

## مصرف داروها در بیماریهای کبدی

۱- **بیلی روبین:** بیلی روبین از شکسته شدن مولکول هم (Haem) در طحال و مغز استخوان ایجاد می شود و بعد از استریفیه شدن با گلوکورونیک اسید در کبد، به فرم کونژوگه دی گلوکورنید از صفرا ترشح می شود. در روده بیلی روبین کونژوگه توسط باکتری به یوروبیلینوژن تبدیل شده و دفع می گردد. بیلی روبین کونژوگه محلول در آب است و در برخی از بیماریهای کبدی ممکن است غلظت آن در خون افزایش یابد. در چنین شرایطی بیلی روبین کونژوگه را می توان در ادرار شناسایی کرد. در شرایط طبیعی بیلی روبین غیر کونژوگه که نامحلول در آب است در ادرار دیده نمی شود.

### ۲- آنزیم ها:

**الف - ترانس آمینازها:** در سلولهای کبدی آلانین ترانس آمیناز (ALT) و آسپارات ترانس آمیناز (AST) وجود دارد. این دو آنزیم در قلب به مقدار زیاد و در پانکراس و عضلات اسکلتی و کلیه به مقدار کم دیده می شود. هر بیماری حادی که ساختمان هپاتوسیتها را تحت تأثیر قرار دهد سبب آزاد شدن این آنزیم به خون می گردد. در هپاتیت ویروسی و سمیت کبدی دارویی، سیروز و هپاتیت های مزمن سطح آنزیم های ALT و AST در سرم افزایش

قبل از اینکه داروهای محلول در آب بتوانند از کلیه و یا صفرا دفع شوند در کبد تحت تأثیر فرآیند بیوترانسفورمسیون قرار می گیرند. در بیماریهای کبدی توانایی کبد در دفع داروها کاهش می یابد و این امر متعاقباً موجب تغییر در توزیع و دفع داروها می شود. تغییرات غیر فیزیولوژیک در ساختمان و عملکرد کبد می تواند به درجات مختلف در سودمندی داروهای تأثیرگذار باشد.

### عملکرد کبدی:

کبد در سنتز، ذخیره و متابولیسم بسیاری از ترکیبات آندوژن و همچنین در کلیرانس ترکیبات آگروژن (داروها و سموم) از بدن نقش دارد.

### سنجش عملکرد کبد:

تست های عملکرد کبدی در تشخیص و کنترل بیماریهای کبدی بکار می روند. اختلالات و بیماری ارگان های دیگر در برخی موارد می توانند موجب غیر طبیعی شدن تست های عملکرد کبدی شوند، بنابراین تشخیص اختلال در عملکرد کبد نیازمند تأیید توسط روش های تشخیصی دیگر می باشد. تست های تشخیصی بکار رفته در سنجش عملکرد کبد عبارتند از:



می‌یابد.

ب - **الکالین فسفاتاز (ALP):** الکالین فسفاتاز به طور عمده در استخوان و کبد و به میزان کم در روده و جفت یافت می‌شود. در بیماریهای مختلف کبدی سطح این آنزیم افزایش می‌یابد. آنزیم ALP ترشح صفراوی داشته و از روده دفع می‌شود. در بیماریهای انسدادی صفراوی سطح آنزیم ALP در سرم افزایش می‌یابد.

۳- **آلبومین:** توانایی کبد برای سنتز آلبومین در بیماریهای شدید پارانشیمی کبد و نیز بیماریهای مزمن کبدی کاهش می‌یابد.

۴- **فاکتورهای انعقادی:** سنتز فاکتورهای انعقادی چون پروترومبین در بیماریهای کبدی کاهش می‌یابد در نتیجه زمان پروترومبین (PT) خون در بیماریهای حاد و یا مزمن کبدی نیز کم می‌شود.

برای سنجش توانایی کبد از میزان آلبومین و پروترومبین خون استفاده می‌شود. نیمه عمر پروترومبین ۲-۳ و نیمه عمر آلبومین حدوداً ۲۰ روز است بنابراین تغییر در PT سریع‌تر از تغییر در سطح آلبومین است. این امر اهمیت PT در تشخیص آسیب‌های کبدی حاد را نشان می‌دهد. در حالی که در بیماریهای مزمن کبدی PT و آلبومین هر دو ارزش تشخیص دارند.

#### فارماکوکینتیک داروها در بیماری کبدی:

تغییر در عملکرد کبدی، بسیاری از پارامترهای فارماکوکینتیکی از قبیل کلیرانس تام، حجم توزیع و استخراج کبدی (hepatic extraction) را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در بیماریهای کلیوی کلیرانس دارویی خاص را می‌توان از طریق کلیرانس کراتینین تنظیم نمود ولی در بیماریهای کبدی از طریق تست‌های

□ **الکالین فسفاتاز به طور عمده در استخوان و کبد و به میزان کم در روده و جفت یافت می‌شود.**

□ **در بیماریهای حاد کبدی و نیز در بیماریهای مزمن کبدی که همراه با نکروز و فیبروز کبدی هستند، کاهش در عملکرد سلولهای کبدی دیده می‌شود.**

□ **با توجه به اینکه اکثر پروتئین‌های پلاسما در کبد ساخته می‌شود، کاهش در توانایی سنتز پروتئین، موجب کاهش غلظت پروتئین‌های پلاسمایی می‌شود.**

آزمایشگاهی عملکرد کبدی نمی‌توان کلیرانس کبدی دارو را حدس زد، باوجود این تغییرات کیفی ایجاد شده در فارماکوکینتیک دارو را می‌توان تا حدودی از روی تغییرات فیزیولوژیکی ایجاد شده در بیماریهای مختلف کبدی حدس زد. پنج فاکتور متغیر می‌تواند فارماکوکینتیک داروها را در بیماریهای کبدی تغییر دهد که عبارتند از: جریان خون کبدی، کاهش تعداد سلولهای کبدی، تغییر در مسیر جریان خون Portal، کلستازیس و کاهش اتصال پروتئینی.

پیدا خواهند کرد. همچنین به علت کاهش در کلیرانس سیستمیک نیمه عمر داروهایی که استخراج کبدی پائین دارند، طولانی خواهد شد. حداکثر غلظت پلاسمایی این داروها در مصرف زیاد نخواهد شد ولی با وجود این کنترل فواصل مصرف داروها برای جلوگیری کردن از ایجاد سمیت در مصرف مزمن الزامی می‌باشد.

### ۳- تغییر در مسیر جریان خون پورتال: در بیماری

کبدی، بخصوص زمانی که سیروز و یا افزایش فشار خون پورتال وجود دارد، جریان خون وریدی می‌تواند از طریق شاخه‌های جانبی از کبد منحرف گردد. کبد از نظر موقعیت بین محل جذب دارو و جریان خون عمومی قرار دارد، و انحراف در مسیر جریان خون پورتال موجب می‌شود که داروهای جذب شده از دستگاه معدی - روده‌ای (GIT) مستقیماً با غلظت بالایی وارد جریان خون سیستمیک شوند.

۸۰٪ خون ورودی به کبد از طریق ورید پورتال می‌باشد، بنابراین اگر انحرافی در مسیر جریان پورتال بوجود آید، فراهمی زیستی داروهایی که استخراج کبدی بالا دارند، افزایش خواهد داد، همچنین حداکثر غلظت پلاسمایی و نیمه عمر داروهایی که کلیرانس عبور اول کبدی بالایی دارند، افزایش می‌یابد. این امر سبب می‌شود که در مصرف دوزهای مکرر دارو خطر ایجاد سمیت افزایش یابد.

۴- کلستازیس: در مواردی که صفرا توانایی عبور از سلول‌های کبدی به دثودنوم را از دست می‌دهد، کلستازیس ایجاد می‌شود. کلستازیس می‌تواند

۱- جریان خون کبدی: نارسائی قلبی، سیروز، انسداد جریان خون وریدی کبد (Budd-chiari Syndrome) - ترومبوز در ورید پورتال و کاهش زیاد فشار خون در حالاتی چون شوک، عواملی هستند که جریان خون کبدی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. عامل تعیین کننده در کلیرانس داروهایی که استخراج کبدی بالا دارند، جریان خون کبدی می‌باشد. بنابراین مصرف خوراکی این داروها در بیمارانی که جریان خون کبدی پائین دارند، فراهمی زیستی بالایی ایجاد می‌کند. داروهایی که استخراج کبدی بالایی دارند flow limited خوانده می‌شوند. داروهایی که استخراج کبدی پائین دارند به تغییرات ایجاد شده در جریان خون کبدی غیرحساس هستند.

۲- کاهش تعداد سلولهای کبدی: در بیماری حاد کبدی و نیز در بیماری مزمن کبدی که همراه با نکروز و فیروز کبدی هستند، کاهش در عملکرد سلولهای کبدی دیده می‌شود. داروهایی که استخراج کبدی بالا دارند به علت کاهش متابولیسم عبور اول کبدی، فراهمی زیستی بیشتر و در نتیجه غلظت خونی بالاتر

متابولیزه کردن آن داروها بستگی دارد.

### گزارش های بالینی:

۱- یک پیرزن ۸۱ ساله با سابقه یرقان و ادرار تیره رنگ به بیمارستان مراجعه نمود، تست های کبدی بیمار به شرح جدول (۱) بود. سطح بیلی روبین تام، ALP و GGT در این بیمار به میزان قابل توجهی بالا بود و افزایش کمی در سطح AST دیده شد. افزایش ALP بیش از ۳ برابر حداکثر مقدار نرمال در حضور هیپربیلی روبینمای کونژوگه نشانگر کلاستازیس می باشد، زمان شروع این یرقان انسدادی نسبتاً سریع بوده است به طوری که آسیب سلولهای کبدی در این بیمار دیده نمی شود (PT نرمال). همچنین میزان آلبومین پلاسما پائین می باشد که می توان نتیجه کاهش سنتز آلبومین در کبد باشد. با توجه به یافته های آزمایشگاهی در این بیمار یرقان انسدادی تشخیص داده شد.

۲- در یک زن ۵۵ ساله که عملکرد کبدی غیرنرمالی داشت با بیوپسی کبد هیپاتیت فعال مزمن (CAH) تشخیص داده شد.

نتایج تست های عملکرد کبدی به شرح جدول (۲) بود. در این بیمار یرقان هیپاتوسولار همراه با افزایش AST و ALP و GGT و آلبومین سرم دیده شد. افزایش PT و کاهش آلبومین سرم نشانگر یک بیماری شدید و کاهش عملکرد سلولهای کبدی است، نیمه عمر داروهایی که برای کلیرانس آنها نیاز به متابولیسم کبدی است در این بیمار افزایش خواهد یافت بنابراین باید برای جلوگیری از ایجاد مسمومیت از دوز کمتر دارو استفاده نمود، برای داروهایی که استخراج کبدی پائین دارند و یا از راه غیرخوراکی

interhepatic و یا extrahepatic باشد، تغییر در کلیرانس دارو ممکن است به علت تغییر در عملکرد سلولهای کبدی باشد. همچنین در کلاستازیس احتمال کاهش جذب داروهای محلول در چربی نیز وجود دارد. از طرف دیگر به علت رقابت نمک های

	Results	Normal
Totalprotein	68 g/dl	60-80 g/dl
Albumin	32 g/dl	35-50 g/dl
Bilirubin	342 $\mu\text{mol/l}$	3-20 $\mu\text{mol/l}$
ALP	810 IU/l	30-85 IU/l
AST	1151 U/l	10-50 IU/l
GGT	4471 U/l	5-55 IU/l
PT	13/15 secs	

جدول (۱)

صفراوی در اتصال پروتئین، اتصال داروها به پروتئین های پلاسمایی نیز کاهش می یابد.

۵- کاهش در اتصال پروتئین: با توجه به اینکه اکثر پروتئین های پلاسما در کبد ساخته می شود، کاهش در توانایی سنتز پروتئین، موجب کاهش غلظت پروتئین های پلاسمایی می شود. بنابراین غلظت آزاد داروها در پلاسما افزایش می یابد.

در مورد داروهایی که استخراج کبدی بالایی دارند تغییر در اتصال پروتئینی تأثیری بر فراهمی زیستی نخواهد گذارد. در مورد بقیه داروها کاهش در اتصال پروتئین باعث افزایش غلظت آزاد دارو در پلاسما می شود. فراهمی زیستی سیستمیک به ظرفیت کبد در

مصرف می‌شوند باید دوز دارو ۵۰٪ را کاهش داد و داروهایی که استخراج کبدی بالا دارند باید با احتیاط مصرف شوند. با توجه به طولانی بودن PT و خطر خونریزی، از مصرف داروهایی که عملکرد پلاکت‌ها

	Results	Normal
Totalprotein	76 g/dl	60-80 g/dl
Albumin	30 g/dl	35-50 g/dl
Bilirubin	44 $\mu$ mol/l	3-20 $\mu$ mol/l
ALP	266 IU/l	30-85 IU/l
AST	312 U/l	10-50 IU/l
GGT	199 U/l	5-55 IU/l
PT	20/15 secs	

جدول (۲)

را تغییر می‌دهند و یا باعث ایجاد خونریزی معده‌ای - روده‌ای می‌شوند، خودداری نمود.

۳- در یک مرد ۵۳ ساله که یرقان و سایر علائم بیماری مزمن کبدی چون آسیت دیده شده بود تست‌های عملکرد کبدی به شرح جدول (۳) بود. افزایش PT، کاهش آلبومین سرم و افزایش زیاد بیلی‌روبین سرم نشانگر بیماری کبدی شدید است که سیروز دیده شده. بیوپسی کبدی وجود بیماری کبدی شدید را تأیید می‌کند. سیروز کبدی، باعث کاهش جریان خون کبدی می‌شود و از کلیرانس داروهایی که استخراج کبدی بالا دارند کاسته می‌شود و فراهمی زیستی آنها در مصرف خوراکی افزایش می‌یابد. بنابراین دوز این داروها در مصرف خوراکی باید ۵۰-۱۰ درصد کمتر از دوز نرمال باشد و علاوه بر این اندازه‌گیری غلظت پلاسما می‌دارو نیز باید انجام پذیرد. داروهایی که استخراج کبدی پائین دارند و نیز داروهایی که از راه غیرخوراکی مصرف می‌شوند به علت کاهش ظرفیت متابولیسم کبدی تحت تأثیر قرار می‌گیرند و دوز آنها باید ۵۰٪ کاهش یابد.

۴- در یک زن ۴۴ ساله که فنی‌توئین و کاربامازپین مصرف می‌کرد تست‌های عملکرد کبدی به شرح جدول (۴) بود. تست‌های عملکرد کبدی نرمال بودند بجز ALP و GGT که افزایش کمی را نشان دادند. به علت نرمال بودن بیلی‌روبین سرم و افزایش GGT به میزان دو برابر ALP، القاء آنزیمی در این بیمار محتمل‌تر به نظر می‌رسد. باربیتورات‌ها، ضد تشنج‌ها، ضد افسردگی‌های ۳ حلقه‌ای و ریفامپین همه می‌توانند سبب افزایش GGT (به علت القاء آنزیمی) شوند. این افزایش در مقدار GGT که ۲-۳ برابر مقدار طبیعی با قطع مصرف دارو برگشت پذیر

	Results	Normal
Totalprotein	61 g/dl	60-80 g/dl
Albumin	22 g/dl	35-50 g/dl
Bilirubin	352 $\mu$ mol/l	3-20 $\mu$ mol/l
ALP	508 IU/l	30-85 IU/l
AST	398 U/l	10-50 IU/l
GGT	411 U/l	5-55 IU/l
PT	24/15 secs	

جدول (۳)

آبان ۷۳، شماره ۱۰، سال پنجم، رازی ۳۵

است. القاء آنزیمی می‌تواند سبب افزایش متابولیسم سایر داروهایی که کلیرانس کبدی دارند، شوند و در نهایت موجب کاهش اثرات فارماکولوژیک آنها می‌گردد. بنابراین دوز داروی مصرفی بایستی افزایش یابد. همچنین زمانی که مصرف داروی القاء کننده آنزیمی قطع می‌شود، دوز داروی مورد نظر باید کاهش یابد.

۵- یک زن ۵۳ ساله به علت بیماری انفلوآنزا و یرقان به بیمارستان مراجعه نمود. در این بیمار هپاتیت B تشخیص داده شد. تست‌های عملکرد کبدی بیمار مطابق جدول (۵) بود. افزایش زیاد آنزیم‌های ترانس آمیناز کبدی نشانگر نکروز هپاتیت حاد بود. آلبومین و PT بیمار نرمال می‌باشد.

### نتیجه گیری:

زمانی که یک دارو به بیمار کبدی تجویز می‌شود، کینتیک دارو، در مقایسه با یک فرد سالم دستخوش تغییراتی خواهد شد. بنابراین پزشک در تجویز دارو به چنین فردی نباید از تغییرات فارماکوکینتیک دارو غافل باشد. این امر روی اهمیت نقش داروساز در پیش‌بینی تغییرات کینتیک و سرنوشت دارو در بیمار کبدی بیشتر صحه می‌گذارد. تعیین غلظت پلاسمایی دارو (TDM) کمک می‌کند تا فاکتورهای کینتیک از قبیل فراهمی زیستی نیمه عمر، حداکثر غلظت پلاسمایی و ثابت سرعت دفع دارو را تعیین نمود و با آگاهی کامل دوز و فواصل مصرف دارو را برای هر بیمار تغییر داد تا از ایجاد غلظت پلاسمایی بالا و ایجاد سمیت در بیمار جلوگیری شود. بنابراین بسیار اهمیت دارد تا قبل از تحویل دارو داروساز در مورد وجود بیماری کبدی از بیمار سؤال نموده و پس از مشورت با پزشک دوز دارو را برحسب نیاز تعدیل نماید.

منبع:

Cavell, G.: *Drug handling in liver disease.*  
Pharm. J., 352-355, March 1993.

	Results	Normal
Totalprotein	66 g/dl	60-80 g/dl
Albumin	40 g/dl	35-50 g/dl
Bilirubin	5 $\mu\text{mol/l}$	3-20 $\mu\text{mol/l}$
ALP	192 IU/l	30-85 IU/l
AST	41 U/l	10-50 IU/l
GGT	282 U/l	5-55 IU/l

جدول (۴)

	Results	Normal
Totalprotein	56 g/dl	60-80 g/dl
Albumin	36 g/dl	35-50 g/dl
Bilirubin	390 $\mu\text{mol/l}$	3-20 $\mu\text{mol/l}$
ALP	261 IU/l	30-85 IU/l
AST	3155 U/l	10-50 IU/l
GGT	671 U/l	5-55 IU/l
PT	14/15 secs	

جدول (۵)