

Ήπαρ και φάρμακα

ΣΠΥΡΟΣ Π. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ
Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ

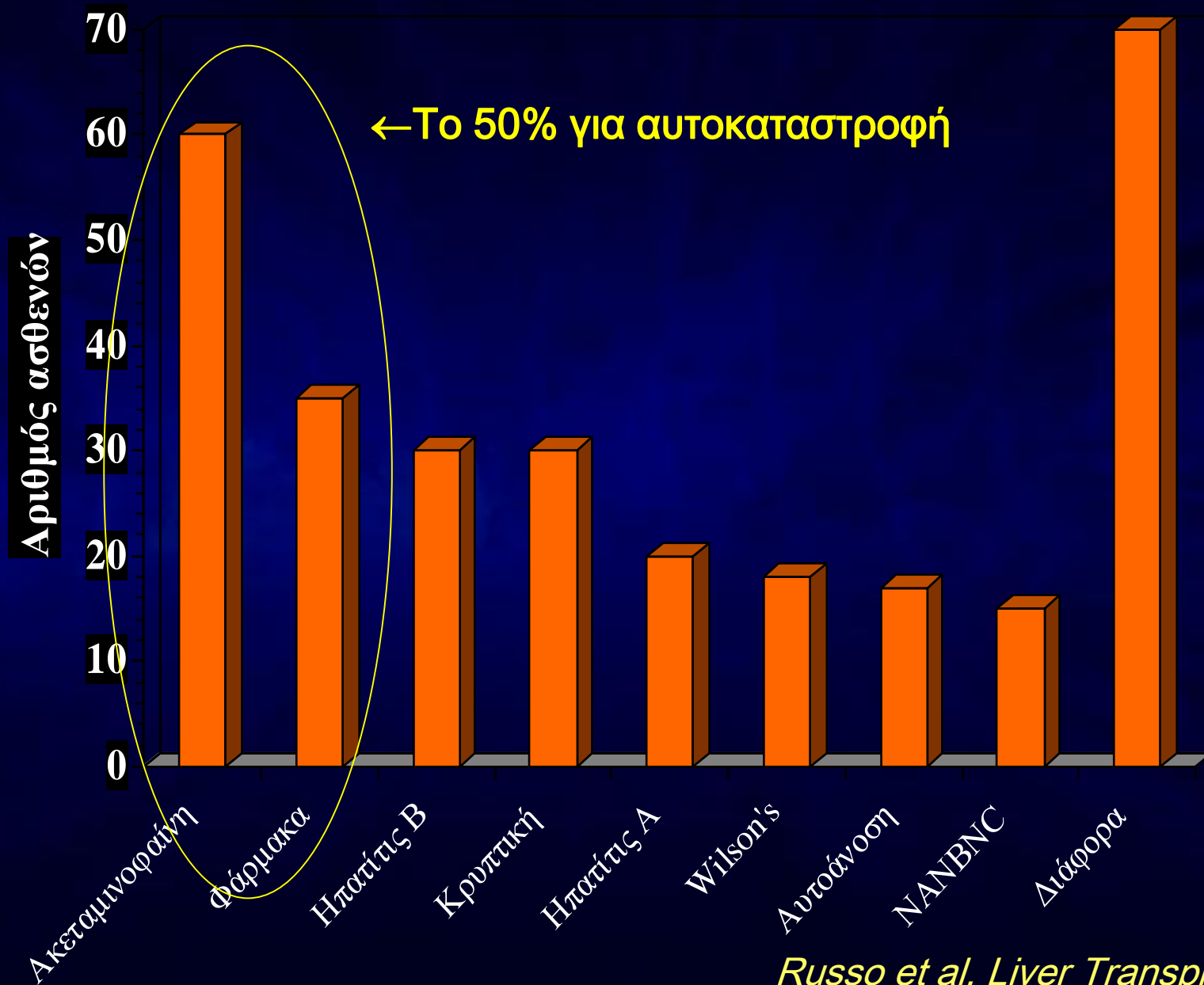
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Το 5% των ανεπιθυμητών ενεργειών
- Το 10% (συχνότερη) με κακή εξέλιξη
- Η συχνότερη αιτία απόσυρσης από την αγορά
- Φάρμακα με $> 1\%$: Δεν κυκλοφορούν
- Περίπου 1200 φάρμακα.
- Επιπλέον: Τοξικές ουσίες, βότανα κλπ.

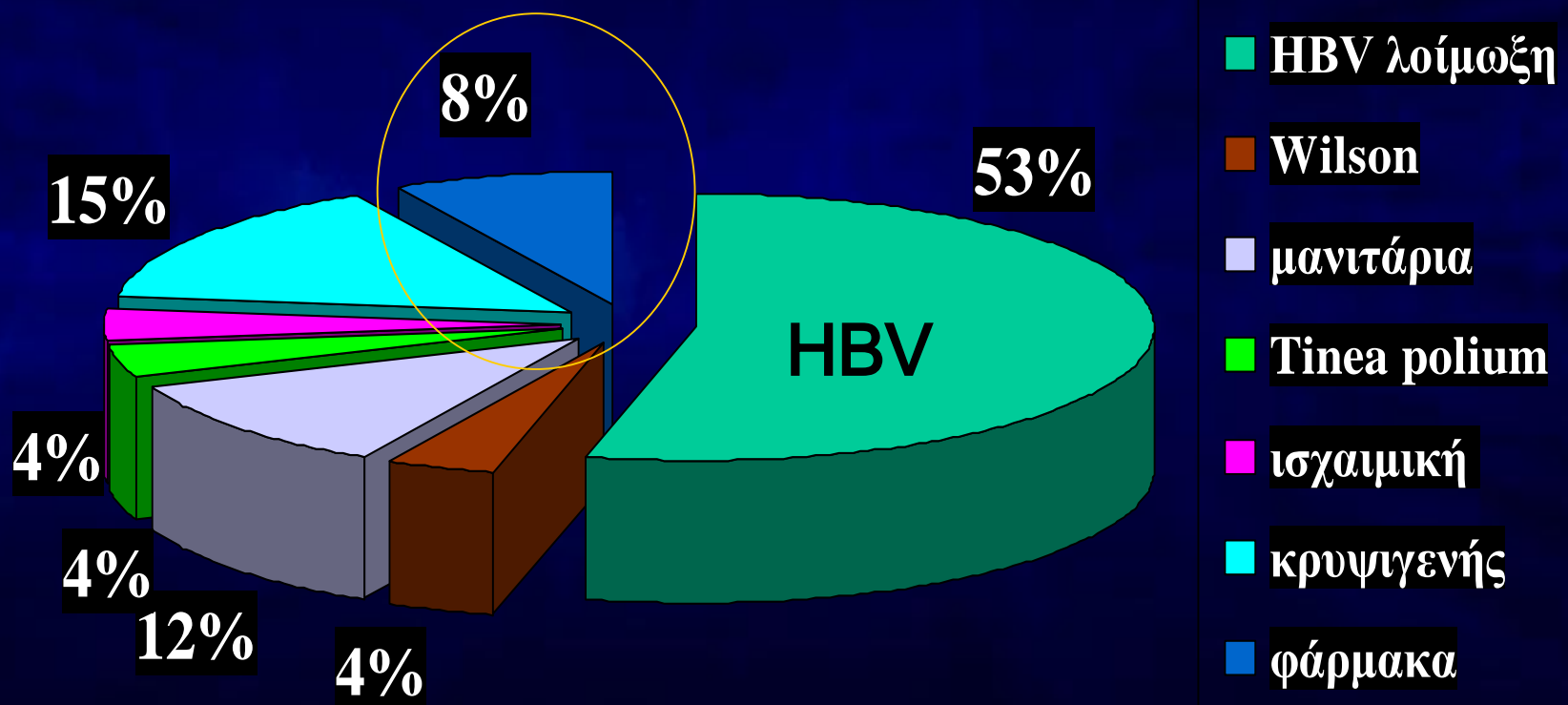
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Επίπτωση 14/100.000 (Χ16 των αναφορών)
- Όσο και η οξεία ικτερική Β και C
- 2 - 10% των ικτέρων
- Σε > 50 ετών, 40% των οξέων ηπατοπαθειών
- 60% των κεραυνοβόλων

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ



ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ 1995-2002



ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Ποιό δύσκολη η απόδειξη της ασφάλειας από τη δραστικότητα
- Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου
- Συνήθως με την πάροδο 1-2 ετών και την αύξηση των συνταγών
- ΣΤΙΣ μελέτες:
 - αποκλεισμός με συνοσηρότητες & χρόνιες ηπατοπάθειες
 - ηλικιωμένους
 - χρήστες αιθυλικής αλκοόλης
 - μικρός σχετικώς αριθμός ασθενών

ΤΥΠΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Άμεση

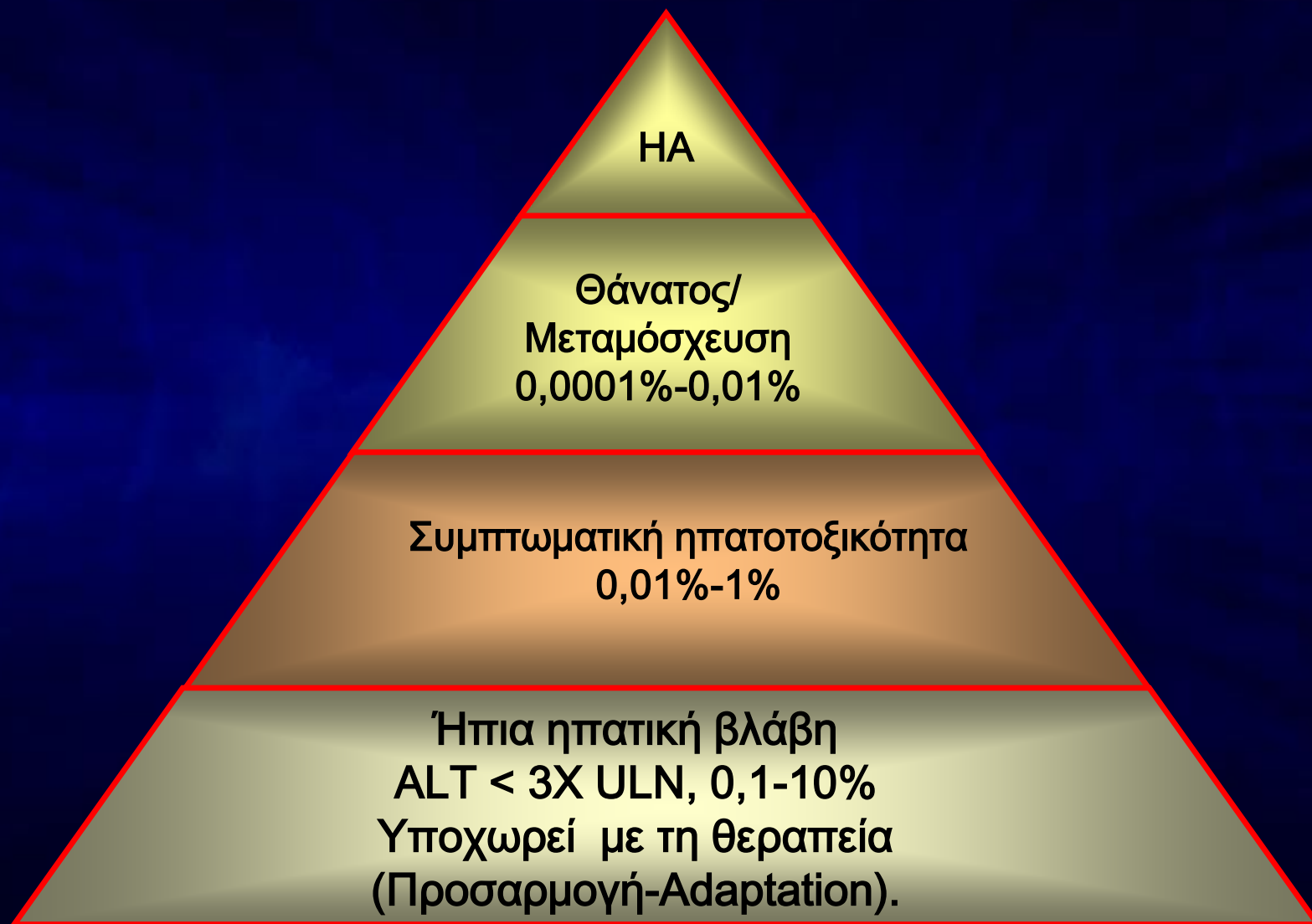
- Προβλέψιμη
- Δοσοεξαρτώμενη
- Αναπαράγεται σε ζώα
- Υψηλή επίπτωση
- Βραχύς χρόνος εκδήλωσης
- Οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση ζώνης 3.
- Συνυπάρχει ανεπάρκεια νεφρών κλπ.
- Ασυνήθης

(υπερδοσολογία)

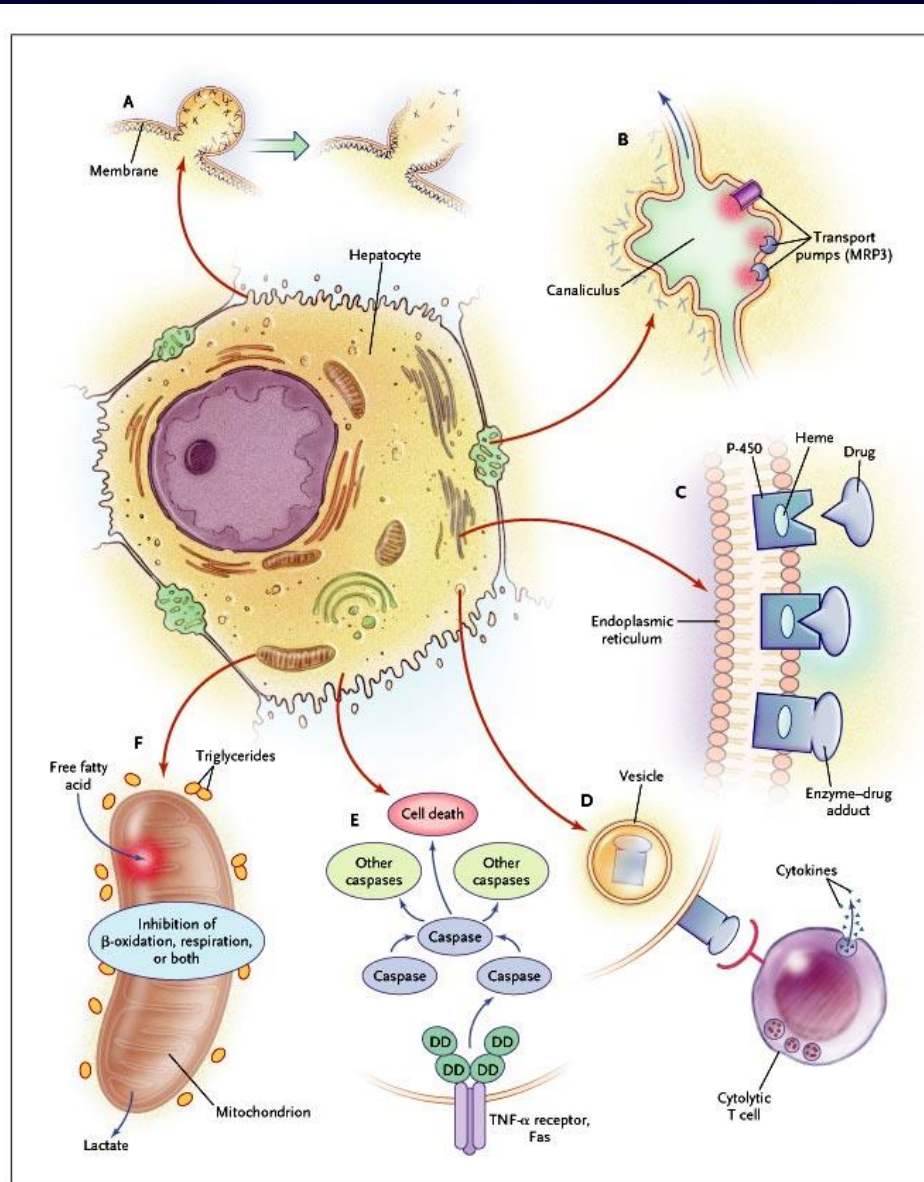
Ιδιοσυγκρασιακή

- Μη προβλέψιμη
- Μη δοσοεξαρτώμενη
- Γενετικώς καθορισμένη (ενζυμικός πολυμορφισμός - Pharmacogenomics)
- Δεν αναπαράγεται σε ζώα
- Χαμηλή επίπτωση
- Μεγαλύτερος χρόνος από την έκθεση
- Συνήθης

Η υπόθεση της ιδιοσυγκρασιακής ηπατοτοξικότητας Η ΚΟΡΥΦΗ ΤΟΥ ΠΑΓΟΒΟΥΝΟΥ

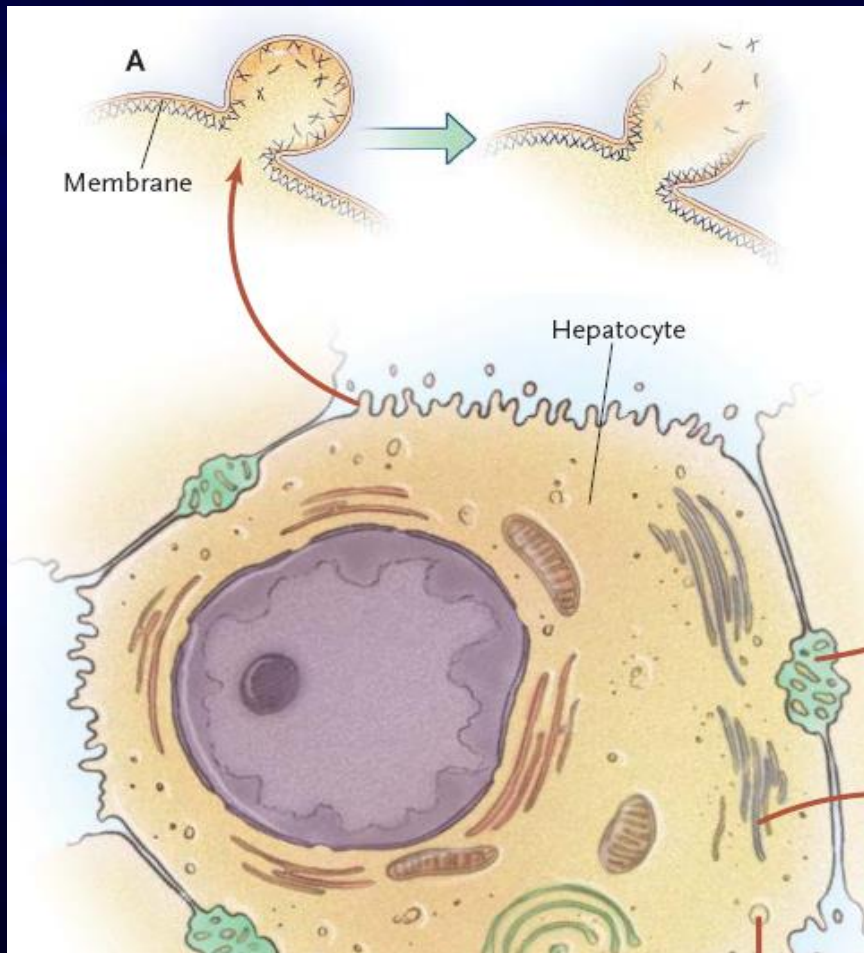


ΕΞΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ



Lee WM.
NEJM 2003

ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΛΟΓΩ ΝΕΚΡΩΣΗΣ



Δέσμευση του φαρμάκου στις ενδοκυττάριας πρωτεΐνες

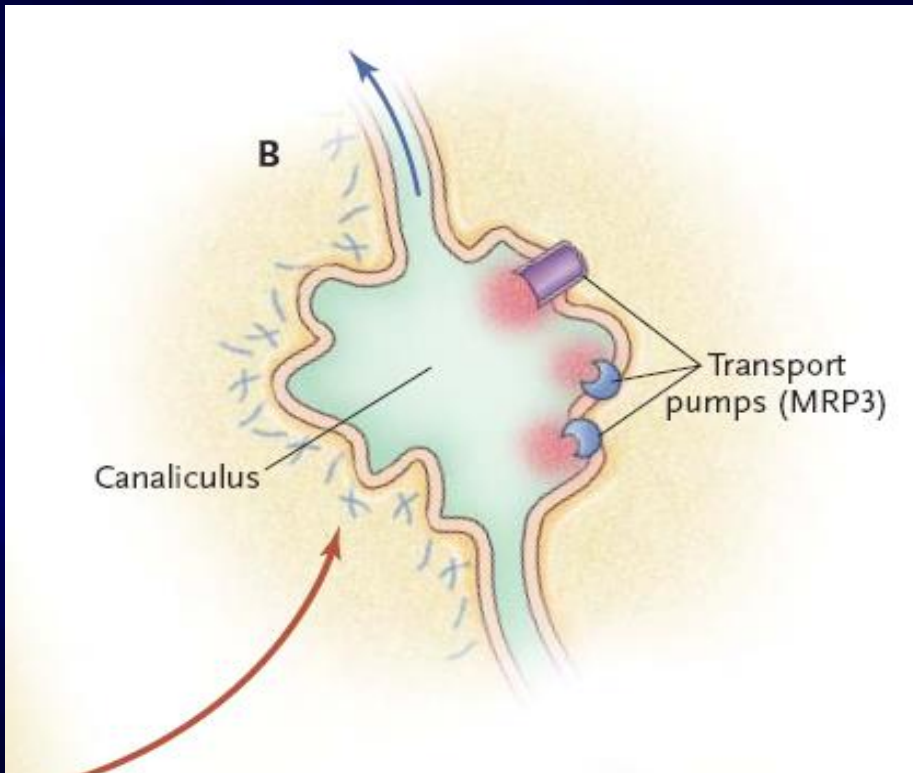
Μείωση του ATP

Καταστροφή της ακτίνης στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου

Δημιουργία φυσαλίδων και ρήξη της μεμβράνης

Ηπατοκυτταρική νέκρωση

ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ - ΜΕΤΑΦΟΡΕΩΝ

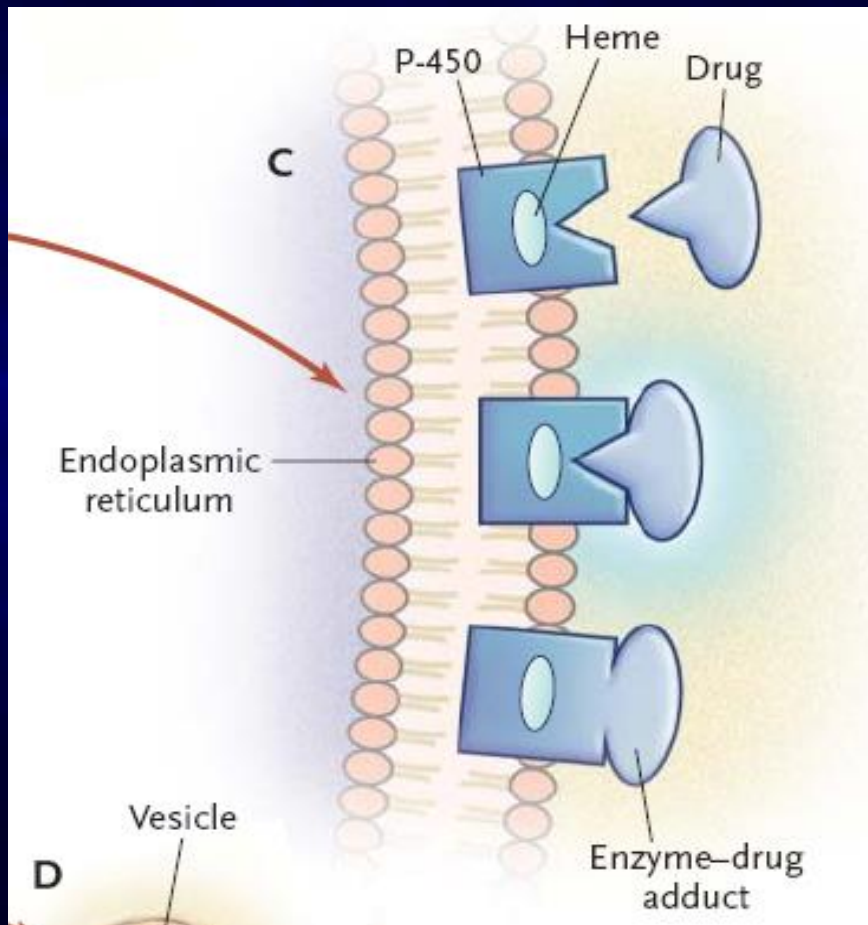


Φάρμακα που επιδρούν στην πρωτεΐνη μεταφοράς των χολικών αλάτων στην μεμβράνη των χοληφόρων

Διαταραχή της ροής των ΧΑ

Χολόσταση

ΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ -ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΝΖΥΜΩΝ

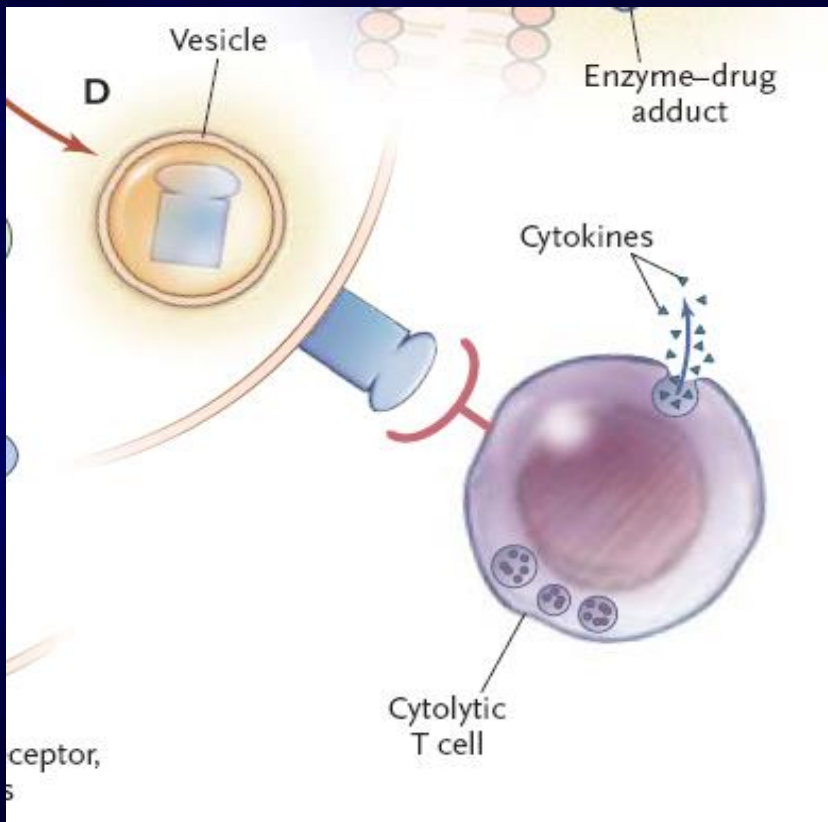


Το κυτόχρωμα P-450 στο ΕΔ μεσολαβεί σε κυτταρικές αντιδράσεις

Δημιουργία συμπλεγμάτων φαρμάκου - ενζύμου

Αναστολή ενδ/ταρίων ενζύμων
Μπλοκάρισμα σύνθεσης πρωτεΐνης
Αναστολή πολλαπ/μού DNA/RNA

ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ

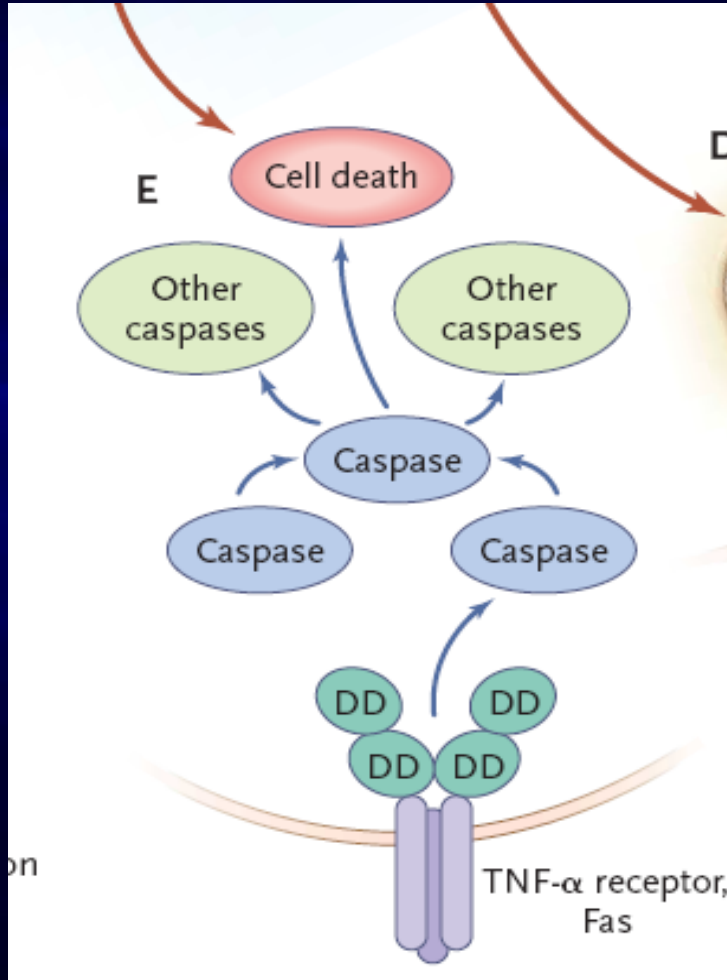


Το σύμπλεγμα P-450 – φαρμάκου μεταναστεύει στην επιφάνεια του κυττάρου

Χρησιμεύει ως ανοσιακός στόχος

Διέγερση ανοσιακής απάντησης

ΑΠΟΠΤΩΣΗ

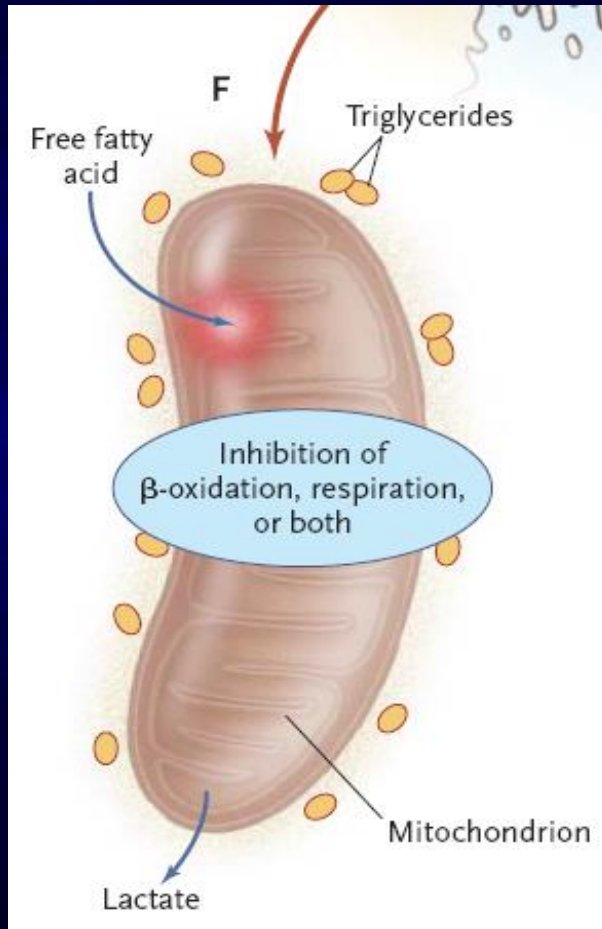


Ενεργοποίηση των μηχανισμών της απόπτωσης

Διέγερση ενδοκυτταρίων κασπασών

Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

ΒΛΑΒΗ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΩΝ



Διαταραχή της οξείδωσης των
ελεύθερων λιπαρών οξέων
και της παραγωγής ενέργειας

Οξειδωτικό Stress
Γαλακτικό οξύ
Ελεύθερες ρίζες O_2
Εναπόθεση τριγλυκεριδίων

Στεατοηπατίτιδα

ΜΟΡΦΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΜΕ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΒΛΑΠΤΕΤΑΙ

Ηπατοκύτταρο

- Οξ. Ηπατίτιδα
- Χρ. Ηπατίτιδα
- Στεατοηπατίτιδα
- Φωσφολιπίδωση

Χολαγγειοκύτταρο

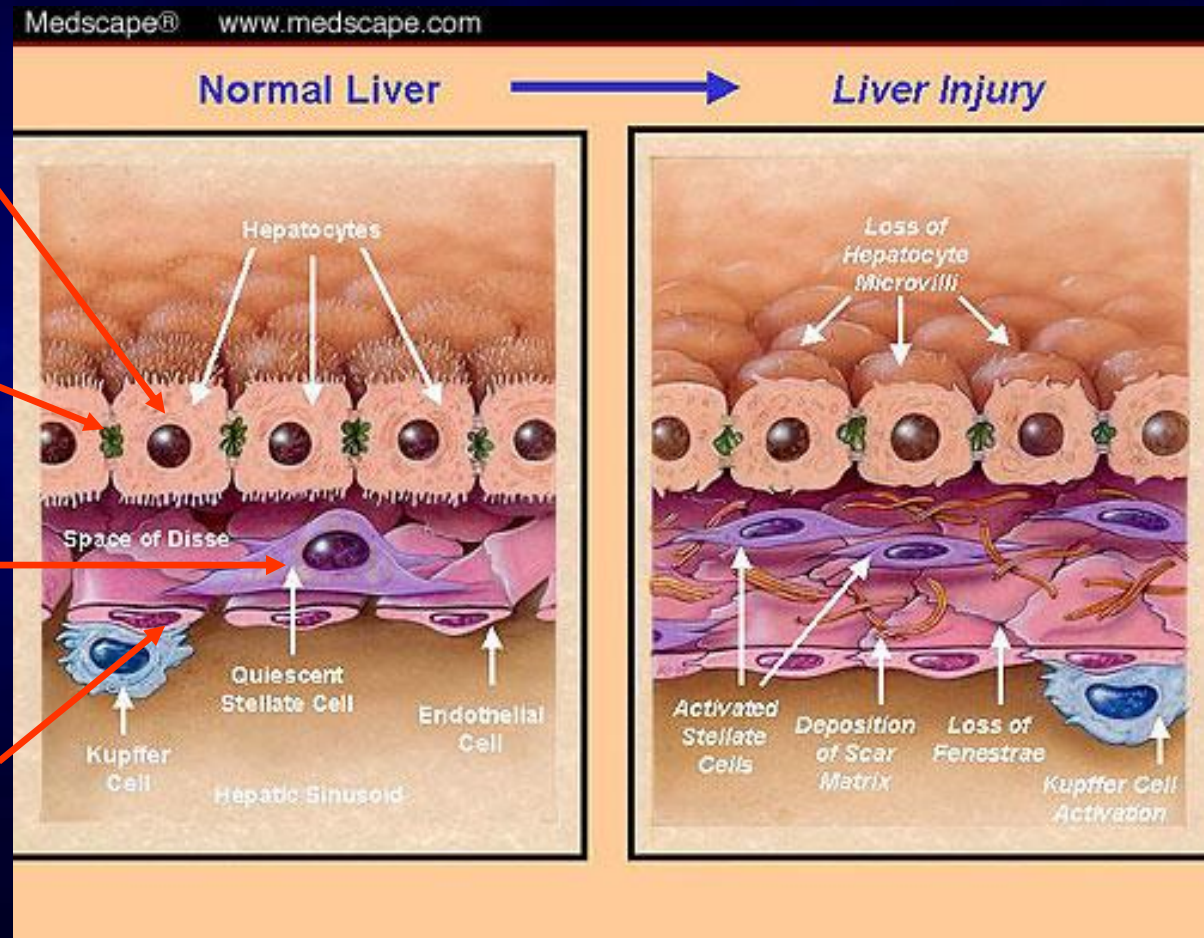
- Οξ. Χολαγγειίτιδα
- Χρ. Χολαγγειίτιδα
- Σκληρική χολαγγειίτιδα

Αστεροειδές

- ίνωση

Ενδοθηλιακό

- ΦΑΝ
- Budd-Chiari
- πελίωση



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Χρόνος εκδήλωσης (1-12 εβδομάδες)
- Δοκιμασία απόσυρσης: (50% < 15 ημέρες)
- Δοκιμασία επανέκθεσης

ΑΤΥΠΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Καθυστερημένη εκδήλωση ή μετά τη διακοπή
(< 3 μήνες):

Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό

Διφαινυλιδαντοΐνη

- Καθυστερημένη υποχώρηση:

Χλωροπρομαζίνη,

Αμιοδαρόνη

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΕΠΑΝΕΚΘΕΣΗΣ

- Κίνδυνος σοβαρής έξαρσης.
- Μοναδικό φάρμακο σοβαρής νόσου.
- Αμφιβολία γαι τη διάγνωση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Αποκλεισμός άλλων αιτίων

Ηπατική βλάβη

Διαταραχές χοληφόρων

HXO
CT scanning
MRI ή MRCP
ERCP

Αυτοάνοσα νοσήματα

ANA
ASMA
γ-σφαιρίνες

Μεταβολικά/γενετικά

φερριτίνη
σιδηρος/σιδηροφυλίνη
Κυανοπλασμίνη
Αντιθρυψίνη ορού

Ιογενής ηπατίτιδα

αντι-HAV IgM
HBsAg
αντι-HCV
αντι-HEV

Αιθυλική αλκοόλη

Ιστορικό
επίπεδα ορού
AST / ALT > 2:1

Αιμοδυναμικές διαταραχές

Υπέρταση
Καταπληξία
Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακή απόφραξη

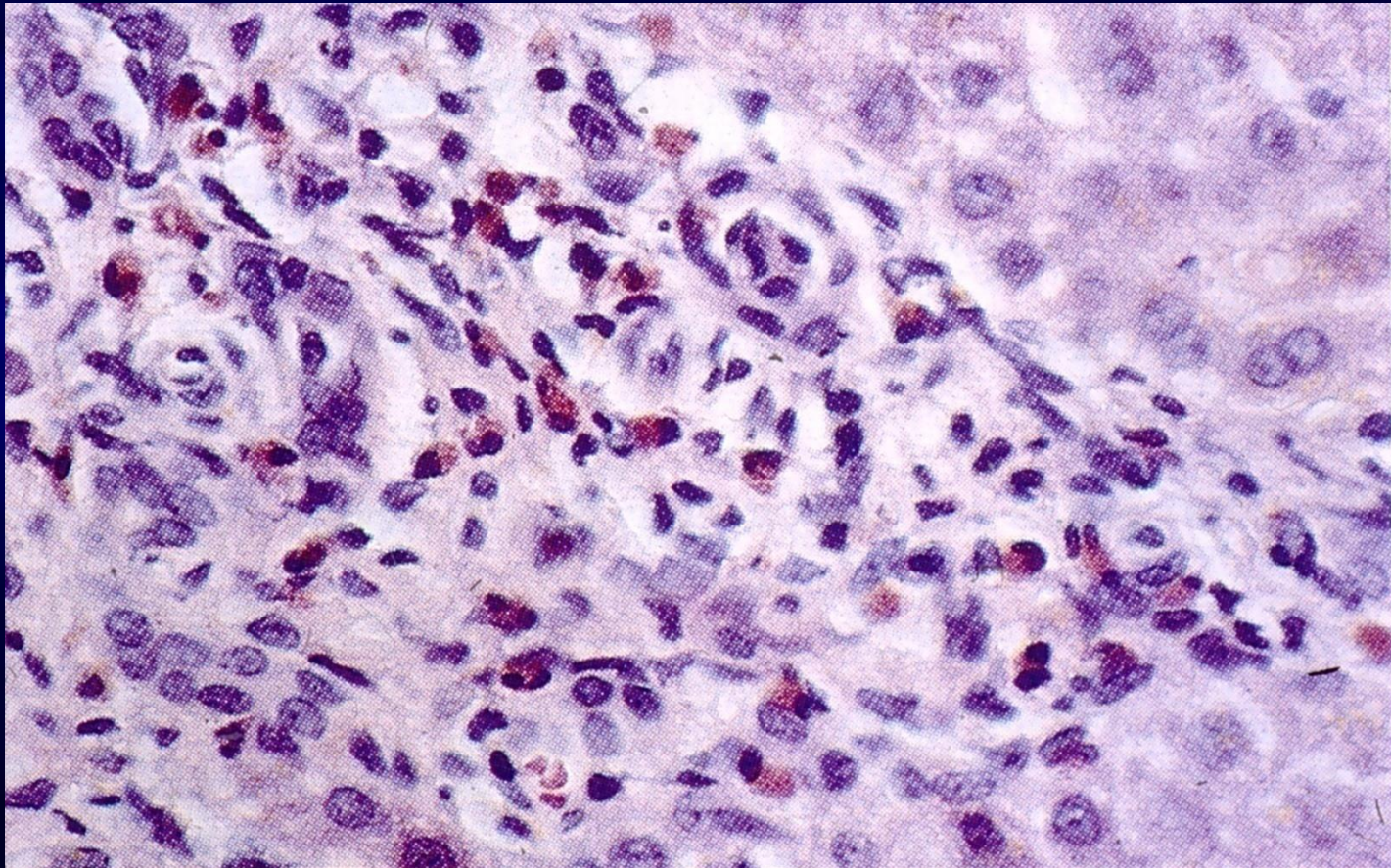
Δυνατή ηπατοτοξικότητα

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

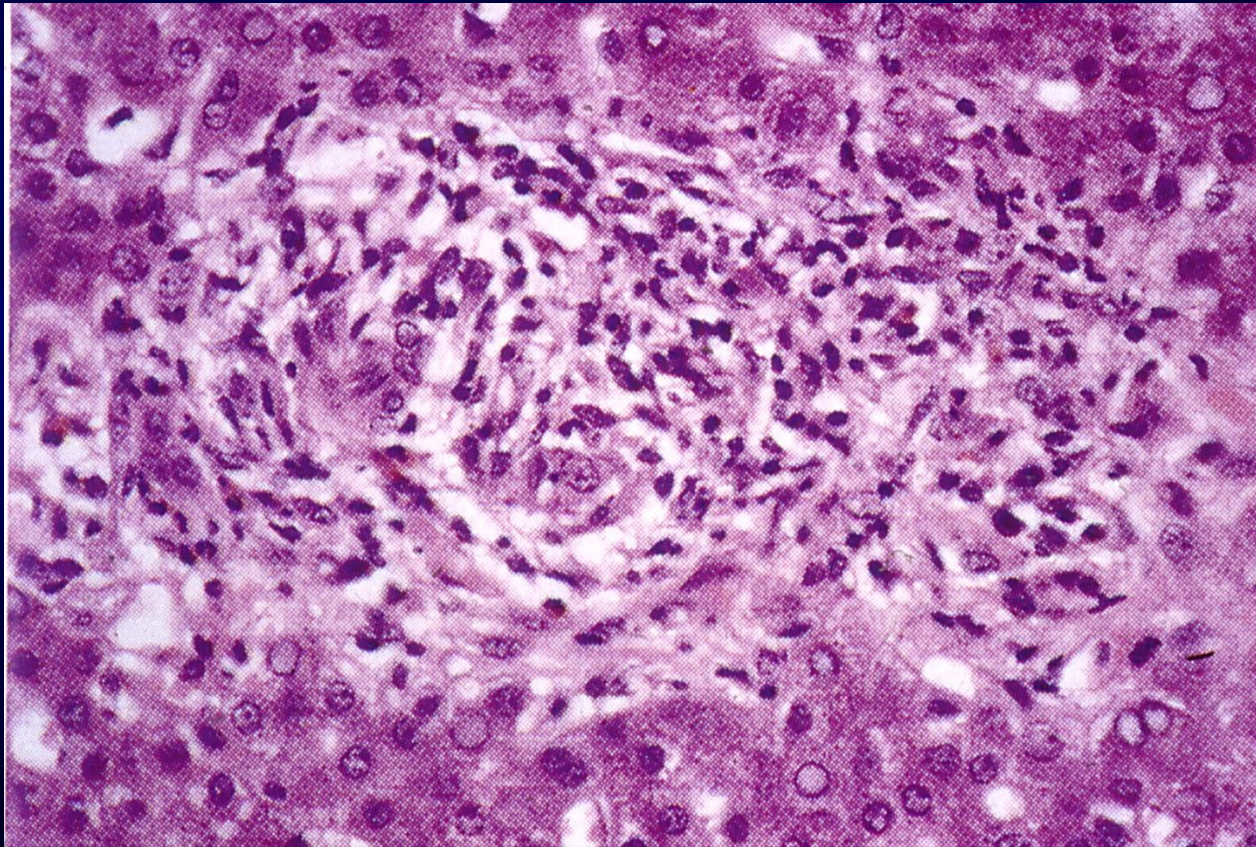
ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- **Υπερευαισθησία:** εξάνθημα, πυρετός, ηωσινοφιλία, θρομβοπενία.
- **Ιστολογία** (όχι απαραίτητη): ηωσινόφιλα, κοκκιώματα, μικροφυσσαλιδώδης διήθηση, κεντρική νέκρωση.
- **Μέγεθος & ένταση αλλά όχι αιτία** της βλάβης.
- Διαφορική διάγνωση **δράσης από τοξικότητα.**

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ Ιστολογία



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ Ιστολογία



**ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΜΕ ΒΑΣΗ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
RUCAM**

J Clin Epidemiol 1993; 46: 1331-1336

**ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΜΕ ΒΑΣΗ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
Clinical Diagnostic Scale**

Maria & Victorino Hepatology 97; 26: 664-9

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Πυρετός, εξάνθημα, ηωσινοφιλία

Χλωροπρομαζίνη, αλοθάνη, φαινυτοΐνη

- Μονοπυρηνικό σύνδρομο

Φαινυτοΐνη, δαψόνη

- Αυτοαντισώματα

Μεθυλντόπα, νιτροφουραντοΐνη, αλοθάνη

- Απλασία μυελού οστών

Φαινυτοΐνη

- Νεφρική βλάβη

Μεθοξυφλουράνιο, μη-στερινοειδή αντιφλεγμονώδη

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Σύνολο κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών δεδομένων
- Για κάθε φάρμακο (drug's signature disease)
- Αναδρομή στις αναφορές της διεθνούς βιβλιογραφίας
- Τοξικολογική εξέταση σε υπερδοσολογία
- Δήλωση σε ΕΟΦ

760294

ΕΚΔΟΣΗ: ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΒΟΥΛΗΣ 4, 105 62 ΑΘΗΝΑ

ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΠΙΘΑΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. Σας παρακαλούμε να αναφέρετε:
 - 1.1. όλες τις αντιδράσεις που κατά τη γνώμη σας είναι πιθανό να οφείλονται σε φάρμακα που πρόσφατα κυκλοφόρησαν.
 - 1.2. όλες τις σοβαρές ή ασυνήθιστες αντιδράσεις που κατά τη γνώμη σας οφείλονται σε όλα τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα ανεξάρτητα από το χρόνο κυκλοφορίας τους.
2. Αναφέρετε στη παράγραφο συμπληρωματικές σημειώσεις κάθε πληροφορία που νομίζετε ότι έχει σχέση με την αναφερόμενη αντίδραση. Ειδικά για τις συγγενείς ανωμαλίες αναφέρετε όλα τα φάρμακα που χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και την ημερομηνία της τελευταίας έμμηνης ρύσης.
3. Μη διατάζετε να αναφέρετε την ανεπιθύμητη ενέργεια έστω και αν δεν έχετε πλήρη τα στοιχεία που απαιτεί το ερωτηματολόγιο του δελτίου.
4. Σας παρακαλούμε να αναφέρετε και τις ύποπτες αλληλοεπιδράσεις φαρμάκων.

ΟΝΟΜΑΤΕΠ. ΛΙΘΕΝΟΥΣ

ΦΥΛΟ Άρ

ΗΛΙΚΙΑ 47

ΒΑΡΟΣ (Kg)

ΝΟΣΙΟΚΟΜΕΙΟ:

Εξωτερικός

Εσωτερικός

ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

Αριθμός Ιστορικού

Κύρια νόσος Οξεία ηπατίτιδα

παθολογία

Φάρμακα: Όνομασία ιδιοσκευάσματος Εταιρεία	ΔΟΣΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ		ΕΝΔΕΙΞΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
			ΕΝΑΡΞΗΣ	ΤΕΛΟΥΣ	
Υπόπιο φάρμακο <u>CIMETIDINE (TAGAMET)</u>	<u>200 mg</u>	<u>800mg</u>	<u>14/9/96</u>	<u>30/9/96</u>	<u>Γαστρίτις (?)</u> <u>επιπελοειδίτις</u>
<u>27</u>	<u>1</u>	<u>21</u>	<u>7/9/96</u>	<u>10/9/96</u>	

Άλλα φάρμακα (αναφέρετε αν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με το ύποπτο φάρμακο ή τους τελευταίους τρεις μήνες). Διαφορετικά σημειώστε ΟΥΔΕΝ.

<u>ΟΥΔΕΝ</u>					

ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΕΝΑΡΞΗ	ΤΕΛΟΣ	ΕΚΒΑΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ (π.χ.: Θάνατος, Βελτίωση κ.ά.)
<u>Χολοστατική (ημικώπωση) ηπατίτιδα</u>	<u>14/9/96</u>	<u>7/11/96</u>	<u>Βελτίωση</u>

Certain

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ:

Ασθενής προερχόμενος εδάφους με
τοξική ηπατίτιδα (HBeAg, IgM anti-HBe, IgM anti-HAV)
αυτίτιδα, PCR HCV-RNA) και με
διπλοσθέν (ANA-ASMA)
βιοψία ηπατός με εστιακή ηπατίτιδα αλκοόλ
με φαρμακική αιτιολογία (αυτοψία με οξεία)
αλκοολική έδραση ηπατίτιδας (-) με ανάλυση

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΘΕΡΑΠΟΝΤΟΣ ΓΙΑΤΡΟΥ (Κεφαλαία γράμματα)

Όνοματεπώνυμο: [Redacted]
Διεύθυνση: [Redacted]
Κωδικός: [Redacted] Πόλη: [Redacted]
Τηλ: [Redacted]
Ειδικότητα: ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ
Ημερομηνία: 01/12/96 Υπογραφή: [Signature]

ΣΦΡΑΓΙΣΤΕ ΜΕ ΣΥΓΚΟΛΗΤΙΚΗ ΤΑΪΝΙΑ Ή ΣΥΡΡΑΠΤΙΚΟ.

ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Μη ειδικές εκδηλώσεις
- Προσβολή από θεραπευόμενα νοσήματα
- Πολλά ηπατοτοξικά φάρμακα
- Άλλα με άγνωστη ηπατοτοξικότητα
- Δυσχέρεια αναζήτησης στοιχείων
- Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Μη-ειδική
- Μιμείται οποιαδήποτε ηπατοπάθεια.
- Ποικίλλει: ασυμπτωματική → κεραυνοβόλος
- Κίρρωση, νεοπλάσματα
- Κάθε φάρμακο διάφορα κλινικά σύνδρομα.
- Συχνά μικτή (ηπατίτιδα, χολόσταση)

ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

	ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ	ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΗ ΜΙΚΤΗ	
ALT (X ΑΦΤ)	2X		X2
ALP (X ΑΦΤ)		2X	X2
R: ALT /ALP X ΑΦΤ	>5	<2	2<R>5

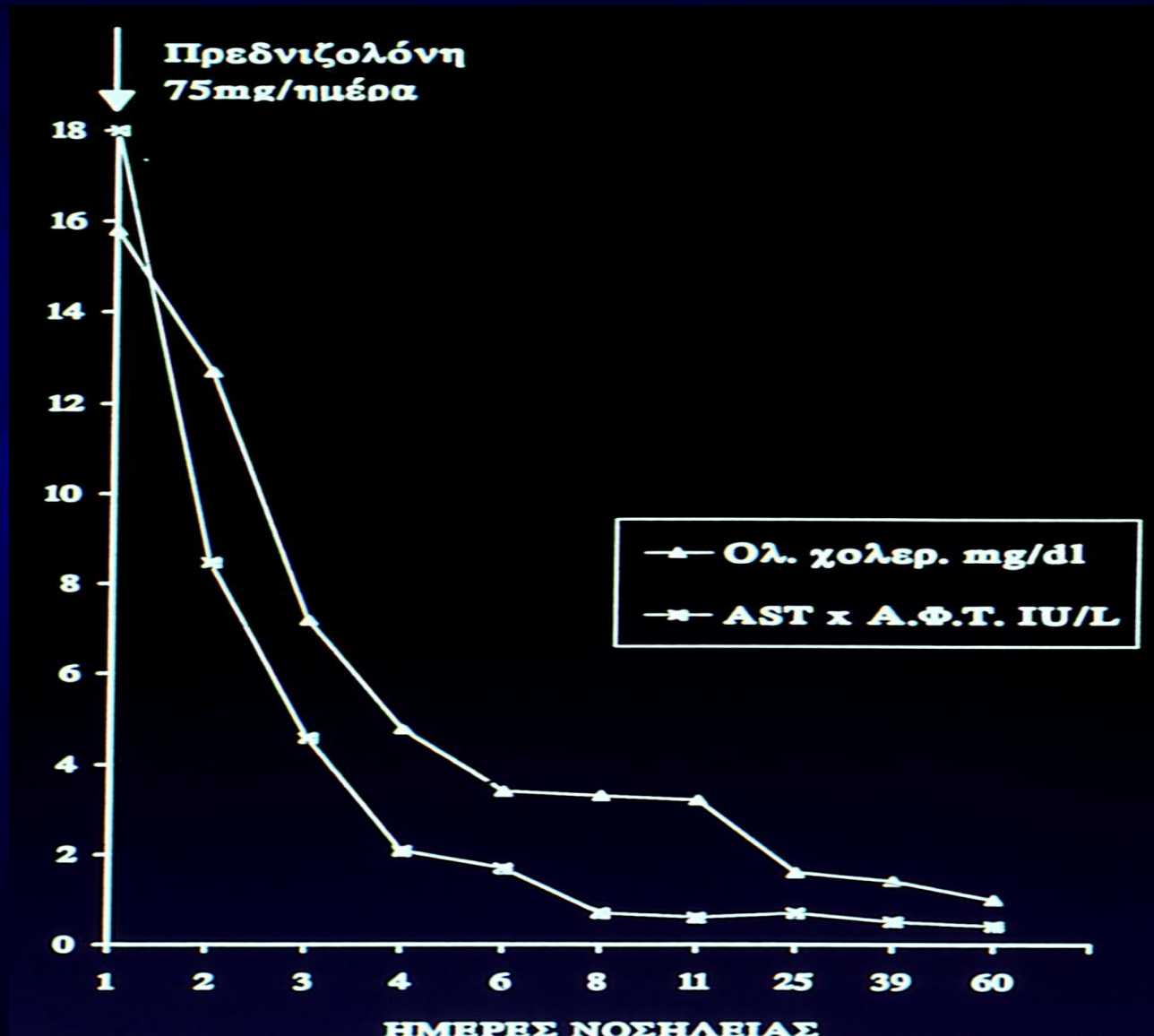
ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ

ΜΟΡΦΗ	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ
ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ	10%
ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ	90%
ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ	1%

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Διακοπή φαρμάκου.
- Συμπτωματική αγωγή.
- Παρακολούθηση: κλινική, χρ. Quick.
- Υπερευαισθησία: Κορτικοειδή
- Βαλπροϊκό: ΕΦ καρνιτίνη.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΑΠΟ ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗ



ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Σε εγκεφαλοπάθεια
- Σαφή κριτήρια για την παρακεταμόλη

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗΣ

- **Αρκτοδεοξυ-χολικό οξύ** (caps Ursofalk® 250mg) 20-30mg/kg
- **Θεραπεία κνησμού**
 - **Αντιισταμινικά**
 - **Χολεστυραμίνη** 4γρ/ημ πριν και μετά από τα γεύματα. 4 ώρες διαφορά από αρκτοδεοξυχολικό οξύ
 - **Ναλτρεξόνη**

ΕΓΚΑΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Σημεία και συμπτώματα μη ειδικά.
- Τακτικός βιοχημικός έλεγχος (ALT, ALP, **χολερυθρίνη**).
- > 2-3 X ΑΦΤ : Άμεση διακοπή.
- ALT < 3ΧΑΦΤ ασυμπτωματικές αυξήσεις ALT/ALP, συχνές, χωρίς κλινική σημασία.
- Υποχωρούν με τη θεραπεία (**Προσαρμογή-Adaptation**).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

- Η διασταυρούμενη αντίδραση σπανία.
- Συνιστάται να αποκλείονται
 - η “ομάδα” του φαρμάκου και
 - όσα έχουν παρόμοια χημική σύσταση

Π.χ αλοθάνη-ευφλουράνιο-μεθοξυφλουράνιο

β-λακταμικά

Τρικυκλικά -φαινοθειαζίδες

ΠΡΟΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Καθορισμός του γενετικού ενζυμικού πολυμορφισμού μεταξύ ατόμων που ζουν στο ίδιο περιβάλλον (**Pharmacogenomics**)

ΣΥΧΝΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ «ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ»:

- “Να πάρω το φάρμακο;”
- “Διάβασα στο χαρτάκι μέσα ότι μπορεί να με πειράξει”

ΙΑΤΡΟΣ:

- “Ποια θα είναι η επίδραση του φαρμάκου στο ήπαρ ή/και στα άλλα συστήματα;”

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



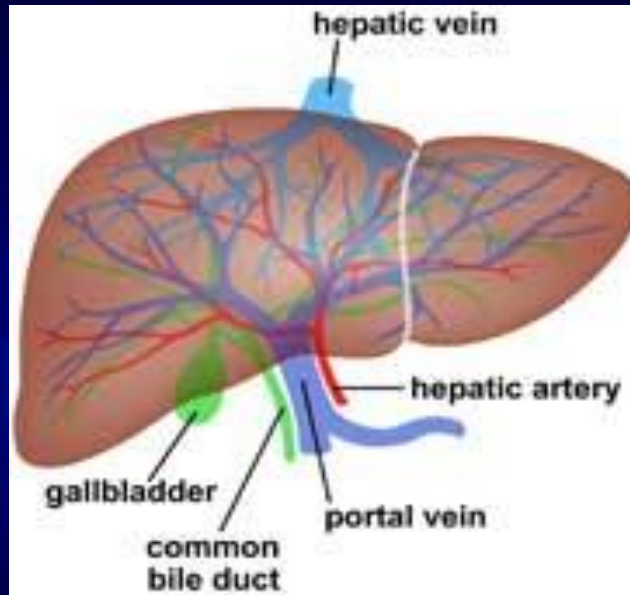
Φαρμακοκινητική =
Τρόπος και ρυθμός
μεταβολισμού του φαρμάκου

Η ηπατική νόσος
επηρεάζει την

Φαρμακοδυναμική =
Ευαισθησία των ιστών
στο φάρμακο

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

Ηπατική
ροή
αίματος



Ενζυμική
δραστηριότητα

Σύνδεση με
πρωτείνες

ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑΚΗ ΗΠΑΤΟ- ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

- Οι ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις δεν έχουν μεγαλύτερη συχνότητα επί προϋπάρχουσας ηπατικής νόσου συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό
- Όμως μια τέτοια αντίδραση μπορεί να είναι βαρύτερη κλινικώς

Πιθανή συσσώρευση φαρμάκου με τοξικότητα στο ήπαρ ή/και συστηματικώς (δοσοεξαρτώμενη)

- Παρακεταμόλη
- Μεθοτρεξάτη
- Νιασίνη
- Τετρακυκλίνη
- Αμιωδαρόνη
- Τετρακυκλίνη
- Θεοφυλίνη
- Προπρανολόλη
- Κετοκοναζόλη

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Έχουμε **αδυναμία** να διορθώσουμε την
δόση του φαρμάκου ανάλογα με την
ηπατική ανεπάρκεια όπως κάνουμε
βασιζόμενοι στην κάθαρση κρεατινίνης
επί νεφρικής ανεπάρκειας

ΑΜΕΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΣ

- Σπάνια,
- Ίσως λόγω αποφυγής της συνταγογράφησης φαρμάκων με μικρό θεραπευτικό εύρος (μεθοτρεξάτη κλπ)
- Χορήγηση μισής δόσης, μέτρηση επιπέδων στον ορό & παρακολούθηση (πχ Παρακεταμόλη <2 γρ κλπ)

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

- Στην χρόνια ηπατική νόσο τροποποιείται η **ευαισθησία ορισμένων ιστών** (υποδοχέων)
- Ο εγκέφαλος είναι πιο ευαίσθητος στην ηρεμιστική δράση των **βενζοδιαζεπινών** και της **μορφίνης**
- Τα νεφρά είναι πιο ευαίσθητα στην απουσία προσταγλανδινών που προκαλείται από τα **ΜΣΑΦ**
- Οι **αμινογλυκοσίδες** είναι πιο τοξικές στα νεφρικά σωληνάρια των κίρρωτικών
- Αύξηση επιπέδων **κισαπρίδης** σε λήψη κετοκοναζόλης με πιθανή καρδιοτοξικότητα.

Φάρμακα που δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος

- **Νιφεδιπίνη:** αυξάνει την πυλαία πίεση
- **αΜΕΑ/σαρτάνες:** οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, αντοχή στα διουρητικά
- **ΜΣΑΦ:** οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έλκη, θρομβασθένεια
- **Αμινογλυκοσίδες:** οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- **Βενζοδιαζεπίνες:** καταστολή, ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- **Παρακεταμόλη:** >2 γρ/ημ (αλκοολική κίρρωση)

ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

- Οι χορηγούμενες δόσεις των φαρμάκων είναι οι συνήθεις με βάση το ξηρό βάρος
- Ο συνδυασμός **INH + RIF** και η **PZN** να αποφεύγονται.
- INH + εθαμβουτόλη για 1 χρόνο, και στρεπτομυκίνη για τους πρώτους 2-3 μήνες.
- RIF + εθαμβουτόλη για 1 χρόνο, και στρεπτομυκίνη για τους πρώτους 2-3 μήνες.
- Η **στρεπτομυκίνη** να αποφεύγεται σε μη-αντιρροπούμενη κίρρωση, λόγω αυξημένης νεφροτοξικότητας.

Φάρμακα σε ηπατοπαθείς

- Όλα τα φάρμακα είναι δυνητικά ηπατοτοξικά ή σε κίρρωση μπορεί να βλάψουν άλλα όργανα
- Όχι χορήγηση φαρμάκων χωρίς ένδειξη
- Τα πιο πολλά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια στους ηπατοπαθείς
- Υπο επίβλεψη –ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ κυρίως τους πρώτους 6 μήνες

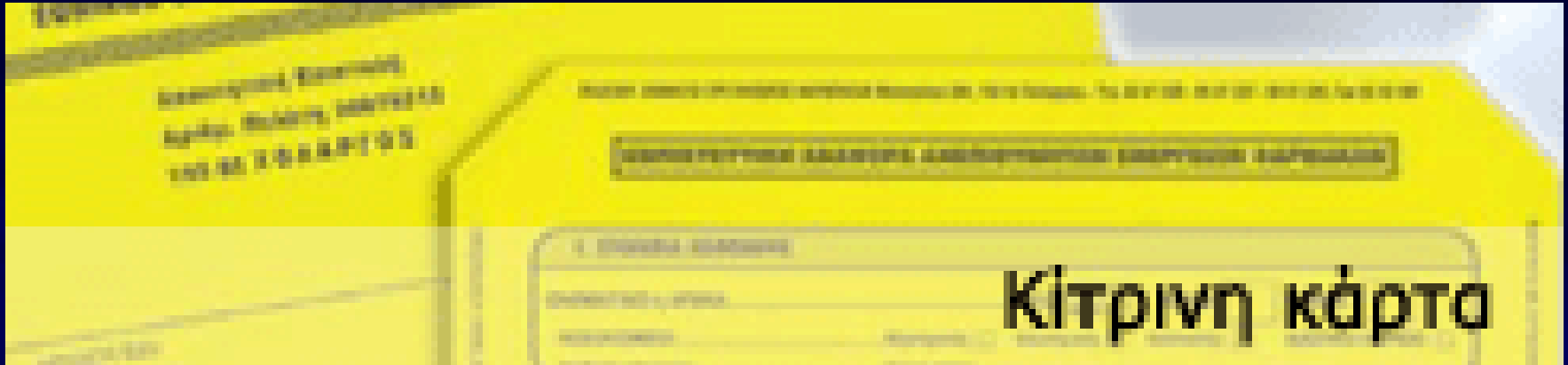
The oft-cited warning that drugs known to produce hepatic injury should not be given to patients with liver disease has little foundation in fact.

—Hy Zimmerman

- *Το ένθετο στα κουτιά των φαρμάκων υπερβάλλει για νομικούς λόγους*
- *Οι μη-κίρρωτικοί όπως και ο γενικός πληθυσμός*
- *Προσοχή σε Μη-αντιρροπούμενους Κίρρωτικούς*

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Προσοχή στα συμπτώματα πιθανής ηπατοτοξικότητας- καταβολή, ναυτία, πυρετό και κυρίως **ΙΚΤΕΡΟ**
- Για μικρές αυξήσεις των τρανσαμινασών χωρίς διακοπή (στατίνη, τακρίνη, ισονιαζίδη-adaptation)
- Υπερχολερυθριναιμία (χολερυθρινουρία) ή/και $>3 \times \text{ΑΦΤ ALT}$ = Διακοπή
- Διεθνώς η παρακολούθηση τείνει προς την κλινική λόγω της σπανιότητας



**ΔΕΝ
ΞΕΧΝΩ!**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
ΠΟΛΥ