

بررسی اثرات سمی داروهای کبد

هر روز داروهای جدیدی به بازارهای جهان عرضه میشود. متأسفانه اکثر این داروها دارای اثرات سمی روی اعضاء مختلف بدن میباشد ولی چون کبد عضوی است که بایستی این سموم را خنثی نماید و از طرف دیگر کبد اولین عضوی است که از طریق ورید باب تمام سوادی را که از راه روده جذب میشود دریافت میکند علیهذا اثر سمی اکثر داروها روی کبد زودتر از اعضاء دیگر نمایان میشود. بدیهی است کلیه داروهای جدید قبل از آنکه در انسان مورد مصرف قرار گیرد روی حیوانات آزمایشگاهی امتحان میشود ولی در بسیاری از موارد ضایعات کبدی حاصله از داروها را بر اساس استعمال تجربی آنها در حیوانات نمیتوان پیش بینی کرد و فقط استعمال طولانی یک دارو در کلینیک عوارض سمی آنرا نمایان میسازد. اثر هپاتوتوکسیک بعضی از داروها مثل Carbon Tetrachloride که گاهی برای دفع آنکیلوستوم استعمال میشود از سالها قبل مورد مطالعه بوده و موضوع تازه ای نیست ولی ضایعات شبیه به هپاتیت حاد که در نتیجه تجویز Iproniazid بوجود میآید و همچنین یرقانهای انسدادی داخل کبدی (Intra hepatic Cholestasis) که در اثر استعمال کلرپرومازین بوجود میآید در سالهای اخیر مورد بحث و مطالعه قرار گرفته است. بطور کلی ضایعات کبدی حاصله از حساسیت نسبت به داروها را میتوان به سه دسته تقسیم کرد :

دسته اول : داروهائی که سبب نکروز کبد میشوند و ضایعاتی شبیه به هپاتیت های ویروسی بوجود میآورند .

دسته دوم : داروهائی که سبب یرقان کله ستاتیک میشوند .

دسته سوم : داروهائی که سبب عوارض آلرژیک شدید و نکروز و یرقان کله ستاتیک توأماً میشوند .

در اینجا به اختصار از داروهائی که در این سه دسته قرار میگیرند نام میبریم .

دسته اول: بسیاری از داروها ممکن است عوارضی شبیه به هپاتیت ایجاد کنند که سردمسته آنها داروهای Monoamine oxidase inhibitor میباشد این داروها برای درمان

دپرسیون و آنژین صدری استعمال میشود و در بین آنها (Marsilid) Iproniazid بیشتر از همه عوارض کبدی ایجاد میکند. علاوه بر این سایر مشتقات هیدرازین مانند فنیل پیرازین (Catron, Cavodil) همچنین Marplan و Nardil و Darazine و بالاخره ایزونیازید ایجاد ضایعات شبیه به هیپاتیت میکند همچنین داروهای پائین آورنده قند خون مانند Meta-hexamid (Euglycin - Mlanex) و علاوه بر این داروهای دیگری مثل Flexin گاهی ایجاد عوارض کبدی از نوع هیپاتیت میکند. اثر سمی سنکوفن روی کبد محرز است ولی خوشبختانه این دارو امروزه کمتر استعمال میشود. Halothane نیز اغلب ضایعات شدید کبدی ایجاد میکند. خانم Sherlock استاد دانشگاه لندن در سال ۱۹۶۴ شرح ۳۹ بیمار را میدهد که بوسیله این دارو بیوشی داشته اند و متعاقب آن دچار نکروز کبد شده اند و در نتیجه ۱۷ نفر آنها وفات یافته اند. جدول شماره (۱) نام شیمیائی و نام تجارتي داروهای فوق الذکر را نشان میدهد که اکثر آنها از مشتقات هیدرازین است.

جدول شماره ۱

داروهاییکه سبب ضایعات کبدی شبیه به هیپاتیت میشوند

نام شیمیائی دارو	نام تجارتي دارو	از مشتقات هیدرازین
Iproniazid	Marsilid	+
Isonicotinic acid hydrazide	Isoniazid	+
Pyrazinamide	—	+
Pheniprazine	Catron Cavodil	+
Phenelzine	Nardil	+
Phenoxy propazine	Drazine	+
Isocarboxazid	Marplan	+
Metahexamid	Euglycin Melanex	—
Zoxazolamine	Flexin	—
Cincophen	—	—

ضایعات کبدی کلیه داروهای فوق از نظر کلینیکی تا بلوی مشابهی ایجاد میکنند. برای

مثال علائم بالینی در قان ایجاد شده در اثر استعمال ایزونیازید را مختصراً شرح میدهیم.

جدول شماره ۲۵

داروهاییکه سبب یرقان انسدادی داخل کبدی میشوند

نام شیمیائی دارو	نام تجارتي دارو	ازمشتقات فنوتیازین
Chlorpromazine	{ Largactil Thorazine	+
Promazine	Sparine	+
Prochlorperazine	{ Compazine Stematil	+
Mepazine	Pacatil	+
Trifluoperazine	Stelazine	+
Arsphenamine	—	—
Thiouracil	—	—
Chlorpropamide	Diabinese	—
Cetylurea	Nostyn	—
Carbasone	—	—
Nitrofurantoin	Furadantin	—

بوجود میآورند وازنظر کاینیکی بیمار حساسیت فوق العاده شدید به دارو نشان میدهد - تب ضایعات جلدي از نوع راش وحتى درماتیت ا کسفولیاتیو دیده میشود کونژونکتیویت، آدنویاتی، ائوزینوفیلی و گرانولوپنی غالباً وجود دارد . یرقان ۲ تا ۳ هفته بعد از شروع معالجه پیدا میشود گاهی ضایعات کلیوی متعاقب ضایعات کبدی بروز میکند . داروهاییکه در این دسته قرار دارند عبارتند از :

فئوباریتون (Mcgeachey - Bloomer ۱۹۵۳) Tridion (Leard ۱۹۴۹)
 Phenacemide (Tyler-King - ۱۹۵۱) همچنین داروهای ضد انعقاد مثل Phenindisne (Perkins ۱۹۶۲)
 و اسید پارآمینوسالسیلیک (Walker Simpson ۱۹۶۰)
 Lepper شرح حال ۷ بیمار را انتشار داده که در اثر تجویز ۲ گرم کلترتراسیکلین از راه ورید و ۲ گرم از راه خوراکی دچار یرقان شده اند و ۵ نفر از آنها وفات یافته اند در اتوپسی این ۵ نفر نکروز کبد وجود داشته است این مصنف مخصوصاً تأکید میکند که تجویز تتراسیکلینها از راه ورید عوارض بیشتری بوجود میآورد . Schultz و همکارانش اخیراً ابرسواسیون های مشابهی انتشار دادند که تجویز تتراسیکلین وریدی سبب یرقان و مرگ ۳ نفر زن سیاه پوست شده است

علاوه بر این اثرات هپاتوتوکسیک داروهای مثل ارستینیک، بیسموت، طلا، جیوه و داروهای سیتوتوکسیک مثل Urethan و Mercaptopurine-6 و غیره را نبایستی از نظر دور داشت .
نتیجه :

لازم است اثرات هپاتوتوکسیک داروهائی را که در سه دسته فوق ذکر شد همواره در نظر داشت و حقیقتاً تادلایل قانع کننده ای برای استعمال هر یک از این داروها در کار نباشد نباید بدون جهت مورد مصرف قرار گیرد .

References

- 1- Diseases of the liver and Biliary System (Sherlock 1963 . P. 293)
- 2- Diseases of the Digestive system (Truelove and Reymell 1963. P. 541 - 636)
- 3- B. M. J. No 19 - December 1964 (P. 1545)
- 4- The Lancet No 7378 23. January 1965 P. 175
- 5- Lectures on the Liver and its Diseases by Sir Harold Hamisworth 1959