سمیت کبدی
ناشی از دارودرمانی سل

دکتر فاطمه ایزدپناه[1]، مهدی بهی[2]

۱. متخصص داروسازی بالینی
۲. دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی زابل

■ مقدمه

سل یا توبرکلوزیس یک بیماری مهم در سراسر جهان است و در بعضی مناطق یکی از علل مهم مرگ و میر به شمار می‌رود. اگرچه برای درمان توبرکلوزیس داروهای متعددی در دسترس هستند شکست درمان یکی از مشکلات معمول درمان این بیماری می‌باشد. در میان موارد گوناگونی که می‌توانند سبب قطع درمان شوند عوارض دارویی و سمیت کبدی بسیار شایع است. ایزونیازید و پیرازینامید داروهای معمولی هستند که منجر به سمیت کبدی می‌شوند و به محض بروز این عارضه داروهای مذکور قطع شده و بیمار تحت ارزیابی دارویی قرار می‌گیرد. برای جلوگیری و کاهش مرگ و میر باید نشانه‌های اولیه سمیت کبدی ناشی از مصرف این داروها به بیمار آموزش داده شود. بیش از یک قرن است که عامل مولد سل شناخته شده و نزدیک به ۵۰ سال است که داروهای موثر برای درمان آن وارد بازار شده است. با این وجود، بیماری همچنان به‌عنوان یک معضل مهم مطرح می‌باشد.

عده‌ای از دانشمندان عقیده دارند تجدید فعالیت TB ناشی از عفونت HIV می‌تواند یکی از مهم‌ترین علل ایجاد انواع سل مقاوم به دارو (MDR-TB) باشد. هر ساله ۸ میلیون مورد جدید و ۲میلیون مرگ ناشی از TB در سراسر جهان رخ می‌دهد. اثرات جانبی و سمیت دارویی مانع اثربخشی کامل درمان می‌شود. در این میان، اثرات جانبی گوناگون برای داروهای ضدسل ذکر می‌شود که البته، داروهای مهم خط اول

درمان سل بیشترین مشکلات کبدی ایجاد می‌کنند. درمان استاندارد توصیه شده برای بیماران مبتلا به TB شامل ۵ داروی ضد سل (خط اول درمان) می‌باشد که عبارتند از: ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول پیرازینامید و استرپتومایسین.

در این مقاله، به سمیت کبدی ناشی از داروهای خط اول درمان سل پرداخته می‌شود.

■ علایم بالینی سمیت کبدی ناشی از داروها

نشانه‌های بالینی سمیت کبدی ناشی از داروهای ضدسل مشابه علایم هپاتیت ویروسی حاد است. این داروها می‌توانند درجات متفاوت سمیت کبدی از افزایش بدون نشانه و گذرا تا نارسایی کبدی حاد را در مصرف‌کننده ایجاد نمایند. میزان بروز این عارضه در کشورهای مختلف ۳۹-۲ درصد گزارش شده است. وقوع سمیت کبدی ناشی از داروها غیرقابل اجتناب است و باید توجه داشت شیوع سمیت کبدی ناشی از این داروها در کشورهای توسعه یافته بیشتر است. سوء تغذیه با پیشرفت بیماری سل همراه است. در کشورهای در حال توسعه هپاتیت ویروسی در مبتلایان به سل شیوع بالایی را نشان می‌دهد. احتمال ایجاد مرگ و میر ناشی از داروها به خاطر سمیت کبدی زمانی بیشتر است که زردی ۶ هفته بعد از شروع درمان ایجاد شود. سطح سرمی بیلی روبین بالا رود و یا هنگامی که با وجود زردی درمان ادامه پیدا کند. مطالعات گوناگون نشان می‌دهد بیماران مبتلا به مشکلات زمینه‌ای شامل هپاتیت ویروسی مزمن B، C و HIV هپاتیت ناشی از الکل، سالمندان و افراد دچار سوء تغذیه در مقایسه با جمعیت عمومی بیشتر در معرض خطر بروز هپاتیت ناشی از دارو هستند. نتایج بعضی مطالعات نشان می‌دهد، سمیت کبدی در کسانی که بدون تشخیص قطعی سل، درمان دارویی دریافت می‌کنند، شیوع بیشتری دارد. هم‌چنین در خانم‌های مبتلا به سوء تغذیه، سمیت کبدی شایع‌تر است. ابتلا به HIV، وجود بیماری کبدی خاموش، احتمال بروز سمیت کبدی را افزایش می‌دهد. علت بروز سمیت کبدی در برخی بیمارانی که دارو دریافت می‌کنند، مشخص نیست.

عوامل محیطی، تاثیر عوامل گوناگون بر هم عوامل ژنتیک و ... در بروز سمیت کبدی داروها نقش دارند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم ژن‌های N- استیل ترانسفراز ۲ (NAT2) و گلوتامین -S- ترانسفراز (GST) عوامل خطر مهمی در بروز هپاتیت دارویی هستند. در افراد استیلاتور آهسته NAT2 پیشرفت سمیت کبدی نسبت به اشخاص استیلاتور سریع سرعت بیشتری دارند.

■ اثرات جانبی و سمیت کبدی داروهای ضدسل

اختلال در کار کبد ممکن است به‌صورت افزایش سطوح سرمی آلانین ترانس آمیناز (ALT) تا ۱/۵ برابر حداکثر سطح طبیعی (ULN) باشد. این تغییرات ۴ هفته پس از درمان شروع شده و با ادامه درمان افزایش می‌یابد. تغییرات زودگذر در ALT و سطوح بیلی روبین در طول دارودرمانی نسبتاً معمول بوده و نشانه سمیت کبدی است اما افزایش پیشرونده ALT و سطوح بیلی روبین بسیار خطرناک‌تر است. بعضی پزشکان، در صورتی‌که سطح ALT سه برابر یا بیشتر از سه برابر ULN افزایش یابد، دارودرمانی را قطع

جدول ۱ ـ قدرت ایجاد سمیت کبدی داروهای خط اول درمان سل

Hepatotoxic potectial	Drug
High	INH, Rifampicin, Rifabutin, Pyrazinamide
Less	Streptomycin, Ethambutol

می‌کنند و عده‌ای دیگر تا افزایش ۵ برابری سطح ALT سرم، مصرف دارو را ادامه می‌دهند.

اثرات سمیت کبدی داروهای ضدسل را می‌توان براساس قدرت ایجاد سمیت دسته‌بندی نمود (جدول ۱).

■ ایزونیازید

تقریبا ۲۰-۱۰ درصد بیماران در طول ۴ تا ۶ ماه ابتدایی درمان یک اختلال عملکرد کبدی متوسط را با افزایش زودگذر در AST و ALT و بیلی روبین نشان می‌دهند اما در بعضی از بیماران ممکن است آسیب کبدی پیشرفت کند. استیل هیدرالازین یکی از مهم‌ترین متابولیت‌های ایزونیازید است که مسؤول تخریب کبدی می‌باشد. اگر افزایش ASD تا ۵ برابر سطح طبیعی افزایش یابد، باید مصرف ایزونیازید قطع شود. مطالعه نیویورک (۹۳-۱۹۹۱) نشان داد تعدادی از بیمارانی که دوز معمول ایزونیازید (۳۰۰mgروزانه) را برای پیشگیری از سل دریافت می‌کردند، به هپاتیت مبتلا شدند و ارزیابی بافت‌شناسی مشخص نمود، نکروز کبدی شدید یا خیلی شدید و پیشرفته در ۲ بیمار بروز کرده است. هپاتوتوکسیسیتی در بچه‌هایی که ایزونیازید دریافت می‌کنند، نادر است.

یک مطالعه گذشته‌نگر در ۵۶۴ کودکی که ایزونیازید را با دوز ۱۰mg/kg در روز (ماکزیمم ۳۰۰mg/day) به منظور پروفیلاکسی سل دریافت می‌کردند، میزان بروز سمیت کبدی را ۰/۱۸ درصد گزارش کرده است و بروز سمیت کبدی در کودکانی که ایزونیازید و ریفامپین را با هم دریافت نمودند، ۳/۳ درصد گزارش کرده است.

■ ریفامپین

اختلال زودگذر در عملکرد کبدی در نخستین گام درمانی معمول است اما در بعضی موارد ممکن است سمیت کبدی شدید باشد.

اکثر اختلال‌های کبدی پزشکان را به تغییر درمان و انتخاب درمان مناسب مجبور می‌کنند. ریفامپین باعث افزایش آنزیم‌های کبدی معمولا در ۸ هفته اول درمان و در حدود ۱۰ تا ۱۶ درصد از بیماران می‌شود. میزان وقوع مرگ و میر وابسته به سمیت کبدی، ۱۶ در ۵۰۰ هزار بیمار دریافت‌کننده ریفامپین گزارش شده است. بروز سمیت کبدی در بیمارانی که ریفامپین را در ترکیب با پیرازینامید دریافت می‌کنند، کمتر از ۴ درصد گزارش شده است (برای درمان سل نهفته).

■ پیرازینامید

شایع‌ترین عارضه برای این دارو، سمیت کبدی است. سمیت کبدی با این دارو ممکن است هر زمان در طول درمان اتفاق بیفتد.

در مطالعات اخیر CDC، سمیت کبدی وابسته به دارو بعد از ۲ ماه مصرف دارو گزارش شده است که حدود ۲۵ درصد موارد به علت نارسایی کبدی فوت

کردند. شایان ذکر می‌باشد که ۶۰ درصد عوارض در ماه دوم اتفاق افتاده است.

■ اتامبوتول

گزارش‌های سمیت کبدی ناشی از مصرف اتامبوتول در درمان سل، بسیار کمتر از سایر داروها است. آزمون‌های عملکرد کبدی غیرطبیعی در تعدادی از بیماران که اتامبوتول مصرف می‌کردند گزارش شده است. البته، این بیماران داروهای ضدسل دیگری را که می‌توانند اختلال عملکرد کبدی ایجاد کنند، نیز دریافت می‌کردند.

■ استرپتومایسین

هیچ‌گونه سمیت کبدی با این دارو گزارش نشده است.

■ توصیه‌هایی برای پیگیری سمیت کبدی ناشی از دارو و شروع مجدد درمان

□ مدیریت سمیت کبدی ناشی از داروهای ضدسل و شروع مجدد درمان

■ اگر مصرف یک دارو منجر به بروز هپاتیت شده و تشخیص داده شود، باید مصرف دارو قطع گردد.

■ انتظار تا این که زردی قطع شود (بیماران به شدت بدحال ممکن است با قطع داروفوت کنند).

■ این شانس برای بیشتر بیماران وجود دارد که با شروع مجدد درمان، دیگر هپاتیت نداشته باشند.

■ اگر زردی بازگشت و بیمار فاز حاد بیماری‌اش کامل نشد به او ۲ ماه استرپتومایسین، ایزونیازید و اتامبوتول داده و پس از آن، درمان با ۱۰ ماه مصرف ایزونیازید و اتامبوتول ادامه می‌یابد.

■ بعد از فاز حاد بیماری، ایزونیازید و اتامبوتول را ادامه داده تا این که ۸ ماه درمان کامل شود.

□ توصیه‌های شروع مجدد درمان در بیماران با سمیت کبدی پیشرفته

■ در نخستین گام ایزونیازید با دوز ۵۰mg/day توصیه شده و افزایش ثانویه تا ۳۰۰mg/day بعد از ۳-۲ روز در صورت عدم بروز واکنش، ادامه می‌یابد.

■ در صورت عدم واکنش با ایزونیازید بعد از ۳-۲ روز، ریفامپین با دوز ۷۵mg/day می‌تواند اضافه شود و افزایش دوز از ۳۰۰mg/day تا ۳-۲ روز سپس تا ۴۵۰ میلی‌گرم در افراد کمتر از ۵۰kg و ۶۰۰ میلی‌گرم در افراد با وزن بیشتر از ۵۰kg که این برای وزن بیمار مناسب است. بعد از ۳-۲ روز که واکنشی مشاهده نشد، دارو ادامه می‌یابد.

■ در نهایت، می‌توان پیرازینامید را ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه اضافه نمود و افزایش تا ۱ گرم بعد از ۳-۲ روز و سپس ۱/۵ برای کمتر از ۵۰kg و ۲ گرم برای بیشتر از ۵۰kg.

■ رژیم دارویی معمول

ایزونیازید، ریفامپین و پیرازینامید به‌صورت روزانه مصرف می‌گردند و آزمون‌های عملکرد کبدی توصیه می‌شود.

در یک مطالعه بعد از شناسایی هپاتیت ناشی از دارو، داروهای مظنون (H, R, P) قطع می‌شوند و دوز داروهای ایزونیازید، ریفامپین و پیرازینامید با تغییرات سطوح بیلی‌روبین و آمینوترانسفرازهای سرم تنظیم می‌شود. در نتیجه، ادامه درمان دارویی و پیشرفت زردی، مرگ و میر بالاتری مشاهده گردید. هم‌چنین

استفاده مجدد از ایزونیازید در ۹۶ درصد بیماران و ریفامپین در ۸۸ درصد بیماران با هپاتوتوکسیسیتی ناشی از دارو همراه بوده است.

■ راه‌کارهای کاهش وقوع هپاتوتوکسیسیتی

آزمون‌های عملکرد کبدی باید قبل از شروع درمان انجام شوند و گروه‌های پرخطر مثل سالمندان بیماران مبتلا به سوء تغذیه و مصرف‌کنندگان الکل، بیماران دچار اختلال عملکرد کبدی هر ۲ هفته و سایر بیماران، هر ۲ ماه باید از نظر بالینی و بیوشیمیایی بررسی شوند. در بیماران مبتلا به هپاتیت B احتمال وقوع اختلال عملکرد کبدی و هپاتیت علامت‌دار بیشتر است.

■ وظیفه نظام سلامت

نظام سلامت باید همه بیماران مبتلا را تحت درمان قرار دهد و علاوه بر توجه به سودآوری داروهای ضدسل، اثرات جانبی این داروها را نیز درنظر داشته باشد. بیماران باید آموزش ببینند تا در صورت مشاهده علایم هپاتیت مثل تهوع، استفراغ و زردی موارد را گزارش کنند. در این شرایط بیمار نه تنها از نظر بهبود علایم بیماری سل و اثربخشی دارو درمانی بلکه از لحاظ علایم و نشانه‌های هپاتیت نیز باید مورد پایش قرار گیرد. در صورت وقوع واکنش‌های هپاتیت دارویی باید بلافاصله داروها را قطع و سپس عملکرد کبد را مورد ارزیابی قرار داد در صورتی‌که سطوح ALT به ۳ برابر سطح طبیعی و سطوح بیلی روبین به ۲ برابر سطح طبیعی افزایش یابد حتی در صورت نبودن علایم بالینی مشخص هپاتیت، باید به قطع مصرف داروها اقدام گردد.

■ نتیجه

سل یکی از بیماری‌های عفونی شایع در سراسر جهان می‌باشد و هپاتوتوکسیسیتی دارویی یکی از مشکلات معمول دارودرمانی این بیماری است. بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضدسل قرار دارند، باید برای پیشگیری سمیت کبدی تحت مشاوره دارویی قرار گیرند. اگرچه وقوع سمیت کبدی ناشی از داروهای ضدسل به‌طور کامل قابل اجتناب نیست، مواجه آگاهانه و برنامه‌ریزی شده با آن می‌تواند به‌طور مشخص، نه تنها در کاهش وقوع عارضه، بلکه در کاهش مرگ و میر ناشی از آن نیز موثر باشد.

منابع

1. Shakya R. Rao BS. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. Ann Pharmacother 2004; 38(6): 1074-1079.

2. Anand AC. Seth AK. Paul M. Puri P. Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment. Med J Arm Force 2000.

3. Kishore PV, Palaian S, Drug induced hepatitis with anti-tubercular chemotherapy. Kathmandu Univ Med J 2007; 5: 256-260.

4. Hussain Z. Kar P. Husain SA. Antituverculosis drug-induced hepatitis: risk factors, prevention and management. Ind J Exp Biol 2003; 41(11): 1226-1132.

5. McNeill L. Allen M. Estrada C. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. Chest 2003; 123; 102-106.

6. CDC: Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-united states, 2003. MMWR 2003; 52(31): 737-739.