

ΧΡΗΣΗ - ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΝ ΚΙΡΡΩΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

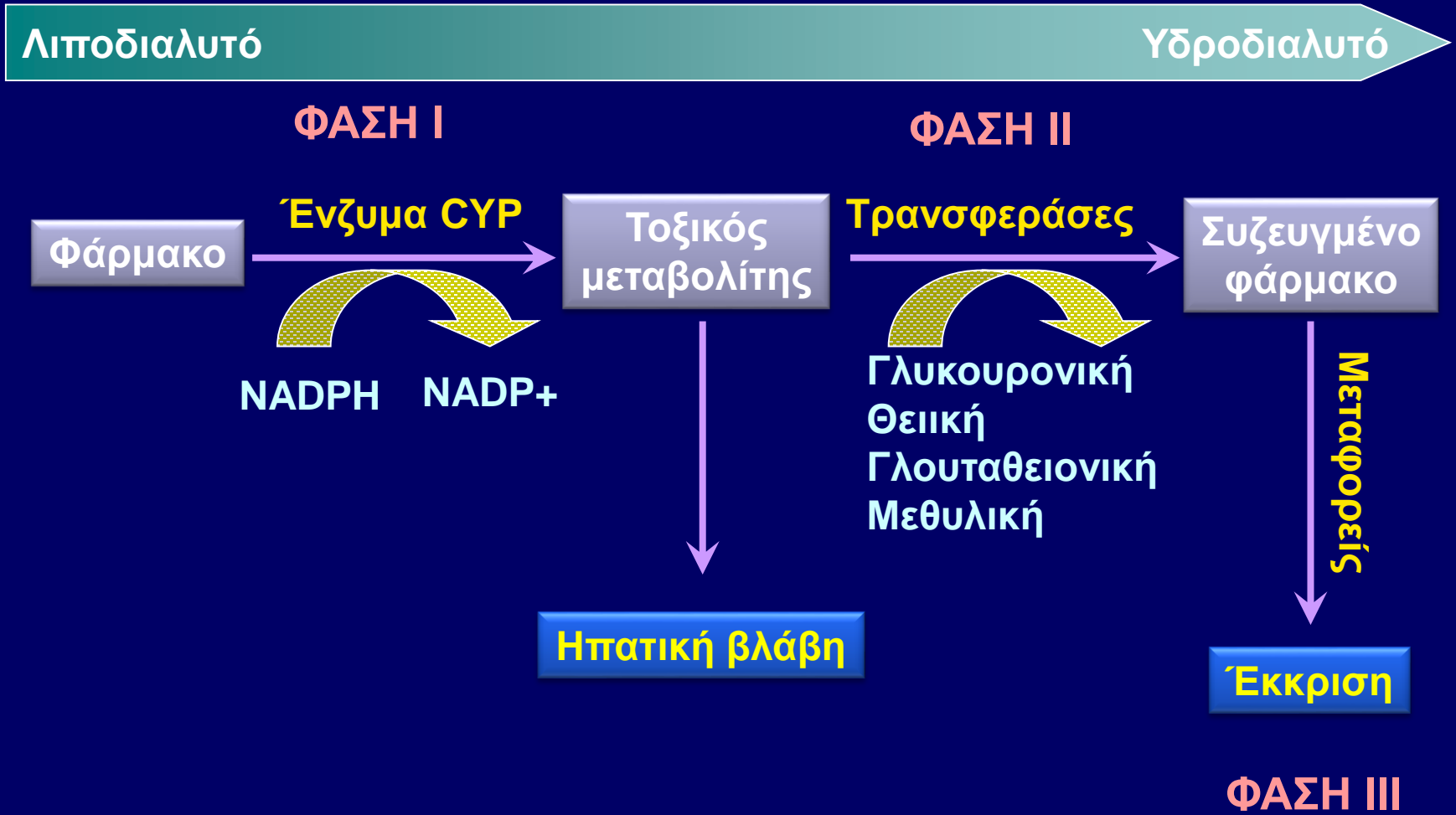
Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου

*Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική
Κλινική Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ*

ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

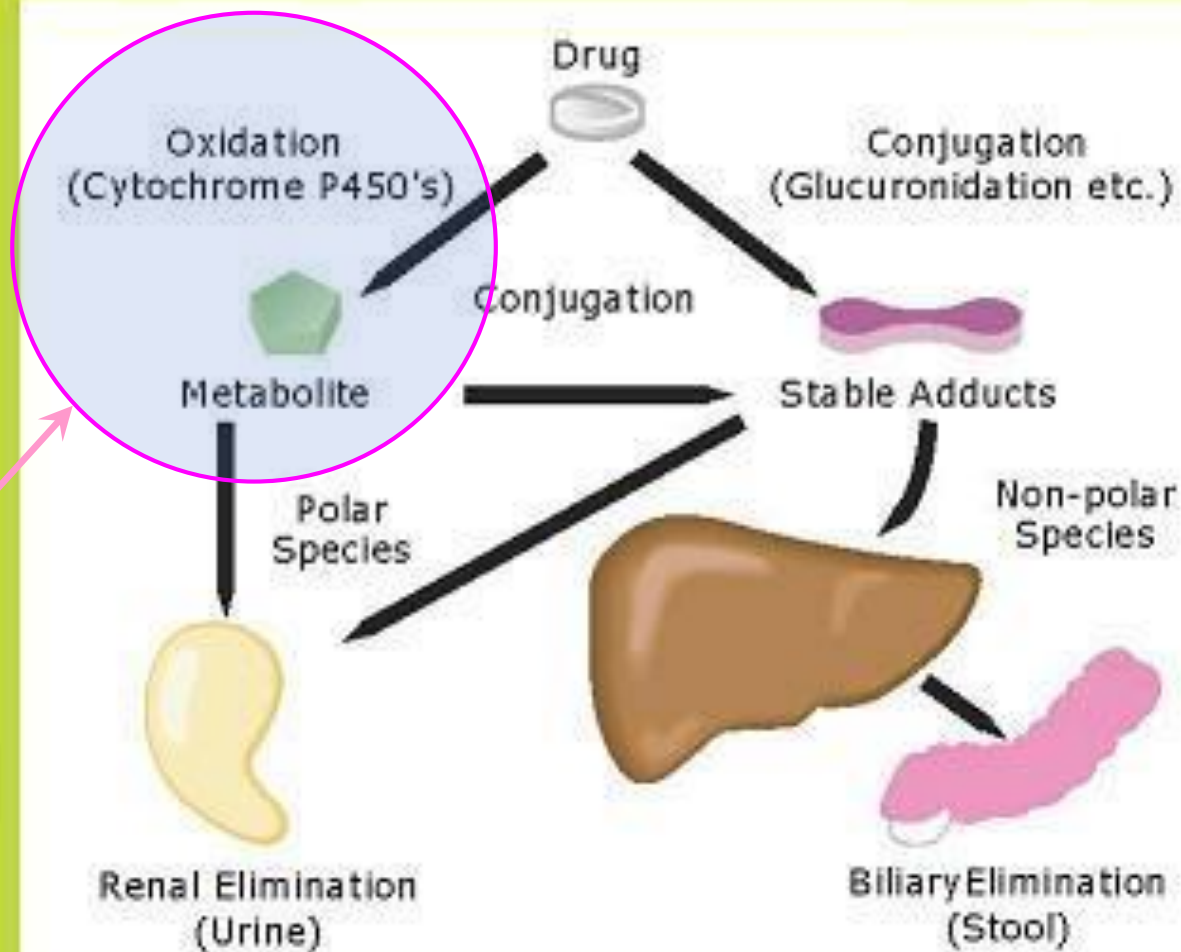
- Το ήπαρ συγκεντρώνει και καταβολίζει τα περισσότερα φάρμακα
- Κάθε φάρμακο έχει τους δικούς του έναν ή περισσότερους οδούς μεταβολισμού
- Για να απεκκριθούν τα φάρμακα στην χολή ή στο νεφρό πρέπει να είναι υδατοδιαλυτά
- Τα περισσότερα φάρμακα είναι λιποδιαλυτά
- Ο ηπατικός μεταβολισμός τα καθιστά υδατοδιαλυτά

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΗΠΑΡ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Figure No. 1: DRUG METABOLISM PATHWAYS

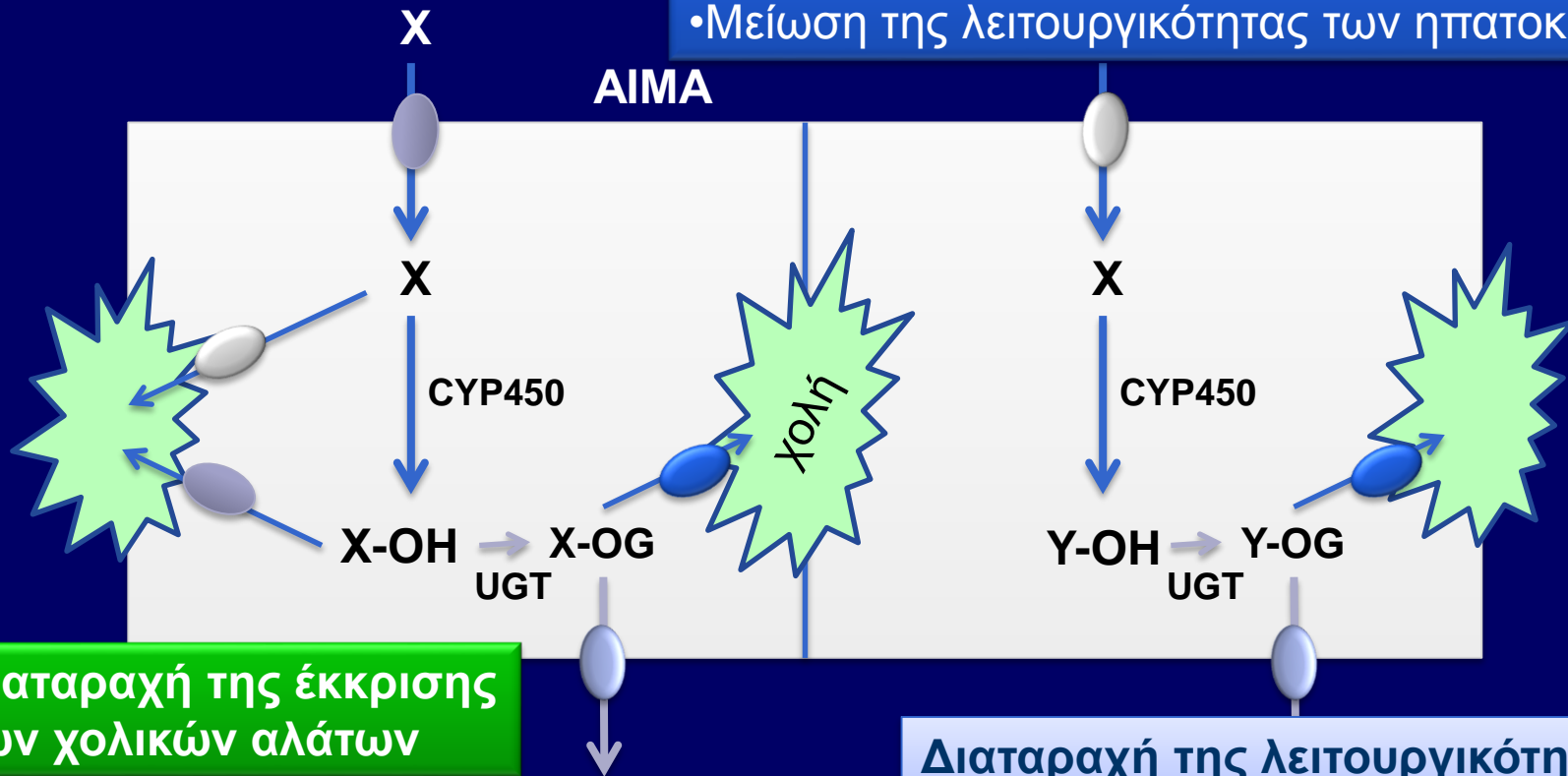


Το οξειδωτικό «μονοπάτι» επηρεάζεται περισσότερο από το «μονοπάτι» της δέσμευσης στην χρόνια ηπατική νόσο

Χρόνια ηπατική νόσος

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΟ-ΚΟΛΠΟΕΙΔΕΣ

- Τριχοειδοποίηση των κολποειδών
- Μείωση του αριθμού των ηπατοκυττάρων
- Μείωση της λειτουργικότητας των ηπατοκυττάρων



Διαταραχή της έκκρισης των χολικών αλάτων

Διαταραχή της λειτουργικότητας των πρωτεϊνών - μεταφορέων

● ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΟΛΠΟΕΙΔΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΤΟ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΟ

ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

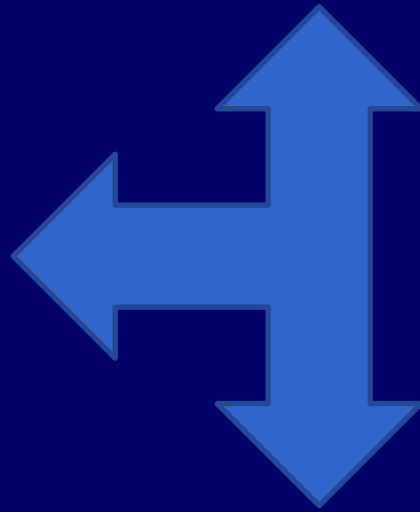


- Οι ιδιοσυγκρασιακές ή μη δοσοεξαρτώμενες ηπατοτοξικές φαρμακευτικές αντιδράσεις δεν φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερη συχνότητα επί προϋπάρχουσας ηπατικής νόσου συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό
- Όμως μια τέτοια αντίδραση σε έναν ηπατοπαθή θα είναι βαρύτερη από έναν μη ηπατοπαθή
- Οι αλλαγές αναφέρονται στην κίρρωση και όχι στην χρόνια ηπατική νόσο χωρίς κίρρωση

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

Το φάρμακο μεταβολίζεται από το ήπαρ

Η «τοξική ουδός»
είναι μικρή



Το ίδιο το φάρμακο ή ένας από τους
πρώιμους μεταβολίτες του είναι τοξικά

ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ



Φαρμακοκινητική =
Τρόπος και ρυθμός
μεταβολισμού του φαρμάκου

Επηρεάζεται

Φαρμακοδυναμική =
Ευαισθησία των ιστών
στο φάρμακο

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ
ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΤΗΝ
ΚΙΡΡΩΣΗ**

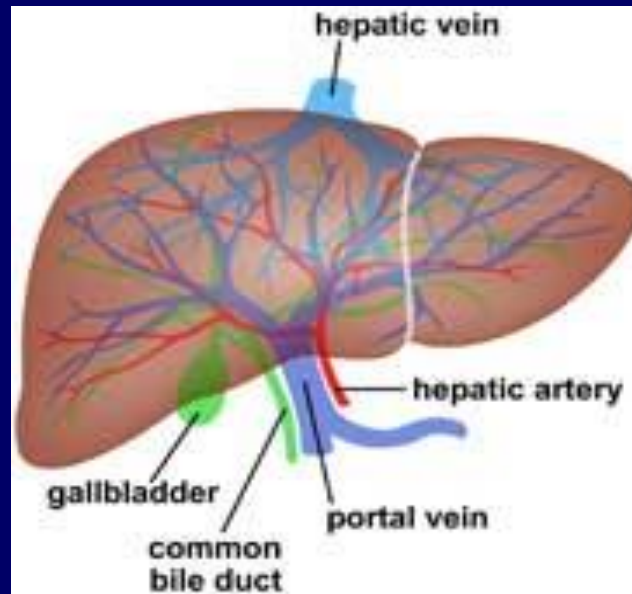
ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ



- Κατανομή του φαρμάκου = Ο τρόπος που το φάρμακο κυκλοφορεί και κατανέμεται στους χώρους του σώματος
- Φάρμακα **υδατοδιαλυτά** (πχ κεφαλοσπορίνες) χρειάζονται μεγάλες δόσεις φόρτισης σε ασθενείς με ασκίτη

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΗΠΑΡ

Ηπατική
ροή
αίματος



Ενζυμική
δραστηριότητα

Σύνδεση με
πρωτείνες

ΤΥΠΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

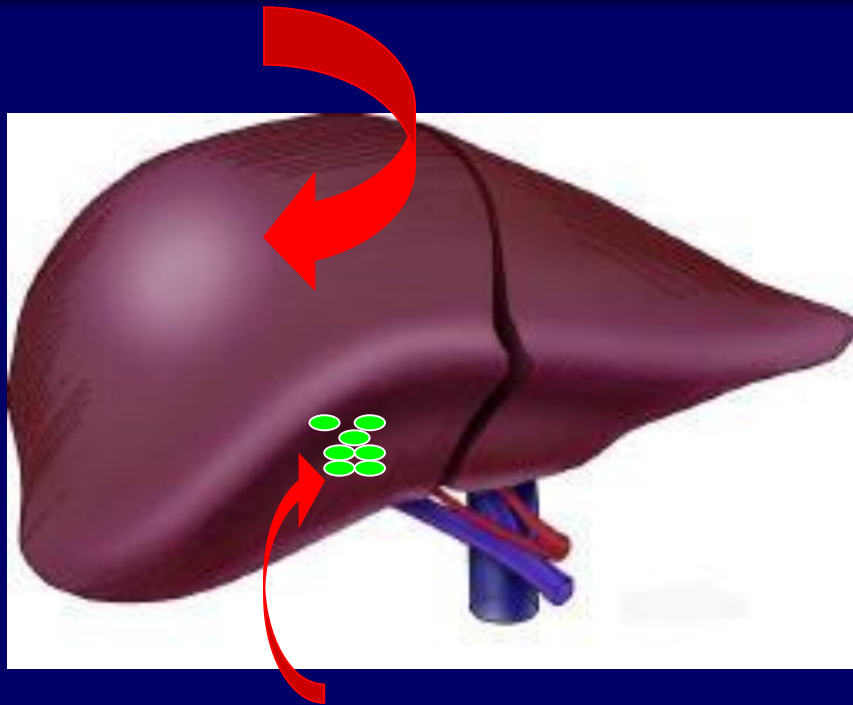


- **Ρυθμός εκχύλισης** (extraction ratio) ορίζεται ως η ποσότητα του φαρμάκου που απομακρύνεται από το αίμα μετά από ένα πρώτο «πέρασμα» από το ήπαρ

**Κάθαρση του φαρμάκου από το ήπαρ =
Ηπατική ροή x ρυθμός εκχύλισης**

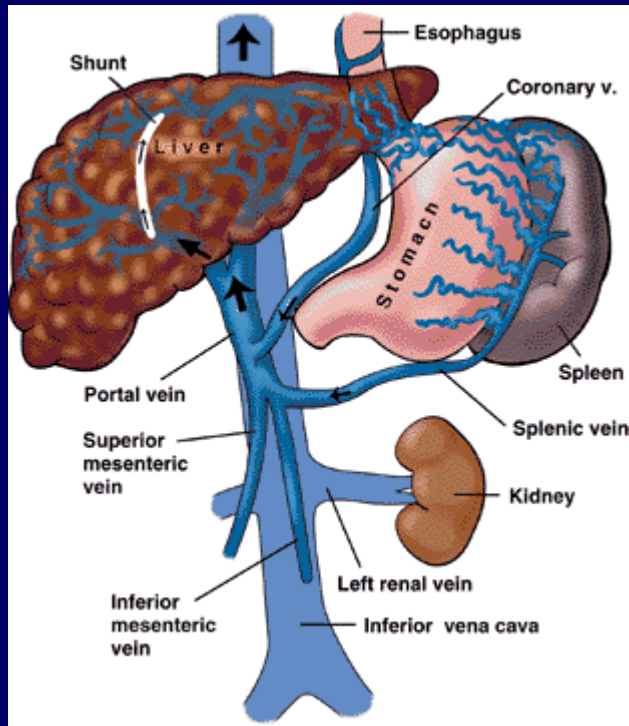
ΤΥΠΟΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

Φάρμακα με υψηλή εκχύλιση από το ήπαρ
Έχει σημασία η ηπατική ροή για τον μεταβολισμό τους



Φάρμακα με χαμηλή εκχύλιση από το ήπαρ
Έχει μεγάλη σημασία η ενζυμική δραστηριότητα για τον μεταβολισμό τους

ΗΠΑΤΙΚΗ ΡΟΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

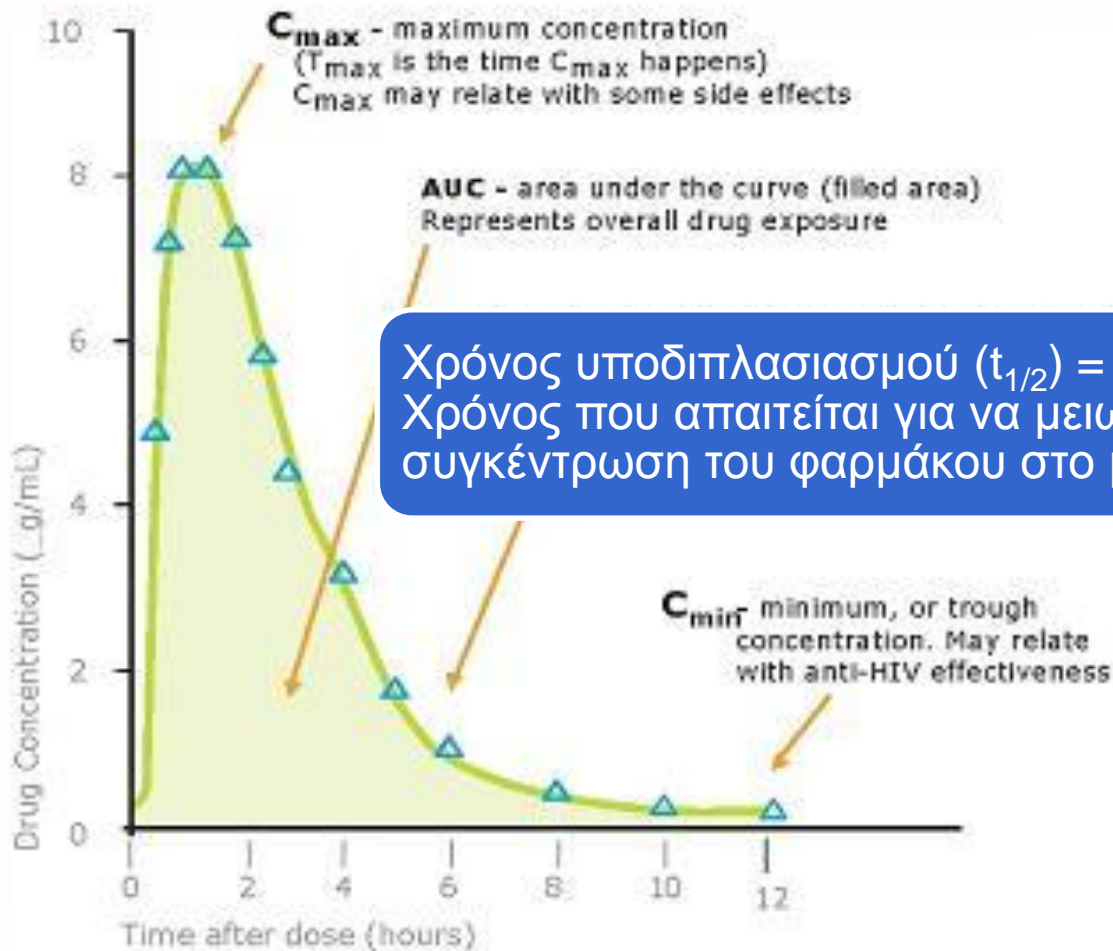


Φάρμακα με υψηλό ρυθμό εκχύλισης επηρεάζονται πολύ από την παράπλευρη κυκλοφορία των κίρρωτικών ή τις πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις

AUC (Area Under the Curve)

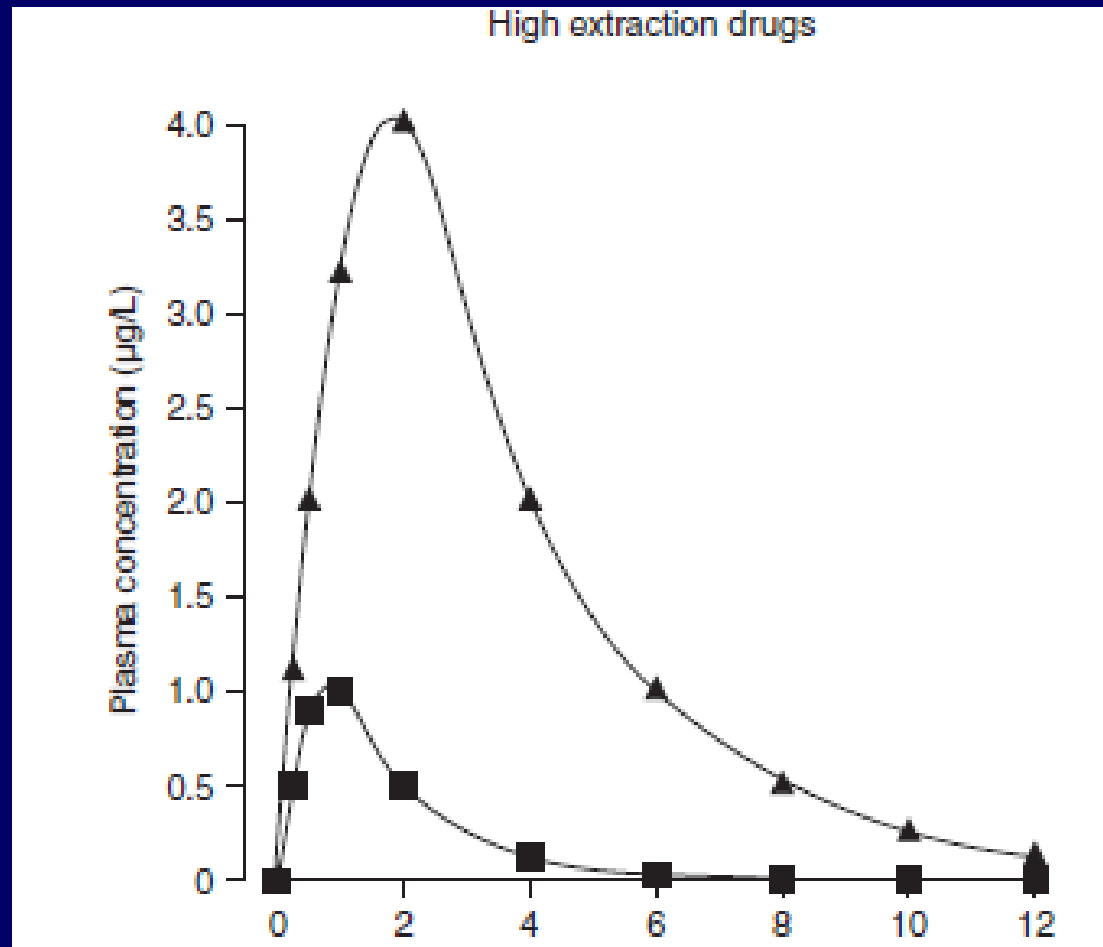
Εκφράζει την συνολική έκθεση στο φάρμακο

Figure No. 3: BLOOD LEVELS of A DRUG OVER TIME



- Στην ηπατική νόσο παρατηρείται αύξηση του AUC και του $t_{1/2}$
- Η καμπύλη μετακινείται πάνω και δεξιά

Φάρμακα με υψηλή εκχύλιση από το ήπαρ



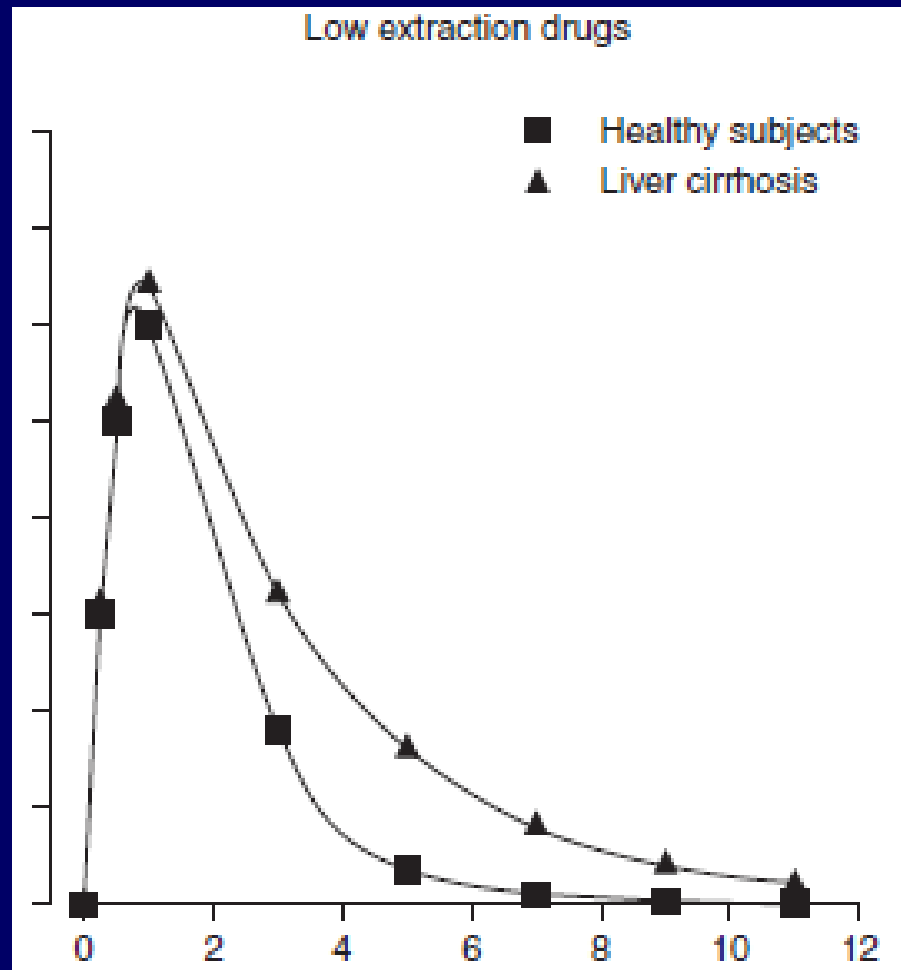
ΜΟΝΟ ΤΟ ΑΔΕΣΜΕΥΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΕΙ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΚΑΙ ΕΙΝΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΟ

- Στην συστηματική κυκλοφορία τα φάρμακα δεσμεύονται από την λευκωματίνη ή την α1-γλυκοπρωτεΐνη
- Μερικά φάρμακα με χαμηλή δέσμευση με λευκωματίνη δεν επηρεάζονται από την υπολευκωματιναιμία της κίρρωσης
- Άλλα φάρμακα υπό φυσιολογικές συνθήκες δεσμεύονται σε μεγάλο βαθμό από την λευκωματίνη (πχ ασπιρίνη)
- Επί ηπατικής ανεπάρκειας και υπολευκωματιναιμίας οι συγκεντρώσεις των μη δεσμευμένων και άρα τοξικών φαρμάκων αυξάνονται

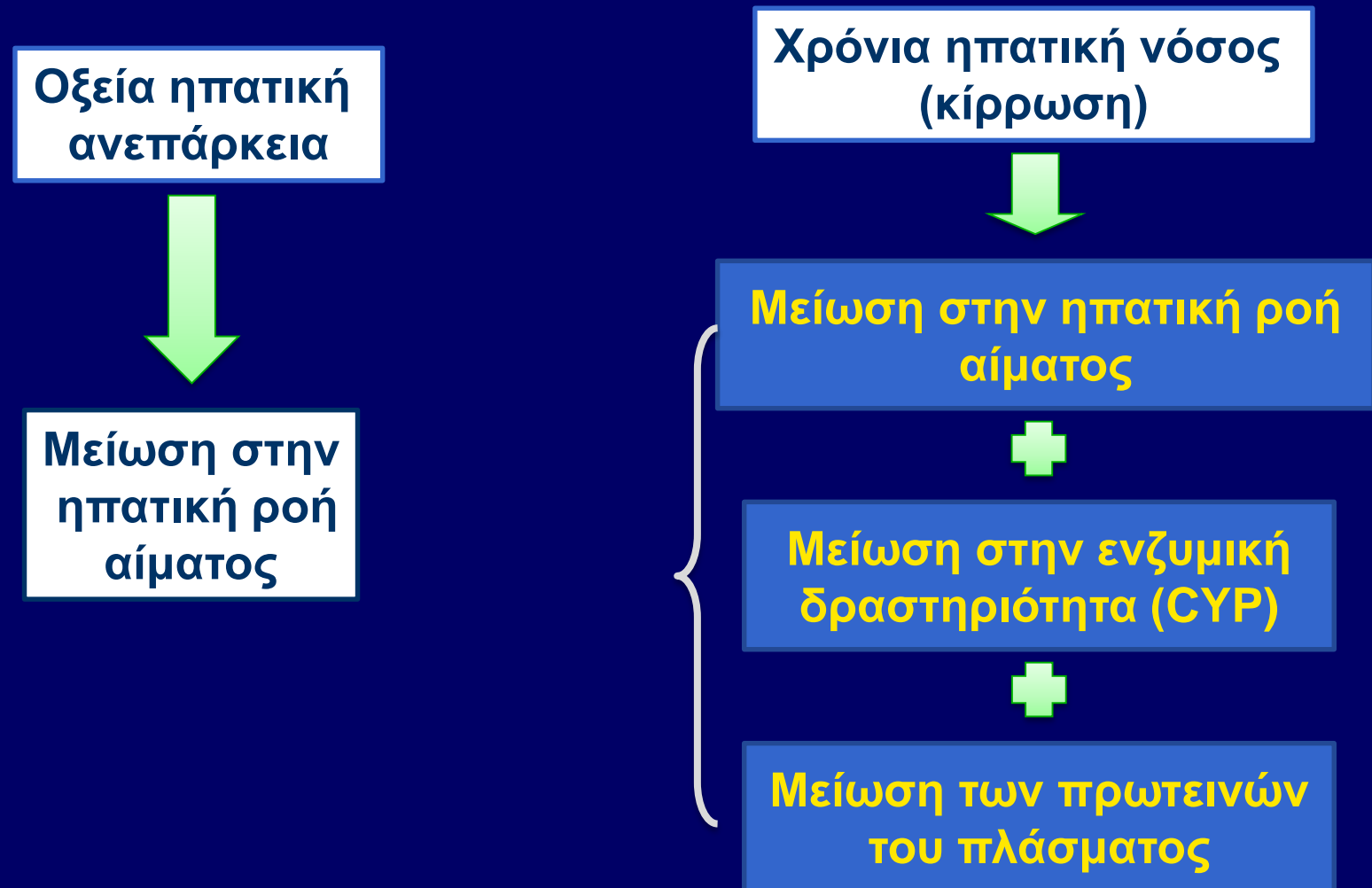
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

- Η ναπροξένη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από την αλβουμίνη
- Η συνήθης δόση οδηγεί σε μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις φαρμάκου 2-4 υψηλότερες στην κίρρωση σε σχέση με φυσιολογικά άτομα

Φάρμακα με χαμηλή εκχύλιση από το ήπαρ

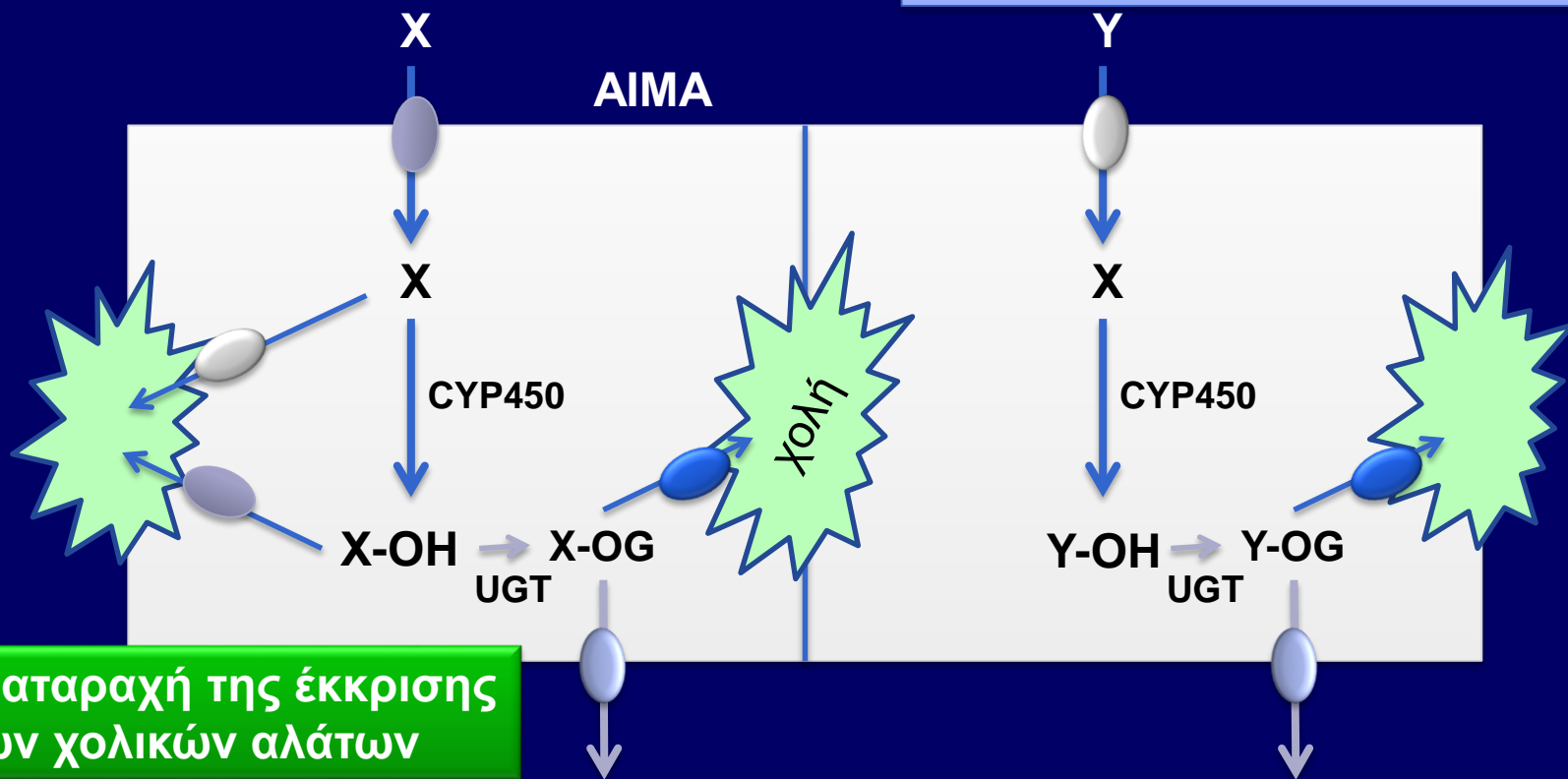


ΤΡΟΠΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ



ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΜΕΣΩ ΤΩΝ ΧΟΛΙΚΩΝ ΑΛΑΤΩΝ

Διαταραχή της λειτουργικότητας των πρωτεϊνών - μεταφορέων



Διαταραχή της έκκρισης των χολικών αλάτων

● ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΟΛΠΟΕΙΔΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΤΟ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΟ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

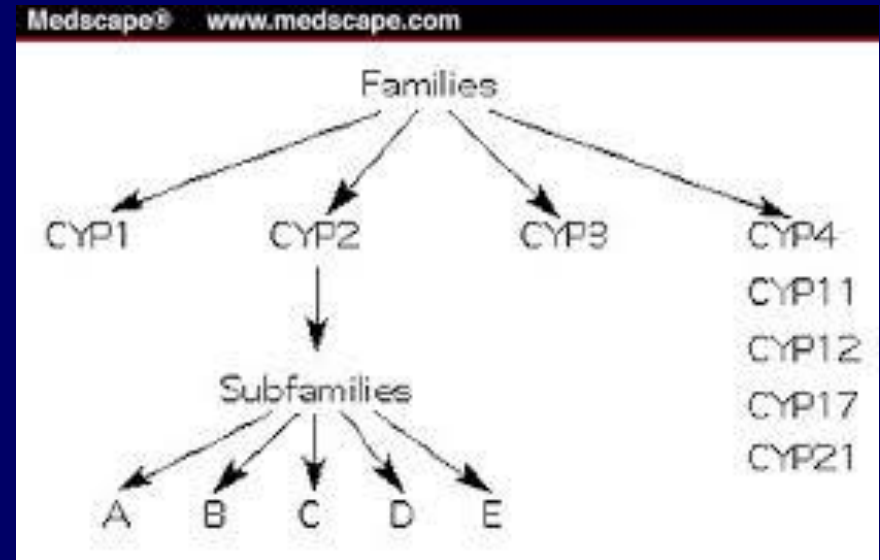
- Μείωση της μυϊκής μάζας
- Μείωση του μεταβολισμού της κρεατίνης σε κρεατινίνη

Cockcroft & Gault φορμουλα
Κάθαρση κρεατινίνης

- Cystatin C?

ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ (CYP)

- Τα ένζυμα CYP εντοπίζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο
- Ταξινομούνται σε οικογένειες και υποοικογένειες

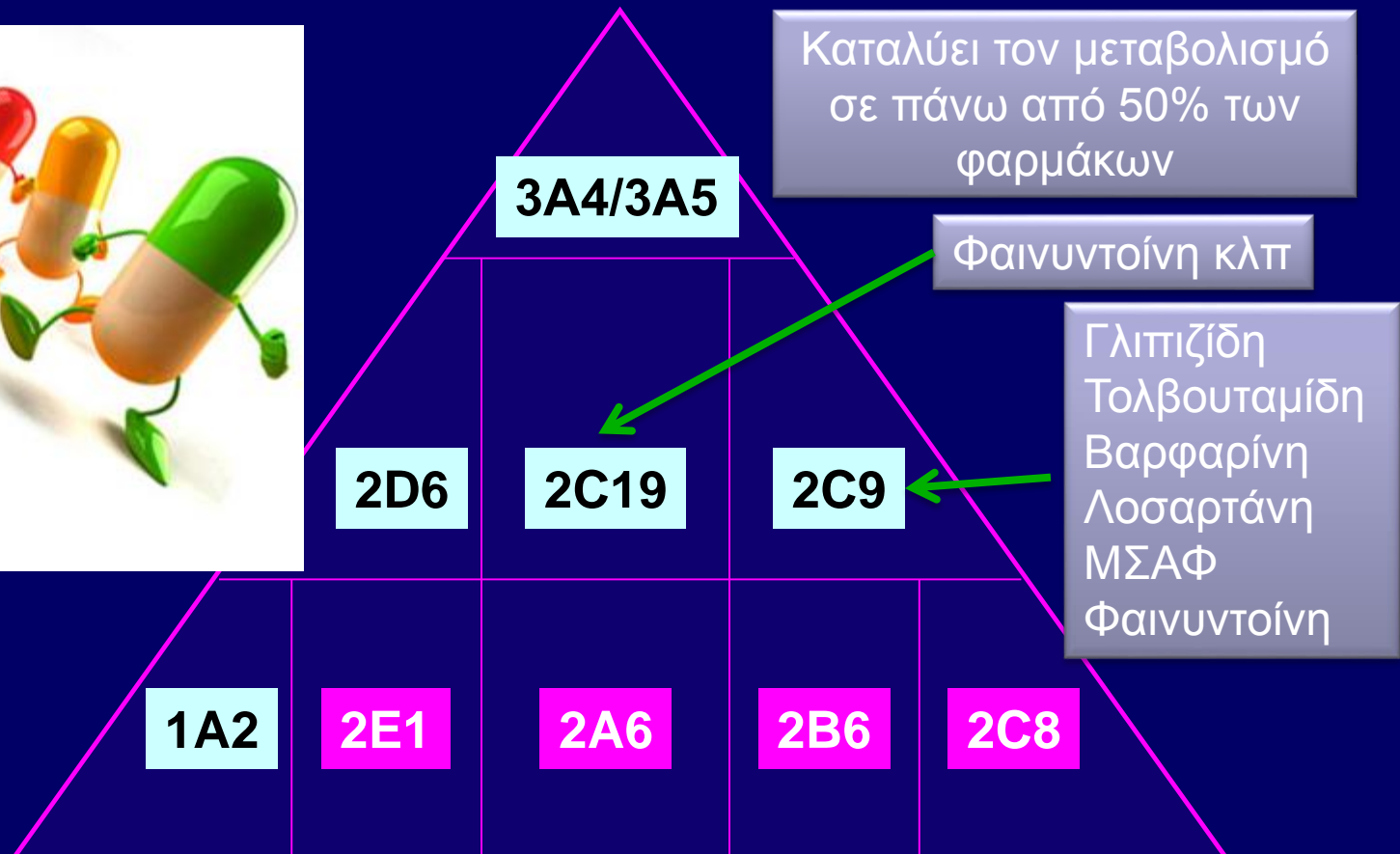


**ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΣΥΡ ΠΟΥ
ΕΠΗΡΕΑΖΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ
ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ**

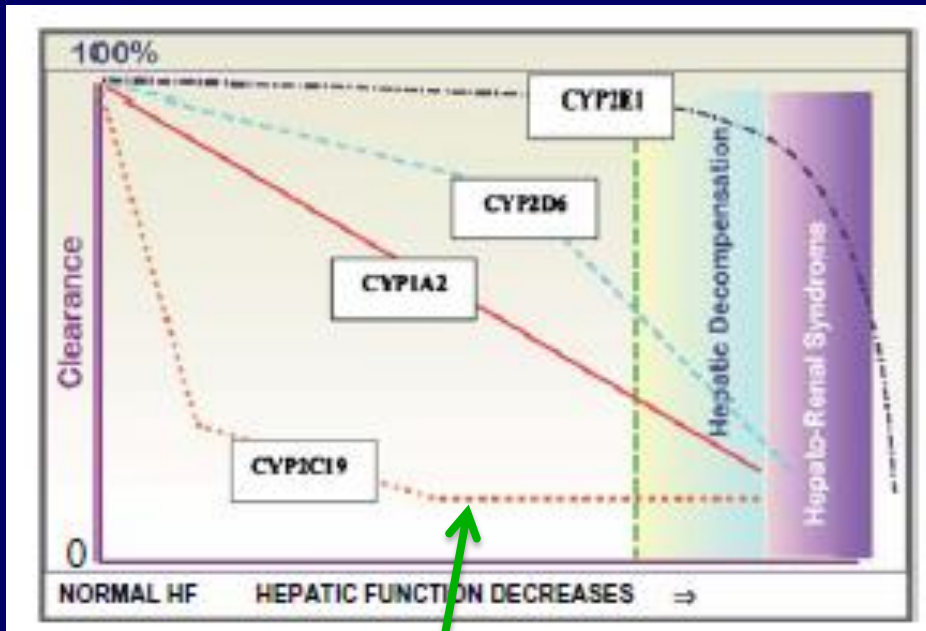


**ΠΟΣΟ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ Η
ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ**

ΤΑ CYP1, CYP2 ΚΑΙ CYP3 ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΠΙΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΗΠΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΟΞΙΝΩΝ



ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ CYP ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΒΑΘΜΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ



Φαινυτοΐνη
Διαζεπάμη
Αντικαταθλιπτικά

- Μερικά ισοένζυμα CYP επηρεάζονται περισσότερο από άλλα στην ηπατική ανεπάρκεια
- Άλλα διατηρούν την λειτουργικότητά τους ακόμη και σε βαριά ηπατική νόσο

ΤΡΟΠΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

- Η βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας αξιολογείται με την σταδιοποίηση κατά:
 - Child-Pugh
 - MELD
 - Maddrey DI
- Αυτοί οι δείκτες είναι χονδροειδείς και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της ασφαλούς και αποτελεσματικής δόσης των φαρμάκων

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΝΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΖΕΙ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Κάθαρση αντιπυρίνης
- Δοκιμασία αναπνοής αμινοπυρίνης
- Δοκιμασία αναπνοής της καφεΐνης
- Ικανότητα μεταβολισμού της γαλακτόζης
- Μέγιστος ρυθμός της σύνθεσης της ουρίας
- Μεταβολισμός της λιδοκαΐνης

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

- Πολύπλοκες
- Ακριβές
- Ανάγκη για εξειδικευμένο εργαστήριο
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, νόσους, ηλικία, αλκοόλ
- Η ασφάλεια όλων δεν είναι τεκμηριωμένη
- Η αξία τους για την αξιολόγηση της βαρύτητας της ηπατικής νόσου δεν είναι τεκμηριωμένη

ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Η κατανομή του φαρμάκου
μεταβάλλεται

- AUC
- Χρόνος υποδιπλασιασμού
- Βιοδιαθεσιμότητα

Η βιοδιαθεσιμότητα αλλάζει

- Νεφρική λειτουργία
- Χολική απέκκριση
- Μείωση του αριθμού και της
λειτουργικότητας των

Η AUC πρέπει να υπολογίζεται βάσει του μη δεσμευμένου
με αλβουμίνη φαρμάκου και όχι του συνολικού φαρμάκου



**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ
ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΤΗΝ
ΚΙΡΡΩΣΗ**

ΤΡΟΠΟΠΟΙΕΙΤΑΙ Η ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΟΡΙΣΜΕΝΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

- Οι κίρρωτικοί ασθενείς παρουσιάζουν αντοχή στην δράση των διουρητικών (μείωση της νατριουρητικής δράσης) λόγω πιθανόν μεγάλης επαναρρόφησης Na από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο
- Μειωμένη δράση των β-αναστολέων (μείωση της ευαισθησίας των β-αδρενεργικών υποδοχέων)

Gerbes et al Lancet 1986, Gentilini et al J Hepatol 1996



ΑΛΛΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΛΛΑΓΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

- Ο **εγκέφαλος** είναι πιο ευαίσθητος στην ηρεμιστική δράση των **βενζοδιαζεπινών** και των **οπιούχων**
- Τα **νεφρά** είναι πιο ευαίσθητα στην απουσία **προσταγλανδινών** που προκαλείται από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Επίσης οι **αμινογλυκοσίδες** είναι πιο τοξικές στα νεφρικά σωληνάρια των κίρρωτικών

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μεταβολές της
φαρμακοκινητικής

+

Μεταβολές της
φαρμακοδυναμικής

=

**ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΕΥΚΟΛΟΥ ΚΑΙ ΓΡΗΓΟΡΟΥ
ΤΡΟΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΟΥΣ
ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ**

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Δεν υπάρχουν συστάσεις από τις Διεθνείς Εταιρείες
- Αποφυγή των φαρμάκων στα οποία επηρεάζεται ιδιαίτερα η φαρμακο-κινητική/δυναμική τους
- Μέτρηση συγκεντρώσεων στον ορό (όπου είναι δυνατόν)
- Μέτρηση της δράσης τους (όπου είναι δυνατόν)
- Εγρήγορση και έλεγχος για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

