**أمراض الكبد المُحدثة بالأدوية Drug-Induced Liver Diseases**

* يزن الكبد حوالي 1500 غرام عند البالغين ويعتبر من أكبر أعضاء الجسم. تتضمن وظائف الكبد الأساسية تخليق البروتين protein synthesis، تخزين الدهون والكربوهيدرات واستقلابها، استقلاب الأدوية والسموم، إفراغ البيليروبين واستقلاب الهرمونات.
* يمكن للكبد أن يمارس مهامه بشكل طبيعي حتى بعد إزالة 70-80% منه جراحياً أو بوجود أمراض جادة حيث يتميز الكبد بأنه عضو قادر على التجدد.
* هناك أمراض **كبدية مزمنة** chronic (أكثر من 6 أشهر) **وأمراض كبدية حادة** acute (أقل من 6 أشهر) ولا يعتمد هذا التصنيف على شدة المرض.
* تعتبر **الخلية الكبدية** hepatocyte الوحدة الوظيفية الفعالة في الكبد. تتجمع الخلايا الكبدية بشكل **فصيصات**. قد تختلف الخلايا الكبدية في وظائفها ضمن كل فصيص ويعتمد ذلك على قربها من القناة البابية portal duct. تشكل هذه القناة شبكة خدمة 'service network' للكبد وتحوي على شريان artery ووريد بابي ينقل الدم إلى الكبد وقناة الصفراء bile duct والتي تمثل جزءاً من نظام التصريف الصفراوي biliary drainage system. تتميز **التروية الدموية الكبدية** بأنها 30% شريانية والباقي من النظام البابي. يعبر الدم من القناة البابية عبر أشباه جيوب sinusoids ويأتي على تماس مع الخلايا الكبدية. هناك عدة أنواع من الخلايا في الكبد لكن أهمها **Kuppfer cells** و **monocytes** والتي تبتلع البكتيريا والعوامل الخارجية الأخرى والخلايا النجمية stellate cells المسؤولة عن حدوث تفاعلات التليف وتقود بالنهاية إلى التليف cirrhosis.

**مرض الكبد الحاد Acute Liver Disease**

يحدث نتيجة **ضرر الخلية الكبدية ويشفى عادةً تلقائياً بدون تدخل طبي**. ولكن يمكن أن تتطور في بعض الحالات الخاصة فشل كبدي حاد acute liver failure وهو حالة نادرة تترافق مع تدهور وظيفة الكبد مع تغير النشاط العقلي (اعتلال دماغي encephalopathy) وتطور اعتلال خثري coagulopathy.

**مرض الكبد المزمن Chronic Liver Disease**

يحدث مرض الكبد المزمن عند **استمرار حدوث تغيرات بنيوية في الكبد** ناتجة عن أذى طويل الأمد للخلية الكبدية. يتطور ذلك في معظم الحالات إلى **التليف cirrhosis**، حيث تقسم الندب الليفية الكبد إلى مناطق تسمى العقيدات nodules. وتتميز هذه المشكلة بأنها غير قابلة للعكس غالباً. تبين الدراسات بأن تطبيق المعالجة المضادة للفيروسات لعلاج التهاب الكبد الفيروسي المزمن قد أدى إلى تحسن حالة التليف.

يمكن أن تتطور أمراض الكبد المزمنة المترافقة مع تليف إلى فشل كبدي، أورام الخلايا الكبدية والموت. (قد يحتاج التليف إلى 20 سنة حتى يتطور).

**أسباب أمراض الكبد Causes of Liver Diseases**

* أسباب فيروسية: (التهاب كبد A، B، C، وغيرها)
* الكحول
* اضطرابات مناعية
* اضطرابات جينية ومناعية
* أمراض تصيب القناة الصفراوية
* الأدوية

|  |  |
| --- | --- |
| **أمثلة عن الأدوية التي ترفع مستوى إنزيمات الكبد** | |
| **الدواء** | **نسبة المرضى الذين يحدث لديهم ارتفاع** **في نسبة أنزيمات الترانس أميناز** |
| Cefaclor | **11 %** |
| Cefixime | **0.7 %** |
| Ciprofloxacin | **5 %** |
| Diclofenac | **15 %** |
| isoniazid | **10 – 36 %** |
| Naproxen | **4 %** |
| Norfloxacin | **0.1 %** |
| Rifampicin | **15 – 30 %** |
| Sodium valproate | **11 %** |
| Sulphonamides | **10 %** |

* يمكن لبعض مشتقات الأدوية أن تحدث أذية كبدية أكثر من غيرها.
* فقد تم تسجيل حالات متكررة من حدوث التهاب كبد مصحوب بركود صفراوي محدث **بالإريثروميسين** عندما استعمال ملح ستولات الإريثروميسين أكثر من أسترات الإريثروميسين الأخرى (stearate , propionate)

**أنماط أذيات الكبد المحدثة بالأدوية**

تتظاهرأذيات الكبد بحدوثها بشكل حاد ومن الممكن أن تتطور إلى شكل مزمن

**● يمكن أن تقسم آليات حدوث الأذيات الكبدية المحدثة بالدواء إلى نمطين:**

**1ــ النمطA : السمية الكبدية متعلقة بجرعة الدواء المتناول** (Intrinsic hepatotoxicity):

* تعتمدعلى الجرعة
* قابلة للتنبؤ
* فترة كمون ( فترة حضانة) قصيرة تمتد من ساعات لأسابيع.

- غالبية الأشخاص الذين يتناولون جرعة سامة من الدواء يصابون بهذا النمط (A) وهو يبدي نفس النمط من الإصابة عند حيوانات التجارب، الأمثلة على ذلك: **(الباراسيتامول، الساليسيلات، ميثوتريكسات، التتراسيكلين)**

* يمكن تفادي هذه السمية بتجنب تجاوز الجرعة المحددة.

**2ــ أما النمط الثاني B: تكون السمية الكبدية متعلقة بالاستعداد الذاتي للمريض (**Idiosyncratichepatotoxicity**)** فيحدث بنسبة أقل من1 %عند الأشخاص المتناولين للدواء.

- لا تعتمد على الجرعة

- لايمكن التنبوء بها

- فترة الكمون متغيرة تمتد من أسابيع إلى أشهر

يمكن أن يحدث هذا النمط من التأثير إما بسبب **فرط حساسية المريض للدواء أو شذوذات بالاستقلاب**.

- من الصعب رصد هذا التأثير عند حيوانات التجربة، ومثال على هذه الأدوية التي تتبع النمط B: **(الكلوربرومازين، الهالوثان، الإيزونيازيد).**

● الآلية الدقيقة التي تؤدي إلى حدوث أذيات كبدية محدثة بالدواء ليست مفهومة بشكل كامل على الرغم من أن إصابة خلايا الكبد تنتج بشكل مباشر عن التداخل مع وظائف الكبد والتأثير على الخلايا الكبدية أوسلامة الغشاء الخلوي أو بشكل غير مباشر من خلال الأذية الخلوية التي تتوسطها الأجسام المناعية.

**عوامل الخطورة التي تزيد من احتمال حدوث أذيات كبدية محدثة بالأدوية**

**1- وجود أمراض أو اضطرابات كبدية مرافقة أثناء العلاج:**

تزداد سمية بعض الأدوية (**الميثوتريكسات والأسبرين و ڤالبروات الصوديوم**) في حال وجود اضطرابات كبدية مرافقة أثناء العلاج بها.

**2- العمر:**

كبار السن أكثر عرضة لأذيات الكبد المحدثة بالأدوية (الفئة الأكثر تناولاً للدواء، تراجع الوظيفة الاستقلابية)، حيث يلاحظ ظهور حالات التهاب الكبد المحدث **بالهالوثان والإيزونيازيد والكلوربرومازين** بنسبة أكثر عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 40 عاماً، كما أن شدة التأثير تزداد مع تقدم العمر بشكل خاص فوق عمر الستين.

**على النقيض من ذلك:**

**-** يسبب **ڤالبروات الصوديوم** سمية كبدية مميتة عند المرضى تحت عمر 3 سنوات وهذا الخطر يتناقص مع التقدم بالعمر.

ــ **الأسبرين** مثال آخر لدواء يسبب سمية كبدية بشكل خاص عند الأطفال، حيث أن متلازمة راي (Rey`s Syndrome) ترتبط باستعمال الأسبرين عند الأطفال المصابين بإنتانات فيروسية وهي متلازمة مهددة للحياة.

**3- الجنس:**

ــ بشكل **عام النساء أكثر عرضة** لأذيات الكبد المحدثة بالدواء وبشكل خاص تلك الناتجة عن **استخدام الهالوثان، الإيزونيازيد، وفلوكلوكساسلين**

- هناك دليل ضعيف على وجود اختلاف في سمية **ڤالبروات الصوديوم** بين الجنسين حيث يعتقد أنه أشد تأثيرا ًعلى الذكور قبل البلوغ وأشد تأثيراً على الإناث بعد البلوغ.

- اليرقان الانسدادي المحرض بـ **كو أموكسيكلاف** أكثر شيوعاً عند الإناث من الذكور.

**4- العوامل الوراثية:**

يعتبر اختلاف التكوين الوراثي بين الأشخاص من العوامل التي تؤثر على قدرتهم على استقلاب أدوية معينة يمكن أن تجعلهم أكثر عرضة لأذيات الكبد المحدثة بالدواء.

**مثلاً**:

كل الأشخاص الذين لديهم عملية أستلة كبدية بطيئة أوسريعة، أكثر عرضة لأذية الكبد المحدثة **بالإيزونيازيد** (**isonicotinylhydrazine**) وهذا يمكن تفسيره كما يلي:

- الرؤية التقليدية هي أن **الأستلة السريعة** بواسطة الستيوكرومp450 تسبب سمية كبدية بسبب تحويله إلى الأستيل هيدرازين

- تقترح دراسات أخرى أن عملية **الأستلة البطيئة** تؤدي إلى سمية كبدية بسبب تشكيل الهيدرازين الذي يعتبر ساماً خلوياً بطبيعته.

ويجب لذلك مراقبة وظائف الكبد شهرياً في (الأشهر الثلاثة الأولى) نظراً لاحتمال ظهور السمية الكبدية في مرحلة مبكرة من العلاج.

ــ السمية الكبدية المحدثة **بالهالوثان** سجلت عند عدة أشخاص من نفس العائلة ويعتقد أن الاستعداد الوراثي عامل هام في بعض الأنماط من الأذيات الكبدية المحدثة بالأدوية.

**5- تنشيط الإنزيمات (Enzyme Induction)**

ــ **الكحول** **والريفامبيسين** والأدوية الأخرى التي تنشط إنزيمات الستيروكروم P450 تزيد من خطر السمية الكبدية عند تناول أدوية أخرى معها مثل **الباراسيتامول** **والإيزونيازيد** **والهالوثان**.

ــ يزيد الاستخدام المتزامن **لمضادات الاختلاج (بشكل خاص الفينيتوين) مع فالبروات الصوديوم** من خطر السمية الكبدية حيث أن 90 % من حالات المعالجة المتزامنة بهذين الدوائين أدت إلى ظهور أذيات كبد لديهم.

**6- استخدام عدة أدوية بآن واحد (Polypharmacy)**

المثال النموذجي لذلك **مضادات الالتهاب اللا ستيروئيدية** NSAIDs

حيث يعتبر خطر الأمراض الكبدية عند استعمال NSAIDs بمفردها منخفض لكنه يتزايد عند استعمالها مع أدوية أخرى لها تأثير ضار على الكبد.

**7- وجود أمراض أخرى مرافقة أو الحمل**

إن وجود أمراض مثل الفشل الكلوي، السكري أو الحمل أو التغذية الفقيرة كلها تؤثر على قدرة الكبد على استقلاب الأدوية بشكل فعال والعديد منها يضع المريض في خطر متزايد لحدوث التسمم الكبدي.

**الفحوص المخبرية والإستقصاءات المتبعة لتحديد نوع الأذية الكبدية المحدثة بالأدوية**:

هناك أنماط عديدة من الفحوص المخبرية والوسائل التي تُستخدم في تحديد نمط أذيات الكبد المحدثة بالأدوية، يعتمد عدد هذه الفحوص ونوعها والإستقصاءات اللازمة على التظاهرات السريرية وهي كالتالي:

**1- التحري عن وظائف الكبد (LFTs Liver Function Tests)**

تعتبر هذه الفحوص سهلة وغير مكلفة. وتتضمن:

**البيليروبين Bilirubin:**

تسبب زيادة نسبة البيليروبين في سوائل الجسم **اليرقان** jaundice ويظهر ذلك جلياً عندما يتجاوز تركيز بيليروبين الدم 35 ميكرومول/لتر.

يمكن أن يرتفع البيليروبين في الحالات التالية: **أذى الخلايا الكبدية، الركود الصفراوي cholestasis، وتحلل الدم haemolysis.**

**Transaminases**

يوجد aspartate transaminase (AST) و alanine transaminase (ALT) في الخلايا الكبدية ويتم تحررها إلى الدم في حال حدوث أذى الخلايا الكبدية أو موتها.

يزداد هذه الإنزيمات في **حالات التهاب الكبد hepatitis**. كما يشاهد ارتفاع شديد جداً في هذه الإنزيمات في حال تناول **جرعة سامة من الباراسيتامول والتهاب الكبد الفيروسي**.

**Alkaline Phosphatase**

* يوجد هذا الإنزيم في الأغشية النفيقية والجيبية **للكبد** والعديد من الأعضاء الأخرى مثل **العظام**.
* يمكن أن يرتفع هذا الإنزيم نتيجة مصدرين: الكبد والعظام. يؤكد الارتفاع المتزامن لإنزيم **غاما-غلوتاميل ترانسبيبتيداز في الدم** المصدر الكبدي لهذا الإنزيم
* قد يرتفع Alkaline Phosphatase في البلازما 4-6 أضعاف نسبته الطبيعية في حالات **الركود الصفراوي، والتليف.**

**الألبومين Albumin**

يتم **تخليق الألبومين في الكبد**، ويعتبر ألبومين البلازما من العلامات المفيدة التي تدل على القدرة التصنيعية للكبد. يعتبر الألبومين مؤشراً جيداً على شدة الأمراض الكبدية المزمنة وتأثيرها على وظيفة الكبد.

**Prothrombin time**

يعتبر زمن البروثرومبين معياراً جيداً على قدرة الكبد التصنيعية. ويعتبر مؤشراً على حدوث أمراض الكبد المزمنة ويعطي، بالمشاركة مع الألبومين صورة جيدة عن وظيفة الكبد**.**

**فحوص أخرى:**

* معايرة **غاما-غلوتاميل ترانسبيبتيداز في الدم (**التي قد ترتفع في كل أشكال أمراض الكبد بما فيها أذيات الكبد المحدثة بالأدوية)

**- معايرة ألفا -** **فيتوبروتين** **Fetoprotine**-  **α** (يقاس **لاستبعاد الخباثات)**

- معايرة **الأضداد المصلية لالتهاب الكبد** **A, B, C**  و فيروسات أخرى مثل فيروس ابيشتن- بار (للتحري عن وجود إصابات فيروسية)

2- **الاستقصاءات الشعاعية** (تستخدم هذه الطرق للبحث عن انسداد فيزيائي للقناة الصفراوية بحصيات، كتل أو تضيق) مثل:

- الايكو

- تصوير الطرق الصفراوية

- التصوير المقطعي المحوسب (CT scan)

- التنظير.

3- **خزعة الكبد و الدراسات** **النسيجية** (تفيد في تشخيص سوء وظيفة خلايا الكبد الحاد عندما يكون ناتجاً عن أذية دوائية).

**أذيات الكبد المحدثة بالأدوية وتظاهراتها السريرية والمخبرية وطرق تشخيصها:**

* لابد من التذكير أنه يمكن أن يحدث ارتفاع في إنزيمات الكبد في المصل من دون أن يكون هناك أذية كبدية وهذا يحدث بنسب متفاوتة حسب الأدوية.
* يمكن تلخيص الأذيات الكبدية المحدثة بالأدوية بتسعة أشكال هي كالتالي:

**1- النخر (Necrosis** **)**

- تتظاهر الحالات الشديدة من التنخر الكبدي الحاد بـ:

* شذوذات في اختبار وظائف الكبد **LFT** ويتضمن ذلك:

- ارتفاع بسيط في إنزيم (alkaline phosphatase)

- وارتفاع في مستوى أنزيم (alanine aminotransferase) حتى200 مرة فوق الحدود الطبيعية،

- ويتطاول زمن البروترومبين لكنه يعتمد على شدة الإصابة

- **التشخيص**: الخزعة الكبدية والفحص المجهري يبدي وجود تنخر واضح.

* **مثال تنخر كبد محدث بالبارسيتامول:**
* **آلية السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول:**

- يسبب الباراسيتامول سمية تتعلق بالجرعة مؤدياً إلى تنخر الفصيصات المركزية.

* يخضع الباراسيتامول عادة إلى تفاعلات الطور الثاني وهي الارتباط بحمض الغلوكوروني والسلفنة - أيضا يمكن أن يستقلب بواسطة السيتوكرم CYP2E1 ليعطي
* N - acetyl – p – benzoquinoneimine (NABQI) (وهو مستقلب سام للكبد) عند تجاوز طاقة إنزيمات تفاعلات الطور الثاني أو عند تحريض إنزيم السيتوكروم P450 2E1.
* في حال **الجرعات العلاجية للباراسيتامول**: تُزال سمية NABQI بالارتباط مع **الغلوتاتيون**.

- في حال **الجرعات السامة من الباراسيتامول**: تستنزف مخازن الغلوتاتيون في النسج مما يسمح للـ NABQI بالتراكم وتخريب الخلايا. حيث وُجِد أن تناول حوالي **10 – 15 غ من الباراسيتامول** يؤدي إلى تنخر خلوي كبدي شديد.

* **التظاهرات السريرية للتنخر الكبدي الحاد المحدث بالبارسيتامول:**

تتضمن **الأعراض المبكرة:** يرقان، فقدان الشهية، غثيان، إقياء، فتور، وهن عام، وألم البطن قد يكون أول دليل على تأذي الكبد بالباراسيتامول (ولكن عادةً لا يظهر قبل 24-48 ساعة من التسمم بالدواء).

- يسبق تطور اليرقان وإنتاج بول غامق فترة من الشفاء الظاهري.

و إذا كانت إصابة الكبد شديدة، يتبع سوء حالة المريض إقياءات متكررة، انخفاض سكر الدم، احمضاض دم، كدمات ونزوف، الخمول واعتلال دماغي كبدي.

* قد ينتج قلّة البول (نقص خروج البول) وانعدام البول (التوقف الكامل عن إنتاج البول) من التنخر الأنبوبي الحاد.
* قد يحدث **الفشل الكلوي الحاد** حتى بغياب التهاب كبد حاد.
* بالإضافة إلى الفشل الكلوي الحاد سجلت حالات من **أذية خلايا عضلة القلب والتهاب البنكرياس**.
* **في الحالات المميتة:** يحدث الموت بسبب الفشل الكبدي الحاد بعد مرور 4-18 يوم بعد تناول الدواء.

**2- التنكس الدهني (Steatosis):**

* التنكس الدهمي هو تراكم قطيرات الدسم في خلايا الكبد، بشكل حويصلات صغيرة مثال عن أدوية تسبب هذه المشكلة: **التتراسيكلين والأسبرين وڤالبروات الصوديوم**، **السيتروئيدات والميتوتريكسات والكحول والأميودارون**.
* **التشخيص:**

- تكون اختبارات وظائف الكبد (LFTs) غير طبيعية على الرغم من أنه لا يوجد ارتفاع كبير في مستوى (ALT) كالذي يشاهد في التنخر الكبدي.

* فرط نشادر الدم
* نقص غلوكوز الدم
* ونقص عوامل التخثر

ــ يتبين **بالخزعة والفحص النسيجي** أن التشحم الكبدي هنا يشبه التشحم الكبدي الحاد الحاصل في حال التهاب الكبد الكحولي.

**-التظاهرات السريرية:** مرضى التشحم الكبدي يظهر عليهم عادةً:

تعب، غثيان، إقياء، نقص سكر الدم والتشويش، ويشاهد اليرقان في الحالات الشديدة

**3- الركود الصفراوي (Cholestasis)**

ــ تسبب بعض الأدوية انسداداً **جزئياً أو كاملاً في القنوات الصفراوية مؤدية إلى احتجاز الحموض الصفراوية** وتعرف هذه الحالة بالركود الصفراوي.

* **مثال:**

**- مانعات الحمل** **الريفامبيسين**، **البنسيلينات**

**- ونميز هنا نوعين:**

* **الركود الصفراوي غير المترافق بالتهاب كبد**

يتظاهر بارتفاع البيليروبين مع ارتفاع بسيط في مستوى الآلانين أمينوترانسفيراز أو يكون طبيعياً.

**نسيجياً**: لا يشاهد التهاب أو تنخر لخلايا الكبد.

* **الركود الصفراوي المترافق مع التهاب الكبد**
* ويتظاهر بارتفاع البيلروبين وارتفاع مستويات الآلانين أمينوترانسفيراز والفسفاتاز القلوية
* **نسيجياً**: يلاحظ ضرراً واضحاً في الخلايا الكبدية.

ــ **الفلوكلوكساسلين** أصبح السبب الأهم للركود الصفراوي المحدث بالدواء ولوحظ أن النساء في عمر فوق 55 والذين يحتاجون لجرعة يومية عالية وعلاج لفترة طويلة، أكثر عرضة للأذية الكبدية المحدثة بالفلوكلوكساسلين.

**التظاهرات السريرية:**

- التظاهرات السريرية الرئيسية للانسداد الصفراوي غير المترافق مع أذيات أخرى هي: **حكة شديدة، مع /أو بدون مظاهر أخرى وفقاً لشدة الأذية مثل بول غامق، براز شاحب واليرقان.**

- التهاب الكبد الصفراوي المحّرض بالأدوية عادةً يظهر فيه أعراض معدية - معوية تتبع بأعراض تشبه الأنفلونزا، يحدث لاحقاً ألم بطني مع مظاهر نمطية للانسداد الصفراوي.

الحكة تكون عادةً أخف من تلك الموجودة في الانسداد الصفراوي لوحده.

**4- التهاب الكبد الورمي الحبيبي Granulomatous Hepatitis**

* تكون عادةً وظيفة الكبد التصنيعية طبيعية ولكن يلاحظ في حال التهاب الكبد الورمي الحبيبي:

- ارتفاع متوسط في **LFTs**

- **نسيجياً**: يشاهد ورم حبيبي وارتشاح النسج بالحامضات

**5-التهاب الكبد الحاد Acute Hepatitis**

* التهاب الكبد الحاد يشبه التهاب الكبد الفيروسي مع ارتفاع**LFTs** بشكل متناسب مع شدة أذية الخلايا الكبدية.
* **التشخيص**: أفضل مؤشر لشدة الإصابة هو زمن البروترومبين **PT**
* **نسيجياً**: يشاهد تشارك تنخر وتنكس الخلايا مع ارتشاح التهابي
* **التظاهرات السريرية:**

-التهاب الكبد الحاد يوجد فيه استعداد شخصي مع أعراض غير مميزة

أو أعراض تحسس للدواء تتبع:

- بفقدان الشهية

- غثيان و إقياء

- بول غامق

- براز شاحب و

- اليرقان؛ يميل اليرقان للظهور في الحالات الشديدة .

- فقدان الوزن قد يكون من معالم التهاب الكبد الحاد.

* نسبة الوفيات 5-30 % من المرضى الذين يتطور لديهم اليرقان.
* التهاب الكبد الحاد يحدث فقط بعد تسمم ذاتي بالباراسيتامول

**6- التهاب الكبد المزمن الفعال Chronic Active Hepatitis**

- التهاب الكبد المزمن الفعال يمكن أن يكون أذية حادة أو يترقى إلى تشمع كبد.

* **التشخيص**:

- ترتفع عادةً المستويات المصلية **للأنزيمات الناقلة للأمين، وينخفض الألبومين**.

* **نسيجياً**: يتشابه مع التهاب الكبد المزمن الفعال بالمناعة الذاتية يترافق مع تشكل أضداد مناعية للدواء.

**Methyldopa**ميتيل دوبا مثال عن دواء يمكن أن يسبب التهاب الكبد المزمن الفعال

* **التظاهرات السريرية:**
* يظهر في حال التهاب الكبد المزمن الفعال المحدث بالأدوية:
* تعب
* خمول
* وهن
* فتور
* وتترافق بأعراض معدية -معوية
* ويظهر على المرضى واحد أو أكثر من اختلاطات أمراض الكبد الشديدة متضمنة الحبن أو الاعتلال الدماغي الكبدي.
* في حال كانت تفاعلات الدواء الجانبية تتضمن مظاهر حساسية: طفح جلدي و معالم أخرى خارج كبدية مثل اعتلال غدي لمفاوي.
* وهذه الأعراض تسلك سلوك مشابه لأنماط أمراض الكبد المزمنة الأخرى، قد تتطور الأعراض بعد عدة أشهر.

**7- تليف الكبد Fibrosis**

* تكون المستويات المصلية للإنزيمات الناقلة للأمين عند مرضى تليف الكبد مرتفعة بشكل خفيف وهذا ليس مؤشراً سيئاً للضرر الكبدي.
* يظهر الفحص المجهري توضع النسج المتليفة.
* قد يتطور تليف الكبد إلى تشمع كبد.
* **مثال**: هذه الأذية قد تشاهد بالاستخدام طويل الأمد للميثوتركسات

**8- اضطرابات الكبد الوعائية Vascular Disorders**

- قد تسبب العديد من الأدوية أذيات انسداد الأوردة الكبدية  **veno-occlusive disease**التي تتميز بتضيق غير خثاري للأوردة الصغيرة.

ويكون السبب **العوامل السامة للخلايا**، حيث قد يثير استخدام العوامل الكابحة أو السامة للخلايا اضطرابات تخثر أساسية ويزيد من خطورة تطور متلازمة بود – كياري **Budd-Chiari**  ( انسداد الأوردة الكبدية الكبيرة)

* **التظاهرات السريرية:**

تتظاهر الآفات الكبدية الوريدية الانسدادية بـ:

* ضخامة كبدية مؤلمة
* حبن
* اليرقان
* سجلت هذه المظاهر في حالات من المعالجة الكيميائية بأدوية مثل **cyclophosphamide , doxorubicin , dacarbazine**

وأيضاً سُجلت كاختلاط شائع لزرع النقي.

**9- أورام الكبد Tumors**

قد تكون الأدوية سبباً لحدوث حالات متعددة من أورام الكبد.

الأدوية الأكثر شيوعاً المرتبطة بالخباثات هي مانعات الحمل الفموية **oral contraceptive** , الستيروئيدات الإبتنائية  **, anabolic steroids**  **danazol**

* **التظاهرات السريرية:** يظهر لدى مرضى أورام الكبد عموماً سير مشابه للمرض. سجلت حالات من ألم بطني مصحوب بحس امتلاء بعد الطعام ولم يسجل بحالات أخرى. يحدث عموماً فقدان الوزن، التعب، فقدان الشهية، غثيان وعادةً إقياء، خاصةً في الحالات المتقدمة.

|  |  |
| --- | --- |
| **Table Examples of adverse drug reaction on the liver** | |
| Adverse reaction | Drugs associated with reaction |
| Hepatocellular necrosis | Paracetamol  Propythiouracil  Salicylates  lron salts  Allopurinol  Dantrolene  Halothane  Ketoconazole  Isoniazid  Mithramycin  Cocaine  'Ecstasy' |

|  |  |
| --- | --- |
| Cholestasis | Oral contraceptives  Carbimazole  Anabolic steroids  Ciclosporin |
| Cholestasis with hepatitis | Chlorpromazine  Tricyclics  Erythromycin  Flucloxacillin  Co-amoxiclav  ACE inhibitors  Sulphonamides  Sulphonylureas  Phenytoin  NSAlDs  Cimetidine  Ranitidine |

**معالجة أذيات الكبد المحدثة بالأدوية**

الهدف من معالجة أذيات الكبد الدوائية هو الشفاء الكامل **وهذا يعتمد على:**

* التشخيص الصحيح
* إيقاف تناول العامل المسبب
* والمعالجة الداعمة التي قد تتضمن زرع الكبد عندما يكون ذلك ملائماً.

**1- التشخيص** **Diagnosis**

* يجب الشك بأذية الكبد المسببة بالأدوية عند كل مريض مصاب باليرقان كسبب من ضمن الأسباب الأخرى لأمراض الكبد، وذلك وفقاً للقصة السريرية ونتائج الاستقصاءات.
* يجب الحصول على تفاصيل دقيقة من المريض ومعرفة الأدوية التي يتناولها بما فيها مانعات الحمل الفموية، أدوية OTC، الفيتامينات، الأدوية النباتية، الأدوية المحظورة.
* من المهم الانتباه الى مدة تناول دواء معين وعلاقته ببدء الأعراض: تورط دواء ما بأذية يكون ذا احتمالية كبيرة بالنسبة للأدوية التي يظهر فيها شذوذات تبدأ بين 5 الى 90 يوم بعد أول جرعة وضمن 15 يوم من تناول آخر جرعة.
* التشخيص الواضح لا يتضح في معظم الحالات، وتحسن الحالة بعد سحب الدواء المتورط يقدم أكبر دليل على أذية الكبد المحّدثة بالدواء .
* قد ينتج سمية شديدة أو الفشل الكبدي الحاد في حال الاستمرار بالدواء بعد ظهور الأعراض أو بعد ارتفاع مستوى الأمينات الناقلة في الدم بشكل مهم.
* الأدوية التي توصف بشكل شائع تكون أكثر المتهمين بإحداث أذيات الكبد مثل: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية**NSAIDs**  **المضادات الحيوية، خافضات التوتر الشرياني.**
* التّعرف على العامل المسبب وإيقافه مهم جداً لإنقاص الأمراضية ونسبة الوفيات.
* يجب ملاحظة أيضاً العوامل المؤهبة لسمية الكبد، تزداد احتمالية الأذية المحدثة بالدواء في حال ترافقت أذية الكبد مع الحمى، الطفح، وزيادة الحامضات، على الرغم من أن عدم وجود هذه المظاهر لا يستثني تورط الدواء.
* يعتمد الوقت اللازم لتصحيح الأذيات الناجمة عن الدواء على نمط الأذية الكبدية وقد يتطلب في بعض الحالات عدة أشهر.

**2-إيقاف المعالجة بالدواء:**

* يجب إيقاف المعالجة عندما تعرف إمكانية حدوث سمية كبدية محدثة بالدواء، إذا كان المريض يتلقى أكثر من دواء ذو سمية كبدية محتملة فيجب إيقاف جميع الأدوية.
* يؤدي سحب الدواء عادة إلى الشفاء الذي يبدأ بعد عدة أيام.
* ربما تستغرق فحوص وظائف الكبد عدة أشهر حتى تعود إلى طبيعتها.
* Phenytoin, Co – amoxiclav مثالان على الأدوية التي ارتبطت باستمرار سوء حالة المريض لعدة أسابيع بعد سحب الدواء.
* عندما تثبت السمية الكبدية المحدثة بالدواء من خلال تحسن صحة المريض بعد سحب الدواء، يمنع الاستخدام اللاحق للدواء عند المريض بشكل عام.

**3- التخلص من المادة المسببة للأذية الكبدية**

* دخول المشفى يصبح إجبارياً عندما تظهر العلامات المخبرية والسريرية للفشل الكبدي.
* بعد إيقاف المعالجة بالدواء، يجب التخلص مما تبقى منه في الجسم.
* بعد مرور بضع ساعات على تناول المريض للدواء، فإن إزالة الدواء غير الممتص بواسطة غسل المعدة يكون أفضل من استعمال المقيئات أو استخدام الفحم الفعال لدى استخدام بعض الأدوية.
* وأما الدواء الذي دخل إلى الدم فيتم التخلص منه باستخدام مضادات التسمم Antidotes:

مضادات السم النوعية تختلف باختلاف الدواء

* **معالجة التسمم بالحديد:**
* يُحَل 5 – 10 غ **desferrioxamine** في 50 – 100 مل من الماء ويعطى فمويَّاً لمجرَّد معرفة إمكانية حدوث تسمم حاد بالحديد بعد الابتلاع أو بشكل حقن وريدي حيث يُعطى بالإضافة إلى الجرعة الفموية وذلك لادمصاص الحديد الممتص عندما يتجاوز تركيزه في البلازما 89.5 ميكرومول/ لتر، أو عندما يتجاوز تركيزه في البلازما 62.6 ميكرومول/ لتر مع وجود زيادة من الحديد الحر في البلازما، أو عند المرضى الذين يبدون أعراض وعلامات للتسمم الحاد بالحديد.
* **معالجة التسمم بالباراسيتامول:**

1- **غسل المعدة** (إذا تم تناول أكثر من 150 ملغ لكل كغ من وزن الجسم ومرَّ على تناول المريض للدواء أقل من 4 ساعات)، وإعطاء الفحم النباتي (يعمل على إنقاص امتصاص الباراسيتامول وتسهيل إزالته).

2- **إعطاء الأسيتل سيستئين والميثونين** (يستنزف الجوع والكحول مخازن الغلوتاتيون وتزيد من سمية الباراسيتامول بينما يعمل الأسيتل سيستئين والميثونين كترياق الذي يعمل على إعادة ملء مخازن الغلوتاتيون).

* إعطاء acetyl cysteine وريدياً (عندما يكون مستوى الباراسيتامول في الدم في مجال المتوقع أو المرجَّح أن تحدث فيه الأذية الكبدية). يكون فعال خلال الساعات الثمانية الأولى من تناول الجرعة الزائدة، الإعطاء المتأخر للمرضى الذين قد مرَّ على ابتلاعهم للجرعة الزائدة 16 – 24 ساعة قد يكون أيضاً مناسباً.
* لن يبطل الأستيل سيستئين المعطى في هذه المرحلة التأثير المؤكسد للباراسيتامول، لكن يلعب دوراً في حماية الخلايا في الفشل الكبدي.
* يمكن إعطاء ميثيونين فموي (في حال التحسس للأسيتل سيستئين)

**4- المعالجة الداعمة:**

**- الحمية الغذائية:**

* بالنسبة لجميع المرضى ليس هنالك معالجة نوعية متوفرة.
* المعالجة الداعمة العامة ضرورية في فشل الكبد مع اهتمام مناسب بتوازن الكهارل والسوائل.
* الدعم الغذائي يجب أن يكون موافق للخط العلاجي التقليدي.
* يجد بعض المرضى أن الحمية الفقيرة بالدسم والغنية بالسكريات تخفف من حدة أعراض انعدام الشهية anorexia والغثيان والإسهال التي ربما تصاحب الركود الصفراوي.

**- تدبير الحكة الجلدية Pruritis:**

* العرض الرئيسي للركود الصفراوي المحدث بالدواء هو الحكاك الجلدي الذي يحدث نتيجة التراكيز الجهازية العالية للحموض الصفراوية التي تتوضع في النسج.
* يتضمن التدبير العام ارتداء الملابس الخفيفة (تجنب الصوف) وتبريد الجلد بحمام فاتر أواستخدام غسول الكالامين وعامل مرطب مثل كريم مائي.

**- تدبير اضطرابات التخثر:**

يجب أن تعالج اضطرابات التخثر بتصحيح عوز فيتامين K بحقن **الفيتوميناديون** داخل الوريد. يجب أن يصحح هذا زمن البروثرومبين خلال 3 – 5 أيام.

- إن فيتوميناديون غير فعال في الركود الصفراوي عندما يؤخذ فمويا.

- ميناديون فوسفات الصوديوم، المحلول المائي لمشابه فيتامين K، ربما يكون فعالاً عندما يعطى بجرعة فموية 10 ملغ باليوم.

- إذا حدث النزف فإن التسريب الوريدي للمصل المجمّد أو محلول مركّز لعوامل التخثر سوف يكون مناسباً.

- إن إعطاء الفيتامينات الأخرى الذوابة بالدسم ربما أيضاً يكون ضرورياً.

إن زرع الكبد يؤخذ بعين الاعتبار كخيار لعلاج المرضى المصابين بفشل كبدي حاد ناتج عن الأدوية

* **رعاية وتوجيه المرضى بعد المعالجة:**

عندما تكون أذية الكبد المحدثة بالدواء تحت السيطرة فإن التفكير يجب أن ينصب في معالجة الحالة الأساسية التي وُصِفَ لأجلها الدواء المتورط بالمرض الكبدي.

في الكثير من الحالات، تبقى المعالجة الدوائية مطلوبة لكن يجب أخذ الحذر حيث أن الأدوية ذات البنى الكيميائية المتشابهة ربما تسبب سميّة كبدية متشابهة.

**الإرشادات ونصح المريض**:

1- عند شراء مستحضرات حاوية على الباراسيتامول يجب الحذر من الخطر الذي ينتج عن الجرعات الزائدة والذي يمكن أن يحدث نتيجة تناول مسحتضرات أخرى حاوية على باراسيتامول على نحو مترافق.

* فرضت المنظمات الأوربية المسؤولة عن لصاقات العبوات على المنتجات الحاوية على باراسيتامول أن تحذر المرضى.
* أيضا ثم تخفيض حجم عبوات الباراسيتامول التي تباع من المتاجر العامة إلى 16 مضغوطة أو كبسولة (32 عندما تباع تحت مراقبة الصيدلي) وذلك بغية تخفيض سهولة التداول وإنقاص المخزون المتبقي في المنازل.
* من أجل تقليل الخطر المرتبط بالجرعات الزائدة من الباراسيتامول، ثم تصنيع مستحضرات باراسيتامول حاوية على ترياق المتيونين (غالية الثمن, أمان استخدامه لفترات طويلة).

**2-** توعية المرضى بأعراض اضطراب الكبد التي قد تظهر كالفتور والغثيان والحمَّى وألام البطن التي قد تكون هامة عل الرغم من عدم نوعيَّتها خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة.

* عندما تترافق هذه الأعراض مع ارتفاع في LFTS فيجب إيقاف الدواء مباشرةَ.

3- إعلام المرضى الذين عولجوا من السمية الكبدية المحدثة بالدواء عن العامل المسبب لكي يتجنبوه في المستقبل، ويجب نصحهم بإخبار الطبيب وطبيب الأسنان والممرض والصيدلي بالحوادث السابقة.

4- يجب تنبيه ذوي الأطفال الذين يعالجون بـ **sodium valproate** إلى معرفة التأثيرات الجانبية التي ربما تشير إلى إمكانية حدوث أذية كبدية مثل فقدان الشهية الشديد والمباشر بعد تناول الدواء والألم البطني والغثيان والإقياء. تتضمن المؤشرات الباكرة نُعاس وشعور بألم مزعج وربما تحدث الحمَّى أيضاً.يتراوح زمن بداية ظهور الأعراض بين الشهر الأول والرابع في أغلب الحالات.

* إنّ التحدي الذي يواجه أعضاء فريق الرعاية الطبية هو كيفية تنبيه المرضى حول التأثيرات السمية المحتملة للدواء من دون خلق الكثير من القلق الذي قد يؤدي إلى فشل في مطاوعتهم للمعالجة الأساسية.

5- يستحسن المراقبة الدقيقة لـ LFTS خلال الأشهر الست الأولى من المعالجة بالأدوية التالية وبشكل خاص في الحالات التالية:

**أمثلة عن أدوية ينصح معها مراقبة فحوصات وظائف الكبد بشكل منتظم:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Frequency of monituring** | **Baseline monitoring** | **Drug** |
| تفحص LFTS أسبوعياً خلال الشهرين الأولين ثم كل أسبوعين |  | Pyrazinamide |
| تفحص LFTS أسبوعياً خلال الشهرين الأولين ثم كل أسبوعين |  | Rifampicin |
|  | Yes | Isoniazide |
| تفحص LFTS كل 6 أشهر تفحص في حال وجود أعراض | Yes | Amiodarone |
| تفحص في حال وجود أعراض | Yes | Cyproterone |
| تفحص LFTS أسبوعين خلال الشهرين الأولين ثم شهرياً لمدة 4 أشهر ثم كل 3 أشهر | Yes | Methotrexate |
| تفحص LFTS بفواصل خلال 6 – 12 أسبوع الأول من المعالجة | Yes | Methyldopa |
| تفحص LFTS بانتظام خلال 6 أشهر الأولى من المعالجة | Yes | Sodium Valproate |
| أَعد LFTS بعد الأسابيع الستة الأولى من المعالجة | Yes | Dantroline |
| تفحص LFTS كل أسبوعين لمدة 4 أشهر ثم كل 3 أشهر | Yes | Sulfasalazine |

**من المرضى الأكثر عرضة لحدوث أذية كبدية بهذه الأدوية:**

* + أولئك المصابين بمرض كبدي معروف.
  + الذين يتناولون أدوية أخرى سامة للكبد.
  + ذوي الأعمار فوق 40 سنة.
  + المفرطين في تناول الكحول.
* يجب تكرار المراقبة خصوصاً في الشهرين الأولين من المعالجة.
* بالنسبة للمرضى الذين لا يملكون عوامل خطرة وذوي وظائف كبدية طبيعية قبل المعالجة، يجب تكرار LFTS فقط عند ظهور حمَّى، فتور، إقياء، يرقان، وتردِّي غير مفسَّر خلال المعالجة.
* **إجراءات تقليل خطر أذيات الكبد المحدثة بالأدوية:**

وفق الدراسات المجراة على الأدوية هناك أكثر من 600 دواء متهم بإحداثه سمية كبدية. وهذا العدد مرشح للزيادة مع تسويق أدوية جديدة وقد سحب العديد منها من الأسواق بسبب تأثيراتها السامة على الكبد (مثال:Talcapone , troglitazone)

**لذلك لابد من اتخاذ بعض الإجراءات الهامة:**

1- الاختيار المناسب للدواء ومعرفة عوامل الخطورة لإحداث سمية كبدية لتجنبها.

2- تحاشي الوصول إلى الجرعات السامة للأدوية من خلال تصميم النظام العلاجي المناسب من أي دواء وذلك بالإستفادة من علم حركية الدواء والتحقق من سلامة أجهزة الإطراح.

3- معرفة التداخلات الدوائية الممكنة وطرق تجنبها أو التقليل من أثارها.

4- **التقليل من إستعمال الأدوية التي يمكن أن تحدث أذية كبدية إلا عند الضرورة.**

**أمثلة:**

**-** خطر حدوث تأذي كبد حاد نتيجة استعمال **Co – amoxiclav** يعادل تقريباً ستة أضعاف خطر حدوثه عند استعمال amoxicillin بمفرده عند استخدام نظام علاجي يزيد عن 14 يوم. ولذلك اقتصر استعمال Co – amoxiclav لعلاج الأخماج المسببة بجراثيم مقاومة للأموكسيسيلين.

* يجب تجنُّب إعادة التعرُّض **للهالوثان** أو توخي الحذر عند استخدامه في حال:

- ظهور سمية كبدية عند الاستخدام المتكرر.

- وجود قصة عائلية لأذية كبدية

- المرضى البدينين والنساء بعد سن اليأس.

* يمكن للسمية الكبدية أن تحدث بشكل متصالب مع haloalkalines الأخرى، وهنا يجب تجنب enflurane. ويمكن الاستعاضة عنه باستعمال Isoflurane أو أي مخدر أخر.
* **الخلاصة:**
* تعتبر الأدوية أحد المتهمين الرئيسيين بأذيات الكبد فهي تتسبب بحوالي 5 – 2 % من حالات اليرقان، 15% من حالات التهاب الكبد، و 30 – 20 % من حالات الفشل الكبدي الحاد.
* يزدادخطر الأذيات الكبدية المحدثة بالدواء مع تقدم العمر وهي بشكل عام أكثر شيوعاً عند النساء.
* بشكل عام أذيات الكبد الدوائية إما أن تكون متعلقة بالجرعة (dose-related) أو تتعلق بالإستعداد الذاتي (Idiosyncratic)
* يمكن أن تسبب الأدوية كل أنواع اضطرابات الكبد ويجب أن تؤخذ بالحسبان في جميع الحالات.
* أذيات الكبد المحدثة بالأدوية تصنف إلى تسعة أنماط.
* المظاهر السريرية للأذيات الكبدية المحدثة بالأدوية تختلف بشكل كبير، وتعتمد على

نمط الدواء المسبب للأذية الكبدية.

* معالجة الأذية الكبدية المحدثة بالدواء تعتمد على التشخيص الصحيح ومن ثم إيقاف المعالجة بالدواء المتسبب بالأذية وإعطاء المعالجة الداعمة.
* التفاعلات الضائرة للأدوية على الكبد (ADR) هو تأثير الدواء المؤذي والغير مقصود والذي يحدث بالجرعة الاعتيادية المستخدمة للتشخيص أوالوقائية أوالمعالجة.
* يمكن أن تتسبب الأدوية بكل أشكال أذيات الكبد الحادة والمزمنة, كما أن بعضها يمكن أن يسبب أكثر من أذية كبدية.
* على الرغم من أنه لا يوجد شكل شائع واضح للتأثير الضار للدواء على الكبد، فإنه يجب علينا أن نضع بالحسبان أن كل الأدوية يمكن أن تتسبب بأذية كبدية.
* يجب إجراء مراقبة دورية للمرضى الذين يعالجون بأدوية يحتمل أن تكون سامة للكبد وأن يتعلموا كيف يميزوا علامات خلل وظيفة الكبد والإتصال بالطبيب فور ظهورها
* المرضى الذين يعانون من أمراض كبدية هم أكثر عرضة لأذيات الكبد المحدثة بالأدوية وبجرعات أقل مما هو عليه عند الأصحاء كما أن احتمالية ظهور أذيات الكبد المتعلقة بالإستعداد الذاتي تتكرر بشكل أكبر لديهم.
* يجب إجراء مراقبة خاصة بعد التسويق لأي دواء له احتمالية إحداث سمية كبدية لتحديد التأثيرات السمية الجديدة المحتملة على الكبد.
* بشكل عام أكثر الأدوية التي يمكن أن تتسبب بأذيات كبدية ويجب الحذر عند إستخدامها وتتطلب إجراء اختبارات وظائف الكبد بشكل منتظم لدى إستخدامها لفترات طويلة وهي: الإيزونيازيد، الريفامبسين،الأميودارون، السيبروتيرون، الميتوتركسات، الميتيل دوبا، فالبروات الصوديوم، الدانترولين والسلفاسالازين.
* هناك أدوية أخرى يمكن أن تتسبب بأذيات كبد ويجب الحذر لدى استخدامها وهي الباراسيتامول، الهالوتان، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، بعض الصادات الحيوية (مثل الفلوكساسيللين والكو- أموكسيكلاف والسلفاميدات) والأسبرين.