هستند (۵). در این مقاله از توصیف این تغییرات بافتی

صرف نظر کرده و به بررسی داروهای می‌پردازیم که از نظر ایجاد آسیب کبدی مهم هستند. البته در مورد هر دارو آسیب عمده کبدی ذکر می‌گردد.

۱- داروهای ضد درد - استامینوفن (نکروز): استامینوفن به طور فزاینده‌ای به عنوان یک عامل خودکشی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳). به هر حال وقتی استامینوفن در مقادیر زیاد به قصد خودکشی یا وقتی به طور تصادفی توسط کودکان خورده می‌شود، سبب نکروز شدید قسمت مرکزی سلولهای کبدی می‌شود. یک دز ۱۰ تا ۱۵ گرمی و گاهی کمتر ممکن است علائم بالینی آسیب کبدی را ایجاد کند. خوردن ۲۵ گرم از دارو معمولاً باعث یک بیماری کشنده و برقی آسامی شود (۱).

مکانیسم سمیت کبدی استامینوفن: در دز پایین استامینوفن به سولفات و گلوکوروئید متصل شده و از طریق ادرار دفع می‌شود. مقدار بسیار خوبی از دارو از طریق ایزوآنزیم ویژه‌ای از سیستم میکروزومی (سیتوکروم P450) متابولیزه گشته و تشکیل ترکیبات حد واسطه سمی مختلفی را می‌دهد که یکی از آنها، ترکیب بسیار فعال و الکتروفیل N-استیل-پارا-بنزوکینون ایمین (NAPQI) است. این ترکیب به گلوکوتاتیون متصل شده و در نهایت به شکل مرکاپتوپوریک اسید از ادرار دفع می‌گردد. به دلیل اشباع سریع مسیر کونژوگاسیون با سولفات و گلوکوروئید، با افزایش دز دارو، مقدار بیشتری از دارو از طریق مسیر میکروزومی متابولیزه می‌شود و با کاهش ذخیره گلوکوتاتیون و اتمام آن، ترکیب الکتروفیل فعال فوق به طور کووالانسی به اجزای سلولی به ویژه پروتئین‌ها

و دیگر ماکرو مولکولهای ضروری برای هموستاز سلول متصل شده و بدین طریق باعث سمیت کبدی می‌گردد (۲).

باید توجه داشت که آسیب کبدی با مصرف قبلی الکل یا داروهای که باعث القای سیستم سیتوکروم P450 (فنوباریتال) می‌شوند یا حالت‌هایی که سطح گلوکوتاتیون کبد را کاهش می‌دهند (گرسنگی) تشدید می‌شود. به عنوان مثال دز سمی استامینوفن برای افرادی که به طور مزمن از الکل استفاده می‌کنند ممکن است به ۲ گرم کاهش یابد زیرا اتانل همان ایزوآنزیمهای مخصوص متابولیسم استامینوفن را القاء می‌کند (۱ و ۲).

از نظر بالینی، تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی و شوک اولین تظاهراتی هستند که ۴ تا ۱۲ ساعت بعد از خوردن دارو به وجود می‌آیند. سپس ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد وقتی که این نمای بالینی ناپدید شد و بیمار احساس می‌کند که بهبود یافته است آسیب کبدی خود را نشان می‌دهد (۱). در این حالت بیمار عدم هوشیاری به زمان و مکان پیدا کرده و در حدود روزهای سوم و چهارم کبد حساس شده و بیمار دچار یرقان می‌گردد. در موارد بسیار شدید، عدم هوشیاری و سپس علائم نکروز حاد کبدی به سرعت روی می‌دهد (۳). حداکثر آسیب کبدی ۴ تا ۶ روز بعد از خوردن دارو به وجود می‌آید (۱).

پیش آگهی: میزان کل مرگ و میر در بیمارانی که در بیمارستان بستری شده‌اند ۳/۵ درصد بوده است، بین غلظت خونی استامینوفن و شدت آسیب کبدی رابطه وجود دارد. اگر غلظت پلاسمايي دارو ۴ ساعت بعد از مصرف از ۲۰۰ mg/ml تجاوز کند وقوع سمیت کبدی صد در

صد و اگر کمتر از 120 mg/ml باشد احتمال بروز آسیب کبدی بسیار بعید است یا اگر غلظت استامینوفن ۱۲ ساعت بعد از مصرف از 50 mg/ml تجاوز کند احتمال سمیت کبدی مطرح است و اگر کمتر از 50 mg/ml باشد معمولاً خطری وجود ندارد (۱ و ۳).

درمان مصرف از بیش از حد استامینوفن شامل شستشوی معده و تجویز ذغال فعال یا کستیرآمین برای جلوگیری از جذب داروی باقی مانده است. اگر قرار است از کستیرآمین یا ذغال فعال استفاده شود، شستشوی معده باید قبل از مصرف این داروها انجام شود. در بیمارانی که غلظت خونی استامینوفن در آنها بالا است (بیش از 200 mg/ml بعد از ۴ ساعت یا 100 mg/ml بعد از ۸ ساعت) تجویز ترکیبات سولفیدریل (مانند سیستین، سیستامین «Cysteamine» یا N-استیل سیستین) از شدت نکرز کبدی می‌کاهد. این عوامل به عنوان یک منبع گروه سولفیدریل با اتصال به متابولیت سمی یا با تحریک ساخت گلوکاتایون کبدی عمل می‌کنند. درمان باید در خلال ۸ ساعت بعد از خوردن دارو شروع شده باشد اما ممکن است حتی ۲۴ تا ۳۶ ساعت بعد از خوردن دارو هم مؤثر باشد. کسانی که از مسمومیت حاد با استامینوفن نجات یافته‌اند معمولاً هیچ ضایعه بعدی کبدی ندارند. در تعداد کمی از بیمارانی که با استامینوفن مسموم شده‌اند تجویز دراز مدت استامینوفن یا تکرار تجویز آن در دزهای درمانی منجر به پیشرفت بیماری به هپاتیت فعال مزمن و سیروز می‌شود (۱).

داروهای بیهوش‌کننده - هالوتان (نکرز):

هالوتان یک داروی بیهوشی هیدروکربنی

فلوئور دار است که از نظر ساختمانی شبیه کلروفرم می‌باشد. نکرز کبدی شدیدی در عده کمی از بیماران متعاقب مصرف این دارو گزارش شده است (بیشتر آنها سابقه مصرف دارو را داشته‌اند) (۱). خوشبختانه شیوع سمیت کبدی ناشی از هالوتان بسیار پایین و در حدود ۱ در ۱۰۰۰۰ بیهوشی است و بالغین، افراد چاق و زنان در معرض خطر

هالوتان یک داروی بیهوشی هیدروکربنی فلوئور دار است، که نکرز کبدی شدیدی در عده کمی از بیماران متعاقب مصرف این دارو گزارش شده است. ۶۶

بالتری قرار دارند. علایم و نشانه‌های سمیت کبدی بیشتر اوقات چند روز تا ۲ هفته (یا بیشتر) بعد از تماس دارو ظاهر می‌شوند. در صورتی که بیمار تماس قبلی با هالوتان داشته باشد این فاصله زمانی به چند روز کاهش پیدا می‌کند. دیر ظاهر شدن سمیت کبدی ناشی از هالوتان دال بر این است که هالوتان یک سم مستقیم کبدی نیست اما ممکن است یک عامل حساس کننده باشد. وجود تب و ائوزینوفیلی نشانگر این مطلب است که بروز سمیت کبدی با واسطه سیستم ایمنی صورت می‌گیرد (۱) اما مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد حداقل قسمتی از سمیت کبدی ناشی هالوتان مربوط به تأثیر برخی فرآورده‌های حاصل از متابولیزم دارو روی کبد می‌باشد. همان طور که ذکر شد علایم بالینی چند روز تا ۲ هفته بعد از تماس با دارو ظاهر می‌شوند و شروع آنها معمولاً با تب و علایم غیر

اختصاصی دیگری مانند بی‌اشتهایی، تهوع، درد عضلانی، یرقان و حساسیت کبد به لمس همراه است. در موارد خیلی شدید آسیت (Ascites)، آنسفالوپاتی و کواگولوپاتی نیز اتفاق می‌افتد (۲). یرقان ۷ تا ۱۰ روز بعد از مصرف دارو به وجود می‌آید اما در بیمارانی که قبلاً با دارو تماس داشته‌اند ممکن است زودتر اتفاق بیفتد. تهوع و استفراغ ممکن است مقدمه شروع یرقان باشد (۱). یافته‌های آزمایشگاهی غیر اختصاصی بوده و با افزایش سطح ترانس آمینازها و در موارد خیلی شدید با طولانی شدن زمان پروترومبین مشخص می‌شود (۲). بیمارانی که بعد از مصرف دارو دچار یرقان می‌شوند نباید دوباره از این دارو استفاده نمایند. در ضمن چون واکنش متقاطع (Cross - Reaction) بین هالوتان و متوکسی فلوران گزارش شده است، متوکسی فلوران نباید در بیمارانی که دچار واکنشهای کبدی ناشی از هالوتان شده‌اند استفاده گردد (۱). کنترل سمیت کبدی ناشی از هالوتان کاملاً جنبه حمایتی (Supportive) دارد و اختصاصی نیست (۲).

۳- داروهای ضد تشنج

۳-۱- فنی توپین (نکروز)

مصرف فنی توپین در موارد نادری با ظهور یک آسیب کبدی شدید همراه بوده است. در بسیاری از بیماران، هپاتیت با تب قابل توجه، لمفادنوپاتی، بثورات جلدی (سندرم استیونس - جانسون یا درماتیت اکسفولیاتیو) و ائوزینوفیلی همراه است که گمان می‌رود یک مکانیسم ازدیاد حساسیت با واسطه ایمنولوژیک در بروز آن دخالت دارد. علاوه بر مکانیسم ایمنولوژیک،

مکانیسم سمیت مستقیم نیز در بروز آسیب کبدی ناشی از فنی توپین دخالت دارد. در کبد فنی - توپین به وسیله سیستم سیتوکروم P450 به متابولیت‌های بسیار فعال سمی از جمله اکسیدهای آرن (Arene oxides) الکتروفیل تبدیل می‌شود. این متابولیتها بار دیگر به وسیله آنزیم اپوکساید هیدرولاز متابولیزه می‌شوند. نقص در فعالیت آنزیم اپوکساید هیدرولاز (ژنتیکی یا اکتسابی) می‌تواند سبب اتصال کووالانسی اکسیدهای آرن به ماکرومولکولهای کبدی شده و در نتیجه منجر به آسیب کبدی شود (۱). از نظر بافت‌شناسی به استثنای ائوزینوفیلی زیاد، نمای بالینی، بیوشیمیایی و بافت‌شناسی شبیه

● هورمون‌های جنسی که در تمام قرص‌های ضد بارداری خوراکی وجود دارند، بالقوه دارای خاصیت کلستاتیک هستند. ۶۶

هپاتیت ویروسی است (۱ و ۲). علایم معمولاً ۴ تا ۶ هفته بعد از مصرف دارو شروع می‌شوند. هر چند ممکن است حتی ۱ تا ۲ هفته بعد نیز بروز کند - و با احساس ناخوشی (Sequalae) تب، لنفادنوپاتی، بثورات ماکوپاپولروائوزینوفیلی مشخص می‌شود. در معاینه علاوه بر بثورات جلدی و آدنوپاتی، هپاتومگالی و یرقان و گاهی اسپلنومگالی دیده می‌شود. فعالیت ترانس آمینازها و آلکالین فسفاتاز، غلظت بیلی روبین و زمان پروترومبین به مقدار متوسط تا قابل توجهی افزایش می‌یابد. در موارد بسیار شدید، آنسفالوپاتی و دیگر علایم نارسایی پیشرونده کبدی ممکن است رخ دهد. درمان آسیب کبدی

ناشی از فنی توپین یک درمان حمایتی است و در مواردی هم از کورتیکواستروئیدها استفاده شده است (۲).

۲-۳- والپروئیک اسید (نکروز)

این داروی ضد تشنج اصولاً در درمان صرع کوچک (Petit mal) و به صورت نمک سدیم استفاده می‌شود. در ۴۵ درصد از بیمارانی که با این دارو درمان شده‌اند یک افزایش بدون علامت و گذرا در ترانس آمینازها دیده می‌شود. این افزایش ۱۰ تا ۱۲ هفته بعد از مصرف دارو اتفاق می‌افتد و حداقل در مواردی وابسته به دز بوده است. چندین مطالعه (از جمله در افراد سالم) روشن ساخته است که مصرف این دارو به طور قابل ملاحظه‌ای به اکسیداسیون میتوکندریایی اسیدهای چرب با زنجیره طولانی، سنتز اوره و گلوکونئوزنز صدمه زده و با کاهش در مقادیر استیل کوآنزیم A، بتا-هیدروکسی بوتیرات سرم و کتونها همراه است (۲). در افراد سالم سدیم-والپروات باعث مهار سنتز اوره و هیپراآمونمی می‌شود (۳). به نظر می‌رسد که سدیم والپروات سم مستقیم کبدی نباشد ولی متابولیت ۴- فنولیک اسید آن مسئول ایجاد آسیب کبدی باشد (۱). از نظر بافت‌شناسی، بیماری با نکروز سلولهای کبدی و تجمع چربی در آنها همراه است، شبیه آنچه که در سندرم Reye دیده می‌شود ولی برخلاف سندرم Reye ممکن است آسیب مجاری صفراوی نیز بروز کند. در حقیقت گمان می‌رود سیستم ترشح صفرا، مجاری کوچک و بزرگ سیستم صفراوی محل اصلی بروز آسیب هستند. تظاهرات بالینی سمیت کبدی ناشی از والپروئیک اسید شبیه اشکال دیگر بیماریهای حاد کبد است. علائم، غیر اختصاصی

و شامل تب، بی‌اشتهایی و تهوع است که به دنبال آن زردی و در موارد شدید آنسفالوپاتی بروز می‌کند. یافته‌های آزمایشگاهی افزایش فعالیت ترانس آمینازهای سرم، آلکالین فسفاتاز، بیلی روبین و زمان پروترومیین را نشان می‌دهد. بثورات جلدی و ائوزینوفیلی وجود ندارد. درمان مؤثری برای سمیت کبدی ناشی از سدیم والپروات وجود ندارد اما اصولاً بعد از قطع دارو بهبودی حاصل می‌شود (۲).

● مصرف مزمن مقوتروکسات با بروز فیبروز و سیروز همراه بوده است. خطر فیبروز و سیروز با به حداقل رساندن مقدار دارو کاهش می‌یابد. ●

۴- داروهای ضد باکتری - اریترومايسين (کلستاز)

مهم‌ترین عارضه جانبی که با مصرف اریترومايسين بروز می‌کند وقوع کم یک واکنش کلستاتیک است. این واکنش بیشتر با اریترومايسين استولات روی می‌دهد ولی نمکهای دیگر اریترومايسين (اتیل سوکسینات و لاکتوبیونات) نیز ممکن است باعث واکنش کلستاتیک شوند (۱). دو بیمار که به نمک استولات اریترومايسين واکنش نشان داده بودند هنگامی که ۱۲ و ۱۵ سال بعد اتیل سوکسینات اریترومايسين را مصرف کردند، واکنش کلستاتیک بیشتری نشان دادند (۳). میزان شیوع واقعی این واکنش (کلستاتیک) مشخص نیست ولی به طور کلی شیوع آن در بالغین بیش از کودکان است. مطالعات نشان می‌دهد که در کبد جدا شده موش، اریترومايسين

استولات سبب یک آسیب وابسته به غلظت در جریان صفرا (Bile flow) و مهار $Mg^{2+} ATP_{ase}$ و $Na^{+} - K^{+} ATP_{ase}$ غشای مجاری صفراوی می‌شود. این یافته و مطالعات خارج از بدن (In Vitro) دیگر یک اثر سمی مستقیم را برای اریترومایسین استولات پیشنهاد می‌کنند. اما در حال حاضر مکانیسم دقیق بیماری زایی دارو نامشخص باقی مانده است.

شروع علایم ۱ تا ۴ هفته بعد از مصرف دارو است و در صورت وجود سابقه مصرف دارو این زمان کوتاهتر می‌شود. علایم به صورت علایم غیر اختصاصی در دستگاه گوارش با یا بدون تب هستند اما در قسمت فوقانی شکم یا ربع فوقانی سمت راست شکم اغلب مهم و مشخص است. هپاتومگالی ممکن است وجود داشته باشد و آزمایشهای کبدی معمولاً بیانگر نکروز و کلتان در کبد همراه با افزایش فعالیت ترانس آمینازها و آلکالین فسفاتاز هستند. پیش آگهی بیماری عالی و با بهبودی کامل و سریع در ساختمان و عملکرد کبدی همراه است (۲).

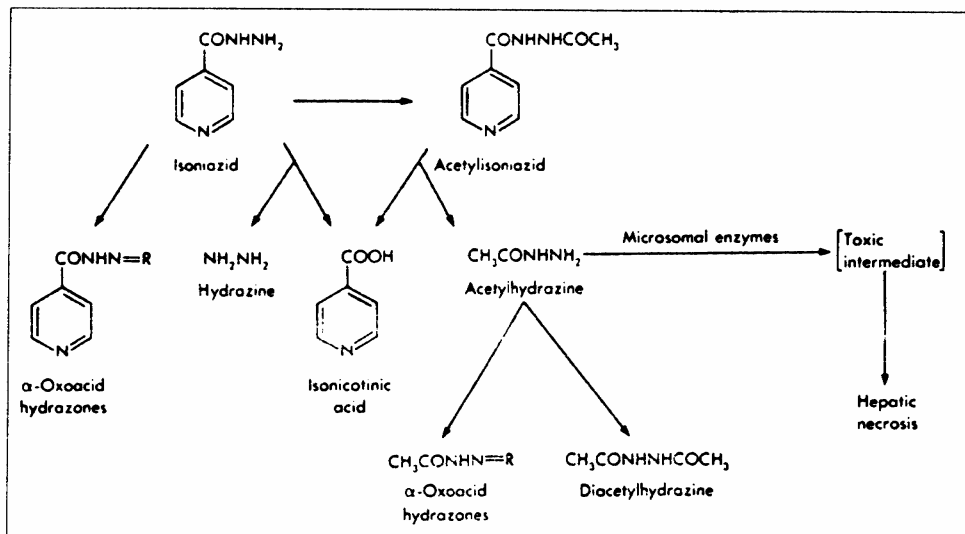
۵- داروهای ضد سل - ایزونیازید (نکروز):

ایزونیازید سبب دو نوع آسیب کبدی می‌گردد. یک نوع خفیف بوده و حدوداً در ۱۰ درصد از افرادی که از دارو به طور تنها به منظور پروفیلاکسی استفاده می‌کنند، بروز می‌کند و ممکن است کاملاً بدون علامت باشد ولی در اغلب موارد با افزایش خفیف فعالیت ترانس آمینازها در خلال چند ماه اول درمان مشخص می‌شود (۲). از این به بعد مصرف ایزونیازید چه ادامه پیدا کند و چه نکند فعالیت ترانس آمینازها طی چند هفته به سطح طبیعی برمی‌گردد (۱). آسیب کبدی دیگر، از نظر بالینی

مهم و شدید بوده و در ۱ درصد از مصرف کنندگان دارو بروز می‌کند. به نظر می‌رسد این نوع آسیب کبدی وابسته به سن باشد به طوری که بیشترین شیوع در بیماران بالای ۵۰ سال و کمترین شیوع زیر ۲۰ سالگی است.

مکانیسم سمیت: ایزونیازید در کبد توسط استیلاسیون غیر فعال می‌شود. حاصل این واکنش، استیل ایزونیازید - که به نظر می‌رسد برای بدن ضرری ندارد - به سرعت به ترکیب حد واسط منواستیل هیدرازین هیدرولیز می‌شود (شکل ۱). این ترکیب حد واسط به وسیله سیستم سیتوکروم P450 اکسید و حاصل اکسیداسیون به ماکرومولکولهای سلولهای کبدی متصل شده و سبب نکروز می‌گردد. یک راه مهم دیگر تشکیل متابولیت سمی از ایزونیازید، هیدرولیز مستقیم دارو است (بسدون استیلاسیون) محصول هیدرولیز، ایزونیکوتینیک اسید و هیدرازین است. هیدرازین خود به عنوان یک سم کبدی مستقیم عمل می‌کند (۲). سمیت کبدی ایزونیازید باریفامپین و الکل افزایش می‌یابد (۱).

از نظر بافت‌شناسی، آزمایشگاهی و بالینی، هپاتیت ناشی از ایزونیازید شبیه هپاتیت ویروسی است. یافته‌های آزمایشگاهی نکروز سلولهای کبدی همراه با افزایش ترانس آمینازها و افزایش مقادیر مختلفی از آلکالین فسفاتاز، بیلی‌روبین و زمان پروترومبین را نشان می‌دهد. در معاینه تب خفیف، یرقان و هپاتومگالی دیده می‌شود. درمان مانند هپاتیت ویروسی کاملاً جنبه حمایتی دارد. کنترل مرتب آزمایشهای معمول کبدی ارزش محدودی دارد زیرا همان طور که گفته شد در ابتدای درمان نیز در ۱۰ درصد افراد فعالیت ترانس آمینازها



شکل ۱- راههای متابولیزم ایزونیاژید

یک دز خوراکی ۲۵ mg از دارو را به مدت ۲۶ ماه مصرف کرده بودند ۶/۸ درصد بود. در صورتی که همین رژیم درمانی وقتی بیش از ۵ سال ادامه پیدا می‌کرد، میزان وقوع ۲۵/۶ درصد بود. مکانیسم سمیت کبدی متوترکسات و همچنین این که آیا سمیت مربوط به خود دارو و یا متابولیت آن است، مشخص نیست. فاکتورهای خطر شامل دیابت، چاقی، وجود تغییرات غیر عادی در عملکرد کبدی قبل از درمان، نقص در عملکرد کلیه و سن زیاد است. مصرف الکل نیز خطر فیبروز و سیروز ناشی از مصرف متوترکسات را افزایش می‌دهد. یکی از جنبه‌هایی که در سمیت کبدی ناشی از متوترکسات باید در نظر گرفت این است که آزمایشهایی که به طور معمول برای ارزیابی عملکرد کبدی به کار می‌روند به تنهایی برای کنترل بیماری حساسیت ندارند، به همین دلیل بیوپسی کبد قبل از برقراری

افزایش می‌یابد بدون آن که به یک بیماری جدی تبدیل شود و نکته دیگر این که آسیب نوع دوم دارو (هپاتیت حاد و شدید) در هر مرحله از مصرف دارو ممکن است بروز کند (۲).

۶- داروهای ضد نئوپلاسم - متوترکسات (فیبروز)

مصرف مزمن متوترکسات (در بیماریهایی مثل پسوریازیس، آرتریت روماتوئید، ولوسمی) با بروز فیبروز و سیروز همراه بوده است. خطر فیبروز و سیروز با به حداقل رساندن دز دارو کاهش می‌یابد. البته دز تام دارو و مدت زمان مصرف دارو نیز مهم است. تحقیقات زیادی نشان می‌دهند که وقوع سیروز در صورتی که کل دز تجمعی زیر ۱/۵ گرم باشد پایین است (۲). ولی یک دز تجمعی مخصوصاً وقتی از ۲ گرم تجاوز نماید خطرناک است (۳). میزان وقوع سیروز در یک سری از بیمارانی که در هر هفته

درمان با متوترکسات و در فواصل زمانی مناسب (بعد از دزهای تجمعی متوترکسات به مقدار ۱ تا ۱/۵ گرم) پس از شروع درمان توصیه می‌شود. وجود بیماری مهم کبدی قبل از درمان یا پیشرفت آن در طول مدت درمان به عنوان یک منع مصرف نسبی دارو در نظر گرفته می‌شود (۲).

۷- داروهای ضد فشار خون - آلفا متیل دوپا (نکروز)

این داروی ضد فشار خون به عنوان عامل طیف وسیعی از نقص در عملکرد کبدی - از افزایش بدون علامت و گذرای ترانس آمینازها تا هپاتیت فعال حاد یا مزمن و نکروز کبدی کشنده - شناخته شده است. افزایش بدون علامت فعالیت ترانس آمینازها با شیوع به طور میانگین ۶ درصد بروز می‌کند. در بسیاری از موارد این تغییرات در آزمایشهای معمول عملکرد کبدی کشف می‌گردند و ممکن است با ادامه مصرف دارو ناپدید شوند. در بعضی از بیماران این تغییرات ممکن است باقی بمانند که لازم است دارو قطع گردد. پاتورنز هپاتیت ناشی از متیل‌دوپا روشن شده نشده است ولی یک شکل از حساسیت دارویی با واسطه سیستم ایمنی پیشنهاد می‌گردد. علاوه بر این، مدارک تجربی وجود دارند که پیشنهاد می‌کنند آسیب کبدی با واسطه یک متابولیت سمی از دارو صورت می‌گیرد. بدین ترتیب که متیل‌دوپا به وسیله سیستم میکروزمی کبد در حضور O_2 , NADPH به محصولی (تشکیل کینون یا سمی کینون «Semuquinone» سمی) تبدیل می‌شود که با پروتئین‌ها اتصال کووالانسی برقرار می‌کند. به دلیل طیف وسیعی اختلالاتی که متیل‌دوپا

می‌تواند ایجاد کند، بهتر است از تجویز آن در افرادی که دچار بیماری کبدی هستند اجتناب شود.

شروع بیماری در بیش از ۹۰ درصد موارد در خلال ۳ ماه بعد از شروع دارو است (۲). ۵۰ درصد موارد فاصله بین شروع مصرف متیل‌دوپا و بروز عوارض یاد شده کمتر از ۴ هفته است. علائم اولیه تب، بی‌اشتهایی و احساس ناخوشی ممکن است چند روز قبل از شروع براقان جلب توجه کنند (۱).

نمای بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و بافت‌شناسی شبیه هپاتیت ویروسی است. در اکثر موارد قطع دارو موجب بهبودی کامل و سریع می‌گردد. متیل‌دوپا همچنین به عنوان عامل هپاتیت فعال مزمن گزارش شده است (۲).

۸- داروهای ضد آریتمی - آمیودارون (کبد چرب)

درمان با این داروی ضد آریتمی در ۱۵ تا ۵۰ درصد بیماران با افزایش نسبتاً کم فعالیت ترانس آمینازها همراه است که ممکن است علی‌رغم ادامه مصرف دارو ثابت مانده یا کاهش یابند (۱). ماهیت آمفی‌فیلیک آمیودارون منجر به بدام افتادن آن در لیزوزومهای کبدی می‌گردد و در این مکان به فسفولیپیدها متصل شده و آنها را از تخریب به وسیله فسفولیپازها محافظت می‌کند و منجر به تجمع فسفولیپیدها می‌گردد (۲). احتمالاً خود دارو و متابولیت اصلی‌اش دس‌اتیل - آمیو دارون (Desethyl - amiodarone) فسفولیپازهای لیزوزومی را مهار می‌کنند که مسئول کاتابولیسم فسفولیپیدها هستند (۳). بیوپسی کبد نمای هپاتیت الکلی همراه استحال چربی، نکروز کانونی، ارتشاح کانون لکوسیت‌ها (به طور عمده

پلی مورفونوکلئر) را نشان می‌دهد و گاهی گرانولوما مشاهده می‌شود. در چندین مورد ضایعه کبدی به سیروز میکروندولار پیشرفت می‌کند و مرگ در اثر نارسایی کبد هم گزارش شده است. معمول‌ترین یافته بالینی هپاتومگالی است. نگرانی که در مورد سمیت کبدی آمیودارون وجود دارد این است که بیماری کبدی ناشی از آن بدون علامت و خاموش پیشرفت می‌کند و فقط با افزایش خفیف تا متوسط فعالیت ترانس آمینازها و طبیعی بودن یا افزایش آلکالین فسفاتاز همراه است (۲). بالا رفتن آمینوترانسفرازها به عنوان یک اثر مستقیم سمیت کبدی وابسته به دوز و قابل پیش بینی در نظر گرفته می‌شود (۱). سمیت کبدی معمولاً یک سال پس از درمان بروز می‌کند اما ممکن است بعد از یک ماه نیز اتفاق بیفتد (۳). چون آمیودارون نیمه عمر طولانی دارد (حذف بسیار آهسته دارو) سمیت کبدی ممکن است چندین ماه بعد از قطع دارو نیز ادامه پیدا کند (۱ و ۲).

۹ - هورمونهای جنسی

الف - قرصهای ضد بارداری خوراکی (استروژنها)

هورمونهای جنسی که در تمام قرصهای ضد بارداری خوراکی وجود دارند، بالقوه دارای خاصیت کلستاتیک هستند. استروژن عامل مهمی است اگر چه ممکن است پروژستین‌ها این اثر را تشدید نمایند (۳). استروژنهای سنتتیک و طبیعی هر دو بر روی عملکرد ساختمان کبد تأثیر می‌گذارند. از بین عوارض کبدی مهم استروژنها می‌توان به کلستاز، تومورهای کبدی و سندرم باد - کیاری (Budd - Ghari Syndrome) اشاره

کرد (۲).

الف - کلستاز ناشی از قرصهای ضد بارداری خوراکی

کلستاز با توجه به میلیونها زنی که در سراسر دنیا از هورمونهای جنسی استفاده می‌کنند نادر است. از آنجایی که غالب مبتلایان از کشورهای اسکاندیناوی، اروپای شمالی و شیلی هستند، ممکن است یک استعداد ژنتیکی مسئول توزیع جغرافیایی بیماری باشد (۳). از نظر مکانیسم، استروژنها جریان صفرا، ترشح صفراوی اسیدهای صفراوی و دیگر آنیونهای کوله فیلیک (Cholephilic anions)، سیاسیت غشاهای پلاسمایی سلولهای کبدی و فعالیت - $Na^+ - K^+ ATP_{ase}$ را در موش کم می‌کنند.

به نظر نمی‌رسد متابولیت‌های کونژوگه شناخته شده استروژن و اسیدهای صفراوی سبب اختلال کلستاتیک شوند اما گلوکوروئیدهای حلقه D که در ادرار خانمها در سه ماهه سوم حاملگی حضور دارند آشکارا دارای خاصیت کلستاتیک هستند. اختلال (کلستاز) معمولاً در خلال یکی دو ماه اول مصرف دارو بروز می‌کند و با خارش، هیپر بیلی روبینمی، ادرار تیره و مدفوع روشن تظاهر پیدا می‌کند. ممکن است علائم گوارشی یا علائم سیستمیک مانند خستگی و احساس ناخوشی نیز وجود داشته باشند. فعالیت آلکالین فسفاتاز و ترانس آمینازها به مقدار جزئی تا متوسط بالا می‌رود. زمان پروترومبین معمولاً طبیعی است. نکروز سلولی و پاسخ التهابی بسیار کم بوده و یا اصلاً وجود ندارد (۲). به نظر می‌رسد افراد مستعد، بیمارانی با یرقان راجعه

ایدیوپاتیک حاملگی، افراد دچار خارش بدن در دوران حاملگی یا کسانی که تاریخچه خانوادگی این اختلالات را دارند، هستند (۱). زمان با تاریخچه کلستانز دوران حاملگی یا آنهایی که دچار سندرم دوپین-جانسون هستند، در معرض خطر قرار دارند.

اندکی بعد از مصرف و استفاده گسترده کلرپرومازین در ۳۰ سال پیش، مشخص شد که این دارو عامل آسیب کبدی و یرقان کلستاتیک بوده است. ۶۶

پیش آگهی خوب است و بعد از قطع مصرف دارو، اختلال به سرعت و به طور کامل بهبود می‌یابد و عملکرد کبدی تقریباً در همه موارد بعد از ۲ ماه به حالت عادی برمی‌گردد (۲). با شروع مصرف دارو، عود روی می‌دهد و همچنین بیمار ممکن است در حاملگی بعدی دچار کلستانز شود (۳). قرصهای ضد بارداری خوراکی برای بیماران با تاریخچه یرقان راجعه حاملگی و در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی منع مصرف دارند (۱ و ۳). مصرف تاموکسی فن همچنین می‌تواند با بروز کلستانز همراه باشد (۲).

الف - ۲ - تومور ناشی از قرصهای ضد بارداری خوراکی

استروژنها نئوپلاسم کبدی را تسریع می‌کنند. قرصهای ضد بارداری خوراکی به عنوان یک القاکننده آنزیمی ممکن است با افزایش سرعت تبدیل بعضی از ترکیبات خاص به متابولیت‌های سمی (کارسینوژنیک؟) روند کارسینوژنز را تقویت کنند. خواص کلستاتیک استروئیدهای جنسی ممکن است اثر

کارسینوژنیک بعضی از موارد داخل صفرا را افزایش دهد (۲).

از سال ۱۹۷۳ به رابطه احتمالی بین قرصهای ضد بارداری خوراکی و تومورهای کبدی اشاره شده است. از آن موقع به بعد صدها مورد تومور کبدی گزارش شده است ولی شیوع واقعی آن مشخص نیست. تومورهایی که همراه با مصرف قرصهای ضد بارداری خوراکی بروز می‌کنند شامل آدنوم کبدی، هپریپلازی ندولر موضعی، کارسینوم سلولهای کبدی و به ندرت بدخیمی‌های دیگر هستند. اکثر بیماران زنانی بودند که این قرصها را بیش از ۵ سال مصرف می‌کردند. مکانیسمی که به وسیله آن استروژنها باعث تشکیل تومور می‌گردند ناشناخته است (۲).

الف - ۳ - سندرمهای عروقی ناشی از قرصهای ضد بارداری خوراکی (Vascular Syndromes)

سندرم باد - کیاری در زنانی که از قرصهای ضد بارداری خوراکی مصرف کرده‌اند گزارش شده است (۲ و ۳). هر چند مکانیسم اثر مشخص نشده است ولی گمان می‌رود که این قرصها وضعیت ترومبوژنیک را بدتر می‌کنند. بروز پلیوزیس هپاتیس، انسداد تک لویی ورید کبدی (Unilobar hepatic Vein Obstruction) و آنفارکتوس کبدی مصرف قرصهای ضد بارداری خوراکی همراه بوده است (۲).

ب - آندروژنها و استروئیدهای آنابولیک
ب - ۱ - کلستانز ناشی از آندروژنها و استروئیدهای آنابولیک

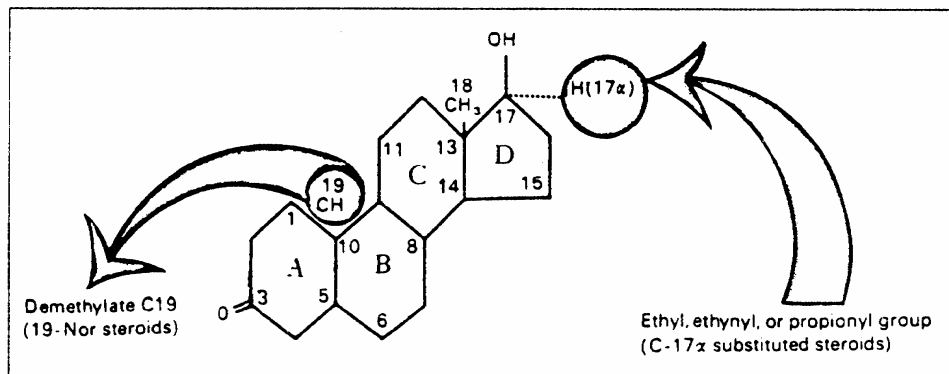
در بیشتر بیمارانی که از این داروها استفاده می‌کنند - به طور عمده در درمان نارسایی مغز

حالتی است که در آن کیست‌های کوچک متعدد پر از خون در کبد دیده می‌شود. پلیوزیس هپاتیس در انواع مختلفی از بیماری‌های مزمن و تحلیل برنده مانند سل، بدخیمی‌ها، گیرندگان پیوند کلیه (که احتمالاً علت آن بلوک جریان خون سینوزویدیها در اثر آزاتیوپورین می‌باشد) و در کسانی که از استروئیدهای آنابولیک به طور مزمن استفاده می‌نمایند اتفاق می‌افتد (۲). غیر از قرصهای ضدبارداری خوراکی و آندروژنها و استروئیدهای آنابولیک، آزاتیوپورین، تاموکسیفن و دانازول نیز ممکن است این عارضه را به وجود آورند (۳). پلیوزیس هپاتیس ممکن است بدون علامت بوده یا تظاهرات آن به صورت هیاتومگالی، نارسایی کبد و یا خونریزی داخل صفاقی باشد (۲). مرگ در اثر پلیوزیس هپاتیس گزارش شده است (۱).

ب- ۳- **تومور ناشی از آندروژنها و استروئیدهای آنابولیک:** مصرف استروئیدهای آنابولیک و آندروژنها با پیشرفت و توسعه آدنوم کبدی، کارسینوم سلولهای کبدی و آنژیوسارکوم کبدی همراه بوده است (۲).

استخوان و بدون کاربرد پزشکی به وسیله ورزشکاران -نقص خفیفی در عملکرد کبدی ظاهر می‌شود. نقص عمده با این داروها نقص در عملکرد ترشحی کبد است اما مکانیسم دقیق آن مشخص نیست (۱). بیشتر این ترکیبات در موقعیت آلفای کربن ۱۷ دارای یک گروه جانشین (آلکیل) هستند مانند متیل تستوسترون و نوراتاندرولون (شکل ۲). تستوسترون و استروئیدهای آن نمی‌توانند چنین واکنش کلستاتیکی را ایجاد نمایند به دلیل شباهت‌هایی که بین کلستان ناشی از استروژنها و استروئیدهای آنابولیک وجود دارد، گمان می‌رود این داروها با مکانیسم مشابهی عمل کنند. نمای بالینی و بافت شناسی شبیه واکنش کلستاتیک قرصهای ضد بارداری خوراکی است (۲). یرقان که به نظر می‌رسد وابسته به دز باشد فقط در تعداد کمی از بیماران بروز می‌کند و ممکن است تنها علامت مسمومیت کبد باشد. اختلال کلستاتیک با قطع دارو به طور کامل برگشت‌پذیر است (۱).

ب- ۲- **پلیوزیس هپاتیس ناشی از آندروژنها و استروئیدهای آنابولیک:** پلیوزیس هپاتیس



شکل ۲- ویژگی ساختمانی استروئیدهایی که سبب یرقان می‌شوند.

۱۰ - داروهای آننتی سایکوتیک - کلرپرومازین (کلستان)

اندکی بعد از مصرف و استفاده گسترده این دارو تقریباً در ۳۰ سال پیش، مشخص شد که کلرپرومازین عامل آسیب کبدی و یرقان کلستاتیک بوده است. میزان شیوع واقعی یرقان ناشی از کلرپرومازین معلوم نیست اما بین ۵/۰ تا ۱ درصد برآورد می‌شود. شیوع اختلال در بچه‌ها و بالغین جوان پایین‌تر است. بعضی از بیماران دچار کلستان ناشی از کلرپرومازین نمای بالینی و آزمایشگاهی حساسیت دارویی را (مانند بثورات جلدی، انورینوفیلی و حضور آننتی نوکلئار آننتی بادی در سرم) دارند. این یافته‌ها به همراه غیر قابل پیش بینی بودن و تک‌گیر بودن کلستان ناشی از کلرپرومازین دال بر این است که این واکنش با واسطه سیستم ایمنی بروز می‌کند (واکنش ازدیاد حساسیت به دارو) (۲).

از طرف دیگر شواهدی در دست است که نشان می‌دهد کلرپرومازین و متابولیت‌هایش به طور مستقیم باعث نقص در عملکرد کبدی به ویژه اعمالی که در ترشح صفرا مهم هستند می‌شوند. برای مثال در کبد جدا شده موش، کلرپرومازین و متابولیت‌های مشخصی از آن جریان صفرا را مهار می‌کنند. در میمون رزوس (Rhesus) کلرپرومازین به سرعت و به طور برگشت‌پذیر ترشح چربی، اسیدهای صفراوی و جریان صفراوی غیر وابسته به نمک‌های صفراوی را مهار می‌کند. در شرایط خارج از بدن کلرپرومازین و متابولیت‌هایش فعالیت را $Na^+ - K^+ ATP_{ase}$ و $Mg^{2+} - ATP_{ase}$ غشایی را مهار می‌کنند و سیالیت غشا (Membrane)

(Fluidity) را کاهش می‌دهند و این باعث کاهش جریان صفرا می‌گردد (۲ و ۳).

کلرپرومازین همچنین با نسبت ۱:۱ کمپلکس‌های غیر محلولی با نمک‌های صفراوی تشکیل می‌دهد و با این مکانیسم هم می‌تواند ترشح صفرا را مهار کند. علاوه بر این نشان داده شده است که متابولیت‌های کلرپرومازین ممکن است چند ماه بعد از قطع دارو در ادرار ترشح شوند و این می‌تواند دلیلی بر کلستان طولانی‌ای باشد که در برخی موارد دیده می‌شود (۲). سمیت مستقیم کلرپرومازین همچنین ممکن است مربوط به تولید رادیکال‌های آزاد کلرپرومازین باشد. این رادیکال‌ها قادرند به اجزای سلولی به طریقه کووالانسی متصل شده و به این طریق موجب ضایعه کبدی شوند (۳).

از نظر بافت‌شناسی کلستان همراه با التهاب پورتال وجود دارد. حدود ۱٪ کسانی که از کلر پرومازین استفاده می‌کنند ۱ تا ۴ هفته بعد از درمان به کلستان داخل کبدی یا یرقان دچار می‌شوند. در موارد نادر بعد از مصرف یک دز از دارو بروز یرقان گزارش شده است. واکنش‌های دیگر غیر از یرقان نیز شایع هستند. شروع آنها ممکن است ناگهانی و همراه با تب، بثورات جلدی، درد مفاصل، لنفادنوپاتی، تهوع، استفراغ، دردابی گاستر یا درد ربع فوقانی سمت راست شکم باشد. خارش ممکن است مقدمه پیدایش یرقان باشد. افزایش فعالیت آلکالین فسفاتاز و کلسترول انعکاسی از شدت کلستان است. فعالیت ترانس آمینازها به طور جزئی تا متوسط افزایش می‌یابد (۲ و ۳).

پیش آگهی عالی است. نزدیک ۷۵ درصد بیماران به طور کامل ظرف ۳ ماه بعد از قطع دارو

انتشارات دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌نماید.

زیر نویس:

Over The Counter:*

Sequalae: ** هر ضایعه یا اثری که بعد از یک بیماری باقی بماند.

***: یکی از سندرومهای مهم عروقی، بیماری انسدادی سیاهرگ کبدی (VOD یا Veno - Occlusive Disease) است. علایم اصلی این بیماری هپاتومگالی دردناک، آسیت (Ascite) و یرقان می‌باشد. علت پاتولوژیکی آن مربوط به انسداد سیاهرگهای کوچک کبدی است و تشخیص آن با پیوپسی میسر است. بیماری انسدادی سیاهرگ کبدی ممکن است متعاقب درمان با هر عامل سیتوتوکسیک اتفاق بیفتد ولی به ویژه با سیکلوفسفامید، بوسولفان، آزاتیوپورین، فلوکسیدین (Fluxidine) و دکاربازون (Decarbazone) بروز می‌کند.

منابع:

1. Isselbacher, K.J. et al. ; Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th Edition, McGrawHill Inc., U.S.A , 1994 pp: 1473 - 7
2. Zakim, D. , Boyer, T.D. ; Hepatology: A Text Book of liver Disease, Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Chap:31, pp:750 1990, 759 - 81
3. Sherlock, S.; Diseases of The Liver and Biliary System, Eighth Edition, Black Well Scientific Publication, London , Chap: 18 1989, pp:376 - 98
4. Strieker, B.H.CH.; Drug Induced Hepatic Injury , Second Edition , Elsevier, Amsterdam, Chap. III 1992, p:23
5. Haddad, L. M., Winchester, J.F.; Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, Second Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Chap:13, 1990, pp:289 - 91

بهبود می‌یابند. اولین اقدام قطع دارو است. تجویز کلتیرامین ممکن است برای کاهش خارش سودمند باشد. در موارد مزمن بیماری، ویتامین‌های محلول در چربی (به ویژه وقتی از کلتیرامین استفاده می‌گردد) تجویز می‌شود. چون مدرکی دال بر سودمند بودن کورتیکواستروئیدها بر روند و شدت بیماری وجود ندارد از مصرف آنها باید پرهیز شود (۲). در تعداد کمی از بیماران یرقان چند ماه تا سالها طول می‌کشد (۱). بعضی دیگر از مشتقات فنوتیازینی مثل پرومازین، پروکلرپرازین، میپازین و تری فلوپرازین ممکن است واکنش شبیه کلرپرومازین ایجاد کنند (۳).

جلوگیری از آسیب کبدی ناشی از داروها

وقتی مکانیسم فعال سازی زیستی (Bioactivation) و سم زدایی داروها مشخص شد، پیدا کردن روشهایی که از آسیب کبدی داروها جلوگیری کند امکان پذیر می‌گردد. برای مثال تعدیل فرآیندهای بیوشیمیایی در فعال سازی زیستی به طور وسیعی مورد آزمایش قرار گرفته و شامل تجویز توأم عوامل مختلف محافظت کننده می‌گردد. تأثیر این عوامل از مهار سیتوکروم P450 تا تحریک سنتز گلوکوتایون از آمینواسیدها را در برمی‌گیرد. جدیداً نشان داده شده است ترکیباتی مانند روتنیوم قرمز (Ruthenium red) که هموستاز کلسیم را تعدیل می‌کند امکان حفاظت در برابر آسیبهای کبدی را فراهم می‌آورد (۲).

تشکر و قدردانی

نویسنده از پرسنل محترم کتابخانه و بخش