

مسومومیت کبدی ناشی از داروها

دکتر مرجان شریعت‌پناهی

گروه سهم‌شناسی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

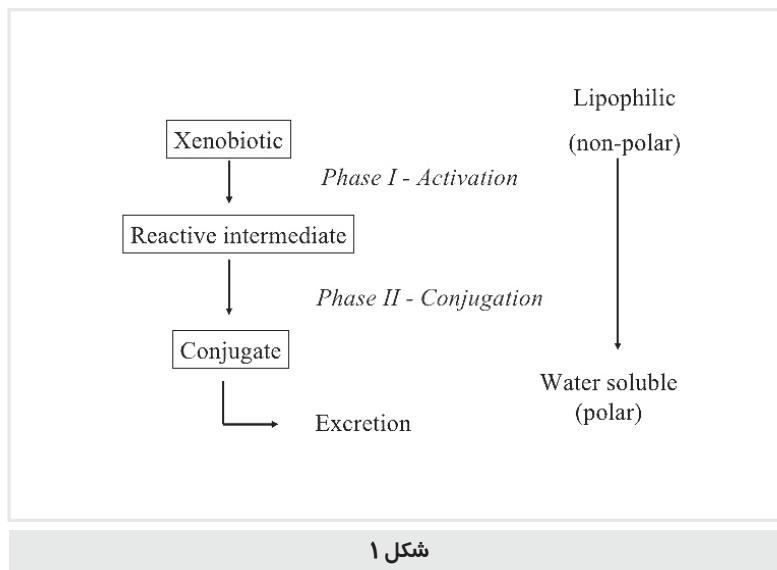
تا ظاهر شوند.
در این مقاله مسومومیت کبدی ناشی از داروها
مورد بررسی قرار می‌گیرد.

■ **متابولیسم داروها**
اکثر داروهای خوراکی که از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند، لیووفیل می‌باشند. این داروهای تحت تأثیر متابولیسم کبدی قرار می‌گیرند و از طریق واکنش فاز ۱ به متابولیت فعال تبدیل می‌شوند. واکنش‌های فاز ۱ شامل اکسیداسیون، احیا و هیدرولیز می‌باشند. این واکنش‌ها توسط یک گروه آنزیمی از سیتوکروم P450 کاتالیز می‌شوند.

کبد یکی از اندام‌های حیاتی انسان به شمار می‌رود که یکی از وظایف آن تفکیک مواد معدنی از مواد زاید، سم زدایی، تجزیه و یا تبدیل مواد شیمیایی سمی و غیر قابل دفع به مواد غیر سمی و قابل دفع می‌باشد.

مسومومیت کبدی عبارت است از التهاب کبد در واکنش به مواد مشخصی که در معرض آن‌ها قرار می‌گیرد.

در بعضی از موارد، مسومومیت کبدی در عرض چند ساعت یا چند روز پس از قرار گرفتن در معرض سم به وجود می‌آید. در موارد دیگر، علایم و نشانه‌های مسومومیت کبد چندین ماه طول می‌کشد



شکل ۱

آسیب‌های کبدی ناشی از دارو دارند، به طوری که می‌توانند شدت آن را با تشخیص سریع و قطع کردن دارو کاهش دهند. نشانه‌های آسیب کبدی، افزایش آنزیم‌های کبدی تا از کار افتادن ناگهانی کبد را شامل می‌شوند.

در ایالات متحده آمریکا، سالانه ۲۰۰۰ مورد آسیب‌های جدی کبدی اتفاق می‌افتد و داروها مسبب بیشتر از ۵۰ درصد موارد بوده‌اند (۳۹) درصد از استاتامینوفن، ۱۳ درصد واکنش‌های ایدیوسینکراتیک به دیگر داروها).

هپاتوتوكسیتی ناشی از دارو می‌تواند به صورت واکنش مستقیم یا ایدیوسنکراتیک باشد. هپاتوتوكسیتی مستقیم معمولاً وابسته به مقدار مصرف است. اکثر مسمومیت‌های کبدی ناشی از دارو، ایدیوسنکراتیک و غیرقابل پیش‌بینی

در واکنش‌های فاز ۱، یک گروه قطبی به متabolیت دارو افزوده می‌گردد تا دارو بتواند در ادرار یا صفرا ترشح شود. این واکنش‌ها شامل کونژوگاسیون با گلوتاتیون، گلوکورونیک اسید یا سولفات، جهت تولید یک محصول با حلایت بیشتر در آب می‌باشند (شکل ۱).

داروها مهم‌ترین دلیل آسیب‌های کبدی می‌باشند. بیشتر از ۹۰۰ دارو، سم و گیاه تاکنون شناخته شده‌اند که باعث ایجاد آسیب‌های کبدی می‌شوند، در این بین، داروها ۲۰–۴۰ درصد از این آسیب‌ها را شامل می‌شوند. تقریباً ۷۵ درصد از واکنش‌های ایدیوسنکراتیک دارویی منجر به پیوند کبد و مرگ می‌شوند. آسیب‌های کبدی مهم‌ترین دلیل جمع‌آوری داروهای موجود در بازار می‌باشند. پزشکان نقش مهمی در تشخیص زودهنگام

را ایجاد نمایند شامل کلاؤونیک اسید (آموکسی سیلین/کلاؤولانیت) و یا کلرپرومازین می‌باشند. در مواردی نادر نیز کلستاتیک منجر به بیماری‌های مزمن کبدی و تخریب پیشرفتیه مجاری صفراوی می‌گردد.

٣ - Mixed

در این حالت، سطوح آلکالین فسفاتاز و آمینوترانسفرازها افزایش مشخصی ندارند. داروهایی همچون فنی تویین می‌توانند باعث ایجاد حالت مذکور گردند.

■ شایع‌ترین نشانه‌های اولیه آسیب‌های کبدی

زرد شدن پوست، تغییر رنگ ادرار و مدفوع، درد و نفخ شکم، حساسیت‌های پوستی (تحریک پذیری و خارش پوست)، سوء هاضمه و رفلاکس، اسهال‌های مکرر، خستگی مزمن، بی اشتلهایی، احتباس آب در بدن، افزایش وزن غیر قابل توضیح، آرژی‌ها، تعریق بیش از حد و بوی بد بدن، آکنه، بوی بد دهان

■ درمان سمومیت کبد

قرار نگرفتن در معرض سمی که باعث التهاب کبد شده است، عالیم و نشانه‌ها را کاهش می‌دهد. اولین قدم در درمان، قطع مصرف داروهای ایجاد‌کننده سمومیت کبدی می‌باشد که اگر سریعاً انجام گیرد، معمولاً بهبودی حاصل می‌گردد. افرادی که عالیم سمومیت کبدی شدید دارند در بیمارستان تحت درمان حمایتی قرار می‌گیرند. آنتی‌دوت‌هایی که می‌توان برای بعضی داروها به کار

هستند. واکنش‌های ایدیوسنکراتیک معمولاً پس از یک دوره تأخیری ۵ تا ۹۰ روزه پس از مصرف دارو بروز می‌کنند. واکنش‌های ایدیوسنکراتیک به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: متابولیک یا ایمونولوژیک.

واکنش‌های متابولیک نتیجه پلی مورفیسم ژنتیکی آنزیم‌های متابولیت کننده دارو می‌باشد. واکنش‌های ایمونولوژیک، واکنش‌های افزایش حساسیتی به یک داروی خاص می‌باشند.

■ آسیب‌های کبدی معمولاً به سه حالت دیده می‌شوند

١ - هپاتوسلولی

این نوع سمیت کبدی همراه با درد در ناحیه راست فوقانی شکمی می‌باشد و معمولاً با افزایش مشخص سطح آمینوترانسفرازها (ALT, AST و یا هردو) و در موارد حاد افزایش سطح بیلی روین می‌باشد. این افزایش بیلی روین با نام زردی شناخته شده و میزان مرگ و میر بالایی (بالای ۵۰ درصد) دارد. اگر آسیب سلول‌های کبدی همراه با زردی و انسفالویاتی همراه باشد، شناس بهبودی پایین آمده و باید پیوند کبدی انجام گیرد. این نوع آسیب می‌تواند با استامینوفن و یا ایزوپنیازید ایجاد گردد.

٢ - کلستاتیک

این نوع آسیب کبدی معمولاً همراه با خارش، زردی و افزایش مشخص سطوح آلکالین فسفاتاز سرمی می‌باشد. معمولاً این نوع آسیب، خطر کمتری دارد و در بازه زمانی طولانی در نهایت بهبود می‌یابد. داروهایی که می‌توانند این نوع آسیب

مسومومیت با داروها می‌گردد.

■ بیماری‌های کبدی

هرچند ابتلای قبلی به بیماری‌های کبدی باعث مستعد شدن افراد به آسیب‌های کبدی ناشی از داروها نمی‌شود اما باعث می‌گردد که شرایط برای بهبود آسیب‌های ایجادشده سخت‌تر شود. در بیماری‌های کبدی مزمن، آنژیم‌های سیتوکروم P450 کاهش می‌یابد. تعدیل مقدار داروهای مصرفی در افرادی که به بیماری‌های کبدی مبتلا هستند باید براساس داشتن این مساله که کدام آنژیم‌ها در متاپولیسم داروهای تجویز شده اختصاصی‌تر عمل می‌کنند، انجام پذیرد. بیمارانی که مبتلا به عفونت HIV هستند و هم‌مان با ویروس‌های هپاتیت B و C نیز آلوده شده‌اند، به طرز جدی در معرض اثرات هپاتو توکسیک داروهای ضد ویروس که برای درمان آن‌ها مورد مصرف واقع می‌شود، می‌باشند. به طور مشابهی بیمارانی که به سیروز کبدی مبتلا می‌باشند نیز در معرض مسمومیت کبدی با داروها قرار دارند.

■ فاکتورهای ژنتیکی

هر یک از پروتئین‌های سیتوکروم P450 توسط یک ژن کد می‌شوند. تفاوت‌های ژنتیکی در آنژیم‌های P450 باعث واکنش‌های غیرطبیعی به داروها یا همان واکنش‌های ایدیوسینکراتیک می‌شوند.

■ فرمولاسیون داروها

داروهای طولانی اثر آسیب بیشتری نسبت به داروهای کوتاه اثر ایجاد می‌کنند.

■ سایر عوامل

افراد مبتلا به ایدز و افرادی که دچار سوء‌تعذیه

برد، شامل N-استیل سیستین جهت مسمومیت با استامینوفن و نیز Silymarin یا پنی سیلین جهت مسمومیت Amanita phalloides (نوعی قارچ چتری سمی) می‌باشد.

در موارد حاد، به خصوص در مواردی که زردی و نقص عملکرد کبدی دیده شود، نیاز به پیوند کبد می‌باشد.

■ عوامل خطری که باعث ایجاد آسیب کبدی می‌گرند

■ نژاد

بعضی از داروها سمتی متفاوتی را در نژادهای مختلف از خود نشان می‌دهند. برای مثال سیاه پوست‌ها بیشتر در معرض مسمومیت کبدی ناشی از ایزونیازید هستند.

■ سن

مسومومیت‌های کبدی در کودکان بسیار نادر می‌باشد. افراد بزرگسال به علت کاهش کلیرانس دارو، تداخل‌های دارو-دارو، کاهش جریان خون کبدی و حجم کبدی پایین‌تر در خطر بالاتری از مسمومیت کبدی هستند.

■ جنسیت

به دلایل ناشناخته‌ای واکنش‌های دارویی کبدی در خانم‌ها بیشتر دیده می‌شود.

■ مصرف الکل

افراد الکلی مستعد آسیب‌های کبدی می‌باشند، زیرا که الکل باعث القای آسیب‌های کبدی و تغییرات سیروزی می‌شود که خود باعث تغییر در متاپولیسم دارو می‌شوند. از طرفی، الکل باعث تخلیه ذخایر گلوتاتیون که نقش محافظت‌کننده کبدی را دارند می‌شود و فرد الکلی مستعد

باعث گردید که ۵۰ مورد آسیب حاد کبدی به دنبال مصرف آن ایجاد گردد و به همین دلیل متعاقباً این دارو در سال ۱۹۹۸ از بازار جمع‌آوری گردید.

Troglitazone (Rezulin) می‌باشد و در سال ۱۹۹۷ به عنوان یک داروی ضددیابت شناخته شد. نزدیک به ۹۰ مورد مسومیت کبدی ناشی از این دارو بعد از گذشت ۳ سال گزارش شد که در نهایت، منجر به جمع‌آوری این دارو از بازار گردید.

همچنین Kava Kava، گیاهی که برای درمان اضطراب و استرس استفاده می‌گردید، به عنوان یک داروی هپاتوتوكسیک گزارش شد و از بازار آلمان جمع‌آوری گردید.

از طرفی، Pemoline (Cylert)، که برای درمان بیشفعالی و بی‌خوابی استفاده می‌گردید، دیگر در ایالات متحده آمریکا در دسترس نمی‌باشد، زیرا سازمان غذا و داروی آمریکا خطر سمتی کبدی آن را بیشتر از فواید آن اعلام کرده است. در سال ۲۰۰۵، تمام شرکت‌های تولیدکننده Pemoline با قطع تولید این دارو موافقت کردند. از دیگر داروهایی که به علت مسومیت کبدی محدودیت‌های شدیدی برای استفاده دارند، می‌توان به فلبامات (Felbatol)، داروی ضد صرعی که برای درمان صرع‌های پارشیال مورد مصرف قرار می‌گیرد، Zileuton (Zyflo) جهت درمان آسم، Tolcapone (Tasmar) جهت درمان پارکینسون، Trovan (Trovan) Trovafloxacin و Benoxaprofen (NSAID) Tienilic acid (مدر) اشاره نمود (جدول ۲).

هستند به علت داشتن ذخایر گلوتاتیون کمتر، بیشتر در معرض واکنش‌های غیر طبیعی به داروها هستند. در زیر مثال‌هایی از شرایط میزبان که باعث تقویت احتمال آسیب کبدی ناشی از داروهای خاصی می‌شوند، آمده است:

زنان: هالوتان، نیتروفورانتوئین، سولیندیک
مردان: آموکسیسیلین - کلاوونیک اسید
افراد مسن: استاتامینوفن، هالوتان، ایزونیازید، آموکسیسیلین - کلاوونیک اسید

جوانان: سالیسیلات‌ها، والپروویک اسید

سوء تغذیه: استاتامینوفن

افراد چاق: هالوتان

افراد مبتلا به دیابت: متوتروکسات، نیاسین

افراد با نقص کلیوی: تتراسیکلین، آلوپورینول

افراد مبتلا به ایدز: داپسون، تریمتوبریم - سولفامتوکسازول

افراد مبتلا به هپاتیت سی: ایبوپروفن، ریتوناویر، فلوتاماید

افراد با مشکلات کبدی قبلی: نیاسین، تتراسیکلین، متوتروکسات

در سال‌های اخیر، سازمان غذا و داروی آمریکا دو دارو را به علت ایجاد آسیب حاد کبدی از بازار

دارویی جمع‌آوری کرده است: Troglitazone و Bromfenac

Bromfenac (Duract) یک داروی ضدالتهاب غیراستروییدی می‌باشد و در سال ۱۹۹۷ به عنوان یک ضد درد کوتاه اثر در بیماران ارتوپدی معروض شد. علی‌رغم این که دارو نباید بیشتر از ۱۰ روز مورد مصرف قرار می‌گرفت، بیماران از آن برای مدت زمان بیشتری استفاده نمودند و این موضوع

جدول ۱ – داروهایی که مصرف آن‌ها می‌تواند انواع آسیب‌های کبدی را ایجاد نمایند.

ایپروفون	وراپامیل	داروهایی که باعث ایجاد آسیب کبدی حاد وابسته به مقدار مصرف می‌شوند.
داروهایی که کبد چرب حاد ایجاد می‌کنند.		استامینوفن (بالاتر از ۴ گرم در روز)
کورتیکواستروییدها	فنتیازین‌ها	سالیسیلات‌ها (بالاتر از ۲ گرم در روز)
تراسایکلین‌ها	سولفونامیدها	داروهایی که باعث آسیب کبدی حاد غیروابسته به مقدار مصرف می‌شوند.
ایزوونیازید	داروهای آنتی‌تیرویید	دانترولن
سالیسیلات‌ها	فتی‌توبین	ایندومتاسین
والپرویک اسید	متوتروکسات	فینیل بوتاژون
داروهایی که زردی کلستاتیک ایجاد می‌کنند.		آلپورینول
گلی بوراید	اکتینوسایسین‌دی	ایزوونیازید
دیازپام	کلرپروپامید	دیلتیازم
ترکیبات طلا	اریترومایسین	اتنولول
سفالوسپورین‌ها	آموکسی‌سیلین/کلاوولانیت	کتوکونازول
کلردازیپوساید	کلوگزاسیلین	نایپروکسین
انالاپریل	ازاتیوپرین	کاربامازپین
هالوپریدول	فلورازپام	انفلوران
کتونازول	کاپتوپریل	لاپتاول
سولفونامیدها	سیکلوفسقاماید	پروبونسید
مرکاپتوپورین‌ها	سیکلوسپورین	پنی‌سیلین‌ها
تاموکسیفن	فلوتاماید	ماپروتیلین
کنتراسپتیوهای خوراکی	فلکایینید	فنلزین
متیل تستوسترون	کاربامازپین	هالوتان
اگزاسیلین	دانازول	ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای
		والپرویک اسید
		فنوباریتال

ادامه جدول ۱ – داروهایی که مصرف آن‌ها می‌تواند انواع آسیب‌های کبدی را ایجاد نمایند.

داروهایی که کلستازیس مزمن ایجاد می‌کنند.	تیابندازول	فنتیازین‌ها
صرف همزمان کلرپرومازین/والپروپیک اسید	نیفتیزین	داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای
ایمی‌پرامین	پنیسیلامین	فنی‌توبین
تیوبندازول	تولبوتاماید	وراپامیل
فنتیازین‌ها	نیتروفورانتوبین	پروپوکسی فن
تولبوتاماید	داروهایی که گرانولومای کبدی ایجاد می‌کنند (ندول‌های التهابی مزمن).	
صرف همزمان کلرپروماید/اریترومایسین	آلوبورینول	هیدرالازین
فنی‌توبین	ترکیبات طلا	ایزونیازید
داروهایی که باعث ایجاد تومورهای کبدی می‌شوند. (بدخیم یا خوش‌خیم).	فنی‌توبین	کینیدین
استرویدهای آنابولیک	آسپیرین	کلرپرمازین
کتراسپتیوهای خوارکی	پروکایین آمید	نیتروفورانتوبین
دانازول	کاربامازین	تولبوتاماید
تسوسترون	سولفونامیدها	دیزوپیرامید
داروهایی که باعث آسیب به عروق خونی کبدی می‌شوند.	دیلتیازم	فنیل بوتاژون
ویتامین A (مقادیر بالا)	داروهایی که هپاتیت مزمن فعل ایجاد می‌کنند.	
استرویدهای آنابولیک	ایزونیازید	استامینوفن
آدریامايسین	نیتروفورانتوبین	دانترولن
مرکاپتوپورین		متیل دوپا
آزادیوپرین		داروهایی که سیبروز کبدی یا فیبروز ایجاد می‌کنند.
وین کریستین	نیکوتینیک اسید	متوتروکسات
متونروکسات		تریبنافین

جدول ۲ – داروهایی که به علت مسمومیت کبدی شدید، جم‌آوری شده یا محدودیت مصرف دارند.

Drug	Use	Regulatory action
Bromfenac	Analgesic	Withdrawn
Troglitazone	Deabetes	Withdrawn
Femoline	Anticonvulsant	Restricted use
Pemoline	CNS stimulant	Restricted use
tolcapone	Parkinson's disease	Restricted use
Trovafloxacin	Antibiotic	Restricted use
Acetaminophen	Analgesic	Warnings
Leflunomide	Immunomoculator	Warnings
Nefazodone	Antipsychotic	Warnings
Nevirapine	Antiviral (HIV)	Warnings
Pyrazinamide	Antituberculosis	Warnings
Rifampin	Antituberculosis	Warnings
Terbinafine	Antifungal	Warnings
Valproic acid	Anticonvulsant	Warnings
Zafirlukast	Asthma	Warnings

منابع

- Chalasani N. Bonkovsky HL. Fontana R. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015; 148(7): 1340-1352.
- Navarro VJ. Barnhart H. Bonkovsky HL. Liver injury from herbs and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60(4): 1399-1408.
- Wilkinson G. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-2221.
- Gunawan B. Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 459-475.
- Castell J. Castell M. Allergic hepatitis induced by drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 258-265.
- Lee W. Seremba E. Etiologies of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 198-201.
- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474-485.
- Navarro VJ. and Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 731-739.
- Riley III TR. and Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise. *Am Fam Physician* 2001; 64(9).
- Speeg K. and Bay MK. Prevention and treatment of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24(4): 1047-1064.