

عوارض کبدی و صفراوی ناشی از داروها

دکتر یاسمن ساعی^۱، دکتر خیرالله غلامی^۲

۱- داروساز

۲- گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نتیجه مواجه کوتاه یا طولانی مدت باشد و می تواند به صورت مجموعه ای از آسیب ها به سلول های کبدی، کلستاتیک و یا هپاتوکلستاتیک نیز باشد.

■ اپیدمیولوژی

شیوع بیماری های هپاتوکلستاتیک ناشی از داروها بیشتر به خاطر افزایش تعداد موادی که به مطالعات بالینی اضافه می شوند، رو به افزایش است. مهم ترین دلیل برای جمع آوری دارو بعد از ورود به بازار هپاتوتوکسیسیته است. شیوع سالانه هپاتوتوکسیسیته ناشی از داروها بین ۴۰ - ۲۷/۱ مورد در هر صد هزار نفر است. در سرتاسر جهان، نسبت کل بیماری های کبدی ناشی از داروها به کل عوارض دارویی ۳ تا ۹ درصد است. در بین بیماران بستری در بیمارستان، شیوع هپاتوکسیسیته ناشی از داروها بین ۰/۷ - ۱/۴ درصد می باشد. گرچه تکرار آسیب کبدی ناشی از داروها برای یک داروی مشخص بین ۱۰۰۰ - ۱ تا

کبد نقش مهمی در متابولیسم کردن و خارج ساختن داروها و سایر مواد شیمیایی از بدن دارد و نیز مستعد سمی شدن با مواد مختلف است. بسیاری از داروها با افزایش مقدار مصرفی شان باعث آسیب و صدمه کبدی و صفراوی می شوند و تعدادی نیز حتی در مقادیر درمانی طبیعی باعث صدمه و آسیب به کبد می شوند. داروهای گیاهی، داروهای قاجاق و مواد شیمیایی محیط اطراف نیز می تواند باعث سمیت کبدی گردند. بیش از ۱۱۰۰ ماده دارویی، مشتقات گیاهی، داروهای قاجاق، مواد شیمیایی محیط اطراف به عنوان دلایل آسیب دهنده کبدی صفراوی شناخته شده اند. بیماری های کبدی صفراوی ناشی از داروها بهتر است براساس زمینه پاتولوژیک آسیب وارد شده غالب ذکر شوند: هپاتیت که به دو صورت هپاتوسلولی یا سیتوتوکسیک (نکروز، آپتوز، استیتوز) وجود دارد، کلستاتیک، عروقی و نئوپلاستیک نیز گروه های دیگر را تشکیل می دهند. هر نوع صدمه و آسیب ممکن است در

از مواد هپاتوکلستاتیک را ایجاد می‌کنند. هر چند حتی آسیب‌های ترکیبی معمولاً به‌طور عمده اثر سایتوتوکسیک و یا کلستاتیک دارند.

در بیمارانی با آسیب حاد هپاتوکلستاتیک، شروع علائم و غیرعادی بودن نشانه‌های آزمایشگاهی ممکن است روزها، هفته‌ها و یا ماه‌ها بعد از شروع درمان اولیه اتفاق بیافتد. شروع نزدیک به حد وسط معمولاً بیانگر آسیب کبدی است. شروع از چندین روز تا چندین هفته آسیب به‌واسطه سیستم ایمنی و یا استئاتوزیس میکرو و سکولار است و شروع تأخیری چند ماهه نمایان‌کننده Metabolic idiosyncrasies و یا استئاتوزیس ماکرو و سکولار می‌باشد. هر چند در بعضی از موارد یک تأخیر سه تا دوازده ماهه بین شروع علائم تا بروز بیماری وجود دارد (مثل ایزونیازید یا تروگلیتازون) و در تعدادی دیگری از موارد، آسیب حتی ممکن است هفته‌ها بعد از قطع درمان اتفاق بیافتد (مثل آموکسی‌سیلین / کلاونیک‌اسید، اریتروماکسیلین، ترووافلوکساسین). چنانچه دو ماه از آسیب کبدی و کلستاتیک بگذرد، به‌عنوان آسیب مزمن تعریف می‌شود.

بسیاری از مواد موجب افزایش غلظت آسپارات آمینوترانسفراز (AST) (کمتر از سه برابر حداکثر محدوده طبیعی) و آلانین آمینوترانسفراز می‌شوند (ALT) که با وجودی که مصرف ماده مورد نظر ادامه دارد، غلظت این آنزیم‌ها در طول زمان به محدوده طبیعی‌اش بر می‌گردد. این پدیده سازگاری کبدی نامیده می‌شود و به‌طور بالقوه معرف درجه خفیف آسیب‌های غیرتهاجمی به ارگان‌ها است که مرگ سلولی و یا التهاب را القا نمی‌کنند اما مکانیسم‌های حفاظتی مثل آنتی‌اکسیدان‌ها و

۱-۱۰۰۰،۰۰۰ نفر متفاوت است ولی تقریباً ده درصد از تغییر ویژگی‌های آزمایشگاهی و بیوشیمیایی افراد مبتلا به هپاتیت به‌صورت خفیف تا متوسط در ارتباط با مواد دارویی است. در بیماران بالای ۵۰ سال، ۴۰ درصد موارد از آسیب کبدی خفیف تا متوسط در نتیجه داروها است. حدود ۲۰۰۰ مورد نارسایی کبدی سالانه در آمریکا رخ می‌دهد که ۵۰ درصد آن در نتیجه داروها هستند. واکنش‌های ایدئوسنکراتیک حدود ۱۵ درصد از کل موارد هپاتوتوکسیسیتی ناشی از داروها را تشکیل می‌دهند. در جمعیت سالمندان، داروها مسؤؤل حدود ۲۰ درصد از موارد یرقان و ۲۵ درصد از موارد نارسایی کبدی حاد را شامل می‌شوند.

■ تظاهرات بالینی و تشخیص افتراقی

داروهای القاکننده صدمه و آسیب هپاتوکلستاتیک بر پایه آسیب عمده‌ای که وارد می‌کنند، تقسیم‌بندی می‌شوند. مثلاً کلستاتیک هپاتوسلولی (سایتوتوکسیک)، عروقی و یا نئوپلاستیک. چندین رابطه معمول بین تقسیم‌بندی فارماکولوژیکی و مدل آسیب کبدی وجود دارند. بیهوش‌کننده‌های معمولی، داروهای استفاده شده در درمان روماتیسم و یا بیماری‌های اسکلتی - ماهیچه‌ای، ضدافسردگی‌های هیدرازینی و اغلب داروهای ضدتشنج آسیب هپاتوسلولی ایجاد می‌کنند. داروهای نورولپتیک، اغلب داروهای ضدتیروئید (جز پروپیل تیواوراسیل) و همه داروهای ضددیابت به‌طور عمده آسیب کلستاتیک به‌وجود می‌آورند. تفاوت داروهایی که در بیماری‌های قلبی - عروقی و عفونت‌ها استفاده می‌شوند، مانع تعمیم است. بعضی

دارند. سایر نشانه‌های معمول و رایج آسیب‌های سایتوتوکسیک شامل تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، هیپاتومگالی، بی‌اشتهایی، خستگی و خارش است. این بیماران ممکن است نشانه‌های افزایش فشارخون پورت مثل آنسفالوپاتی، آسیت، واریس را تجربه کنند. از طرف دیگر، تعدادی دوره خاموشی بین اپی‌زودهای هپاتیت علامت‌دار وجود دارد. آسیب Steatotic معمولاً مرتبط با استئاتوره است و اغلب با پانکراتیت همراه است.

نشانه‌های بارز آسیب کلستاتیک یرقان و خارش می‌باشند. گاهی بی‌اشتهایی، خستگی و بی‌قراری وجود دارد اما این نشانه‌ها بیشتر در کلستاتیک مزمن اتفاق می‌افتد. غلظت آمینوترانسفراز سرم به‌صورت خفیف تا متوسط افزایش می‌یابد و حداکثر غلظت طی هپاتوکلستاتیک حاد اتفاق می‌افتد. هیپربیلی‌روبینمی در نتیجه افزایش بیلی‌روبین کونژوگه است اگرچه بیلی‌روبین غیر کونژوگه مکرراً افزایش می‌یابد. به‌علاوه سطح ALP سرم، ۵- نوکلئوزیداز و غلظت کلسترول معمولاً بالای سه برابر حداکثر محدوده طبیعی در کلستاتیک حاد است.

تشخیص آسیب سایتوتوکسیک، کلستاتیک و یا ترکیبی از این دو به‌وسیله افزایش افتراقی ALP (ULN) به‌وسیله تساوی / ALP - ULN / ALT یا ULN تنظیم می‌شوند، به‌دست می‌آید. عدد پنج یا بیشتر نشان‌دهنده آسیب سایتوتوکسیک و عدد دو و کوچک‌تر از آن نشان‌دهنده آسیب کلستاتیک است. بین دو و پنج آسیب‌های مخلوطی را نشان می‌دهد. بیماری Venous - Occlusive با درد شدید ربع راست

مسیرهای ضدآپاتوز را سریع‌تر فعال می‌کنند. آسیب اولیه سایتوتوکسیک ممکن است مرتبط با افزایش علامت‌دار AST و ALT باشد هر چند در اغلب موارد آسیب‌ها، AST، ALT تدریجاً افزایش می‌یابد (بیش از ده برابر حداکثر محدوده طبیعی). آلکالین فسفاتاز سرم (ALP) و ۵- نوکلئوزیداز دو آنزیمی هستند که کلستاتیک را منعکس می‌کنند می‌توانند حداقل افزایش را داشته باشند. در حالی که غلظت بیلی‌روبین سرم در مقادیر متفاوتی افزایش می‌یابد. اگر هیپربیلی‌روبینی توام با آسیب هپاتوسلولی باشد، معمولاً بیلی‌روبین غیر کونژوگه بیشتر از کونژوگه افزایش می‌یابد، زیرا بیلی‌روبین در کبد کونژوگه می‌شود. کاهش غلظت عوامل انعقادی پلازما مربوط به نکروز یا مرگ سلولی است. آسیب‌های شدیدتر که مواد سایتوتوکسیک آن را ایجاد می‌کنند از نظر بالینی با افزایش زمان انعقاد، وجود یرقان، وجود لاکتیک اسیدوزیس و یا هر ترکیبی از این‌ها مشخص می‌شوند.

یرقان موجب تا ده درصد میزان مرگ‌ومیر می‌شود. هیپوآلبومینمی و هیپوترانسفیرینمی در فاز حاد آسیب‌های سایتوتوکسیک به‌ندرت ایجاد می‌شوند اما ممکن است در آسیب کبدی تحت حاد و یا مزمن وجود داشته باشند. واکنش‌های سایتوتوکسیک به‌واسطه سیستم ایمنی ممکن است با راش، اتوزینوفیلی، لنفوسیتوزیس، تب، آرترالژی و حضور آنتی‌بادی‌های خاص کبدی مثل LM, LKM مشخص شوند. به‌طور مشابه، شاخص‌های سرمی ایمنی (آنتی‌بادی‌های ضدزخم، آنتی‌بادی‌های علیه ماهیچه‌های صاف، لوپوس اریتماتوس، آنتی‌بادی آنتی‌میتوکندریایی) و هیپرگلوبینمی اغلب وجود

کبدی - کلیوی (HRS)، اختلال الکترولیتی یا ترکیبی از این‌ها را دارا باشند. آسیب مزمن معمولاً اختلال آنزیمی مشابهی را ایجاد می‌کند اما افزایش آنزیم‌ها در آن خفیف‌تر است.

تشخیص قطعی بیماری‌های کبدی القا شده با داروها واقعاً غیرممکن است تشخیص احتمالی معمولاً با رد کردن سایر دلایل محتمل، وجود رابطه زمانی شروع علائم، برگشت علائم و نشانه‌ها با قطع مصرف عامل سبب‌شونده و شباهت به سایر موارد گزارش شده، ممکن می‌باشد.

سایر دلایل ایجادکننده آسیب هپاتوکلیستاتیک باید بررسی شوند. یک سابقه کامل پزشکی از بیمار گرفته می‌شود که شامل بیماری‌های زمینه‌ای بیمار، عادات اجتماعی، مواجهه با محیط اطراف (محیط کار، خانه، غذاهایی که می‌خورد) باشد. سابقه پزشکی شامل داروهای نسخه‌ای و غیرنسخه‌ای، محصولات گیاهی، مکمل‌های تغذیه‌ای و داروهای قاچاق و ممنوع که بیمار استفاده کرده، باشد. پزشک باید به دنبال یک رابطه زمانی بین شروع علائم، سابقه مواجهه با مواد شیمیایی و تغییر در درمان دارویی بیمار باشد.

بروز Extrahepatic ممکن است با بعضی از مواد که باعث آسیب کبدی می‌شوند، مشاهده گردد. واکنش‌های حساسیتی و آلرژی توأم با تب، راش، آرترالژی و ایوزینوفیلی وجود دارد. بعضی از داروها سندروم‌های بالینی خاصی ایجاد می‌کنند که می‌تواند دلیلی بر رابطه علت و معلولی این سندروم‌ها باشد.

اگرچه بیوپسی کبدی خصوصیات آسیب کبدی خاص در بیماران را معلوم کند. از آنجایی که

بالایی ناحیه شکمی و افزایش سریع وزن، آسیت، ادم اندام‌های انتهایی، نشت صفاقی، تهوع، استفراغ، یرقان و افزایش بالقوه فشارخون پورت که منجر به خونریزی واریس‌ها می‌شود، مشخص می‌گردد.

غلظت سرمی آمینوترانسفراز به‌طور متوسطی افزایش می‌یابد و غلظت‌های سرمی بیلی‌روبین و ALP به میزان متفاوتی زیاد می‌شوند. در ترومبوزیس، شاخص‌های تجزیه فیبرین ظاهر می‌شوند (مثل D-dimer که از محصولات جدا شدن فیبرین است). تغییر DNA می‌تواند منجر به نئوپلاسم خوش‌خیم یا بدخیم شود مثلاً: آدنوما (خوش‌خیم) آنژیوسارکوما (بدخیم) و هپاتوسلولی و یا کلانژیوسارکوما (بدخیم).

درد شکمی توأم با توده قابل لمس، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، خستگی نشانه‌های معمول هستند. بیماری‌های هپاتوکلیستاتیک القا شده با دارو معمولاً با غیرعادی بودن آنزیم‌های کبدی یا با توسعه علائم شبه‌هپاتیت و یرقان شناسایی می‌شوند. چندین مقیاس اندازه‌گیری تأیید شده در دسترس است اما به‌ندرت در کلینیک از آن‌ها استفاده می‌شود. به‌خاطر نمره‌گذاری پیچیده آن‌ها و عدم شناسایی سمیت‌های آنتیپک و غیرمعمول متأسفانه، نارسایی شدید کبدی ممکن است اولین نشانه آسیب حاد کبد باشد و بیماران با علائم خارش، اختلال در انعقاد خون، سوء جذب ویتامین‌های محلول در چربی (ویتامین A, D, E, K) هیپوگلیسمی یا هیپرگلیسمی، آسیت، پروتئینیت باکتریایی خودبه‌خودی (SBP)، سایر فرآیندهای عفونی، آنسفالوپاتی با افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، خونریزی‌های واریس، سندروم

آسیب‌های مختلف دلایل مختلفی می‌توانند داشته باشند ممکن است بیماری‌های هپاتوکلستاتیک ناشی از داروها تشخیص داده نشوند. مگر آن که بیوپسی به صورت مکرر برای اهداف تشخیص پاتولوژیکی انجام گیرد. به طور مشابه، سونوگرافی یا توموگرافی کامپیوتری ممکن است به تشخیص بالینی بیماری هپاتیک کمک کند و در ارزیابی بیماران طی زمان مفید باشد ولی برای هپاتیت ناشی از داروها و یا بیماری‌های کلستاتیک اختصاصی نیست.

■ عوامل خطر

ژنتیکی، جنس، سن و مصرف الکل نقش‌های مهمی را ایفا می‌کند. در موارد معین افزایش یک تک دوز (می‌تواند در مورد مصرف زیاده از حد استامینوفن باشد) و یا دوز تجمعی (که می‌تواند با آمبودارون یا متوتروکسات اتفاق بیافتد) ممکن است باعث آسیب کبدی شود. بیمارانی که عفونت‌های مزمن ویروسی (مثل HIV) دارند، مستعد سمیت کبدی به واسطه سیستم ایمنی با موادی مثل ایزونیاژید هستند. تداخل‌های فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی می‌تواند آسیب هپاتوسلولی را افزایش دهد. مصرف داروهای قاچاق، شامل کوکائین، ۳ و ۴ متیلن‌دی‌اکسی‌مت‌آمفتامین (اکستازی غیرمابیع) و قارچ‌های سمی مستقیماً با نارسایی حاد کبدی مرتبط هستند.

مواد غذایی و مواجهه گاه‌به‌گاه با مواد شیمیایی ساختمانی، کشاورزی، نقاشی، مواد سازنده پلاستیک، لوله‌کشی و باغبانی ممکن است به طور مستقل باعث اختلال در عملکرد کبدی شوند.

شواهد بسیار کمی برای واکنش‌های حساسیتی متقاطع بین مواد، در گروه دارویی وجود دارند. البته، به جز ضدصرع‌ها (فنی‌تویین و کاربامازپین) که تقریباً ۸۰ درصد احتمال نارسایی کبدی وقتی که یکی از این داروها قبلاً موجب هپاتوتوکسیسیته شده باشد، بیهوش‌کننده‌های استنشاقی (ایزوفلوران، هالوتان و ان‌فلوران)، و آنتاگونیست‌های رسپتور H2، استفاده از ترکیبات ضدبارداری خوراکی به عنوان یک عامل خطر برای نارسایی کبدی مطرح است و به نظر می‌رسد که این خطر وابسته به مقدار مصرف باشد. بیمارانی مبتلا به دیابت، چاقی و یا هیپرلیپیدمی خطر بالایی برای عارضه کبد چرب دارند.

به صورت معمول، بیمارانی که بیماری‌های مزمن خفیف تا متوسط کبدی در معرض افزایش خطر بیماری‌های ایدیوسنکراتیک کبدی ناشی از دارو نیستند. به جز بیمارانی که متوتروکسات، توکناپون، پمولین، نیاسین، تروگلیتازون و تروفالوکوساسین مصرف می‌کنند.

بیمارانی که بیماری‌های شدید کبدی و یا سیروز دارند باید از ویژگی فارماکوکینتیک داروها (جذب، متابولیسم و حجم توزیع) آگاه باشند، چون در این دسته از بیماران خطر بالایی برای آسیب کبدی ناشی از داروها وجود دارد. هر چند بسیاری از سیستم‌های آنزیمی به خصوص واکنش‌های فاز دو حفظ می‌شوند. با این وجود، تنظیم مقدار مصرف بسیاری از موادی که توسط کبد دفع می‌شوند، نیاز است.

سوء تغذیه می‌تواند با اختلال عملکرد کبدی همراه باشد. بیمارانی که سیروز دارند مستعد اختلال کلیوی نیز هستند و دقت لازم وقتی که از موادی با

از کل پذیرش بیمارستان‌ها را شامل می‌شود. تنها ۲۵ - ۲۰ درصد از بیمارانی که نارسایی کبدی ایدیوسنکراتیک حاد دارند بدون پیوند کبد سه هفته زنده می‌مانند. دلایل مرگ شامل ادم مغزی، سپسیس، نارسایی چند عضوی، آریتمی قلبی و یا ایست قلبی و نارسایی تنفسی می‌باشد. براساس علائم و نشانه‌ها نارسایی کبدی خفیف تا متوسط می‌تواند بیماری قابل توجهی باشد، هر چند میزان مرگ‌ومیر آن نادر است. بیمارانی که از قبل بیماری کبدی دارند شدت بیماری و مرگ‌ومیر بالاتری دارند. در بیمارانی که با مواد هپاتوتوکسیک به مدت طولانی در تماس بوده‌اند، بهبودی نیاز به زمان طولانی‌تری دارد. AST، بیلی‌روبین، جنس مؤنث و سن در بیمارانی که مبتلا به بیماری‌های کبدی می‌شوند، میزان مرگ‌ومیر را افزایش می‌دهند. در حقیقت تنها بیلی‌روبین می‌تواند مرگ‌ومیر را در بیمارانی که آسیب کلستاتیک دارند پیش‌گویی کند.

■ جلوگیری

تشخیص و قطع سریع مواد سبب‌شونده بهترین راه جلوگیری است. اگر بیماری بگوید که داروی جدیدش به او نمی‌سازد ممکن است نیازمند تشخیص اولیه برای جلوگیری از سمیت باشد. بیمارانی که عامل خطر دارند وقتی که داروهای جایگزین در دسترس است، نباید داروهای هپاتوتوکسیک مصرف کنند. کارخانه‌های دارویی اغلب راهنماهایی برای ارزیابی آنزیم‌های کبدی زمانی که بیماران داروی هپاتوتوکسیک (مثل ایزونیازید، اترتینات، رتینوئید سنتتیک، کتوکونازول، متوتروکسات، پمولین، تاکرین) دریافت می‌کنند،

پتانسیل سمیت کلیوی در این افراد استفاده می‌شود باید به‌عمل آید.

دریافت و فهم عوامل خطر سمیت استامینوفن است دید خوبی برای پیچیدگی بیماری‌های کبدی ناشی از داروها و چگونگی اثر عملکرد عوامل مختلف به‌صورت تکی یا تجمعی بر سمیت، ایجاد می‌کند. CYP2E1 آنزیمی است که مسؤول تولید NAPQI می‌باشد و فعالی‌ش با مصرف مزمن الکل تا دو برابر افزایش می‌یابد. تنباکو به‌عنوان یک عامل خطر مستقل میزان مرگ‌ومیر به‌دنبال مصرف استامینوفن در نظر گرفته می‌شود. احتمالاً به‌خاطر این که دود تنباکو القاکننده CYP1A2 می‌باشد.

ایزونیازید هم‌چنین باعث القا CYP2E1 می‌شود و سایر ضدصرع‌ها (فنی‌توئین، کاربامازپین، باربیتورات‌ها) نیز CYP3A4 را القا می‌کنند که باعث افزایش NAPQI می‌شود. بچه‌ها ظرفیت بالایی برای سولفوناسیون دارند که موجب کاهش اثر استامینوفن روی سیستم سیتوکروم می‌گردد. افرادی که زیدوودین و یا تری‌متوپریم - سولفومتوکسازول مصرف می‌کنند به‌علت این که این مواد با استامینوفن برای گلوکوروئید شدن رقابت می‌کنند خطر بالایی برای افزایش سمیت دارند. سوء تغذیه باعث کاهش گلوکوروئید شدن می‌شود و با القا CYP2E1 و تخلیه گلوکوتایون باعث افزایش امکان سمیت می‌گردد. پلی‌مورفیسم ژنی برای مسیر کونژوگه و سیستم CYP وجود دارد که روی متابولیسم استامینوفن اثر کرده و خطر سمیت را زیاد می‌کند.

■ مرگ و میر

بیماری‌های کبدی ناشی از داروها ۳ - ۲ درصد

ارایه داده‌اند. ارزیابی ماهانه بیوشیمی کبدی برای داروهایی که اختلال کبدی ایجاد شده توسط آن‌ها ۱-۲ درصد است، مقرون به صرفه می‌باشد ولی برای داروهایی که احتمال ایجاد این نوع بیماری‌ها توسط آن‌ها کم است، مؤثر نمی‌باشد.

■ مدیریت

اغلب موارد نقص هیپاتوکلستاتیک القا شده با دارو برگشت‌پذیر هستند. به‌طور معمول، قطع ماده هیپاتوتوکسین اگر که علائم خفیف تا متوسط باشند، باعث برگشت سریع علائم و نشانه‌های بیماری می‌شود. در آسیب هیپاتوسلولی کاهش ۵۰ درصدی در آنزیم‌های کبدی طی یک هفته رخ می‌دهد اما این درجه از بهبودی شش ماه و یا بیشتر در آسیب کلستاتیک به‌طول می‌انجامد. برگشت به حالت طبیعی به‌دنبال قطع داروهایی که نیمه عمر طولانی دارند ناکامل و یا طولانی است.

احتیاط لازم در مواردی که تشخیص هیپاتوکلستاتیک القا شده با دارو جای سؤال دارد، شرایطی که باید درمان شود جدی است، هیچ گزینه درمانی دیگری وجود ندارد و تنها بعد از رفع تمام علائم و نشانه‌ها، باید به‌عمل آید. مقدار مصرف درمان مجدد باید حداقل به نصف کاهش یابد و تا رسیدن به مقدار مصرف مناسب طی چند ماه تیتراژ شود. آنزیم‌های کبدی باید روزانه و هفتگی طی شروع مجدد درمان ارزیابی شوند. ماده مورد نظر باید در صورت هیپاتوکلستاتیک حاد و یا آسیب به‌واسطه سیستم ایمنی قطع شود. به‌منظور جلوگیری از آسیب بیشتر، داروهایی که سمیت وابسته به مقدار مصرف دارند باید حذف شده و

در صورت امکان از اسپیراسیون، زغال فعال و یا دیالیز استفاده شود. تعیین غلظت سرمی داروی سبب شونده در صورت وجود داشتن کمک زیادی به موفقیت فرآیند حذف دارو می‌کند. این غلظت‌ها حداقل روزانه باید به‌دست آیند ولی ارزیابی مداوم ممکن است در هیپاتوتوکسیسیته شدید لازم باشد. در اغلب موارد درمان اختلال کبدی القا شده با دارو محدود به درمان حمایتی است و دارو درمانی تنها محدود به موارد محدودی می‌شود. موالونیک اسید از آسیب کلستاتیک ناشی از مهارکننده هیدروکسی متیل گلوکوزیل کوآنزیم A ردوکتاز در حیوانات جلوگیری می‌کند اما برای استفاده انسانی در دسترس نیست. فولیک اسید از هیپاتوتوکسیسیته القا شده توسط متوتروکسات جلوگیری می‌کند. البته، وقتی که طی ۲۴ ساعت توام با مصرف متوتروکسات تجویز شود و مقدار مصرف آن ۰/۵ - ۲/۵ میلی‌گرم به ازای هر میلی‌گرم متوتروکسات تجویز شده می‌باشد.

تنها درمان تأیید شده مؤثر برای هپاتیت ناشی از داروها N استیل سیتین برای بیمارانی است که سمیت ناشی از استامینوفن دارند. اگرچه این دارو معمولاً طی ۲۴ ساعت اول خوردن استامینوفن تجویز می‌شود، یک مطالعه تصادفی با استفاده از دارونما نشان می‌دهد که انفوزیون ۲۵ / ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در ساعت از NAC میزان مرگ‌ومیر، شیوع ادم مغزی و مصرف تنگ‌کننده‌های عروقی در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی ناشی از استامینوفن که بیش از ۲۴ ساعت از مصرف استامینوفن آن‌ها گذشته است، کاهش می‌دهد. در همه بیمارانی

چندین مطالعه اثرات بالینی آن‌ها را در سایر موارد سبب‌شونده هپاتیت بررسی کرده‌اند. متأسفانه هیچ کارآزمایی بالینی مشخصاً هپاتیت ناشی از داروها را مطالعه نکرده است. نتیجه مطالعه چند مرکزی که ۶۲ بیمار با نارسایی کبدی حاد در آن حضور داشتند، نشان داد که ۹ تا ۱۰ بیمار با نارسایی کبدی ناشی از دارو (۶ نفر در نتیجه هالوتان دو مورد متیل دوپا، یک مورد ایزونیاژید و یک مورد پروپیل تیواوراسیل) علی‌رغم درمان با ۸۰۰ - ۴۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون فوت کردند. تا مطالعات بیشتری صورت نگیرد، هیدروکورتیزون برای هپاتیت ناشی از داروها به‌طور دقیق توصیه نمی‌شود. هر چند ممکن است در موارد معینی مثل بیماری‌ها با زخم‌های ناشی از واکنش‌های افزایش حساسیت و یا ماکرووسکولار استاتوزیس که به‌وسیله موادی غیر از الکل مثل متوتروکسات، لیپیدهای تزریقی و وارفارین ایجاد شده، به کار روند.

کورتیکواستروئیدها در بیماری‌ها با هپاتیت مزمن که حداقل و بهبود بالینی یا بیوشیمیایی را نشان می‌دهند به کار می‌روند. تقریباً یک سوم از بیماری‌ها که نارسایی حاد کبدی دارند، صرف نظر از دلیل آن به نارسایی آدرنال هم دچار می‌شوند. این بیماری با آزمون تحریک هورمون آدرنوکورتیکوئید تشخیص داده می‌شود که اگر سطح سرمی کورتیزول تا مساوی یا بیشتر از ۹ میلی‌گرمی در هر دسی‌لیتر ۶۰ دقیقه بعد از تجویز ۰/۲۵ میلی‌گرم کورتیکوتروپین افزایش یابد، جواب آزمون مثبت است در این بیماران کورتیکواستروئید به‌عنوان مکمل و کوتاه‌مدت باید به کار رود (تجویز روزانه ۳۰۰ - ۲۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون یا معادلش).

که غلظت استامینوفن در سرم‌شان قابل شناسایی نیست تجویز NAC نسبت به سایر گلوکوتائین‌های اگزوزن اثر درمانی دارد.

روغن فنی‌رویال و تتراکلریدکربن باعث تخلیه ذخایر گلوکوتائین شده و مشخص شده که تجویز NAC بلافاصله بعد از مواجهه با این‌گونه مواد مفید است. هم‌چنین گزارش شده است که NAC در درمان نارسایی حاد کبدی که به‌وسیله والپروئیک اسید و سولفاسالازین ایجاد شده، می‌تواند مفید باشد.

در تئوری NAC برای سایر موارد هپاتوتوکسیسیته مستقیم ناشی از داروها به‌خاطر این که می‌تواند ذخایر گلوکوتائین را تأمین می‌کند و به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل نموده، التهاب را به‌وسیله کاهش لکوسیت‌ها و سرکوب بیان فاکتور kB هسته‌ای کاهش می‌دهد و با افزایش سنتز NO موجب افزایش حمل اکسیژن می‌شود، مفید است. برخی مطالعات مزیت درمان در مواردی از آسیب کبدی که استامینوفن در آن دخیل نمی‌باشد را نشان داده‌اند. هر چند تا تحقیقات بیشتر کامل شود، تجویز NAC وریدی برای شرایط گفته شده در بالا می‌تواند به کار رود.

کورتیکواستروئیدها التهاب ناشی از پاسخ به محرک‌های سمی را کاهش می‌دهند. ۸۰ - ۱۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز واکنش‌های التهابی مرتبط با واکنش‌های افزایش حساسیت به‌واسطه سیستم ایمنی را کاهش می‌دهد. آزاتیوپرین به میزان ۱۵۰ - ۵۰ میلی‌گرم روزانه می‌تواند جایگزین و یا اضافه شود. به‌خاطر این که کورتیکواستروئیدها در هپاتیت ناشی از الکل می‌توانند مفید باشند،

هیپاتوتوکسیک شناخته شده‌ای را مصرف می‌کنند به‌کار می‌رود، این ماده خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و آنتی‌فیبروتیکی دارد که هیپاتوسیت‌ها را از پراکسیداسیون لیپیدها محافظت می‌کند.

هر چند مطالعه جامع ۱۴ مطالعه از سیلی‌مارین استفاده شده در بیماران با بیماری‌های مزمن کبدی (دو مطالعه از بیماری‌های کبدی القا شده با دارو بودند) مشخص نمود که ALT تنها ۹ واحد در لیتر ($P = 0.05$) کاهش می‌یابد.

AST، آلومین و زمان انعقاد تغییر نمی‌یابند. بنابراین، سیلی‌مارین در درمان هیپاتوتوکسیسیته تا زمانی که اطلاعات اضافه استفاده از آن‌ها را توصیه کنند، نباید به‌کار رود. تنها گزارش موردها و داده‌های *In-vitro* استفاده از سایر داروها را در نارسایی کبدی القا شده با داروها تأیید می‌کنند.

در کلستاتیس القا شده با دارو درمان روزانه و طولانی‌مدت با اورسوییل به میزان ۶۰۰ - ۳۰۰ میلی‌گرم موجب حل شدن سنگ‌های کلسترولی شده و از مرگ سلولی جلوگیری می‌نماید.

درمان با ضد انعقادها، درمان ترومبولیتیک و یا هر دو باید بعد از استنت گذاری و یا آنژیوپلاستی برای بیماری‌های *Veno - thrombotic*، *Veno - occlusive* ناشی از داروها به‌کار رود. ارزیابی زمان خونریزی در بیماران با نارسایی حاد کبدی مشکل است. اگر کوآگولوپاتی وجود داشته باشد برای هدایت درمان از غلظت سرمی دارو استفاده می‌شود. بیماران که اختلال‌های *Veno - Thrombotic* و یا *Veno - occlusive* دارند حداقل میزان سدیم (کمتر از دو گرم در روز) را باید مصرف کنند و ممکن است نیاز به مدرها برای خارج کردن مایع تجمع

سایر داروها در درمان هیپاتیت ناشی از الکل و یا سایر دلایل هیپاتیت مثل به‌طور موفقیت‌آمیز و مفید استفاده شده‌اند شامل: کلشی‌سین، پروپیل تیواوراسیل، جمفیروزیل، بتایین گلوکورونات، اورسودیول، پنتوکسی‌فیلین، آلفا توکوفرول، نیتریک اکساید، میتونین، ویتامین E، ال کارنین، سیلی‌مارین هستند.

تنها ان - کارنیتین و سیلی‌مارین برای درمان اختلال کبدی ناشی از داروها مطالعه شده‌اند. ال کارنیتین تجزیه اوره را القا می‌کند. هم‌چنین با مهار TNF و تسهیل نقل و انتقال اسید چرب باعث کاهش التهاب می‌گردد. نتیجه یک مطالعه معکوس از ۹۲ بیماری با نارسایی ثانویه کبدی حاد ناشی از والپروویک اسید نشان داده که ال - کارنیتین در مقادیر غیرمشخص ۱۰ تا ۴۸ درصد در بیماران که درمان استاندارد را دریافت می‌کنند شانس بقا را افزایش می‌دهد. البته، باید مورد توجه قرار بگیرد هر چند که داده‌های مشخصی بیماران را تشریح می‌کنند شدت آسیب کبدی و پاتولوژی مورفولوژیکی بیان نمی‌شود.

علاوه بر این، اثر مفید افزایش شانس بقا تنها وقتی ال - کارنیتین به‌صورت وریدی تجویز شود (۶۷ درصد در برابر ۲۹ درصد از طریق تجویز خوراکی) مشاهده می‌شود. مقدار مصرف معمول وریدی ال - کارنیتین ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم روزانه است که در دو مقدار منقسم هر ۶ تا ۸ ساعت تجویز می‌شود و درمان هر چه سریع‌تر بعد از مواجه باید آغاز گردد. سیلی‌مارین، یک مکمل گیاهی است که معمولاً به‌وسیله بیماران به‌منظور محافظت از کبد وقتی که ماده

یافته همانند درمان آسیب داشته باشند. سرانجام، بیمارانی که نارسایی حاد کبدی دارند و به اندازه‌های ذکر شده در بالا پاسخ نمی‌دهند نیازمند پیوند کبد برای زنده ماندن هستند. متأسفانه تنها ۵۰ درصد از بیمارانی که نارسایی کبدی در نتیجه دارو دارند، پیوند کبد دریافت می‌کنند. چون مدت زمان کمی که در اختیار دارند و اعضای در دسترس محدود می‌باشد.

استفاده از وسایل کمک‌کننده به کبد و یا دوباره‌سازی کبد با موادی مثل مالوتیلات معمول نیست و اغلب داده‌ها استفاده از این‌ها را در تحقیقات گزارش می‌کنند وسیله کمک‌کننده کبدی خارج بدنی ممکن است مصنوعی و یا مبتنی بر ساختمان سلولی باشد. وسایل مصنوعی هم به صورت دیالیز سنتی و هم همودیالیز همراه با ۵ تا ۱۰ درصد محلول آلبومین دی‌آلیسات از طریق غشاء نفوذناپذیر به آلبومین و یا تکنیک جداسازی جزء به جزء پلاسما که از یک غشا با نقطه قطع 250 - kda استفاده می‌شود، انجام می‌گیرد. بنابراین، ساختمان غشا به آلبومین و توکسین آلبومین کونژوگه نفوذپذیر می‌شود. وسایل مبتنی بر پایه سلولی از طرق مختلف به هپاتوسیت‌ها کمک می‌کنند و علاوه بر مزیت‌های تئوری نه‌تنها در خالص‌سازی خون طی دیالیز بلکه در عملکردهای اختصاصی هپاتوسیت‌ها مثل سنتز پروتئین، ساختن اوره، گلوکونیوژنز، سمیت‌زدایی از طریق سیستم سیتوکروم نیز هم‌یاری می‌کنند. یک بررسی جامع نشان داده که وسایل کمک‌کننده به کبد شیوع آنسفالوپاتی را تا ۳۳ درصد کاهش دهند اما اثری روی میزان مرگ‌ومیر ندارند، هر چند ممکن است احتمال زنده ماندن مریض را تا زمانی که پیوند

انجام شود، افزایش دهند.

Transjugular intrahepatic portosys-temic shunt زمان مورد نیاز تا پیوند کبد را فراهم می‌کند اما ممکن است با وخیم تر شدن آنسفالوپاتی همراه باشد.

اختلال عملکرد کبد ممکن است با خارش، کوآگولوپاتی، سوء جذب ویتامین‌های محلول در چربی (ویتامین A, D, E, K)، هیپوگلیسمی و یا هیپرگلیسمی، آسیت، SBP یا سایر عفونت‌ها، آنسفالوپاتی توام با افزایش CP، واریس خونریزی‌دهنده، HRS، اختلال الکترولیتی، اسیدوز متابولیک، افزایش تنفس و کلاپس قلبی - عروقی همراه باشد. اختلال صفرا ممکن است باعث استئوپوندد و افزایش کلسترول خون شود.

خارش در بیماران همراه با اختلال کبدی معمولاً در نتیجه تجمع اسیدهای صفراوی است، گرچه غلظت اسیدهای صفراوی در پوست با درجه خارش تطابق ندارد. درمان این شرایط دشوار است زیرا آنتاگونیست‌های قدیمی گیرنده H1 مثل پرومتازین گرچه ممکن است خواب‌آور خوبی باشند ولی روی خارش خیلی مؤثر نیستند. درمان خط اول تجویز یک حل‌کننده اسید صفراوی مثل کلسیترامین یا کلستیپول است. مقدار مصرف در ابتدا پایین است (۴ گرم کلسیترامین یا ۵ گرم کلستیپول روزانه یا دو بار در روز) و طی چند هفته تدریجاً افزایش می‌یابد تا علائم تخفیف یابد و یا اسهال ایجاد گردد. هر دو این مواد ممکن است در اثر اتصال با سایر داروها موجب کاهش جذب سایر داروها گردند.

در نتیجه مقدار مصرف دارو باید تنظیم شود و سایر داروها یک ساعت قبل و یا شش ساعت بعد از این

دارو ها داده شوند. در مواردی که تجزیه کننده‌های اسیدهای صفراوی مفید نیستند و یا بیمار به آن‌ها تحمل پیدا می‌کند درمان با ریفامپین با مقدار مصرف ۶۰۰ میلی‌گرم در روز با احتیاط شروع می‌شود. از بین رفتن علائم معمولاً طی یک تا سه هفته بعد از شروع ریفامپین دیده می‌شود که در نتیجه القای آنزیمی و افزایش کلیرانس اسیدهای صفراوی است. غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین طی دو هفته از شروع درمان با ریفامپین باید اندازه‌گیری شود تا از بدتر شدن بیماری کبد مریض اطمینان حاصل شود. فنوباربیتال خارش را تخفیف می‌دهد و اثر سداتیو دارد. ۲۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم کلروپرومازین هر شش ساعت نتایج گوناگونی داشته است. مثل ریفامپین، تعیین غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین دو هفته بعد از شروع کلروپرومازین باید انجام گیرد. تزریق روزانه زیر جلدی ۲۰ میلی‌گرم نالوکسان می‌تواند مفید باشد. تک دوز وریدی ۸ میلی‌گرم اندانسترون خارش را تا ۲۴ ساعت بعد از تزریق تخفیف می‌دهد که در نتیجه انسداد گیرنده سروتونینی (۵-هیدروکسی تریپتامین نوع سوم) در پایانه‌های اعصاب حسی است.

اختلال کبدی، کوآگولاسیون و تجزیه فیبرین را طی چندین مکانیسم که شامل کاهش غلظت فاکتورهای انعقادی V, VII, IX, X, XI, پروترومبین، ضدانعقادهای داخلی (پروتیین Z, C, S, فاکتور هپارین II مهار پروتئاز وابسته به Z آنتی‌ترومبین)، تولید فاکتورهای ناقص وابسته به ویتامین K (VII, IX, X پروتروبین) و افزایش غلظت فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی، مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن و فاکتور فون ویل برند

می‌باشد، تغییر می‌دهد.

اختلال کلیوی مکرر همراه اختلال کبدی و افزایش خطر خونریزی، به‌خاطر اختلال پلاکتی اکتسابی و واکنش‌های غیرعادی پلاکت با دیواره رگ‌ها، نیز رخ می‌دهد.

آسیب کبدی از استفاده بهینه ویتامین K جلوگیری می‌کند، بنابراین، ده میلی‌گرمی ویتامین K تا حدی کوآگولوپاتی را در بیمارانی که اختلال کبدی خفیف تا متوسط دارند، می‌گرداند. هر چند درمان کوآگولوپاتی ثانویه در نتیجه اختلال کبدی القا شده با دارو، تجویز مکرر عوامل انعقادی اگزوزن مثل Fresh - Frozen plasma یا Cryoprecipitate را می‌طلبد.

پلاکت‌های اگزوزن تنها وقتی که ترومبوسیتوپنی وجود داشته باشد، تجویز می‌شوند. دسموپرسین استات وریدی به‌میزان ۰/۴ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم آزادسازی فاکتور VIII از پلاکت‌ها القا می‌کند و کوآگولوپاتی را با خوبی بر می‌گرداند. فاکتور نوترکیب VIIa به‌صورت وریدی با دوز ۴۰ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم سریعاً کوآگولوپاتی را بر می‌گرداند و ممکن است ایپی‌زودهای هموراژیک را تخفیف دهد اما این اثرات کمتر از شش ساعت باقی می‌ماند و از آنجایی که این ماده خیلی گران است اغلب برای هموراژیک راجعه به‌کار می‌رود. مقادیر بالاتر آن با ترومبوزیس همراه است. به‌طور معمول INR باید کمتر از ۱/۵ حفظ شود و شمار پلاکتی ۵۰،۰۰۰ یا بیشتر در هر میلی‌متر مربع باشد. هر چند برگشت کوآگولوپاتی با تزریق تدریجی مایع می‌تواند آسیت و پر فشارخونی را القا کنند و استفاده از کوآگولوپاتی به‌عنوان یک شاخص

در روز)، محدودیت سدیم (۲ - ۱ گرم در روز) و تجویز مدرها ترجیحاً فورزماید و اسپرینولاکتون به ترتیب با دوز ۴۰ میلی‌گرم و ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه درمان می‌شود.

این مقادیر ممکن است به ترتیب تا ۱۶۰ میلی‌گرم و ۴۰۰ میلی‌گرم افزایش یابد. هدف از درمان با مدرها خارج کردن مایع با سرعت ۰/۵ کیلوگرم در روز در بیماران بدون ادم محیطی و دو کیلوگرم در روز در بیماران با ادم محیطی است. اگر بیماری درد شدید شکمی و یا مشکل تنفسی داشته باشد حجم بالای کشیدن مایع از شکم (بالاتر از ۵ لیتر) اجرا می‌گردد. آلبومین (۸ گرم برای خارج کردن یک لیتر از مایع آسیت) فوراً و یا طی کشیدن مایع از شکم تجویز می‌شود و می‌تواند از اختلال کلیوی و گردش خون جلوگیری کند.

کشیدن حجم کمی از مایع شکم (لیتر > ۲) در ارزیابی بیماران که آسیت در آن‌ها همراه SBP است و مایع آسیت آن‌ها بیش از ۲۵۰ سلول گلبول سفید در هر میلی‌متر مربع دارد، برای تشخیص به‌کار می‌رود. SBP در نتیجه ورود باکتری‌ها از روده‌ها به فضای شکمی توسط سیستم لنفاوی مزانتریک ایجاد می‌گردد. این مشکلات بیماری‌های کبدی به‌طور ثانویه باعث نقص در حرکات لوله گوارش، موکوس روده، افزایش رشد باکتری‌های لوله گوارش، کاهش غلظت پروتئین و مکمل‌ها در مایع آلیست، نقص در فعالیت رتیکولوم آندوپلاسمیک شامل سلول‌های کاپفر، افزایش عملکرد نوتروفیل‌ها می‌گردد.

درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها به مدت ۵ تا ۷ روز برای درمان بیماران با SBP انجام می‌شود. درمان باید

تشخیصی را از بین ببرد. گرچه تولید ترومبوپوئیتین آندوژن مکرراً در بیمارانی که اختلال کبدی شدید دارد، کاهش می‌یابد. دلایل بیشتری برای استفاده از ترومبوپوئیتین اگزوژن در این بیماران نیاز است. ویتامین‌های محلول در چربی (K, E, D, A) تجویز می‌شود. ویتامین A با احتیاط تجویز می‌شود چون می‌تواند نارسایی کبدی در دوزهای بالا را القا کند و یا آسیب کبدی را در مقادیر درمانی به‌واسطه تولید التهاب کبدی و تخلیه ذخیره آنتی‌اکسیدان‌های کبدی بدتر کند.

هیپوگلیسمی نشانه بارز اختلال کبدی است زیرا تولید گلوکاژن آسب دیده و ذخیره گلیکوژن کبد حداقل است. بیماران اختلال کبدی حاد اغلب افزایش مایع در بدن دارند. بنابراین، تجویز وریدی غلظت بالای دکستروز (۵۰ درصد) ممکن است برای اصلاح هیپوگلیسمی بدون افزودن حجم به‌کار رود. که در نتیجه مقاومت محیطی به انسولین و ناتوانی کبد برای تبدیل گلوکز به گلیکوژن بیماران دچار هیپرگلیسمی می‌شوند.

انسولین‌های کوتاه اثر برای کنترل هیپرگلیسمی استفاده می‌شوند. افزایش فشارخون وریدها و گشاد شدن آرتریول‌ها آسیت ایجاد می‌کند که از طریق فعال شدن سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون - وازوپرسین حجم خون داخل رگ‌ها را افزایش می‌دهد. به‌خاطر این که سلول‌های اندوتلیال که سینوزوئیدها را پوشانده‌اند، تسویه شده‌اند، وقتی که فشار hepatosplanchnic افزایش می‌یابد باعث عبور مایع از فضال سینوزوئیدال به فضای بین بافتی می‌شود و مایع صفاقی تجمع می‌یابد. بنابراین، آسیت با محدودیت مایع (۲ - ۱ لیتر

طوری انتخاب شود که اغلب میکروارگانیزم‌ها را پوشش دهد و به داخل مایع آسیت نفوذ کند. پوشش روی *E - Coli*، استرپتوکوک پنومونیا، گونه‌هایی از کلبسیلا و سایر ارگانیزم‌های گرم منفی روده‌ای باید تأمین شود. نسل سوم سفالسپورین‌ها (سفتوآکسیم، سفتریاکسون)، پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف (آمپی‌سیلین / سولباکتام) و فلونئورکینولون‌ها در از بین بردن این میکروارگانیزم‌ها به میزان ۹۰ درصد یا بیشتر مفید هستند. آلبومین با مقدار ۱/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم در زمان تشخیص و یک گرم به ازای هر کیلوگرم سه روز بعد از تشخیص، شیوع نقص کلیوی و مرگ‌ومیر بیمارستانی در بیمارانی با SBP کاهش می‌دهد. در بیماران مبتلا به آسیت، آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک برای پیشگیری از SBP وقتی که نارسایی حاد کبدی وجود دارد، باید با احتیاط مصرف شود.

انسفالوپاتی که یک اختلال متابولیکی مغزی، عملکرد عصبی - عروقی و آگاهانه مرتبط با بیماری‌های کبدی است به وسیله تجمع موادی مانند آمونیاک که تحت شرایط طبیعی به طور مؤثر متابولیزه می‌شود ولی در اختلال کبدی تجمع می‌یابند، ایجاد می‌گردد.

اندازه‌گیری غلظت سرمی آمونیاک به تنهایی شدت و درجه انسفالوپاتی را منعکس نمی‌کند اما اندازه‌گیری سریالی، پیشرفت یا برگشت انسفالوپاتی را مشخص می‌کند. درمان اولیه انسفالوپاتی شامل برگرداندن عوامل رسوب‌دهنده، خونریزی‌دهنده، زیادی پروتئین رژیم غذایی، آزوتیما (القا شده با مدرها یا نارسایی کلیه)، عفونت، یبوست، اختلال الکترولیتی / متابولیکی و قطع تسکین‌دهنده‌های

سیستم عصبی مرکزی است. دارو درمانی انسفالوپاتی با لاکتولوز خوراکی یا رکتال (۲۰ میلی‌لیتر هر یک ساعت) تا تولید شدن مدفوع و به دنبال آن ۴ - ۳ بار روزانه در صورت نیاز به تولید (۲-۳ بار مدفوع) و یا ریفاکسیم خوراکی (۴۰۰ - ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز) یا مترونیدازول (۵۰۰ میلی‌گرم ۴ - ۲ بار در روز) است، یک بررسی جامع نشان داده که لاکتولوز انسفالوپاتی را بهبود می‌بخشد. نتوماپسین (۲ - ۱ گرم ۴ بار در روز) نیز می‌تواند استفاده گردد اما احتیاط لازم باید به عمل آید چون ممکن است منجر به نفروتوکسیسیته شود. پروتئین روزانه به اندازه ۱gr/kg در بیماری که انسفالوپاتی دارد محدود می‌شود و مواد غذایی شامل آمینواسیدهای شاخه‌دار می‌توانند درجه انسفالوپاتی را بیشتر کاهش دهند اگرچه سایر نتایج مثل برگشت به وضعیت مغزی پایه، طولانی شدن زمان اقامت در بیمارستان و شانس زنده ماندن تحت تاثیر قرار نمی‌گیرند، فلومازینیل وریدی (۰/۲ تا ۰/۵ میلی‌گرم) به طور زودگذری وسعت انسفالوپاتی را کاهش می‌دهد.

موقعیت مغزی تغییر یافته با استفاده از توموگرافی کامپیوتری باید تشخیص داده شود تا احتمال خونریزی داخل جمجمه‌ای منتفی گردد. وارد کردن یک ارزیابی ICP قابل تأمل است اما ممکن است خطر ناخواسته‌ای را برای بیمارانی که کوآگولوپاتی دارند، به وجود آورد. استفاده از ارزیابی ICP در رابطه با خونریزی باعث افزایش میزان موفقیت پیوند می‌شود. درمان ICP افزایش یافته شامل به حداقل رساندن آژیتاسیون توسط یک بنزودیازپین کوتاه اثر، ایجاد اثر ضددردی توسط یک اوپیوئید

ده میلی متر جیوه باشد، در نتیجه گسترش جریان گردش دوطرفه Portosystemic پیشرفت می کنند. خونریزی واریس با فرآیندهای آندوسکوپیک درمان می شود (باند پیچی کردن ارجحیت دارد). به دنبال آن اکتروتاید (۵۰ واحد بولوس به دنبال تزریق وریدی ۵۰ - ۲۵ واحد در ساعت به مدت ۵ - ۳ روز) تجویز می شود. اکتروتاید میزان خونریزی مجدد و نیاز به ترانسفیوژن را کاهش می دهد. نارسایی حاد کلیه نیاز به دیالیز کلیوی دارد اما HRS ممکن است با تجویز آزوپرسین (۴/۰ از واحد در هر دقیقه) تسکین یابد و یا ترکیبی از اکتروتاید و میدودرین (۱۰-۲/۵ میلی گرم سه بار در روز) تجویز می شود.

اختلال الکترولیت معمول با اختلال کبدی توأم است که شامل هیپوفسفاتی، هیپوکالمی، هیپومنیزیومی است و جایگزینی الکترولیتی ممکن است نیاز باشد.

هیپوناترمی هیپرومولمیک شایع است و معمولاً حتی وقتی غلظت سدیم به طور مشخصی کم باشد بی علامت است هر چند که می تواند مشخص کننده شروع HRS باشد. درمان با مدرها توأم با محدودیت مصرف مایعات، معمولاً غلظت های سرمی سدیم را بهبود می بخشد. سدیم کلراید وریدی تنها زمانی تجویز می شود که بیماران علامت دار باشند (مثل وقتی که صرع وجود دارد)، افزایش در غلظت سرمی سدیم گذرا است و مایع زیادی به صورت آسیت نمایان می شود. در آینده درمان هیپوناترمی می تواند تجویز آنتاگونیست گیرنده آزوپرسین II (آنتی دیورتیک هورمون) باشد که افزایش حجم را جبران می کند اما این درمان برای هیپوناترمی

کوتاه اثر، کنترل هیپوترمی، به حداقل رساندن اسیدوزیس و هیپوکسی است. ادم مغزی و افزایش ICP با مانیتول وریدی به میزان ۵۰ - ۲۵ گرم به منظور ثابت کردن ICP زیر ۲۰ میلی متر جیوه و اسمولاریتی سرم بین ۳۲۰ - ۳۱۰ میلی اسمول در هر کیلوگرم به کار می رود. اگر نارسایی کلیه وجود داشته باشد، مانیتول می تواند در آستروسیت ها تجمع یابد و باعث برگشت ادم مغزی گردد. سالین هیپرتونیک (۳ درصد) با غلظت سرمی سدیم معادل ۱۵۵ - ۱۴۵ میلی اکی والان در لیتر به عنوان جایگزین مانیتول استفاده می شود اما ممکن است باعث برهم زدن سدیم سرم شود. افزایش تنفس به منظور ثابت نگه داشتن فشار نسبی CO₂ آرتیولی نزدیک ۳۵ میلی متر جیوه باعث کاهش ICP بدون تسویه تدریجی جریان خون مغزی می شود اما اثرش به چند ساعت محدود می گردد. تیوپنتال وریدی یا پنتوباریتال به میزان ۲۵۰ میلی گرم در صورت این که درمان با مانیتول جواب ندهد و یا منع مصرف داشته باشد به کار می رود. هیپوترمی خفیف (۳۵ - ۳۲ درجه سانتی گراد) در درمان ICP افزایش یافته استفاده می شود. این درمان عملکرد کبدی را از طریق کاهش پرفراسیون دوباره و پاسخ التهابی ثابت نگه می دارد. هر چند توأم با اختلال انعقادی، برهم خوردن الکترولیت ها، تغییر همودینامیک، تغییر در کنترل گلوکز، هیپرتانسیون داخل جمجمه ای برگشتی طی دوباره گرم شدن ایجاد می گردد. خونریزی واریس و HRS به ندرت با واکنش های ایدوسنکراتیک دارویی مرتبط هستند. واریس ها به وسیله افزایش فشارخون ورودی ایجاد شده و وقتی گرادیان فشار ورودی بیش از

ببینند و هیچ‌گونه داروی بدون نسخه و یا داروهای گیاهی را بدون مشورت اولیه با پزشک یا داروسازشان مصرف نکنند. بیماران باید پزشک و یا داروسازشان را از همه موادی (حتی درمان‌های گیاهی) که مصرف کرده‌اند، آگاه کنند و نسبت به برخی خطرات شامل مصرف اتانول، داروهای قاچاق، و عوامل محیطی مطلع باشند. سرانجام ارزیابی مناسب برای جلوگیری از آسیب هپاتوکولستاتیک و یا پیشگیری از خسارت بیشتر در بیمارانی که آسیب خفیف دارند می‌باید لحاظ گردد.

توأم با بیماری‌های حاد کبدی ارزیابی شده است. بیماران‌ی هپاتوکولستاتیک را مصرف می‌کنند باید آموزش داده شوند تا در صورت وجود تهوع، استفراغ، کاهش وزن بدون دلیل و یا دردهای شکمی که حداقل چند روزی طول کشیده است و به سایر دلایل مربوط نیست، با پزشک معالج و یا داروساز مشورت کنند. بیماران با تغییر وضعیت مغزی، افزایش ضخامت ناحیه شکم، ادم محیطی، اپی‌زودهای خونریزی، خارش طولانی‌مدت، یرقان و یا کاهش تولید ادراری باید سریعاً مراقبت‌های پزشکی دریافت کنند. بیماران باید آموزش لازم را

منابع

1. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349:474.
2. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1135.
3. Sgro C, Clinard F, Ouazir K. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36:451.
4. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007; 11:477.
5. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22:145.
6. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135:1924.
7. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29:337.
8. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:64.
9. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1187.
10. Meier Y, Cavallaro M, Roos M. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:135.
11. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:287.
12. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2007; 102:558.
13. Akhtar AJ, Shaheen M. Jaundice in African-American and Hispanic patients with AIDS. *J Natl Med Assoc* 2007; 99:1381.
14. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:15.