

الاعتلال الكبدي المحفز بالعقاقير

Drugs Induced Liver Injury

إن تشخيص الاعتلال الكبدي المحفز بالعقاقير (DILI) يعد تشخيصاً متنوعاً ومعقداً بعد الاستثناء، حيث إنه قد يتواجد في أشكال مختلفة. ونظراً للدور الرئيسي للكبد في استقلابية العقار، فإن معظم العقاقير الموصوفة يمكن أن تسبب في اعتلال الكبد. قد يحدث تلف كبدي من خلال العقاقير بطريقة متوقعة وحقيقية متعلقة بالجرعة أو بأسلوب غير متوقع ذاتي التحسس غير متعلق بالجرعة.

الوبائيات

(Epidemiology)

تعتبر إصابة الكبد (Liver injury) المحدثه بالعقار نادرة نسبياً ولكنها حالة متغيرة المنشأ. إن ما يتراوح من ٢ - ٣٪ من الحالات التي يتم إدخالها للمستشفى تكون نتيجة للتسمم بالعقارات.

هناك شدة متنوعة تتراوح من تجليات غير معروفة للمرض تزول تلقائياً وارتفاع

عابر لإنزيمات الكبد إلى فشل كبدي حاد. يحدث الارتفاع العابر لناقلات أمين الكبد بشكل متكرر، ولكن يتراوح حدوث الفشل الكبدي (Liver failure) الحاد من ١٠٠ : ١٠٠٠٠ مستخدم من مستخدمي العقاقير الضارة، مثل الإيزونيازيد والفيتونين وحمض الفالبرويك والكلوربرومازين ؛ و١٠ : ١٠٠٠٠٠ مستخدم من مستخدمي الأموكسيسيلين - حمض الكلافلونيك والكيكوناكول والسلفاسلازين والسيميبيدين و١ : ١٠٠٠٠٠٠ من مستخدمي الأدوية اللاستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDS) و٦ الميركبتورين والكربامازيبين والإتراكونازول.

الفسيولوجيا المرضية

(Pathophysiology)

يلعب الكبد دوراً حيوياً في استقلابية العقاقير من خلال العديد من السبل الاستقلابية. يوجد اثنان من السبل الإنزيمية الهامة: المرحلة الأولى هي إنزيمات الأكسدة (الأكسيدات) (نظام سيتوكروم ب- ٤٥٠) والمختزلات وإنزيمات التحلل المائي (الهيدرولاز) والمرحلة الثانية إنزيمات النقل (ترانسفيرز). لا تحتاج العقاقير الانتقال عبر مسار المرحلة الأولى بالضرورة، فيمكنها الاستقلاب خلال مسار المرحلة الثانية بشكل مستقل. من الممكن تحفيز سمية العقار أو تثبيط سميتها من خلال السبل المذكورة أعلاه. قد تكون هذه السمية حادة أو مزمنة.

يمكن تقسيم أنواع إصابة الكبد (Liver injury) المحدثة بالعقار إلى

• تسمم كبدي مباشر (Direct hepatotoxicity).

• تسمم كبدي بواسطة المناعة (Immune-mediated hepatotoxicity).

قد يتواجد كلاهما إما مع الركود الصفراوي أو مع صورة الخلايا الكبدية أو مع

كليهما.

يؤدي التسمم الكبدى المباشر إلى إضعاف الجهاز المناعى ثم إلى موت الخلية فى النهاية. ويؤدي ذلك أيضاً إلى استجابة الجهاز المناعى الفطرى والتلاؤمى مع إفراز الوسائط المعززة للالتهاب، مما يتسبب فى تلف الخلية الكبدية ويؤدي إلى فشل كبدى حاد أو مزمن. وقد تؤدي إصابة الخلايا الكبدية إلى تنكس دهنى وتنكس وتليف كبدى ونخر كبدى (جدول ٥٢,١ والمربع فى صفحة ٥٣٩).

الجدول رقم (٥٢,١). نماذج الاعتلال الكبدى المحفز بالعقار وأسبابه.

حاد	الميثوتريكسات، التتراسيكلين، حمض الفالبرويك
متعلق بالخلايا الكبدية	العديد من العقاقير السامة للكبد فى جرعات صغيرة
تنكس دهنى	
تنكس/ارتكاس	الباراسيتامول (الأسيتامينوفين)، الإيزونيازيد، الهالوثان، ميثيل دوبا
نخر	السلفوناميد، الألوپورينول
ورم حبيبي	الاستيرويدات الابتنائية
متعلق بالركود الصفراوى (Cholestasis)	الإيزونيازيد، الإريثروميسين، الكلوربرومازين، السايكلوسبورين
ركود صفراوى خالص	
التهاب الكبد الركودى	

تابع الجدول رقم (١, ٥٢).

مزمّن	
متعلق بالخلايا الكبدية	
تنكس دهني وتليف	الميثوتريكسات، الكحول
داء اختزان الشحميات	الأميودارون
التهاب كبدي نشط/مستدم مزمّن	النتروفورانتوين
تليف كبدي	الكحول
متعلق بالركود الصفراوي	
ركود صفراوي مزمّن داخل الكبد	
تليف صفراوي	الكلوربرومازين، التستوستيرون
اضطرابات وعائية	
داء الانسداد الوريدي	التيجوانين، البوسلفان، السيكلوفسفاميد
انسداد الأوردة الكبدية الكبيرة	الاستيرويدات مانعة للحمل (الإستروجين، الأندروجين)
توسع حبيبي/فرقية كبدية	استيرويدات ابتنائية/مانعة للحمل
كدارة صفراوية	سيفترياكسون
تصلب كبدي بولي/ تليف محيط بالجيبانبات	فيتامين أ، مركبات أرسنيكية
الأورام	
ورم غدي كبدي خلوي	
سرطانة الخلايا الكبدية (Hepatocellular carcinoma)	
سرطانة الأوعية الصفراوية	ستيرويدات ابتنائية ومانعة للحمل
ساركومة وعائية/خرن وعائي	

⊗ تم نشره بتصريح من طب الكبد

العقاقير المسببة لاعتلال الكبد

الاعتلال المرتبط بالجرعة

- الأميودارون .
- السيكلوسبورين.
- الميثوتريكسات .
- موانع الحمل الفموية.
- الباراسيتامول (الأسيتامينوفين).
- التتراسيكلين .

الاعتلال غير المرتبط بالجرعة

- الأموكسيسيلين حمض الكلافولانيك
- الكلوربرومازين
- الديكلوفيناك
- الإريثروميسين/الماكروليد
- الايبوبروفين
- الإيزونيازيد
- الميثوتريكسات
- ميتيل دوبا
- المينوسكلين
- موانع الحمل الفموية
- الفنتولين
- حمض الفالبريك

العقاقير العشبية والأدوية البديلة

(Alternative medicines herbal drugs)

لقد حظيت العقاقير العشبية والأدوية البديلة بشعبية كبيرة خلال السنوات القليلة الماضية. وكما هو الحال مع العقاقير الأخرى والسميات ، فقد تختلف الصورة السريرية من صورة سريرية غير ملحوظة محدودة ذاتياً إلى فشل كبدي خاطف (جدول ٥٢ : ٢). ونظراً لمذاق الأدوية العشبية مع المواد الكيميائية مثل الاستيرويدات ومدرات البول والساليسيلات ومضادات الالتهاب الغير الاستيرويدية والهرمونات والمعادن (Minerals) الثقيلة (الزئبق ، الرصاص ، الكالسيوم ، الزرنيخ) ، حتى العقاقير العشبية التي يبدو استخدامها آمناً قد ترسب اعتلال الكبد.

عوامل الاخطار

(Risk factors)

إن المرضى الذين لديهم تاريخ عائلي إيجابي بالنسبة للعقاقير الضارة قد يكونون أقل قدرة على الاستقلاب أو التخلص من المواد السامة نظراً للاستعداد الجيني للاعتلال الكبدي المحفز بالعقار. وقد يؤدي افتقار الفرد إلى الإنزيمات أيضاً إلى زيادة خطر التفاعل العكسي للعقار الضار.

الأعراض السريرية

(Clinical features)

إن تشخيص الاعتلال الكبدي المحفز بالعقار يعد تشخيصاً سريرياً ويجب مراعاته ويتم التشكك في وجود المرض إذا لم يتم العثور على سبب آخر واضح لاضطراب وظيفة الكبد.

الجدول رقم (٢، ٥٢). أمثلة على العقاقير العشبية المسببة للاعتلال الكبدى المحفز بالعقاقير (Examples of

(herpal drugs causing DILI

العقارات العشبية	التأثير الضار
عشبة الأجمة	الغثيان، القيء، الالتهاب الكبدى
زيت القرفة (Cinnamon oil)	متلازمة إساءة الاستخدام (؟)
السنتيون	داء الانسداد الوريدي الكبدى
القفذية	تنبيه الجهاز العصبي المركزي (CNS)، التأق (تظاهرات شديدة وفورية للحساسية)
الجنسنج	الهباج، القلق، الأرق
زهرة الهليتروب	داء الانسداد الوريدي الكبدى
عشب جن بو هوان (Jin bu huan)	الالتهاب الكبدى
عشب كافا كافا	الالتهاب كبدى، تليف كبدى
العرق سوس	فرط ضغط الدم (Hypertension)، نقص بوتاسيوم الدم، اضطراب النظم
عشب ما هوانج	فرط ضغط الدم، اضطراب النظم، السكتة دماغية، نوبات مرضية
فوتنج	نخر مركز الفصيص في الكبد
الفتلاق	تسمم الكبد
ساسافراس	تسمم الكبد، سرطان الكبد
الناردين	تسمم الكبد

قد تكون الأداة التشخيصية مفيدة في تحذير المريض وتحديد ما إذا كانت احتمالية وجود اعتلال كبدى محفز بالعقار محددة أو محتملة أو ممكنة أو غير محتملة أو مستثناة (جدول ٥٢،٣). وقد يحضر المريض وهو يعاني من أعراض سريرية غير محددة للغاية، مثل الألم الباطني، الحمى، طفح جلدي وتوعك عام. وقد لا يعاني بعض المرضى من أي أعراض سريرية على الإطلاق، ولكن يتم اكتشافهم من خلال الفحص

المنتظم ، على سبيل المثال ، عند تناول فالبروات الصوديوم .
يجب استثناء حالات الكبد الظاهرة مثل تعفن الدم والالتهاب الكبدي الفيروسي
وانسداد القناة الصفراوية والمرض الكبدي الموجود مسبقاً .
الاعتلال الكبدي الخلوي الحاد

المختبر

- النوع الأكثر شيوعاً للاعتلال الكبدي المحفز بالعقار ، مع ما يصل إلى ٩٠٪ من الأسباب (Causes).
- ارتفاع ناقلة أمين الألانين (ALT) وناقلة أمين الأسبارتات (AST) بنسبة تزيد ثلاث مرات عن الحد الطبيعي العلوي .
- من الممكن أن يرتفع الصفراء أو يكون طبيعياً .
- قد يكون الباراسيتامول القلوي (ALP) طبيعياً أو مرتفعاً قليلاً .
- لا توجد حدود عليا في ارتفاع الإنزيم الكبدي .

العلامات السريرية

غير محددة ، على سبيل المثال فقدان الشهية ، الغثيان والضعف ، في حال وجود فشل كبدي حاد ثم ظهور علامات اعتلال دماغي ويرقان واعتلال خثري مع نذير سبيء .
العقاقير .

ميثيل دوبا ، البيليروبين ، فالبروات الصوديوم .

ركود الصفراء (حاد)

المختبر

- ارتفاع الصفراء والفسفاتاز القلوي وناقلة الغاما - غلوتاميل (gGT).
- يستغرق وقتاً أطول لينتهي ولكنه يتحسن في الغالب .

العلامة السريرية

يرقان وحكة وشحوب لون الغائط وغمقان لون البول.

العقاقير

استيرويدات ابتنائية، أموكسيسيلين، حمض الكلافولانيك، كلوربرومازين،
موانع الحمل الفموية.

الاعتلال المختلط الحاد (Acute Mixed injury)

المختبر

ارتفاع ناقلة أمين الألانين (ALT) وناقلة أمين الأسبارتات (AST) بنسبة أكبر ثماني
مرات من الحد الأقصى، وارتفاع الفسفاتاز القلوي (ALP) بنسبة تزيد ثلاث مرات عن
الحد الأقصى.

العلامات السريرية

عادة ما يكون هناك تحسن في الغالب.

العقاقير

الأموكسيسيلين / حمض الكلافولانيك، الكربامازيبين، السيكلوسبورين،
الإريثروميسين والماكروليدات الأخرى، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات،
النتروفورانتوين، الأدوية اللاستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDS)، السلفوناميد.

الالتهاب الكبدي المزمن

المختبر

معظم المرضى من السيدات مع الأضداد الذاتية.

الحالة السريرية

تضخم الكبد والطحال واستسقاء البطن واعتلال خثري ویرقان.

العقاقير

الديكلوفيناك ، ميثيل دوبا ، المينوسكلين.

التنكس الدهني المزمن

الحالة السريرية

لا يعاني معظم المرضى من أعراض ، وقد يؤدي التنكس الدهني الناتج عن تناول دواء الميثوتريكسات إلى حدوث تليف كبدي.

العقاقير

الأميودارون ، جلو كوكورتكوبد ، الميثوتريكسات ، فالبروات الصوديوم.

أمراض أخرى (داء الانسداد الوريدي ، خثار وريدي كبدي)

المختبر

العلامات السريرية

وفقاً للآلية المرضية الظاهرة وضخامة الكبد والطحال واستسقاء البطن واليرقان

العقاقير

الاستيرويدات الابتنائية ، الأزاثيوبرين ، السيكلوفسفاميد ، الإيتوبوسيد ،

الميثوتريكسات ، الميتوميسين ، موانع الحمل التي تؤخذ بالفم ، الفينكريستين.

الفحص

(Investigation)

- البيليروبين المقترن/غير المقترن
- ناقلة أمين الألانين (ALT) ، ناقلة أمين الأسبارتات (AST) ، ناقلة الغاما-
- غلوتاميل (gGT) ، الفسفاتاز القلوي (ALP).
- Ige الكلى .

- صورة دم كاملة (CBC) باستخدام شريحة رقيقة، بما فيها اليوزينيات
 - مستويات العقار حيثما كان مناسباً
 - الأمصال الخاصة بالالتهاب الكبدى A و B و C
 - الأضداد الذاتية والغلوبولين المناعي
 - فحص الكبد بالموجات فوق الصوتية
 - التصوير بالرنين المغناطيسي (MRCP)
- يجب أيضاً مراعاة إجراء خزعة الكبد، ولكنها تكون ضرورية فقط ويوصى بها عند عدم وضوح التشخيص بالنسبة للمرضى وعند الشك في وجود حالات أخرى ظاهرة متعلقة بالالتهاب الكبدى أو عند ظهور حالات بحاجة للاستثناء.
- لا يجب إعادة إعطاء المرضى من الأطفال العقار المشكوك لاختبار ظهور المرض فيه حيث إن ذلك الأمر غير مفيد ولا أخلاقي.
 - قد يكشف الاعتلال الكبدى المحفز بالعقار عن مرض آخر ظاهر متعلق بالكبد مثل الالتهاب الكبدى بالمناعة الذاتية والاعتلال الخلوي المتقدري.

التدبير العلاجي

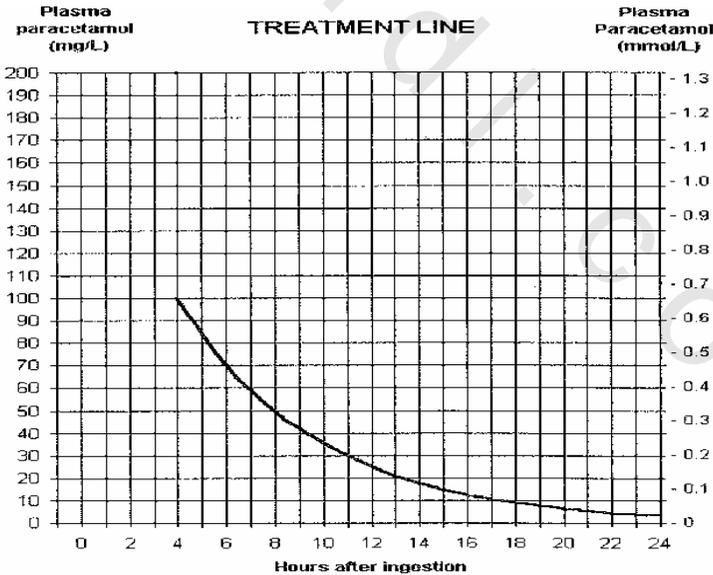
(Management)

إن العلاج الأكثر أهمية هو الاشتباه في العقار الضار وسحبه. ويجب معالجة المرضى بشكل مدعم وفقاً لتجلى المرض لديهم، ففي المرضى الأصحاء سريراً الذين يعانون من اضطراب في اختبارات وظيفة الكبد (Liver function tests)، يجب أن يكون سحب العقار الضار كافياً. بينما يجب معالجة المرضى الذين يعانون من فشل كبدي حاد وفقاً لإرشادات مراكز الإحالة من الدرجة الثالثة ويجب إحالتهم دائماً إلى إحدى وحدات الكبد.

بروتوكول العلاج لإستخدام جرعة زائدة من الباراسيتامول في مستشفى كينغز كولدج، لندن

Paracetamol overdose treatment protocol at King's College Hospital, London

إذا تم الاشتباه في تناول جرعة زائدة من الباراسيتامول أو تمت معرفة ذلك، فيجب معالجة الطفل على الفور باستخدام - ن أسيتيل سيستئين ، في المستشفى المحلية مهما كان الوقت الذي يتراوح بين تناول الجرعة المزعومة وبين زيارة المستشفى. يتم استخدام "خط علاج الحالات شديدة الخطورة" في كافة الحالات بمجرد معرفة المستوى. ويجب مواصلة إعطاء - ن أسيتيل سيستئين حتى يصبح مقياس مدى سيولة الدم (iNR) طبيعياً (أقل من ١,٢). يتم توضيح دلائل العلاج بعد فترة محددة من زمن الابتلاع بواسطة مستوى البلازما الذي يتوافق مع خط علاج الحالات شديدة الخطورة في الشكل ٥٢,١.



الشكل رقم (٥٢,١). خط علاج الحالات شديدة الخطورة

الفحوصات

- اختبارات وظيفة الكبد، مستوى الباراسيتامول، مقياس مدى سيولة الدم (INR)، سكر الدم، اختبارات وظيفة الكلى، وغازات الدم بما في ذلك اللاكتات. ويجب مراقبة سكر الدم عن كثب (كل ساعة بواسطة BM stix).
- يجب تكرار اختبار مقياس مدى سيولة الدم وسكر الدم ووظيفة الكلى وغازات الدم مرتين على الأقل يومياً، وإذا لم يكن طبيعياً يكرر ثلاث مرات يومياً. يتم بدء إعطاء المضادات الحيوية واسعة المجال على الفور إذا لم يكن مقياس مدى سيولة الدم طبيعياً (الأموكسيسيلين والسيفيوروكسيم)، عند وجود اضطراب في وظيفة الكلى يتم إعطاء الأتراكونازول أو الأمفوتيريسين ٤ الجسيمي الشحمي.
- يجب تجنب نقص سكر الدم (Hypoglycemia) ويجب إعطاء الطفل الدكستروز ١٠٪. وقد تكون هناك حاجة لتركيزات أعلى من الدكستروز.
- تعد الأحماض هي المعيار التكهني الأكثر أهمية في اليوم الثاني. فإذا ارتفعت نسبة الأحماض عند الطفل، على الرغم من العلاج باستخدام - ن أسيتيل سيستئين وعلى الرغم من وجود نسبة جيدة من التروية، يكون النذير سيئاً. تعد الأحماض هي أفضل عامل إنذاري مستقل عن كافة العوامل الأخرى. وحتى في وجود مقياس مدى السيولة للدم الطويل جداً، سيحصل المريض الذي لا ترتفع لديه نسبة الأحماض على فرص الحياة تصل إلى ٨٠٪. وإذا كان قياس الحموضة (حموضة الدم) أقل من ٧,٢٥ فإن نسبة الوفيات تصل إلى ٩٥٪ ويجب وضع الطفل على قائمة الطوارئ الذين هم بحاجة لزرع كبد.
- من العوامل الأخرى التي تتوقع نتائج سيئة وجود تطور الاعتلال الدماغى

الكبدية (Hepatic encephalopathy) من الدرجة ٣ مع الفشل الكلوي (Renal failure) قليل البول (والذي يحدث عادة بعد مرور ٣ إلى ٤ أيام من تناول الدواء)، و/أو زمن البروثرومبين الذي يكون أكبر من ١٠٠ ثانية وارتفاع نسبة اللاكتات في البلازما.

الوقاية/ التكهن بمردود العلاج Presentation / Prognosis

- يجب إجراء اختبارات وظيفة الكبد (Liver function tests) بشكل روتيني على أساس منتظم في العقاقير المعروف أنها تتسبب في حدوث اعتلال الكبد المحفز بالعقار
- يجب إخبار المرضى بالآثار الجانبية للعقاقير التي يتناولونها كما يجب توعية المرضى لمعرفة الأعراض السريرية للاعتلال الكبدية المحفز بالعقار.
- يجب إبلاغ قاعدة البيانات المركزية عن حالات الاعتلال الكبدية المحفز بالعقار.
- إن معرفة الاعتلال الكبدية المحفز بالعقار وتحديدته والتخلص من العقار الضار يعد أمراً هاماً في الوقاية ضد الإصابة باعتلال كبدية آخر.
- تجنب إعادة تحدي المريض باستخدام العقار الضار أو عقاقير من نفس العائلة حيث إن ذلك قد يؤدي إلى حدوث نخر كبدية مميت.
- يجب مراقبة مستويات العقار لتجنب مستويات السمية التي تتسبب في حدوث اعتلال كبدية.
- يعتمد التكهن الخاص بالاعتلال الكبدية المحفز بالعقار على حدة الضرر ونوعه ولكنه عادة ما يكون قابلاً للإصلاح تماماً عند سحب العقار الضار.
- يشير تحلي المرض كفضل كبدية حاد إلى نتيجة سيئة.

الجدول رقم (٣، ٥٢). المقياس التشخيصى للاعتلال الكبدى الحفز بالعقار.

١- العلاقة المؤقتة بين تناول العقار وبدء ظهور الحالة السريرية	
٣	أ. الوقت من تناول العقار حتى بدء ظهور الظواهر السريرية/ العملية الأولى ٧/٤ إلى
١	٥٢/٨
	أقل من ٧/٤ أو أكبر من ٥٢/٨
٣	ب. الوقت من سحب الدواء حتى بدء المظاهر
٠	٧/٧-٠
٣-	٧/١٥-٨
	أكبر من ٧/١٥
٣	ج. الوقت من سحب العقار حتى ضبط قيم المعمل
٣	أقل من ١٢/٦ صورة مختلطة/متعلقة بالركود الصفراوي
٠	أقل من ٢ متعلق بالخلايا الكبدية
٠	أكبر من ١٢/٦ صورة مختلطة/متعلقة بالركود الصفراوي أكبر من ٢ متعلق بالخلايا الكبدية
٢- استثناء الأسباب البديلة	
	الالتهاب الكبدى الفيروسي
	انسداد القناة الصفراوية
	مرض كبدى موجود مسبقاً
	أخرى
٣	استثناء تام
٠	استثناء جزئى
١-	سبب ممكن تم اكتشافه
٣-	سبب محتمل تم اكتشافه
٣- مظاهر خارج الكبد	
٣	طفح جلدى، حمى، ألم المفاصل، كثرة البوزيني (أكبر من ٦%)، قلة الكريات
	أكبر من ٤
١	٢
٠	١
	بلا

تابع الجدول رقم (٣، ٥٢).

	٤- التعرض العرضي/المتعمد للعقار
٣	إعادة التحدي الإيجابي
٠	إعادة التحدي السلبي
	٥- التقرير السابق فيما نشر عن حالات الاعتلال الكبدي اخفز بالعقار المرتبط بعقار
	نعم
٢	لا (أقل من ٥ سنوات)
٠	لا (أقل من ٥ سنوات)
٣-	إجمالي الدرجات بالنقاط

مجموع النقاط: محدد أكبر من ١٧، محتمل ١٤-١٧، ممكن ١٠-١٣، غير محتمل ٦-٩، مستثنى أقل من ٦.

العقاقير التي قد تتسبب في تلف الكبد

- الأميتريبتيلين.
- الأموكسيسيلين.
- الأمفوتيريسين.
- الاستيرويدات الابتنائية.
- البنج المخدر.
- المسكنات.
- العقاقير المضادة لحب الشباب.
- مضادات الاختلاج.
- مضادات الفطريات.
- مضادات المكروبات.
- العقاقير المانعة للورم.

- العقاقير المضادة للتدرن.
- الأزابوبرين (المركابتوبورين - ٦).
- الكابسوفونجين.
- السايكلوسبورين.
- الإريثروميسين .
- الفانسايدر.
- الغريزيفولفين .
- الهالوثان .
- الهرمونات.
- الايبوبروفين .
- العقاقير الكابتة للمناعة.
- الإندوميثاسين .
- الأيزوفلورين.
- الإيزونيازيد .
- الاتراكونازول.
- الكيتوكونازول .
- الميسيندازول .
- الميثوتريكسات .
- النابروكسين .
- موانع الحمل الفموية.
- الباراسيتامول (الأسيتامينوفين).

- البنسيلامين.
- الفينوبريتال.
- الرانتيدين.
- الريفاميسين.
- فالبروات الصوديوم.
- التتراسيكلين.
- التغذية الكاملة بالحقن.
- مضادات اكتئاب ثلاثية الحلقات.
- الفينكريستين.