

کلستاز ناشی از دارو: گزارش موردی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۱۹ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۶ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۰۱ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۸/۰۷

وحید اسلامی^۱، آذین قیمتی^{۲*}

زمینه و هدف: کلوییدوگرل داروی ضد پلاکتی موثر و ایمن در درمان بیماری‌های آترواسکلروتیک می‌باشد، گرچه مواردی از عوارض مهم مانند آسیب کبدی برای آن گزارش شده است.

معرفی بیمار: بیمار آقای ۶۷ ساله، در تیر ۱۳۹۸ با تشخیص سکته قلبی ابتدا در یک بیمارستان دانشگاهی (بدون امکان آنژیوگرافی) تحت درمان ترومبولیتیک و فردای آن روز در بیمارستان دانشگاهی دیگری تحت آنژیوپلاستی قرار می‌گیرد و با حال عمومی مناسب و آزمایشات نرمال مرخص می‌شود. پس از ۳۰ روز با علائم بی‌اشتهایی و زردی مراجعه می‌نماید. در بررسی آزمایشگاهی افزایش آنزیم‌های کبدی و به‌ویژه بیلی‌روبین، و آلکالن فسفاتاز و گلوتامین ترانسفراز گاما دیده می‌شود، آزمایش‌های ویروسی هپاتیت‌های A, B, C, E و ایمونولوژیک منفی بودند و بررسی‌های تصویربرداری نکته پاتولوژیکی را نشان ندادند. با تشخیص احتمالی آسیب کبدی ناشی از دارو به ترتیب داروهای بیمار قطع می‌شوند، فقط پس از قطع کلوییدوگرل و شروع تیکاگرلور پس از ۱۰ روز تمامی آزمایشات بیمار نرمال شده و حال عمومی بهبود می‌یابد.

نتیجه‌گیری: کلوییدوگرل داروی به‌نسبت ایمنی می‌باشد ولی توجه به عوارض ناشایع و درمان این عوارض لازم و ضروری است. در این مقاله به بررسی بیمار و مقالات منتشر شده در مورد عوارض هپاتوسلولار کلوییدوگرل پرداخته می‌شود.

کلمات کلیدی: کلوییدوگرل، بیلی‌روبین، آسیب هپاتوسلولار.

۱- گروه قلب و عروق، بیمارستان مدرس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه داروسازی بالینی.

تلفن: ۰۲۱-۲۲۰۸۳۱۰۶

E-mail: gheimatiazin@gmail.com

مقدمه

باشد.^{۳,۲} کلوییدوگرل (Clopidogrel) داروی ضدپلاکتی از خانواده تینوپیریدین‌ها است و برای جلوگیری از ایجاد لخته در بیماران با تنگی عروق کرونری یا مغزی و محیطی استفاده شده و باعث کاهش مرگ‌ومیر و سکته قلبی مجدد در بیماران با سندرم حاد کرونری می‌شود. کلوییدوگرل داروی نسبتاً ایمنی می‌باشد، ولی به‌ندرت مواردی از آسیب کبدی با این دارو گزارش شده است. به‌جز دو مورد کلستاز ناشی از کلوییدوگرل اکثریت موارد آسیب کبدی ناشی از این دارو به‌صورت آسیب هپاتوسلولار یا ترکیبی از کلستاتیک و

کبد نقش بسیار موثری در از بین بردن و ترشح محصولات نهایی بسیاری از داروها دارد. این نقش، کبد را نسبت به آسیب شیمیایی حاصل از داروها آسیب‌پذیر می‌کند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که یک نفر از هر هزار نفر، به آسیب کبدی ناشی از دارو مبتلا می‌شود (Drug induced liver injury (DILI).^۱ آسیب می‌تواند در طیفی از اختلالات خفیف آزمایشگاهی تا نارسایی حاد کبدی متفاوت

تومور مارکرها نکته پاتولوژیکی نشان ندادند (جدول ۱). سونوگرافی شکم و لگن یافته پاتولوژیکی نداشته‌اند. برای بیمار کلانژیوپانکراتوگرافی (Cholangiopancreatography) با MRI انجام شد که نشان داد که مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی سایز و شکل نرمالی دارند و کیسه صفرا نرمال بوده و ضخامت جداری طبیعی داشته است و هیچ ضایعه پاتولوژیکی یا Filling defect در آن مشاهده نشده است.

مجاری پانکراس هم نرمال بودند. طبق نظر مشاوره گوارش، جهت کنار گذاشتن علایم انسدادی بیمار اندوسونوگرافی نیز برای بیمار انجام شد که در این بررسی نیز، سنگ یا ضایعه‌ای در مجاری

هپاتوسلولار بوده است.^{۶-۴} ما در این مقاله به معرفی یک بیمار با عوارض شدید کبدی کلوییدوگول و بررسی و مرور مقالات در این مورد می‌پردازیم.

معرفی بیمار

بیمار آقای ۶۷ ساله‌ای است که به علت سکته قلبی تحتانی قلب Inferior MI تحت درمان ترومبولیتیک قرار می‌گیرد و پاسخ درمانی مناسبی به درمان می‌دهد و روز بعد تحت آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی بر روی RCA با استنت دارویی قرار می‌گیرد. تنها ریسک فاکتور بیمار مصرف سیگار بوده است.

اکوکاردیوگرافی بیمار کاهش عملکرد سیستولیک قلب (کسر جهشی ۲۵-۳۰) و لخته در اپکس به ابعاد ۱۶×۷ mm بدون اختلالات مشخص در پیچه ای و عملکرد نرمال بطن راست را نشان می‌دهد. بیمار با حال عمومی مناسب و آزمایشات قابل قبول با داروهای قرص اسپرین روزانه ۸۰ mg قرص کلوییدوگول روزانه ۷۵ mg (شرکت سانوفی)، قرص کارودیلول ۶/۲۵ دو بار در روز، قرص پنتوپرازول ۴۰ mg روزانه و قرص وارفارین ۵ mg روزانه مرخص می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی هنگام ترخیص عبارتند از (direct=۰/۳، total ۱/۲) بیلی‌روبین ۳۷ IU/L، ALT=۱۳۵ IU/L، AST=۱۳۵ IU/L.

پس از ۳۰ روز از آنژیوپلاستی بیمار با علایم زردی و خارش و کاهش اشتها به کلینیک مراجعه می‌کند. بیمار هیچ سابقه‌ای از تب، درد شکم، کاهش وزن، تهوع و استفراغ، تغییر رنگ در ادرار و مدفوع یا خونریزی از هیچ نقطه‌ای از بدن را نمی‌دهد. بیمار سابقه‌ای از مصرف داروهای OTC، همبظور ترکیبات گیاهی و الکل را نداشته است.

در معاینه بیمار علایم حیاتی پایدار بوده و بیمار ill یا توکسیک نبود. هیچ استیگمایی مبنی بر ضایع کبدی مزمن دیده نشد. شکم نرم بوده و آسیت یا ارگانومگالی وجود نداشت. معاینه قلبی و نورولوژیکی هم مورد خاصی را نشان ندادند.

برای بیمار مشاوره گوارش انجام شد که بر این اساس آزمایشات و بررسی‌های تکمیلی به عمل آمد (جدول ۱). آزمایشات ایمونولوژیکی و سرولوژی هیپاتیت A, B, C, E منفی بودند و همبظور

جدول ۱: مشخصات آزمایشگاهی بیمار

آزمایش	نتایج
بیلی‌روبین	توتال ۵- مستقیم ۴ mg/dl
ALT	۲۲۰ (۱۰-۵۵) IU/L
AST	۱۰۰ (۱۰-۴۰) IU/L
GAMA GT	۸۳۰ (۱۱-۵۰) IU/L
الکالین فسفاتاز	۴۴۵ (۴۰-۱۳۰) U/L
البومین سرم	۴
IgG serum	۱۱۳۰ (۷۰۰-۱۶۰۰)
INR	۳
IgG 4 subclass	۸۰ (۴-۸۶)
AMA-M2	منفی
Serum total (IgG, IgM)	۱۲/۶۱ (۷-۱۶) / ۰/۸۷ (۳/۴-۲/۰)
FANA	منفی
الکتروفورز پروتیین سرم	نرمال
هیپاتیت A	منفی
آنتی‌ژن هیپاتیت B	منفی
آنتی‌بادی هیپاتیت C	منفی
هیپاتیت E	منفی
CEA آنتی‌ژن کارسینوما پروتیین	نرمال
CA-19-9	نرمال

AST: اسپاراتات آمینوترانسفراز، ALT: الاین آمینوترانسفراز، GAMA GT: گاما گلوتامیل ترانسفراز، AMA-M2: آنتی میتوکندریال آنتی‌بادی، FANA آنتی نوکلیر آنتی‌بادی، CEA: آنتی‌ژن کارسینوما پروتیین، CA 19-9: آنتی‌ژن کسر

دارو دیده شده‌اند.^{۸،۹} تاکنون حدود ۲۰ مورد از این عوارض در مطالعات گزارش شده‌اند که به بعضی از آنها در جدول ۲ اشاره شده است. در اکثر مطالعات میانگین سنی بیماران حدوداً (۹۰-۳۴) ۶۸ سال بوده است و میانگین زمان ایجاد عارضه در مطالعات مختلف ۳۵ روز (۱۸۰-۳) پس از شروع کلپیدوگرل بوده است که مشابهت زیادی با بیمار ما دارد. در اکثر مطالعات الگوی درگیری در بیماران ترکیبی از هپاتوسلولار و کلستاتیک بوده‌اند (۱۱ مورد).

پنج مورد از بیماران فقط الگوی هپاتوسلولار و دو بیمار تنها کلستاتیک بوده‌اند.^{۱۰،۹} اغلب مطالعات نشان داده‌اند که خوشبختانه اکثر بیماران پس از این عارضه زنده مانده‌اند. در اکثر بیماران آزمایشات پس از یک هفته تا حداکثر شش ماه پس از قطع کلپیدوگرل بهبود یافتند. در بیمار ما این اتفاق پس از دو هفته از قطع کلپیدوگرل اتفاق افتاده است. تا به حال تنها یک مورد فوت بر اثر این عارضه گزارش شده است.^{۱۱}

علت اصلی آسیب کبدی ناشی از کلپیدوگرل مشخص نیست، ولی دو مکانسیم، به صورت اثر مستقیم وابسته به دوز دارو، یا واکنش ایدیوسنکراتیک غیر وابسته به دوز، مطرح شده‌اند.^{۱۲}

در بیمار ما هپاتوتوکسیسیته پس از یک ماه از شروع کلپیدوگرل اتفاق افتاد و بیمار هیچگونه واکنش افزایش حساسیت مانند راش پوستی و آرتراژی و ائوزینوفیلی نداشت و بیشتر هپاتوتوکسیسیته وابسته به دوز به عنوان مکانسیم آسیب کبدی برای ایشان مطرح بود. کلپیدوگرل یک پیش دارو می‌باشد که در کبد توسط سیتوکروم‌های متعددی مانند CYP ۴A۳ و CYP ۳A۴ به فرم فعال خود تبدیل می‌شود که حاصل آن یک گروه Mercapto می‌باشد.^{۱۳}

این متابولیت‌ها مسوول مهار پلاکتی و افزون‌بر آن اثرات هپاتوتوکسیک ناشی از مهار گلوکاتایون سلولی می‌باشد. داروهایی که باعث تحریک CYP ۴A۳ می‌شوند مانند ریفامپین می‌توانند توکسیسیته کلپیدوگرل را افزایش دهند. همینطور نکته چشمگیری که در بعضی مطالعات که در آنها بیوپسی کبدی انجام شده به چشم می‌خورد این است که، آسیب کبدی در ZONE سوم کبد بوده است. بر این اساس احتمال درگیری CYP P ۴۵۰ در فرآیند این بیماری بیشتر مطرح می‌شود.

مهار ایزوآنزیم سیتوکروم P ۴۵۰ توسط کلپیدوگرل یک فرآیند وابسته به زمان و دوز و NADPH می‌باشد. حتی داروهایی مانند

صفراوی یا پانکراس مشاهده نشد.

باتوجه به عدم وجود ضایعات ارگانیک و مکانیکال برای توجیه علایم بیمار، احتمال آسیب کبدی به صورت هپاتوسلولار یا کلستاتیک یا ترکیبی از آنها برای بیمار مطرح شد و برای آن عوارض دارویی و با احتمال ضعیف‌تر، علل خود ایمنی برای بیمار مطرح شد.

باتوجه به اکوکاردیوگرافی مجدد بیمار که نشان دهنده بهبود نسبی عملکرد قلب و عدم وجود لخته در بطن چپ بیمار بود (NL RV FUNCTION, NO LV CLOT, EF=۳۵٪) به ترتیب داروهایی که احتمال آسیب کبدی داشت مانند استاتین و کاپتوپریل و وارفارین به فواصل حدوداً یک هفته‌ای قطع شدند ابتدا آتورواستاتین و سپس کاپتوپریل قطع شدند ولی بیلی‌روبین و علایم بیمار بهبود نیافت (Bilirubin (total=۸/۲, direct=۶/۵) و در نهایت وارفارین نیز قطع شد ولی همچنان بهبودی مشخصی در آزمایشات یا ایکنتر بیمار اتفاق نیفتاد و حتی بیلی‌روبین بیمار پس از قطع وارفارین همچنان افزایش یافت و احتمال کلستاز به علت داروهای دیگر را مطرح ساخت.

ALT=۲۵۰ IU/L, AST=۱۳۰ IU/L, direct=۸/۸, bilirubin: total=۱۳ (بیلی‌روبین در این مرحله تصمیم به قطع کلپیدوگرل و جایگزینی آن با داروی تیکاگرلور (Ticagrelor) (Brilinta-Astra Zenica) گرفته شد که خوشبختانه پس از حدود ۱۰ روز ایکنتر آزمایشات بیمار بهبود یافت. آلکالین فسفاتاز=۴۱، ALT=۵۲، AST=۴۱، direct=۰/۷، total=۱/۰۵) بیلی‌روبین.

مجدداً سایر داروها به جز کلپیدوگرل به ترتیب با فاصله یک هفته‌ای برای بیمار شروع شد که تغییری در حال عمومی و آزمایشات بیمار پس از دو ماه پیگیری اتفاق نیفتاد.

بحث

کلپیدوگرل داروی بسیار موثر در بیماران با مشکلات قلبی عروقی می‌باشد ولی گه‌گاه عوارضی از جمله عوارض پوستی مانند راش، واکنش‌های حساسیتی پوستی و اکیموز پوستی و همچنین خونریزی‌های گوارشی و حتی خونریزی از نقاط مختلف بدن گرچه به ندرت اما با مصرف این دارو دیده می‌شود. با مصرف کلپیدوگرل در سال‌های اخیر گزارش‌هایی مبنی بر عوارض هپاتوتوکسیسیته این

احتمالی آنها در ویزیت‌های دوره‌ای شده است. بعضی از ریسک فاکتورهایی که بیماران را مستعد آسیب کبدی ناشی از داروها می‌کنند شامل سن بالا، جنس مونث، مصرف الکل، حاملگی، کوموریدیتی‌های همراه مانند دیابت و چاقی و مصرف داروهایی مانند تاموکسیفن که باعث کبد چرب می‌شوند و به‌طور کلی کبد چرب با هر علتی، بیماری‌های ویروسی و غیرویروسی زمینه‌ای کبدی، مصرف داروهای ایدز و سل و ضد تشنج می‌باشند و به‌طور کل توجه به کاهش فاکتورهای مستعد کننده آسیب کبدی ناشی از داروها توصیه می‌شود.^{۱۵}

در پایان توصیه می‌شود در بیماران مصرف کننده کلوییدوگرل با توجه به گستردگی موارد مصرف و تعداد بسیار زیاد این بیماران، به عوارض نه چندان شایع این دارو نیز توجه داشته باشیم و به‌ویژه به تداخلات مصرف این داروها دقت کنیم.

کاپتوپریل و هیدروکلروتیازید و آلپورینول نیز از همین طریق می‌توانند باعث عارضه کلستاز شوند.^۶ تداخلات اثر کلوییدوگرل از طریق اثر بر روی بعضی ایزوآنزیم‌های سیتوکروم ۴۵۰ cyp p, ۴A۳ در مصرف‌کنندگان امپرازول و بعضی از استاتین‌ها مانند آتورواستاتین دیده می‌شود.^{۱۴}

در گایدلاین‌های مختلف عواملی را به‌صورت کلی عنوان ریسک فاکتورهای آسیب کبدی ناشی از داروها و بعضی ریسک فاکتورها را به‌طور اختصاصی برای بعضی از داروها مطرح کرده‌اند ولی به‌طور مشخص ریسک فاکتور مشخصی برای آسیب کبدی ناشی از کلوییدوگرل مطرح نشده است و باتوجه به شایع نبودن آسیب کبدی به‌دنبال مصرف کلوییدوگرل الگوریتم اختصاصی برای انجام آزمایش یا پیگیری این بیماران پیش از ایجاد علائم کبدی وجود ندارد و تنها توصیه به ویزیت و بررسی دوره‌ای این بیماران و توجه به علائم

جدول ۲: گزارش مقایسه‌ای عوارض کبدی کلوییدوگرل در مقالات مختلف نسبت به بیمار این مقاله

نویسندگان	سال انتشار	مجله	عنوان
Willens و همکاران ^۴	۲۰۰۰	<i>Am J Therapeutic</i>	آسیب کبدی هپاتوسلولاروکلستاتیک ناشی از کلوییدوگرل
Keshmiri و همکاران ^۵	۲۰۱۶	<i>Case Reports Hepatol</i>	هپاتیت کلستاتیک ناشی از کلوییدوگرل
Ibrahim و همکاران ^۶	۲۰۱۸	<i>Int J Life Science & Pharma Research</i>	هپاتیت شدید ناشی از کلوییدوگرل کلستاز ناشی از کلوییدوگرل
Höllmülleret و همکاران ^۹	۲۰۰۶	<i>Eur J Gastroenterology Hepatology</i>	ویژگی‌های کلینیکیو هیستوپاتولوژی از آسیب کبدی کلوییدوگرل
Kastali و همکاران ^{۱۱}	۲۰۱۰	<i>Clin Pharmacology</i>	آسیب هپاتوسلولار و زردی ناشی از کلوییدوگرل در سن بالا
Duran Quintana و همکاران ^{۱۶}	۲۰۰۲	<i>Med Clinic</i>	آسیب کبدی احتمالی ناشی از کلوییدوگرل
Ramos و همکاران ^{۱۷}	۲۰۰۳	<i>Med Clinic</i>	هپاتوتوکسیسیته ناشی از کلوییدوگرل
Batwaet و همکاران ^{۱۸}	۲۰۰۳	<i>Can J Gastroenterology</i>	آسیب کبدی ناشی از کلوییدوگرل
Beltran-Robles و همکاران ^{۱۹}	۲۰۰۴	<i>J Hepatology</i>	هپاتوتوکسیسیته ناشی از کلوییدوگرل

References

1. Kullak-Ublick GA. Drug-Induced Cholestatic Liver Disease. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6102/>
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137(12):947-54.
3. 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(6):1364-72.
4. Willens HJ. Clopidogrel-induced mixed hepatocellular and cholestatic liver injury. *Am J Therapeutics* 2000;7(5):317-8.
5. Keshmiri H, Behal A, Shroff S, Berkelhammer C. Clopidogrel-induced severe hepatitis: a case report and literature review. *Case Reports Hepatol* 2016;2016.
6. Smaili MI, Yousuf M, Salih SB, Almansour S. Clopidogrel-Induced Cholestasis: A Case Report And Review of the Literature. *Int J Life Sci Pharma Res* 2018;8(2):P35-P41.
7. Ostini R, Hegney D, Mackson J, Williamson M, Tett S. Why is the use of clopidogrel increasing rapidly in Australia? An exploration of geographical location, age, sex and cardiac stenting rates as possible influences on clopidogrel use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(11):1077-90.
8. Gentilomo C, Huang Y-S, Raffini L. Significant increase in clopidogrel use across US children's hospitals. *Pediatr Cardiol* 2011;32(2):167-75.
9. Höllmüller I, Stadlmann S, Graziadei I, Vogel W. Clinicohistopathological characteristics of clopidogrel-induced hepatic injury: case report and review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(8):931-4.
10. Pisapia R, Abdeddaim A, Mariano A, Rianda A, Vincenzi L, Taibi C, et al. Acute hepatitis associated with clopidogrel: a case report and review of the literature. *Am J Therapeutics* 2015;22(1):e8-e13.
11. Kastalli S, El Aïdli S, Zaïem A, Ben Abdallah H, Daghfous R. Fatal liver injury associated with clopidogrel. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24(4):433-5.
12. Drug record: clopidogrel [Internet]. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; updated 2018 Jan 18. Available from: <https://livertox.nlm.nih.gov/Clopidogrel.html>
13. Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciari J, editors. Pharmacokinetics of clopidogrel. Seminars in thrombosis and hemostasis; 1999.
14. Pelliccia F, Rollini F, Marazzi G, Greco C, Gaudio C, Angiolillo DJ. Drug-drug interactions between clopidogrel and novel cardiovascular drugs. *Eur J Pharmacol* 2015;765:332-6.
15. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222-61.
16. Durán QJ, Jiménez SM, Montero A, Gutierrez MHA. Clopidogrel probably induced hepatic toxicity. *Med clin* 2002;119(1):37.
17. Ramos JR, Sanz JM, Calvo LC, García DD. Clopidogrel-induced hepatotoxicity. *Med Clin* 2003;120(4):156-7.
18. Batwa F, Lamoureaux E, Friedman G. Clopidogrel-induced liver injury. *Can J Gastroenterol* 2003;17:232.
19. Beltran-Robles M, Saavedra EM, SanchezMunoz D, Romero-Gomez M. Hepatotoxicity Induced by Clopidogrel. *J Hepatol* 2004;40(3):560-2.

Drug-induced cholestasis: case report

Vahid Eslami M.D.¹
Azin Gheymati Pharm.D.^{2*}

1- Department of Cardiology,
Modares Hospital, Faculty of
Medicine, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Department of Clinical
Pharmacy, School of Pharmacy,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 07 Apr. 2020 Revised: 14 Apr. 2020 Accepted: 22 Oct. 2020 Available online: 28 Oct. 2020

Background: Clopidogrel is an effective anti-platelet drug that is commonly prescribed for patients with atherosclerotic coronary and peripheral vascular diseases, especially after angioplasty and coronary artery bypass graft surgery. Even though this drug seems safe, there are case reports of important side effects with its use.

Case Presentation: The patient was 67 years old male admitted with a diagnosis of inferior myocardial infarction who underwent angioplasty on RCA with a drug-eluting stent and was discharged with an uneventful course from hospital with medical treatment, including Clopidogrel. The patient came back to the clinic 30 days later with icter, nausea and loss of appetite. The lab data showed: Bilirubin (total= 5, direct=4), ALT=220, AST=100, Gama GT=830, Alk.phop=445. Virologic and imaging studies were normal. With a possible diagnosis of drug-induced hepatic injury all possible Prescribed drugs were held stepwise but bilirubin and the patient's symptoms did not relieve until Clopidogrel has been changed. After 10 days bilirubin and his symptom relieved.

Conclusion: Clopidogrel is a common and partially safe drug, but it may cause hepatic injury. Considering Clopidogrel side effects and its interactions seem necessary for patient management.

Keywords: clopidogrel, bilirubin, hepatocellular injury.

*Corresponding author: Department of
Clinical Pharmacy, School of Pharmacy,
Tehran University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.
Tel: +98-21-22083106
E-mail: gheimatiazin@gmail.com