

## هیپاتوتوکسیسیته داروهای ضد میکروبی

دکتر آزاده اشراقی<sup>۱</sup>، دکتر آریتا حاج حسین طلاساژ<sup>۲</sup> .....

۱. گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ مقدمه

هیپاتوتوکسیسیته ناشی از داروها یک علت شایع بیماری‌های کبدی و نارسایی حاد کبد به خصوص در بیمارانی که چند داروی مختلف مصرف می‌کنند می‌باشد. بعضی از داروهای ضد میکروبی توانایی ایجاد آسیب‌های کبدی شدید را دارند.

هدف از این مقاله ارتقای دانش در مورد داروهای ضد میکروبی ایجاد کننده 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 ضد میکروبی به خوبی تخمین زده نشده‌اند. آسیب وارد شده در اثر تجویز داروهای ضد میکروبی شایع‌ترین دلیل برای

بیوپسی کبدی است. آسیب‌های کبدی ناشی از داروها به صورت‌های مختلف از جمله افزایش غیراختصاصی در آنزیم‌های کبدی، هیپاتیت کلستاز، استئاتوز، استئاتوز غیرالکلی و گرانولوم تظاهر می‌کند (۱).

### ■ مکانیسم ایجاد کلستاز ناشی از داروهای ضد میکروبی

کلستاز از نقص عملکردی هیپاتوسیت‌ها یا از ترشح ناقص اسیدهای صفراوی ناشی می‌گردد. داروهای ضد میکروبی می‌توانند کلستاز غیرالتهابی (با مهار عملکرد ترانسپورترها در هیپاتوسیت‌ها) ایجاد کنند. هم‌چنین سیتوکین‌های پیش‌التهابی ناشی از فرآیندهای عفونی یا داروهای ضد میکروبی، کلستاز

التهابی (هپاتیت کلتستاتیک) ایجاد می‌کنند. شکل‌های مختلف آسیب‌های کبدی ناشی از داروهای ضد میکروبی در جدول (۱) نشان داده شده است.

### ■ تتراسیکلین‌ها، نیتروفورانتوین و سولفونامیدها و Fusidic Acid

در گذشته، با تجویز وریدی تتراسیکلین‌ها آسیب‌های کبدی فولمینانت دیده شده است. بیماری کبد چرب و هپاتوتوکسیسیته 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). هپاتوتوکسیسیته 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 بیافتند. به‌طوری

جدول ۱ - گروه‌های مختلف داروهای ضد میکروبی و شایع‌ترین اثرات هپاتوتوکسیک این داروها (۱)

دسته دارویی	دارو	نوع هپاتوتوکسیسیته
پنی سیلین‌ها	آموکسی‌سیلین/کلاولانیک اسید پنی سیلین‌های ایزوکسازولیل	کلتستاز، هپاتیت، مرتبط با آنتی‌ژن کلاس II HLA که به‌صورت ایدیوسنکراتیک ظاهر می‌گردد هیپرسنسیتیویتی در ۳۰-۴۰ درصد هپاتیت‌های کلتستاتیک سیروز صفراوی در ۱۰-۲۰ درصد موارد
سولفونامیدها		کلتستاز، نکروز هپاتوسلولی، هپاتیت مزمن
ماکروئیدها	اریترومایسین، کلاریترومایسین و ندرتاً آزیترومایسین، Roxithromycin	هپاتیت کلتستاتیک، انسداد مجاری صفراوی هیپرسنسیتیویتی، هپاتوتوکسیسیته ذاتی
تتراسیکلین‌ها	مینوسیکلین	مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب، هیپرسنسیتیویتی استئاتوز میکرو و زیکولار، هپاتیت اتوایمیون نوع I
نیتروفورانتوین		نکروز هپاتوسلولی، کلتستاز حاد، گرانولوما، فیبروز سیروز، هپاتیت اتوایمیون نوع I
کینولون‌ها		نکروز هپاتوسلولی، هپاتیت کلتستاتیک واکنش‌های ایمونوآلرژیک

میزان کمتری آزیترومايسين و کلاریترومایسین) هیپاتیت 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 اریترومايسين در هیپاتوتوکسیسیته وابسته به دوز و ذاتی این دارو نقش مهمی ایفا می‌کند به طوری که آسیب‌های کبدی ناشی از دارو با فرمولاسیون اریترومايسين استولات خیلی بیشتر از اریترومايسين 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، هیپاتیت کلستاتیک حاد و شدید با این دارو دیده شده است (۱).

#### ■ بتالاکتام‌ها

کوآموکسی کلارو شایع‌ترین بتالاکتام ایجادکننده آسیب‌های کبدی است. جنس زن، آسیب‌های هیپاتوسلولی و یرقان عوامل خطر بیماری‌های کبدی شدید هستند. نارسایی حاد کبد ناشی از کوآموکسی کلارو در نتیجه هیپاتیت کلستاتیک و در جنس مرد با شیوع بیشتری اتفاق می‌افتد. میزان واکنش‌های کبدی با کوآموکسی کلارو نسبت به آموکسی سیلین به‌طور چشمگیرتری بیشتر دیده

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 علائم سندرم شیبه 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.

نیتروفوران‌توبین، هیپاتیت حاد، خود محدود شونده (کلستاز، گرانولوماتو) ایجاد می‌کند. همچنین می‌تواند هیپاتیت 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 سولفامتو کسازول / تری متوپریم (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 گذشته نگر عوارضی به صورت واکنش‌های کلستاتیک برگشت پذیر وابسته به دوز (به خصوص زمانی که به صورت وریدی تجویز می‌گردد) نشان داده است (۴).

#### ■ ماکرولیدها و لینکوزامیدها

ماکرولیدها (به خصوص اریترومايسين و به

از داروهای ضد میکروبی 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.

شده است. هپاتیت کلتاتیک با سایر بتالاکتام‌ها یا مهارکننده‌های بتالاکتاماز (سفالوسپورین‌ها سولباکتام یا تازوباکتام) به ندرت گزارش شده است. پس در کل همه داروهای ضد میکروبی بتالاکتام می‌توانند آسیب‌های کبدی گذرا ایجاد کنند که این عارضه با آمینوپنی سیلین‌ها و پنی‌سیلین‌های اختصاصی برای استافیلوکوک‌ها بیشتر دیده شده است. همچنین نارسایی حاد کبدی در گزارش‌های موردی با پیراسیلین سفالوسپورین‌ها (سفتراکسون، سفوروکسیم سفازولین و سفوتاکسیم)، سولباکتام، کارباپنم‌ها و آرترونام دیده شده است (۱).

### ■ کینولون‌ها

آسیب‌های شدید کبدی به ندرت با سیپروفلوکساسین، آفلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین 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 نفروتوکسیسیته داروهای ضد میکروبی 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 فارماکوویزیلانس جهانی و منابع مختلف دیگر به دست آمده است. در بیماران با درمان‌های چند دارویی، خطر آسیب کبدی ناشی

### 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.