هپاتوتوکسیسیتی داروهای ضدمیکروبی

دکتر آزاده اشراقی[1]، دکتر آزیتا حاج‌حسین‌طلاساز[2]

۱. گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

هپاتوتوکسیسیتی ناشی از داروها یک علت شایع بیماری‌های کبدی و نارسایی حاد کبد به‌خصوص در بیمارانی که چند داروی مختلف مصرف می‌کنند می‌باشد. بعضی از داروهای ضدمیکروبی توانایی ایجاد آسیب‌های کبدی شدید را دارند.

هدف از این مقاله ارتقای دانش در مورد داروهای ضدمیکروبی ایجادکننده آسیب‌های کبدی می‌باشد. سمیت کبدی در مورد این داروها به اشکال مختلف ایجاد شده و نگرانی در مورد این اثر سمی همواره وجود دارد. برخلاف عوارض نفروتوکسیک عوارض کبدی داروهای ضدمیکروبی به خوبی تخمین زده نشده‌اند. آسیب وارد شده در اثر تجویز داروهای ضدمیکروبی شایع‌ترین دلیل برای بیوپسی کبدی است. آسیب‌های کبدی ناشی از داروها به‌صورت‌های مختلف از جمله افزایش غیراختصاصی در آنزیم‌های کبدی، هپاتیت کلستاز، استئاتوز، استئاتوز غیرالکلی و گرانولوم تظاهر می‌کند (۱).

■ مکانیسم ایجاد کلستاز ناشی از داروهای ضدمیکروبی

کلستاز از نقص عملکردی هپاتوسیت‌ها یا از ترشح ناقص اسیدهای صفراوی ناشی می‌گردد. داروهای ضدمیکروبی می‌توانند کلستاز غیرالتهابی (با مهار عملکرد ترانسپورترها در هپاتوسیت‌ها) ایجاد کنند. هم‌چنین سیتوکین‌های پیش التهابی ناشی از فرآیندهای عفونی یا داروهای ضدمیکروبی، کلستاز

التهابی (هپاتیت کلستاتیک) ایجاد می‌کنند.

شکل‌های مختلف آسیب‌های کبدی ناشی از داروهای ضدمیکروبی در جدول (۱) نشان داده شده است.

■ تتراسیکلین‌ها، نیتروفورانتویین سولفونامیدها و Fusidic Acid

در گذشته، با تجویز وریدی تتراسیکلین‌ها آسیب‌های کبدی فولمینانت دیده شده است. بیماری کبد چرب و هپاتوتوکسیسیتی کشنده اولین بار در زنان حامله و بعد از زایمان با دوزهای بالای تتراسیکلین گزارش شده است (۲).

بنابراین با ورود داروهای جدیدتر، استفاده از تتراسیکلین‌های وریدی از سال ۱۹۹۱ اندیکاسیون ندارد. سمیت کبدی مرتبط با دوز بالای تتراسیکلین‌های خوراکی به خاطر اثرات سمی دارو یا متابولیتش بر روی کبد است (واکنش ایدیوسنکراتیک نیست). هپاتوتوکسیسیتی ناشی از تتراسیکلین‌های خوراکی به نظر نادر می‌آید (۳). با مینوسیکلین، واکنش‌های ایدیوسنکراتیک مشاهده شده است. این واکنش‌ها به دو صورت فوری و تاخیری می‌توانند اتفاق بیافتد. به‌طوری

جدول ۱ ـ گروه‌های مختلف داروهای ضدمیکروبی و شایع‌ترین اثرات هپاتوتوکسیک این داروها (۱)

دسته دارویی	دارو	نوع هپاتوتوکسیسیتی
پنی سیلین‌ها	آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید پنی‌سیلین‌های ایزوکسازولیل	کلستاز، هپاتیت، مرتبط با آنتی‌ژن کلاس HLA II که به‌صورت ایدیو سنکراتیک ظاهر می‌گردد هیپرسنستیویتی در ۴۰-۳۰ درصد هپاتیت‌های کلستاتیک سیروز صفراوی در ۲۰-۱۰ درصد موارد
سولفونامیدها		کلستاز، نکروز هپاتوسلولی، هپاتیت مزمن
ماکرولیدها	اریترومایسین، کلاریترومایسین و ندرتاً آزیترومایسین، Roxithromycin	هپاتیت کلستاتیک، انسداد مجاری صفراوی هیپرسنستیویتی، هپاتوتوکسیسیتی ذاتی
تتراسیکلین‌ها	مینوسیکلین	مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب، هیپرسنستیویتی استئاتوز میکرو وزیکولار، هپاتیت اتوایمیون نوع I
نیتروفورانتویین		نکروز هپاتوسلولی، کلستاز حاد، گرانولوما، فیبروز سیروز، هپاتیت اتوایمیون نوع I
کینولون‌ها		نکروز هپاتوسلولی، هپاتیت کلستاتیک واکنش‌های ایمونوآلرژیک

که واکنش‌های فوری با درماتیت، ائوزینوفیلی و افزایش سطح آنزیم‌های کبدی ظاهر می‌گردد ولی واکنش‌های تاخیری می‌تواند ۲-۱ سال بعد ظاهر شود و با علایم سندرم شبیه لوپوس سیستمیک «تب، آرترالژی، ANA (Antinuclear Antibody) مثبت و افزایش سطح گاماگلوبولین» شروع گردد (۱). این واکنش‌ها می‌تواند با قطع دارو، بر طرف گردد یا به سمت پروسه مزمن شدن نارسایی کبدی و نهایتاً نیاز به پیوند کبد پیش رود.

نیتروفورانتوئین، هپاتیت حاد، خود محدود شونده (کلستاز، گرانولوماتو) ایجاد می‌کند. هم‌چنین می‌تواند هپاتیت اتوایمیون مزمن ایجاد کند. پیش‌آگهی بیماری کبدی ناشی از این دارو خوب است و به دنبال قطع دارو سریعاً بهبود می‌یابد (۱).

سولفونامیدها، کلستاز و نکروز سلول‌های کبدی ایجاد می‌کنند. گزارش‌های موردی با کوتریموکسازول (درمان عفونت مجاری اداری) سولفادوکسین/ پریمتامین (درمان مالاریا) و سولفامتوکسازول/ تری‌متوپریم (درمان بیماران HIV) وجود دارد (۱).

هیپربیلی رو بینمی عارضه جانبی شایعی است که در درمان‌های طولانی مدت با Fusidic Acid ایجاد می‌گردد. این دارو، در مطالعات گذشته‌نگر عوارضی به‌صورت واکنش‌های کلستاتیک برگشت‌پذیر وابسته به دوز (به‌خصوص زمانی که به‌صورت وریدی تجویز می‌گردد) نشان داده است (۴).

■ ماکرولیدها و لینکوزامیدها

ماکرولیدها (به‌خصوص اریترومایسین و به میزان کمتری آزیترومایسین و کلاریترومایسین) هپاتیت کلستاتیک یا انسداد مجاری صفراوی می‌توانند ایجاد کنند. معمولاً با تأخیر (۴-۱ هفته بعد) ایجاد می‌گردد اما در تجویزهای بعدی این مرحله کوتاه‌تر (۴۸-۲۴ ساعت بعد) می‌شود. در بچه‌های زیر ۱۰ سال، آسیب‌های کبدی ناشی از این داروها نادر است. فرمولاسیون اریترومایسین در هپاتوتوکسیسیتی وابسته به دوز و ذاتی این دارو نقش مهمی ایفا می‌کند به‌طوری که آسیب‌های کبدی ناشی از دارو با فرمولاسیون اریترومایسین استولات خیلی بیشتر از اریترومایسین اتیل سوکسینات و پروپیونات می‌باشد. واکنش‌های افزایش حساسیت نیز گزارش شده‌اند (۱).

از دسته لینکوزامیدها، کلیندامایسین آسیب‌های کبدی مختلفی ایجاد می‌کند. این دارو در ۵۰ درصد موارد افزایش بدون علامت تا افزایش کمتر از ۵ برابر طبیعی در آنزیم کبدی ALT ایجاد می‌کند که معمولاً این افزایش آنزیم به سطح طبیعی برمی‌گردد. با این وجود، هپاتیت کلستاتیک حاد و شدید با این دارو دیده شده است (۱).

■ بتالاکتام‌ها

کوآموکسی‌کلاو شایع‌ترین بتالاکتام ایجادکننده آسیب‌های کبدی است. جنس زن، آسیب‌های هپاتوسلولی و یرقان عوامل خطر بیماری‌های کبدی شدید هستند. نارسایی حاد کبد ناشی از کوآموکسی‌کلاو در نتیجه هپاتیت کلستاتیک و در جنس مرد با شیوع بیشتری اتفاق می‌افتد. میزان واکنش‌های کبدی با کوآموکسی‌کلاو نسبت به آموکسی‌سیلین به‌طور چشمگیرتری بیشتر دیده

شده است. هپاتیـت کلستاتیک با سایر بتالاکتام‌ها یا مهارکننده‌های بتالاکتاماز (سفالوسپورین‌ها سولباکتام یا تازوباکتام) به ندرت گزارش شده است. پس در کل همه داروهای ضدمیکروبی بتالاکتام می‌توانند آسیب‌های کبدی گذرا ایجاد کنند که این عارضه با آمینوپنی‌سیلین‌ها و پنی‌سیلین‌های اختصاصی برای استافیلوکوک‌ها بیشتر دیده شده است. هم‌چنین نارسایی حاد کبدی در گزارش‌های موردی با پیپراسیلین سفالوسپورین‌ها (سفتریاکسون، سفوروکسیم سفازولین و سفوتاکسیم)، سولباکتام، کارباپنم‌ها و آزترئونام دیده شده است (۱).

■ کینولون‌ها

آسیب‌های شدید کبدی به ندرت با سیپروفلوکساسین،اُفلوکساسین‌وموکسی‌فلوکساسین گزارش شده است. در مورد کینولون‌ها اطلاعات جامعی هنوز در دسترس نیست و آگاهی و بینش بیشتری برای شناسایی خطر آسیب کبدی ناشی از کینولون‌ها لازم است.

■ نتیجه‌گیری

همیشه در مورد نفروتوکسیسیتی داروهای ضدمیکروبی احتیاط‌های لازم صورت می‌گیرد در حالی که به عارضه جانبی هپاتیت ناشی از این داروها در ویزیت‌های بالینی توجه چندانی می‌شود. بیشتر اطلاعات بیان شده براساس گزارش‌های فارماکوویژیلانس جهانی و منابع مختلف دیگر به دست آمده است. در بیماران با درمان‌های چند دارویی، خطر آسیب کبدی ناشی از داروهای ضدمیکروبی به‌عنوان مشکل بزرگی مطرح می‌گردد، ضرورت دارد که توجه بیشتری برای عارضه سمیت کبدی این داروها در آینده اختصاص داده شود. بنابراین، هرگونه تلاش برای تسهیل شناسایی اولیه آسیب‌های کبدی ناشی از داروها می‌تواند باعث افزایش ایمنی بیماران گردد.

منابع

1. Leitner JM. Graninger W. Thalhammer F. Hepatotoxicity of Antibacterials: Pathomechanisms and Clinical Data. Infection 2010; 38: 3–11

2. Thiim M. Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals.Clin Liver Dis 2003; 7: 381–399.

3. Björnsson E. Lindberg J. Olsson R. Liver reactions to oral low dose tetracyclines. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 390–395.

4. Christiansen K. Fusidic acid adverse drug reactions. Int J Antimicrob Agents 1999; 12: [Suppl 2] S3–S9.