

مسمومیت کبدی ناشی از دارو

ناصر ابراهیمی دریانی^۱، محمد طاهر^۲، سمیرا شیرزاد^۳

^۱ استاد، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ دستیار تخصصی بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ دستیار تخصصی بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

بروز مسمومیت کبدی ناشی از دارو بین ۱/۱۰۰۰ و ۱/۱۰۰۰۰ در بیماران دریافت کننده دوزهای درمانی داروها برآورد شده است. آسیب کبدی ناشی از دارو یک علت عمده بیماری کبدی حاد و مزمن است و شدت این آسیب از تغییرات غیر اختصاصی در ساختار کبد تا نارسایی حاد کبد، سیروز و سرطان کبد متغیر است. شایع ترین علل دارویی آسیب کبدی عبارتند از: استامینوفن، آنتی بیوتیک‌ها، استاتین‌ها، ایزونیازید و داروهای گیاهی. هیپاتوتوکسیسیته ناشی از دارو بر اساس الگوی اختلال آنزیم‌های کبدی (هیپاتوسلولار، کلستاتیک و ترکیب این دو حالت)؛ مکانیسم سمیت کبدی (مستقیم، به واسطه سیستم ایمنی، ایدیوسنکراتیک) یا بر اساس یافته‌های هیستولوژیک در بیوپسی کبد (استئاتوز، سندرم انسداد سینوزوئیدی) تقسیم بندی می‌شود. درمان آسیب کبدی ناشی از دارو عبارتست از قطع فوری عامل ایجاد کننده، درمان حمایتی، علامتی و ارجاع بیمار جهت پیوند کبد در صورت بروز نارسایی حاد کبد به ویژه در بیمارانی مبتلا به آسیب کبدی با علتی غیر از استامینوفن

کلید واژه: هیپاتوتوکسیسیته، استامینوفن، آنتی بیوتیک

گوارش / دوره ۱۵، شماره ۴ / زمستان ۱۳۸۹ / ۳۰۲-۲۹۳

تست‌های کبدی، فاصله زمانی تا شروع علائم، وجود یا عدم وجود افزایش حساسیت ایمنی و سیر واکنش توکسیک پس از قطع دارو (۳) بیش از ۵۰٪ موارد نارسایی حاد کبد ثانویه به مسمومیت کبدی ناشی از دارو است که استامینوفن شایع ترین علت آن می‌باشد. مرگ و میر بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبد ثانویه به دارو در مسمومیت با سایر داروها (غیر از استامینوفن) شایع است (۴). مسمومیت کبدی ناشی از دارو مسئول حدود ۱۰٪ موارد پیوند کبد می‌باشد. بروز زردی به همراه افزایش ترانس آمینازها در بیمار مبتلا به مسمومیت کبدی ناشی از دارو با مرگ و میر ۱۰٪ همراه است (۵)، باید همیشه دقت کرد که هر دارو یا ماده شیمیایی، ممکن است عوارض کبدی داشته باشد. بنابراین در بررسی هر بیماری با تظاهرات آسیب‌های هیپاتوسلولار یا کلستاتیک اخذ شرح حال دارویی بسیار مهم و تعیین کننده است (۶).

متابولیسم و سمیت داروها

اکثر داروهای خوراکی که از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند، لیپیدوفیل و غیر محلول در آب می‌باشند. این داروها باید تحت متابولیسم کبدی قرار گرفته و از طریق واکنش فاز I هیدروفیل شوند. واکنش فاز I

زمینه و هدف:

مسمومیت کبدی ناشی از دارو یا آسیب کبدی ناشی از دارو^۱ یک علت مهم بیماری کبدی است که در ۱ تا ۱۰۰۰ در ۱۰۰۰۰ بیماری که دوزهای درمانی داروهای مختلف را مصرف می‌کنند، بروز می‌کند (۱)، به نظر می‌رسد که مسمومیت کبدی ناشی از دارو در جمعیت عمومی بسیار بیشتر از این میزان باشد (۲)، داروهای هیپاتوتوکسیک تابلوهای بالینی مشخصی را ایجاد می‌کنند، این مشخصات عبارتند از: الگوی اختلال

نویسنده مسئول:

تهران، خیابان ولیعصر، بالاتر از ظفر، نبش کوچه شهید ناصری، پلاک ۱۳۰، طبقه دوم

تلفن: ۰۲۱-۸۸۷۹۳۸۹۶

نمابر: ۰۲۱-۸۸۷۹۹۴۴۶

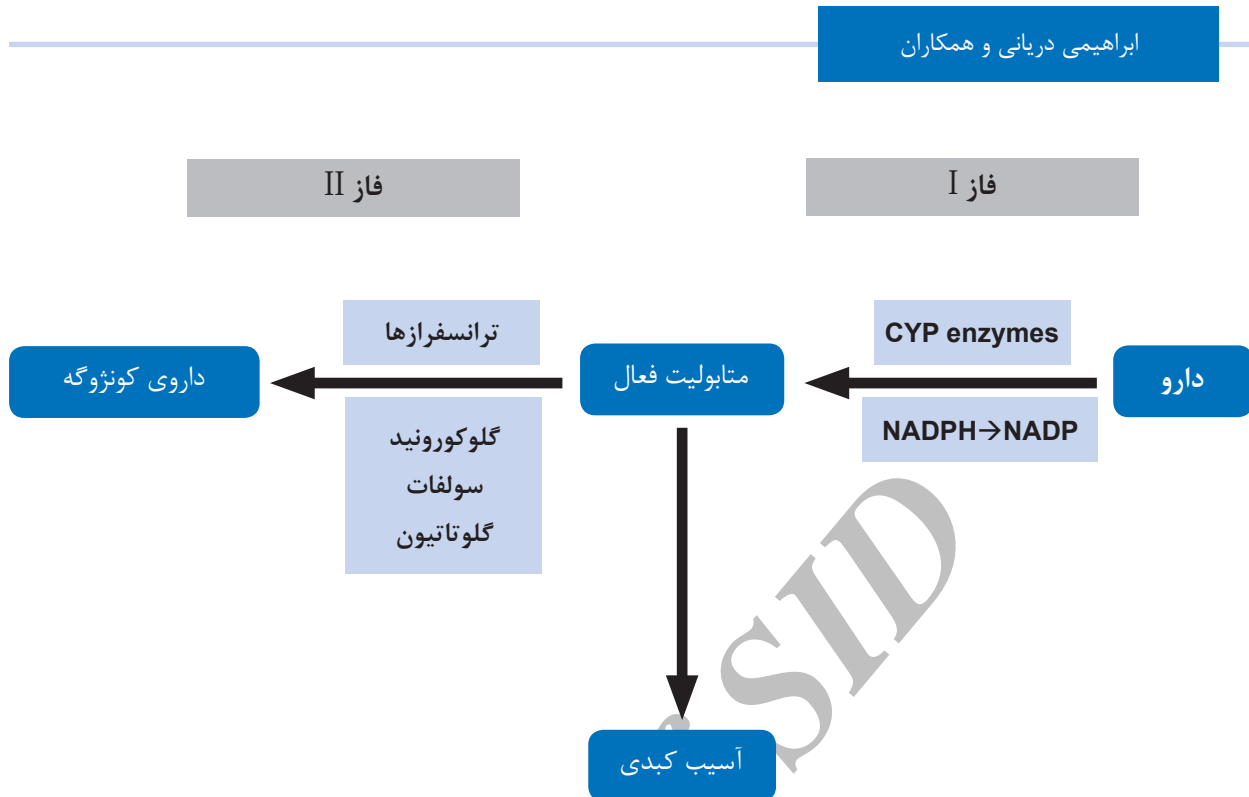
پست الکترونیک: nasere@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۲۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۲/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۲۴

1. Drug induce liver injury



شکل ۱: متابولیسم کبدی داروها

کلستاتیک و ترکیبی از این دو تقسیم می‌شوند. این تقسیم بندی‌ها عنوان‌های کلی هستند و گاهی اوقات با شرایط بالینی بیمار مطابقت ندارند. (۱۰)، واکنش‌های ایدئوسنکراتیک به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: متابولیک یا ایمونولوژیک. واکنش‌های متابولیک نتیجه پلی مورفیسم ژنتیکی خاص تشکیل دهنده متابولیت توکسیک می‌باشند. (۱۱)، واکنش‌های ایمونولوژیک، واکنش‌های افزایش حساسیتی به یک داروی خاص می‌باشند. این واکنش شامل یک پاسخ تاخیری و شواهد آزمایشگاهی تغییرات ایمونولوژیک می‌شود. تظاهرات بالینی این افزایش حساسیت‌ها عبارتند از: تب خفیف، ائوزینوفیلی، لنفوسیتوز آتیپیک و انفیلتراسیون کبدی. (۹)، سایر نماهای بالینی عبارتند از: گرانولوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک، سندرم استیون - جانسون و نکروز اپیدرمال توکسیک. (۳)، اخیرا نشان داده شده که مسمومیت کبدی ناشی از دارو ایدئوسنکراتیک هم در واقع یک جزء وابسته به دوز دارد. (۱۲)

داروهای کاهنده چربی خون

استاتین‌ها یا مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، به صورت گسترده ای جهت درمان هیپرلیپیدمی تجویز می‌شوند، ولی شواهد کافی برای ایجاد هپاتوتوکسیسیته شدید توشط این داروها وجود ندارد. (۱۳)، استاتین‌ها به طور تبییک آسیب کبدی هپاتوسلولار یا ترکیب هپاتوسلولار و کلستاتیک ایجاد می‌کنند. بروز نارسایی حاد کبدی ناشی از استاتین‌ها بسیار نادر است و بروز آن در حدود ۲ در ۱ میلیون بیمار مصرف کننده استاتین می‌باشد، از این رو نسبت دادن نارسایی حاد کبد به مصرف استاتین به

توسط اکسیداسیون، احیا یا هیدرولیز انجام می‌شود. این واکنش‌ها توسط گروه آنزیمی سیتوکروم P450 کاتالیز می‌شوند. (۷)، در واکنش فاز II یک گروه قطبی به متابولیت دارو افزوده می‌شود تا دارو بتواند ترشح شود. این واکنش‌ها توسط کونژوگاسیون با گلوکوتایون، گلوکوروئیک اسید یا سولفات جهت تولید یک محصول با حلالیت بیشتر در آب، صورت می‌گیرند و موجب ترشح دارو در صفرا یا ادرار می‌شوند. (۸) (شکل ۱)

متابولیسم داروها تحت تأثیر عوامل مختلفی نظیر رژیم غذایی، سن، ژنتیک، بیماری کبدی زمینه ای و مصرف هم زمان سایر داروها قرار می‌گیرد. این عوامل باید هنگام تجویز داروی هپاتوتوکسیک به بیمار مدنظر قرار گیرند. (جدول ۱)

هپاتوتوکسیسیته ناشی از دارو می‌تواند به صورت واکنش مستقیم یا ایدئوسنکراتیک تظاهر یابد. هپاتوتوکسیسیته مستقیم معمولا وابسته به دوز است. واکنش‌های ایدئوسنکراتیک پس از یک دوره تأخیر ۵ تا ۹۰ روزه پس از مصرف دارو بروز می‌کنند. (۱)، هپاتوتوکسیسیته مستقیم یا وابسته به دوز اغلب سیر قابل پیش بینی دارد. فاصله زمانی بین شروع دارو و هپاتوتوکسیسیته و هم چنین دوز مورد نیاز برای ایجاد سمیت کبدی از فردی به فرد دیگر متفاوت است. هپاتوتوکسیسیته ناشی از دارو می‌تواند به صورت هپاتوسلولار، کلستاتیک یا ترکیبی از هر دو تابلو، بروز کند. (۹)، طی آسیب هپاتوسلولار، آمینوترانسفرازهای سرم چند صد برابر میزان طبیعی می‌شوند اما آلکالن فسفاتاز افزایش مختصری دارد. اکثر مسمومیت‌های کبدی ناشی از دارو ایدئوسنکراتیک و غیر قابل پیش بینی هستند. واکنش‌های ایدئوسنکراتیک نیز به دسته‌های هپاتوسلولار،

جدول ۱: فاکتورهای محیطی و خطر آسیب کبدی ناشی از دارو

متغیر	عوامل موثر	نمونه
سن	کودکان، افزایش هیپاتوتوکسیسیته سن بیش از ۶۰ سال، افزایش هیپاتوتوکسیسیته	والپروئیک اسید، سالیسیلات‌ها ایزونیازید، هالوتان
جنسیت	مردان، افزایش هیپاتوتوکسیسیته زنان، افزایش هیپاتوتوکسیسیته	آزاتیوپورین نیتروفوران‌توئین، هالوتان
تغذیه	چاقی، افزایش هیپاتوتوکسیسیته گرسنگی، افزایش هیپاتوتوکسیسیته	متوتروکسات استامینوفن
مصرف الکل	افزایش هیپاتوتوکسیسیته	استامینوفن، ایزونیازید
دوز دارو	افزایش سطح خونی، افزایش هیپاتوتوکسیسیته افزایش مدت مواجهه، افزایش هیپاتوتوکسیسیته	استامینوفن، آسپرین متوتروکسات، ویتامین A
سایر داروها	افزایش هیپاتوتوکسیسیته افزایش هیپاتوتوکسیسیته	ریفامپین، پیرازینامید و ایزونیازید سایر ضد تشنج‌ها و والپروئیک اسید
هیپاتیت B و C	افزایش هیپاتوتوکسیسیته	درمان HAART

هیچ عنوان منطقی به نظر نمی‌رسد (۱۴ و ۱۵)، علاوه بر این، مسمومیت کبدی استاتین‌ها معمولاً بدون علامت است و پس از کاهش دوز یا قطع دارو بهبود می‌یابد. پراواستاتین^۲ (که توسط آنزیم سیتوکروم P۴۵۰ متابولیزه نمی‌شود) مسمومیت کبدی کمتری نسبت به سایر استاتین‌هایی که توسط سیتوکروم P۴۵۰ متابولیزه می‌شوند، ایجاد می‌کند. اما این فرضیه تا بحال به درستی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. (۱۴ و ۱۶) پراواستاتین نیز می‌تواند موجب افزایش ترانس آمینازها شود و هم چنین نارسایی کبدی ناشی از آن گزارش شده است. هیچ شواهدی مبنی بر این که پایش آنزیم‌های کبدی موجب کاهش میزان هیپاتوتوکسیسیته ناشی از استاتین‌ها می‌شود، وجود ندارد. (۱۷)

هیچ عنوان منطقی به نظر نمی‌رسد (۱۴ و ۱۵)، علاوه بر این، مسمومیت کبدی استاتین‌ها معمولاً بدون علامت است و پس از کاهش دوز یا قطع دارو بهبود می‌یابد. پراواستاتین^۲ (که توسط آنزیم سیتوکروم P۴۵۰ متابولیزه نمی‌شود) مسمومیت کبدی کمتری نسبت به سایر استاتین‌هایی که توسط سیتوکروم P۴۵۰ متابولیزه می‌شوند، ایجاد می‌کند. اما این فرضیه تا بحال به درستی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. (۱۴ و ۱۶) پراواستاتین نیز می‌تواند موجب افزایش ترانس آمینازها شود و هم چنین نارسایی کبدی ناشی از آن گزارش شده است. هیچ شواهدی مبنی بر این که پایش آنزیم‌های کبدی موجب کاهش میزان هیپاتوتوکسیسیته ناشی از استاتین‌ها می‌شود، وجود ندارد. (۱۷)

داروهای کاهنده قند خون

تیازولیدین‌دیون‌ها (TZDs) آگونیست‌های Peroxisome Proliferative Activated Receptor γ هستند که به عنوان داروهای حساس کننده انسولین جهت درمان دیابت تجویز می‌شوند. این دسته دارویی یک علت شناخته شده مسمومیت کبدی ناشی از دارو می‌باشند. اولین TZD، تروگلیتازون در سال ۲۰۰۰ بدنال ایجاد ۹۴ مورد نارسایی کبدی از بازار دارویی جمع‌آوری شد. (۲۵)، در حال حاضر تیازولیدین‌دیون‌های نسل دوم در بازار دارویی وجود دارند که عبارتند از: روزیگلیتازون و پیوگلیتازون. هر دوی این داروها سمیت کبدی ایجاد می‌کنند. (۲۶) و (۲۷)، ولی گزارش‌های مربوط به نارسایی کبدی ناشی از این داروها بسیار کم هستند. (۲۸)، توصیه می‌شود که قبل از شروع روزیگلیتازون یا

از تیمیب^۳ با مهار جذب روده ای کلسترول در روده باریک موجب کاهش کلسترول می‌شود. در یک مطالعه نشان داده شد که اگر از تیمیب به عنوان تنها داروی مصرفی بیمار باشد، میزان عوارض جانبی آن مشابه دارونماست. استفاده همزمان از از تیمیب و استاتین افزایش بیشتر ترانس آمینازها در مقایسه با استفاده از استاتین به تنهایی می‌شود. (۱۸)، در یک گزارش مورد اخیر، ترکیب از تیمیب و سیمواستاتین موجب نارسایی حاد کبدی در یک خانم ۷۰ ساله سفیدپوست شده است که در نهایت بیمار به پیوند کبد نیاز پیدا کرد. (۱۹)

4. Immediate Release
5. Extended Release
6. Long Acting

2. Pravastatin
3. Ezetimib

پیوگلیتازون و به طور دوره ای پس از شروع درمان، آنزیم‌های کبدی چک شوند. (۲۹ و ۳۰)

داروهای روانپزشکی

داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)^۷، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین - نوراپی نفرین (SNRIs)^۸، ضد افسردگی‌های سه حلقه ای (TCAs) و مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAO inh)^۹ داروهای تجویزی برای افسردگی هستند که پتانسیل هیپاتوتوکسیسیته دارند. از بین داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، پاروکستین بیشترین گزارش‌ها مربوط به سمیت کبدی را به خود اختصاص داده است. (۳۱)، نفازودون^{۱۰} (یک SNRI) بیشترین خطر بروز هیپاتوتوکسیسیته شدید را در پی دارد. (۳۲)

تولکاپون^{۱۱} که یک مهارکننده COMT^{۱۲} است، جهت درمان بیماری پارکینسون به همراه لوودوپا - کربی دوپا مورد استفاده قرار می‌گیرد. در تست‌های اولیه هیچ گونه سمیت کبدی ناشی از این دارو شناخته نشد و در مقایسه با دارونما فقط در ۱٪ موارد با دوز ۱۰۰ میلی گرم و در ۳٪ موارد با دوز ۲۰۰ میلی گرم موجب افزایش ترانس آمینازها شد. (۳۳)، در یک آنالیز گذشته نگر در سال ۲۰۰۷، نشان داده شد که مسمومیت کبدی ثانویه به تولکاپون نادر و اغلب گذرا است. (۳۴)، اما سه مورد نارسایی حاد کبدی با نتایج مرگبار ناشی از مصرف تولکاپون نیز گزارش شده است. (۳۵)

داروهای ضد تروویرال

داروهای ضد تروویرال برای درمان بیماران مبتلا به HIV تجویز می‌شود. سه دسته دارویی آنتی تروویرال در حال حاضر موجود است: مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NARTI)^{۱۳}، مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTI)^{۱۴} و مهارکننده‌های پروتئاز (PI)^{۱۵}. تمام این سه دسته دارویی می‌توانند هیپاتوتوکسیسیته شدید ایجاد کنند. (۳۶)، تا ۳۰٪ بیمارانی که درمان HAART^{۱۶} دریافت می‌کنند، دچار افزایش آنزیم‌های کبدی می‌شوند. علاوه بر این، هیپاتوتوکسیسیته ناشی از داروهای آنتی تروویرال موجب بدتر شدن پیش آگهی بیمار به دلیل نارسایی حاد کبد و یا پیشرفت ایدز بدنبال قطع درمان HAART می‌گردد. (۳۷)

برخی مکانیسم‌های هیپاتوتوکسیسیته ناشی از داروهای ضد تروویرال عبارتند از: تولید سیتوکین‌های پیش التهابی، مسمومیت میتوکندریال،

7. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
8. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor
9. MonoAmino Oxidase Inhibitor
10. Nefazodone
11. Tolcapone
12. Cateco-O-Methyl Transferase
13. Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitor
14. NonNucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
15. Protease Inhibitor
16. Highly Active AntiRetroviral Therapy

واکنش‌های افزایش حساسیت، استئاتوز و مقاومت به انسولین، افزایش پاسخ ایمنی در بیماران مبتلا به عفونت هم زمان هیپاتیت B یا C و مهار پروتئوزوم. (۳۸)، مسمومیت کبدی ناشی از HAART، معمولاً حاد، بدون علامت و خود محدودشونده است، (۳۹) هر چند که نارسایی حاد کبدی در رابطه با هر سه دسته دارویی گزارش شده است. برخی ریسک فاکتورهای مسمومیت کبدی ناشی از داروهای رتروویرال عبارتند از: عفونت هم زمان هیپاتیت C یا B، بیماری کبدی پیشرفته، افزایش ترانس آمینازها قبل از شروع درمان HAART. (۳۶)

دیدانوزین^{۱۷} و استاودین^{۱۸} شایع ترین مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی هستند که مسمومیت کبدی ایجاد می‌کنند. این داروها می‌توانند سبب یک استئاتوز کبدی نادر ولی کشنده و اسیدوز لاکتیک شوند. (۴۰ و ۴۱)، دیدانوزین و استاودین موجب افزایش ترانس آمینازها می‌شوند و به دلیل خطر بروز اسیدوز لاکتیک و هیپاتومگالی شدید همراه با استئاتوز باید با احتیاط مصرف شوند.

نوپراپین^{۱۹} یک داروی مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی است که به طور شایعی موجب مسمومیت کبدی می‌شود. این دارو موجب افزایش آنزیم‌های کبدی می‌شود و پایش آنزیم‌های کبدی به مدت ۱۸ هفته پس از شروع درمان با نوپراپین توصیه می‌شود. نارسایی کبدی/هیپاتیت ناشی از این دارو می‌تواند با علائم افزایش حساسیت نظیر راش پوستی، تب و ائوزینوفیلی همراه باشد. (۴۲)

ریتوناویر^{۲۰} و تیپراناویر^{۲۱} مهارکننده‌های پروتئاز می‌باشند که مسمومیت کبدی و نارسایی حاد کبد ایجاد می‌کنند. (۴۳)، ریتوناویر آسیب کبدی هیپاتوسولولر و کلاستاتیک را سبب می‌شود. میزان بروز افزایش آنزیم کبدی با مصرف ریتوناویر بین ۵ تا ۳۰٪ است که به طور متوسط ۲ تا ۶ ماه پس از شروع دارو رخ می‌دهد. مثل ریتوناویر، تیپراناویر در ۵ تا ۱۷٪ بیماران موجب افزایش سطح آنزیم‌های کبدی می‌گردد. استفاده هم زمان از ریتوناویر و تیپراناویر می‌تواند موجب مسمومیت کبدی کشنده شود. (۴۳)، در یک مطالعه در سال ۲۰۰۲، بیماران مبتلا به عفونت هم زمان هیپاتیت C و HIV تحت مطالعه قرار گرفتند و نشان داده شد که درمان با یک داروی مهارکننده پروتئاز در مقایسه با درمان با دو داروی مهار کننده پروتئاز موجب کاهش میزان هیپاتوتوکسیسیته نمی‌شود. (۴۴)، مسمومیت با مهارکننده پروتئاز در افرادی که سایر داروهای متابولیزه شونده توسط CYP3A یا القا کننده CYP3A را مصرف می‌کنند، بیشتر عارضه دار می‌شود. به ویژه بیمارانی که مبتلا به عفونت هم زمان HIV و سل هستند و مهارکننده CYP3A (ایزونیازید) یا آگونیسست PXR^{۲۲} (ریفامپین) علاوه بر درمان HAART مصرف می‌کنند،

17. Didanosine
18. Stavudine
19. Nevirapine
20. Ritonavir
21. Tipranavir
22. Pregnane and Xenobiotic Receptor

نشده است، اما چند HLA خاص، به ویژه در افراد مسن، با افزایش خطر مسمومیت کبدی همراه بوده‌اند. HLA-DRB1 موجب افزایش خطر هپاتوتوکسیسیته می‌شود. (۴۸)

آمی سیلین به ندرت موجب مسمومیت کبدی می‌شود، اما گزارش‌های اندکی از سندرم استیون - جانسون ناشی از آن گزارش شده است. تیکارسیلین به تنهایی موجب سمیت کبدی نمی‌شود. کاربنی سیلین در دوزهای بالا موجب مسمومیت کبدی می‌شود، شایع‌ترین الگوی هیستولوژیک ناشی از آن آسیب هپاتوسلولار است.

فلوکلوکزاسیلین، اگزاسیلین، کلوزاسیلین می‌توانند موجب مسمومیت کبدی شوند که معمولاً الگوی هپاتیت کلاستاتیک ایجاد می‌کنند. (۴۸) و (۴۹)، هپاتوتوکسیسیته ناشی از فلوکلوکزاسیلین گاهی اوقات موجب سندرم محو شدن مجاری صفراوی^{۲۳} یا سیروز صفراوی می‌شود. شروع علائم به طور تپیک ۱ تا ۳ هفته پس از شروع درمان است و مکانیسم دقیق آن شناخته شده نمی‌باشد. سفالوسپورین‌ها به ندرت موجب مسمومیت کبدی ایدیوسنکراتیک می‌شوند. (۵۰)

ماکرولیدها

ماکرولیدها موجب آسیب کبدی از نوع کلاستاتیک می‌شوند. اریترومايسين شایع‌ترین ماکرولید ایجادکننده مسمومیت کبدی است. خطر هپاتوتوکسیسیته ناشی از اریترومايسين ۳/۶ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر برآورد شده است. علائم معمولاً ۴-۳ هفته پس از شروع دوره درمانی و ظرف ۲ تا ۳ روز طی دوره بعدی اریترومايسين بروز می‌کنند. (۵۱)، مکانیسم آسیب، ایمونولوژیک و الگوی آسیب معمولاً کلاستاتیک است. تهوع، استفراغ و درد شکم ممکن است کوله سیستیت حاد را تقلید کند. به ندرت راش پوستی و ائوزینوفیلی وجود دارد. با قطع دارو، هپاتوتوکسیسیته ناشی از اریترومايسين ظرف ۲ تا ۵ هفته بهبود می‌یابد ولی به ندرت برای ۳ تا ۶ ماه پایدار می‌ماند.

در سال ۲۰۰۶، سه مورد مربوط به مسمومیت کبدی تلیرترومایسین^{۲۴} منتشر شد که یک مورد آن به پیوند کبد نیاز پیدا کرد و دو مورد دیگر منجر به مرگ بیمار شد. (۵۲)، سایر ماکرولیدها نظیر کلاریترومایسین هم با هپاتوتوکسیسیته همراه می‌باشند.

فلوئوروکینولون‌ها

سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، اوفلوکساسین و نورفلوکساسین موجب سمیت کبدی می‌شوند ولی شیوع آن کمتر از سایر گروه‌های آنتی‌بیوتیکی است. فلوئوروکینولون‌ها اغلب موجب افزایش ترانس آمینازها با حداقل علائم می‌شوند. ایجاد آسیب کبدی شدید نیازمند به پیوند کبد ناشی از فلوئوروکینولون‌ها نیز گزارش شده است. سیپروفلوکساسین به طور ناشیعی طی ۳ هفته پس از شروع دارو موجب هپاتوتوکسیسیته شدید

بیشتر در معرض هپاتوتوکسیسیته می‌باشند. (۴۵)، علاوه بر این، مهار پروتئوزومال وابسته به مهارکننده پروتئاز موجب افزایش CYP2E1 و افزایش هپاتوتوکسیسیته ایزونیاژید می‌شود.

یک موضوع جدید در مورد داروهای ضد رتروویرال، ایجاد هیپرتانسیون پورت توسط این داروها است. اغلب بیماران با خونریزی واریس، آسیت و سایر علائم عدم جبران کبدی تظاهر می‌یابند. مواجهه طولانی مدت با دیدانوزین می‌تواند در این مورد نقش داشته باشد و قطع این دارو منجر به بهبود بالینی و آزمایشگاهی می‌گردد. (۴۶)

آنتی بیوتیک‌ها

مسمومیت کبدی در مقایسه با سایر عوارض جانبی آنتی بیوتیک مثل علائم گوارشی و واکنش‌های آلرژیک پوستی ناشایع است. اما به دلیل شیوع بالای مصرف آنتی بیوتیک، آسیب کبدی شدید و حاد ناشی از آنتی بیوتیک یک نگرانی عمده را ایجاد می‌کند. مسمومیت کبدی ناشی از دارو ناشی از آنتی بیوتیک پس از رد سایر تشخیص‌ها مطرح می‌شود و اغلب خود محدود شونده است. بنابراین تعیین دقیق میزان بروز هپاتوتوکسیسیته ناشی از آنتی بیوتیک بسیار مشکل است. بر اساس یک مطالعه کوهورت در فرانسه، میزان بروز بیماری کبدی ناشی از دارو ۱۴ مورد از ۱۰۰۰۰۰ نفر بوده که ۲۵٪ این موارد مربوط به مصرف آنتی بیوتیک بوده است. (۲)، در یک مطالعه در اسپانیا، میزان بروز مسمومیت کبدی ناشی از دارو ۳/۲ مورد از ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال بود که در حدود یک سوم این موارد مرتبط با داروهای آنتی بیوتیک بوده است. (۴۷)، طیف تظاهرات مسمومیت کبدی ناشی از آنتی بیوتیک‌ها عبارتند از: نکروز هپاتوسلولار، هپاتیت، کلاستاز، استئاتوز و بیماری‌های گرانولوماتوز. اکثر مسمومیت‌های کبدی مرتبط با آنتی بیوتیک، ایدیوسنکراتیک هستند، از این رو ارزیابی مکانیسم‌های آسیب کبدی در مدل‌های حیوانی مشکل است.

β - لاکتام‌ها

بروز مسمومیت کبدی ناشی از آموکسی سیلین و آموکسی - کلاولونیک - اسید (آگمنتین)، ۱۷ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است. آموکسی سیلین با شیوع کمتری با مسمومیت کبدی همراه است و مسمومیت کبدی بیشتر به اسید کلاولونیک یا ترکیب آن با آموکسی سیلین مربوط می‌شود. مسمومیت کبدی می‌تواند از چند روز تا ۶ هفته پس از مصرف دارو رخ می‌دهد. شایع‌ترین الگوی هپاتوتوکسیسیته، الگوی کلاستاتیک و ناشایع‌ترین الگو، ترکیب هپاتوسلولار و کلاستاتیک است. سایر تظاهرات واکنش‌های افزایش حساسیتی نظیر راش پوستی، ائوزینوفیلی و تب نیز ممکن است وجود داشته باشد که نشان می‌دهد مکانیسم آسیب کبدی، ایمونولوژیک است. هپاتوتوکسیسیته ناشی از آگمنتین معمولاً خفیف و خودمحدود شونده است و اختلال آنزیم‌های کبدی پس از ۱۲ هفته بهبود می‌یابد. استفاده طولانی مدت از آگمنتین به خوبی مشخص

23. Vanishing Bile Duct Syndrome

24. Telithromycin

می‌شود. (۵۳)، ترووافلوکسازین^{۲۵} می‌تواند در اثر واکنش ایدیوسنکراتیک ایمنولوژیک، هپاتیت حاد ایجاد کند که گاهی اوقات به پیوند کبد منجر می‌شود. (۵۴)، این عارضه موجب جمع آوری ترووافلوکسازین از بازار دارویی شد. مسمومیت کبدی ناشی از فلونوروکینولون می‌تواند منجر به آسیب کبدی هپاتوسلولار و کلستاتیک حاد و حتی نارسایی حاد کبد شود.

تتراسیکلین

تتراسیکلین‌ها از علل شناخته شده مسمومیت کبدی می‌باشند که موجب استئاتوز میکروویکولر می‌شوند. ریسک فاکتورهای مسمومیت کبدی عبارتند از: سطح سرمی بالای دارو و جنس مؤنث (به خصوص زنان باردار). کودکان کمتر مستعد می‌باشند. در سلول‌های کبدی، دارو در میتوکندری تجمع می‌یابد. تتراسیکلین باعث اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب و القا تجمع چربی در کبد می‌شوند. اکسی تتراسیکلین، کلر تتراسیکلین، مینوسیکلین و دمکلوسیکلین^{۲۶} می‌توانند منجر به استئاتوز میکروویکولر وابسته به دوز شوند. هپاتیت همراه با افزایش حساسیت، ظرف چند هفته پس از مصرف مینوسیکلین نیز گزارش شده است. (۵۵)، استفاده طولانی مدت از مینوسیکلین در زنان می‌تواند واکنشی از نوع اتوایمیون ایجاد کند که به صورت سندرم شبه لوپوس که در آن سرولوژی اتوایمیون نظیر ANA و Anti dsDNA مثبت است، تظاهر یابد. (۵۶)، موارد نادری از کلستاز مزمن و سندرم محو شدن مجاری صفراوی ثانویه به تتراسیکلین و داکسی سیکلین گزارش شده است.

سولفونامیدها

سولفا متوکسازول، تری متوپریم - سولفامتوکسازول (کوآتریموکسازول) و سولفاسالازین می‌توانند مسمومیت کبدی ایجاد کنند که معمولاً به صورت یک واکنش افزایش حساسیتی ۵ تا ۱۴ روز پس از شروع درمان تظاهر می‌یابد. گاهی اوقات در صورت مواجهه مجدد با دارو، دوره کمون شروع علائم کاهش می‌یابد که مطرح کننده مکانیسم ایمنولوژیک است. تظاهرات بالینی می‌تواند شامل درگیری ارگان‌های مختلف نظیر لنفادنوپاتی، اختلال عملکرد کلیه، پانکراتیت و ضایعات ریوی باشد. بیماران مبتلا به ایدز به واکنش‌های افزایش حساسیتی ناشی از سولفونامیدها حساس تر می‌باشند. مسمومیت کبدی ناشی از سولفونامیدها معمولاً خفیف و طی چند هفته پس از قطع دارو برگشت پذیر است، اما کلستاز ناشی از این داروها ممکن است ۶ تا ۸ ماه پایدار بماند. گاهی اوقات هپاتوتوکسیسیته ناشی از سولفونامیدها شدید و کشنده است. هپاتیت کلستاتیک با درجات مختلف نکرز هپاتوسلولار و آسیب مجاری صفراوی از یافته‌های معمول بافت شناسی است. (۵۷)

نیتروفورانئوئین

نیتروفورانئوئین طیف وسیعی از آسیب کبدی می‌تواند ایجاد کند که

عبارتند از: نکرز هپاتوسلولار، هپاتیت کلستاتیک، گرانولوما، هپاتیت مزمن و حتی فیبروز و سیروز. (۵۸)، آسیب کبدی حاد شایع تر از نوع مزمن است، اما نیتروفورانئوئین به ندرت می‌تواند نارسایی حاد کبدی ایجاد کند. شروع کلستاز حاد پس از ۶ هفته از شروع درمان است، در حالی که هپاتیت مزمن پس از حداقل ۶ ماه مصرف نیتروفورانئوئین رخ می‌دهد. زنان در معرض خطر بیشتری برای آسیب کبدی ناشی از نیتروفورانئوئین قرار دارند. بروز هپاتوتوکسیسیته ناشی از نیتروفورانئوئین ۳ تا ۲۰ مورد در ۱۰۰۰۰۰ مورد می‌باشد. ANA و ASMA مثبت کاذب در هپاتیت مزمن همراه با نیتروفورانئوئین مطرح کننده مکانیسم ایمنولوژیک آسیب کبدی است؛ اما مکانیسم‌های با واسطه سلولی هم در این عارضه نقش دارند. (۵۹)، حساسیت متقاطع با سایر مشتقات فوران نظیر فوروزوماپد و فورازولیدون نیز گزارش شده است.

داروهای ضد قارچ

به استثنای برخی موارد اختلال آنزیم‌های آنزیم‌های کبدی، داروهای ضد قارچ با هپاتوتوکسیسیته همراه نیستند. مسمومیت کبدی ناشی از ایتراکونازول، فلوسیتوزین^{۲۷} و تربینافین^{۲۸} شایع تر از آمفوتریسین B است. شایع ترین داروی ضد قارچ ایجاد کننده آسیب کبدی کتوکونازول است. مسمومیت کبدی ناشی از داروهای ضد قارچ معمولاً پس از قطع دارو، خود به خود بهبود می‌یابد.

داروهای ضد سل

مسمومیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل شایع و اغلب جدی است. به جز استرپتوماپسین، اکثر داروهای ضد سل با مسمومیت کبدی همراه هستند.

ایزونیازید

هپاتوتوکسیسیته ناشی از ایزونیازید با نکرز هپاتوسلولار که در برخی موارد منجر به نارسایی کبد و مرگ می‌شود، مشخص می‌گردد. (۶۰)، آسیب کبدی ایزونیازید توسط متابولیت سمی آن هیدرازین و مشتقات مونو استیل ایجاد می‌شود. (۶۱) اغلب، افزایش سطح آمینو ترانسفرازها طی چند هفته از شروع درمان ظاهر می‌شود. در ۲۰-۱۰٪ بیماران مصرف کننده ایزونیازید افزایش سطح آمینو ترانسفرازها بدون بروز علائم و نشانه‌های بیماری کبدی رخ می‌دهد. در بسیاری از این بیماران ادامه درمان با ایزونیازید به خوبی تحمل می‌شود و آمینوترانسفرازها به سطح طبیعی بازمی‌گردند. (پاسخ تطابقی کبد) (۶۲) در ۱/۰ تا ۲٪ بیماران درمان شده با ایزونیازید هپاتیت بالینی بروز می‌کند. ترکیب ایزونیازید با سایر داروهای ضد سل از جمله ریفامپین و پیرازینامید احتمال مسمومیت

27. Flucytosine
28. Terbinafine

25. Trovafloxacin
26. Demeclocycline

درمان آنزیم‌های کبدی طبیعی می‌شوند. یک مثال این راه تطابقی سیستم دفاعی آنتی اکسیدان Keap1-Nrf2 است. (۶۸)، اختلال در این سیستم موجب حساس شدن فرد به مسمومیت کبدی استامینوفن می‌شود. عوامل محیطی و تغذیه ای مختلفی می‌توانند موجب گسترش و یا اختلال این راه تطابقی شوند. بنابراین انواع مختلف آسیب کبدی از جمله ایزونیاژید، استاتین‌ها و استامینوفن، در ابتدا هپاتوتوکسیسیته خفیف ایجاد می‌کنند و سپس با القا این سیستم‌های دفاعی این عارضه به مرور زمان بهبود می‌یابد. ناتوانی در فعال سازی مناسب این سیستم‌های دفاعی ثانویه به عوامل ژنتیک یا محیطی نقش اساسی در ایجاد هپاتوتوکسیسیته دارد.

سایر عوامل مسمومیت کبدی

علاوه بر داروهای مختلف یک سری از عوامل شیمیایی نیز در ایجاد مسمومیت کبدی نقش دارند، به عنوان مثال در سال ۲۰۰۷، یک مورد هپاتیت توکسیک حاد ناشی بوتاجلر^{۳۰} (نوعی سم گیاهی) در یک مرد ۶۰ ساله گزارش گردید. تظاهرات این مسمومیت عبارت بودند از: درماتیت اگزفولیاتیو، زردی، افزایش آنزیم‌های کبدی و ائوزینوفیلی، که یک روز پس از مواجهه پوستی با سم بوتاجلر بروز کردند. آنزیم‌های کبدی پس از ۲ هفته درمان حمایتی به سطح طبیعی بازگشتند. (۶۹)

در سال ۲۰۰۸ نیز یک مورد سیروز کبدی ناشی از لیندان (نوعی حشره کش) گزارش شد که پس از ۱۲ سال مواجهه مداوم با گاز لیندان ایجاد شده بود. تظاهرات بالینی این مسمومیت رد این مرد ۶۲ ساله شامل ضعف و بی حالی، درد شکمی در RUQ، زردی و تنگی نفس می‌شد. همچنین در آزمایش‌های این بیمار افزایش ترانس آمینازها (AST=۱۸۷ و ALT=۲۶۰ واحد/لیتر) و افزایش مختصر آلکالین فسفاتاز (ALP=۴۶۰ واحد/لیتر) وجود داشت که نشانه آسیب هپاتوسلولار می‌باشد. (۷۰)

نتیجه گیری

مسمومیت کبدی ناشی از داروها یک عارضه نادر ولی مهم است که حتی منجر به جمع آوری یک دارو از بازار دارویی می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی اولیه همیشه قادر نبودند که مشخص کنند، کدام دارو هپاتوتوکسیک است. مطالعات اخیر بر نقش مهم آنتی بیوتیک‌ها در ایجاد مسمومیت کبدی، ایمنی نسبی استاتین‌ها تأکید دارند و هم چنین نشان داده شده که نیازی به پایش منظم آنزیم‌های کبدی برای بسیاری از داروها وجود ندارد. امروزه از استامینوفن به عنوان یک علت اصلی نارسایی حاد کبد یاد می‌شود. در برخورد با مسمومیت کبدی، تعیین علت آن و حذف عامل ایجادگر نکته اساسی است. شرح حال کامل به همراه ارزیابی الگوی اختلال تست‌های کبدی، فاصله زمانی شروع علائم از مصرف دارو و وجود یا عدم وجود افزایش حساسیت ایمنی نیز بسیار حیاتی است.

با ایزونیاژید را افزایش می‌دهد. (۱۰ و ۶۲)، در یک متآنالیز، میزان بروز هپاتیت بالینی با ایزونیاژید (به تنهایی) ۰/۶٪ برآورد شده است. ایزونیاژید در ترکیب با سایر داروها بدون ریفامپین در ۱/۶٪ موارد هپاتیت بالینی ایجاد می‌کند، درمان ترکیبی ضد سل با ریفامپین ولی بدون ایزونیاژید در ۱/۱٪ موارد و رژیم‌های حاوی ایزونیاژید و ریفامپین در ۲/۵٪ موارد هپاتیت بالینی ایجاد می‌کنند. (۶۳)

ریفامپین

هپاتوتوکسیسیته ناشی از ریفامپین شیوع کمتری نسبت به ایزونیاژید دارد. الگوی بافت شناسی معمول، کلسناز است، چراکه ریفامپین مهارکننده رقابتی حذب و ترشح نمک‌های صفراوی است. ریفامپین گاهی اوقات با واکنش‌های افزایش حساسیتی همراه است. (۶۴)، هپاتوتوکسیسیته ناشی از ریفامپین معمولاً بدون علامت است و اغلب از لحاظ بالینی قابل تشخیص نیست.

پیرازینامید

در صورت ترکیب با ریفامپین یا ایزونیاژید احتمال مسمومیت کبدی پیرازینامید بیشتر می‌شود. گاهی اوقات، پیرازینامید هپاتوتوکسیسیته وابسته به دوز ایجاد می‌کند. (۶۵)

استامینوفن

مسمومیت کبدی استامینوفن یک نمونه بارز از مسمومیت مستقیم یا وابسته به دوز است. این دارو یک علت شایع نارسایی حاد کبدی است. در بیمارانی که آمینوترانسفرازهای فوق العاده بالا و افزایش خفیف بیلی روبین دارند، باید به مسمومیت با استامینوفن مشکوک شد. (۶۶)، آسیب کبدی استامینوفن به دلیل خود دارو نیست بلکه به دلیل ایجاد متابولیت سمی آن، N-استیل - P - بنزوکینین ایمین^{۲۹} است که از طریق سیستم سیتوکروم P450 ایجاد می‌شود. به طور طبیعی ذخایر گلوکوتایون کبدی با متابولیت‌های توکسیک ترکیب شده و مانع آسیب سلول کبدی می‌گردند. زمانی که ذخایر گلوکوتایون کاهش یابند، متابولیت‌های سمی با اتصال به پروتئین‌های سلول کبدی موجب مرگ سلول کبدی می‌شوند. CYP2E1 القا شده توسط الکل یا گرسنگی نیز همانند کمبود گلوکوتایون است. لذا، مصرف منظم الکل یا گرسنگی فرد را مستعد مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن می‌کند. سیتوکین/کموکین‌های پیش التهابی و سیستم ایمنی ذاتی نیز نقش اساسی در آسیب کبدی ناشی از استامینوفن دارند. در یک مطالعه اخیر، به افراد داوطلب روزانه ۴ گرم استامینوفن تجویز شد (بالاترین دوز توصیه شده)، به طور شایعی افزایش آنزیم‌های کبدی بلافاصله پس از شروع درمان با استامینوفن دیده می‌شود. (۶۷)، استامینوفن احتمالاً جزء داروهایی است که در ابتدا آسیب کبدی را القاء می‌کند، اما سپس کبد با این پاسخ توکسیک سازگاری پیدا می‌کند و با ادامه

30. Butachlor

29. N-acetyl-P-benzoquinine imine

RERERENCES

1. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
3. Nathwani R, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10:207-17.
4. Chang C, Schiano T. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1135-51.
5. Fontana R. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008;92:761-794.
6. Ebrahimi Daryani N, Hashtroudi A. drug induced liver diseasees. *J Med Council IRI* 2004;22:129-50.
7. Wilkinson G. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211-21.
8. Gunawan B, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2007;11:459-75.
9. Castell J, Castell M. Allergic hepatitis induced by drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:258-65.
10. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-27.
11. Lee W, Seremba E. Etiologies of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:198-201.
12. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic druginduced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008;47:2003-9.
13. Toth P, Davidson M. High-dose statin therapy: benefits and safety in aggressive lipid lowering. *J Fam Pract* 2008;57:S29-36.
14. Bhardwaj S, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:5613-97.
15. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. . An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77C-81C.
16. Marino G, Lewis J. Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:232-41.
17. Tolman K. Defining patient risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 2000;85:15E-19E.
18. Merck/Schering-Plough. Product information. Zetia [Ezetimibe]. North Wales (PA) 2007.
19. Tuteja S, Prysopoulos NT, Wolowich WR, Khanmoradi K, Levi DM, Selvaggi G, et al. Simvastatin-ezetimibe-induced hepatic failure necessitating liver transplantation. *Pharmacotherapy* 2008;28:1188-93.
20. McCormack P, Keating G. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005;65:2719-40.
21. Madariaga M. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:2191-3.
22. Hodis H. Acute hepatic failure associated with the use of low-dose sustained release niacin. *JAMA* 1990;264:181.
23. Lucena MI, Andrade RJ, Vicioso L, González FJ, Pachkoria K, García-Muñoz B. Prolonged cholestasis after raloxifene and fenofibrate interaction: a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12:5244-46.
24. de Diego Lorenzo A, Catalina V, Garcia Sanchez A. Cholestatic hepatitis caused by gemfibrozil. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:610-11.
25. Graham DJ, Green L, Senior JR, Nourjah P. Troglitazone-induced liver failure: a case study. *Am J Med* 2003;114:299-306.
26. Marcy T, Britton M, Blevins S. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2004;38:1419-23.
27. Farley-Hills E, Sivasankar R, Martin M. Fatal liver failure associated with pioglitazone. *BMJ* 2004;329:429-35.
28. Chase M, Yarze J. Pioglitazone-associated fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2345-56.
29. GlaxoSmithKline. Product information: Avandia [Rosiglitazone]. Research Triangle Park (NC) 2007.
30. Pharmaceuticals T. Product information: Actos [Pioglitazone]. Deerfield (IL): Takeda Pharmaceuticals America, Inc 2007.
31. DeSanty K. Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother* 2007;41:1201-1211.
32. Squibb B-M. Product information: Serzone [Nefazodone]. Princeton (NJ): Bristol-Myers Squibb Company 2003.
33. Watkins P. COMT inhibitors and liver toxicity. *Neurology* 2000;55:S51-52.
34. Lew M, Kricorian G. Results from a 2-year centralized tolcapone liver enzyme monitoring program. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:281-286.
35. Pharmaceuticals V. Product information: Tasmar [Tolcapone]. Costa Mesa (CA): Valeant Pharmaceuticals International 2006.
36. Vogel M, Rockstroh J. Hepatotoxicity and liver disease in the context of HIV therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2007;2:306-313.
37. Nun'ez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl 1):S132-139.
38. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005;28:53-66.
39. Cooper C. HIV antiretroviral medications and hepatotoxicity. *Curr Opin HIV AIDS* 2007;2:466-473.
40. Squibb B-M. Product information: Zerit [stavudine]. Princeton (NJ):Bristol-Myers Squibb Company 2008.
41. Squibb B-M. Product information: Videx EC [didanosine]. Princeton (NJ): Bristol-Myers Squibb Company 2007.
42. Ingelheim B. Product information: Viamune [nevirapine]. Pharmaceuticals Ridgefield (CT): Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc 2008.
43. Jain M. Drug-induced liver injury associated with HIV medications. *Clin Liver Dis* 2007;11:615-39.
44. Cooper C, Parbhakar M, Angel J. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:1259-63.
45. Wen X, Wang J, Neuvonen P, Backman J. Isoniazid is a

- mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:799-804.
46. Maida I, Garcia-Gasco P, Sotgiu G, Rios MJ, Vispo ME, Martin-Carbonero L, et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther* 2008;13:103-7.
 47. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34.
 48. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects-review of the literature. *Eur J Med Res* 2001;6:129-37.
 49. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1187-95.
 50. Eggleston S, Belandres M. Jaundice associated with cephalosporin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:553-5.
 51. Braun P. Hepatotoxicity of erythromycin. *J Infect Dis* 1969;119:300-6.
 52. Pollock AA, Berger SA, Simberkoff MS, Rahal JJ Jr. Hepatitis associated with highdose oxacillin therapy. *Arch Intern Med* 1978;138:915-7.
 53. Villeneuve J, Davies C, Cote J. Suspected ciprofloxacin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1995;29:257-9.
 54. Chen H, Bloch K, Maclean J. Acute eosinophilic hepatitis from trovafloxacin. *N Engl J Med* 2000;342:359-60.
 55. Lawrenson RA, Seaman HE, Sundström A, Williams TJ, Farmer RD. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data. *Drug Saf* 2000;23:333-49.
 56. Bhat G, Jordan J Jr, Sokalski S, Bajaj V, Marshall R, Berkelhammer C. Minocycline-induced hepatitis with autoimmune features and neutropenia. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:74-5.
 57. Fries J, Siragenian R. Sulfonamide hepatitis. Report of a case due to sulfamethoxazole and sulfisoxazole. *N Engl J Med* 1966;274:95-7.
 58. Berry W, Warren G, Reichen J. Nitrofurantoin-induced cholestatic hepatitis from cow's milk in a teenaged boy. *West J Med* 1984;140:278-80.
 59. Kelly BD, Heneghan MA, Bennani F, Connolly CE, O'Gorman TA. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity mediated by CD81 T cells. *Am J Gastroenterol* 1998;93:819-21.
 60. Polson J. Hepatotoxicity due to antibiotics. *Clin Liver Dis* 2007;11:549-61.
 61. Maddrey W. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S83-89.
 62. Senior J. Drug hepatotoxicity from a regulatory perspective. *Clin Liver Dis* 2007;11:507-24.
 63. Steele M, Burk R, DesPrez R. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A metaanalysis. *Chest* 1991;99:465-71.
 64. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35:883-9.
 65. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-52.
 66. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
 67. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87-93.
 68. Copple IM, Goldring CE, Kitteringham NR, Park BK. The Nrf2-Keap1 defence pathway: role in protection against drug-induced toxicity. *Toxicology* 2008;246:24-33.
 69. Daryani N, Hosseini P, Bashashati M, Haidarali M, Sayyah A. Butachlor-induced acute toxic hepatitis. *Indian J Gastroenterology* 2007;26:135-136.
 70. Daryani N, Keramati M, Ebrahimi Daryani N, Bashashati M. Lindane-Induced Hepatotoxicity In Human? Report of A Rare Case. *Govaresh* 2008;13:58-9.

Drug Induced Liver Injury: A Review Article

Daryani NE¹, Taher M², Shirzad S³

¹Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Fellow of Internal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Fellow of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

The incidence of drug induced liver injury (DILI) is about 1/1000 to 1/10000 among patients who receive therapeutic drug doses. Drug induced hepatotoxicity is a major cause of acute and chronic liver disease. The severity of liver damage ranges from nonspecific changes in liver structure to acute liver failure, cirrhosis and liver cancer. Some common agents that can cause liver injury are acetaminophen, antibiotics, statins, INH and herbal drugs.

Drug-induced hepatotoxicity can be categorized based on the pattern of liver enzyme alteration (hepatocellular, cholestatic or mixed pattern), the mechanism of hepatotoxicity (direct, immune mediated or idiosyncratic) and histologic findings on liver biopsy (steatosis or sinusoidal obstruction syndrome).

Treatment options for DILI include discontinuing the drug, conservative measurements and liver transplantation in the case of non-acetaminophen induced hepatotoxicity.

Keywords: Hepatotoxicity; Acetaminophen; Antibiotics

Govaresh/ Vol.15, No.4, Winter 2011; 293-302

Corresponding author:

No.130, Second floor; Next to Zafar St, Shahid Naseri St,
Vali-e-Asr Ave, Tehran, Iran.

Tel: + 98 21 88799446

Fax: + 98 21 88799840

E-mail: nasere@yahoo.com

Received: 10 Feb. 2011

Edited: 30 Apr. 2011

Accepted: 14 May 2011