

Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα

Καθηγητής Σπυρίδων Π. Ντουράκης
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ
ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:



Oncology

SANDOZ A Novartis Division



Bristol-Myers Squibb

abbvie



Abbott

AMGEN



Boehringer
Ingelheim



Baxter



DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



AENORASIS
Intuition in Healthcare

Rontis
Driven by innovation

Specifar
A Teva Company

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Το 5% των ανεπιθυμητών ενεργειών
- Το 10% (η συχνότερη) με κακή εξέλιξη
- Επίπτωση 20/100.000 (X16 των αναφορών)
- Το 2 - 10% των ικτέρων
- Το 10% της οξείας ηπατίτιδας
- Το 60% των κεραυνοβόλων
- Σε > 50 ετών, 40% των οξέων ηπατοπαθειών

ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Η συχνότερη αιτία απόσυρσης από την αγορά
- Ο λόγος: Στις κλινικές μελέτες προ της κυκλοφορίας αποκλεισμός ασθενών:
 - μικρός σχετικώς αριθμός ασθενών (<3.000)
 - με συνοσηρότητες
 - με χρόνιες ηπατοπάθειες
 - ηλικιωμένους
 - χρήστες αιθυλικής αλκοόλης
 - κοιλιακή παχυσαρκία

ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Ποιό δύσκολη η απόδειξη της ασφάλειας από τη δραστικότητα
- Φάρμακα με $> 1\%$: Δεν κυκλοφορούν
- Όταν $< 1/10.000$ αναγνωρίζεται σε 1-2 έτη μετά την κυκλοφορία και την αύξηση των συνταγών

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Περίπου **1200** φάρμακα (Drug induced liver injury-DILI)
- **Επιπλέον:** Τοξικές ουσίες,
βότανα,
συμπληρώματα διατροφής κλπ
(Herbal induced liver injury-HILI)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΤΗ ΣΧΕΤΙΚΩΣ ΣΥΧΝΟΤΕΡΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

I. Παρακεταμόλη
(υπερδοσολογία)

II. Αντιβιοτικά

- Φλουκλοξακιλίνη
- Αμοξ-κλαβουλανικό (1/2500)
- Ισονιαζίδη (1/500)
- Ερυθρομυκίνη
- Κο-τριμοξαζόλη
- Ριφαμπικίνη

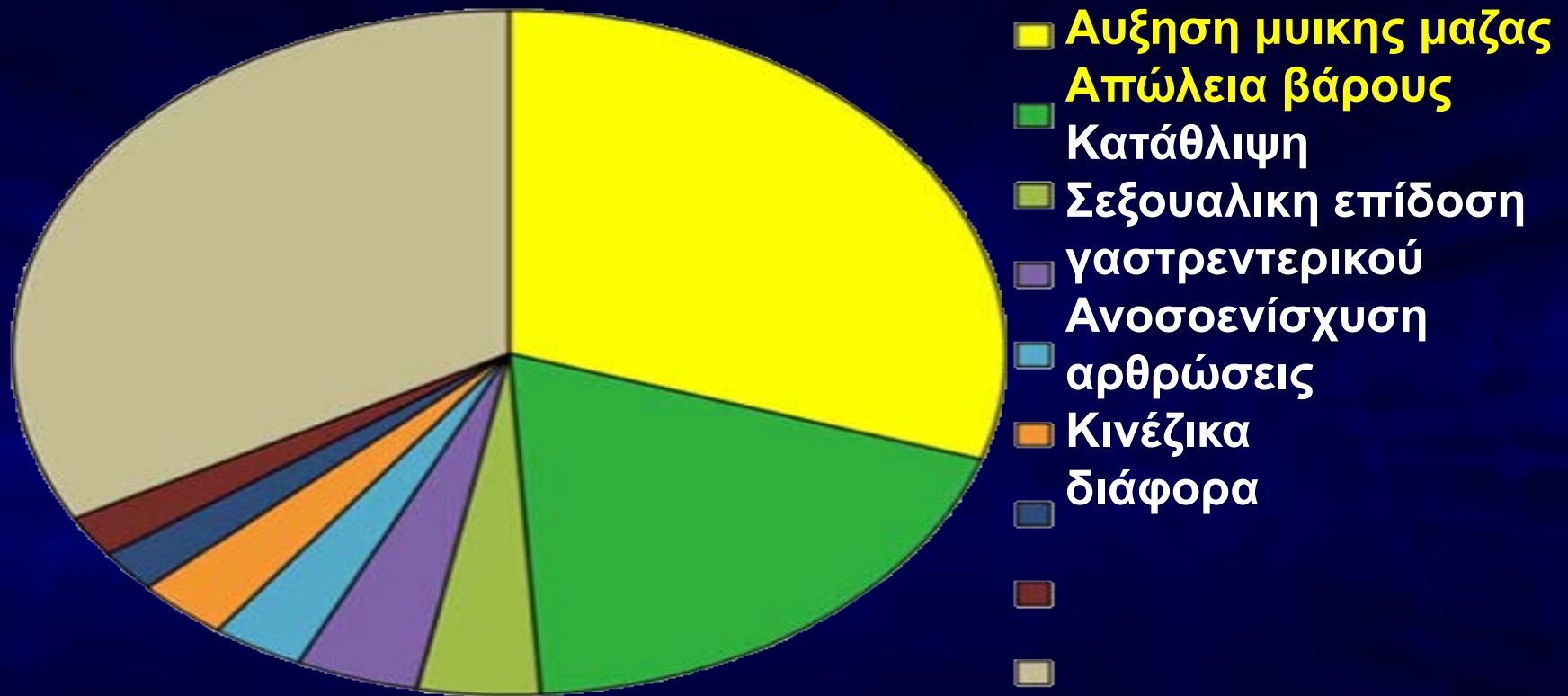
III. Άλλα

- Αντιεπιληπτικά
(Καρβαμαζεπίνη, φενυτοΐνη, βαλπροϊκό)
- Μεθυλντόπα
- Δικλοφαινάκη (1/30.000)
- Αλλοπουρινόλη
- Ρανιτιδίνη
- Ψυχοτρόπα-νευροληπτικά
- Καρδιαγγειακά
- Βότανα-συμπληρώματα
διατροφής

ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Chemotherapy associated liver injury (CALI)
- Χρήση των νεώτερων παραγόντων με μοριακή στόχευση (Molecular Targeted Agents-MTA)
- Ενδεικτικά ηπατοτοξικότητα θα εμφανίσει το 1/3 των ασθενών με αναστολείς τυροσινικής κινάσης (> pazopanib, sunitinib, regorafenib)
- 10% immune checkpoint inhibitors (ipilimumab)

ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΒΟΤΑΝΑ & ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



Navarro VJ et al. Hepatology 2017; 65:363-373

Πριν



Μετά



**Σε 6 εβδομάδες λήψης
FitTea™ ο Robert έχασε \$500**

AASLD November 2014

ΟΙ 2 ΚΛΑΣΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Άμεση (intrinsic- ενδογενής)

- Προβλέψιμη
- Δοσοεξαρτώμενη
- Αναπαράγεται σε ζώα
- Υψηλή επίπτωση (1-100%)
- Βραχύς χρόνος εκδήλωσης
- νέκρωση ζώνης 3
- Συνυπάρχει ΟΝΒ κλπ.
- Ασυνήθης (υπερδοσολογία παρακεταμόλης, νιασίνη αμιωδαρόνη ΕΦ, κοκκαΐνη, έκσταση, Χ/Θ)

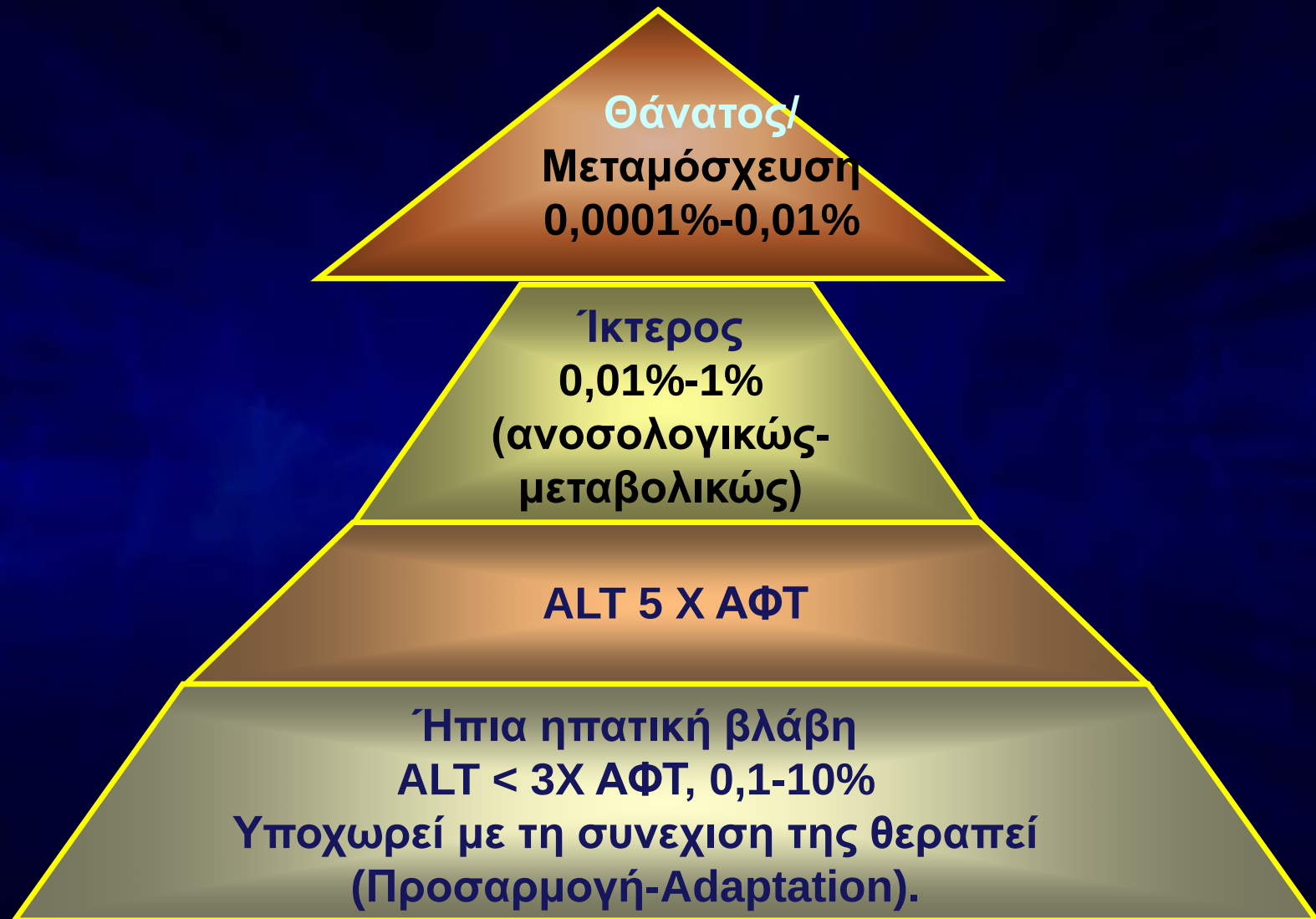
Ιδιοσυγκρασιακή

- Μη προβλέψιμη
- Μη δοσοεξαρτώμενη
- Γενετικώς καθορισμένη
- Δεν αναπαράγεται σε ζώα
- Χαμηλή επίπτωση (1/1%ο-1/10x10⁶)
- Μεγαλύτερος χρόνος από την έκθεση
- Συνήθης

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ



Η ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Ξενοιστής

- Ηλικία (>50 γ-πολυφαρμακία)
- Νοσηρότητες-ΣΔ
- Γένος (θηλυ)
- Γενετικοί
- Κατάσταση Ανοσίας
- Μεταβολισμός (50%)

Φάρμακο

- Χημική συσταση
- Μοριακό βάρος
- Λιποφιλία
- Δόση (>10 mg/d)
- Διάρκεια

Περιβάλλον

- Αλκοόλ
- Δίαιτα-καχεξία
- Παχυσαρκία
- Καφές
- Κάπνισμα
- Μικροβίωμα
- Τοξίνες

ΕΜΜΕΣΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Ενεργοποίηση HBV (rituximab, imatinib, infliximab)
- Επιδείνωση ηπατίτιδας C (φαρμακα για HIV)
- Ενεργοποίηση αυτοάνοσης ηπατίτιδας (IFN-α ή β, ipilimumab, infliximab, ανοσοθεραπεία κλπ)
- Ενεργοποίηση μη-αλκοολικής & αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (κορτιζόνη, ταμοξιφαίνη, mirtazapine -Remeron®)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- Κοκκαίνη, methamphetamine, νιασίνη
- Τοξικότητα στα πλαίσια αδρενεργικού συνδρόμου
- Αυξηση LDH, ALT/AST, κρεατινίνη, παραταση PT
- Ταχεία βελτίωση με την αιμοδυναμική σταθεροποίηση

Clin Pract 2011;1 e35.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

- Με “Έκσταση”
- Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων με βαρεία διαταραχή πήξεως και ραβδομυόλυση
- Ομοια με θερμοπληξία

An Med Interna 2002;19:365–367.

Z Gastroenterol 2002;40:581–586.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Απο τα δυσκολότερα διαγνωστικά προβλήματα
- ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Χρόνος εκδήλωσης (1-12 εβδομάδες), Συνήθως <6 μήνες
- Δοκιμασία απόσυρσης (βελτίωση 50% < 15 ημέρες)
Ισχυρότερο
Φυσιολογική στους 2 μήνες στην ηπατοκυτταρική, 6
μήνες στη χολοστατική

ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΤΥΠΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Ταχεία εκδήλωση (<7 ημέρες)
Αντιβιοτικά
- Καθυστερημένη εμφάνιση (λήψη>12 μήνες)
Μινοκυκλίνη
Νιτροφουραντοΐνη
- Καθυστερημένη εκδήλωση ή μετά τη διακοπή
(< 3 μήνες):
Αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό
Διφαινυλνιτρώδιο
- Καθυστερημένη υποχώρηση:
Χλωροπρομαζίνη
Αμιωδαρόνη

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΕΠΑΝΕΚΘΕΣΗΣ

- Ταχεία εκδήλωση
- Λίαν ισχυρό διαγνωστικά (μπορεί μη-ηθελημένα)
- Χρησιμοποιείται πολύ σπάνια
- Κίνδυνος σοβαρής έξαρσης
- Σε αμφιβολία γαι τη διάγνωση, εάν είναι το μοναδικό φάρμακο σοβαρής νόσου

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Αποκλεισμός άλλων αιτίων
- Εξωηπατικές εκδηλώσεις (ηωσινοφιλία, πυρετός, εξάνθημα, αιματολογική πενία)
- Αναδρομή στη διεθνή βιβλιογραφία
- Τοξικολογική εξέταση μόνο σε υπερδοσολογία (παρακεταμόλη, βαλπροϊκό)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Αποκλεισμός οξείας ιογενούς ηπατίτιδας

- **ιογενής:** HEV (IgM +/- HEV RNA),
HCV (anti-HCV + HCV RNA ορού)
- **ηπατοτρόπος:** CMV, EBV, HSV 1,2,6, παρβο-ιός

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

- Εξάνθημα, άσθμα, πυρετός, ηωσινοφιλία, θρομβοπενία
- Σουλφοναμίδες, κινιδίνη, αλλοπουρινόλη
Χλωροπρομαζίνη, αλοθάνη, φαινυτοΐνη κ. ά.
- Μετά από 1- 4 εβδομάδες

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Αποκλεισμός:

- Παθήσεων του χοληδόχου πόρου
(Διενέργεια ΗΧΟ +/- MRCP)
- Αυτοανόσων νοσημάτων (σύνδρομο επικάλυψης)-
(ANA, AMA)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ

- Κατηγοριοποίηση με βάση τον αριθμό των αναφορών
- Κατηγορία : A > 50
 - B 12 - 49
 - C 4 - 11
 - D 1 - 3
 - E καμιά



LiverTox

Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

[Home](#) [NIDDK](#) [NLM](#) [SIS Home](#) [About Us](#) [Contact Us](#) [Search](#) 

Home
Introduction
Clinical Course
Phenotypes
Immune Features
Clinical Outcomes
Causality
Severity Grading
Likelihood Scale
Classes of Drugs
Submit a Case Report
Meetings/Alerts/News
Information Resources
Glossary
Abbreviations

SEARCH THE LIVER TOX DATABASE

Search for a specific medication,
herbal or supplement:

Browse by first letter of medication,
herbal or supplement:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

LIVERTOX® provides up-to-date, accurate, and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, patterns, and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications, herbals and dietary supplements.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

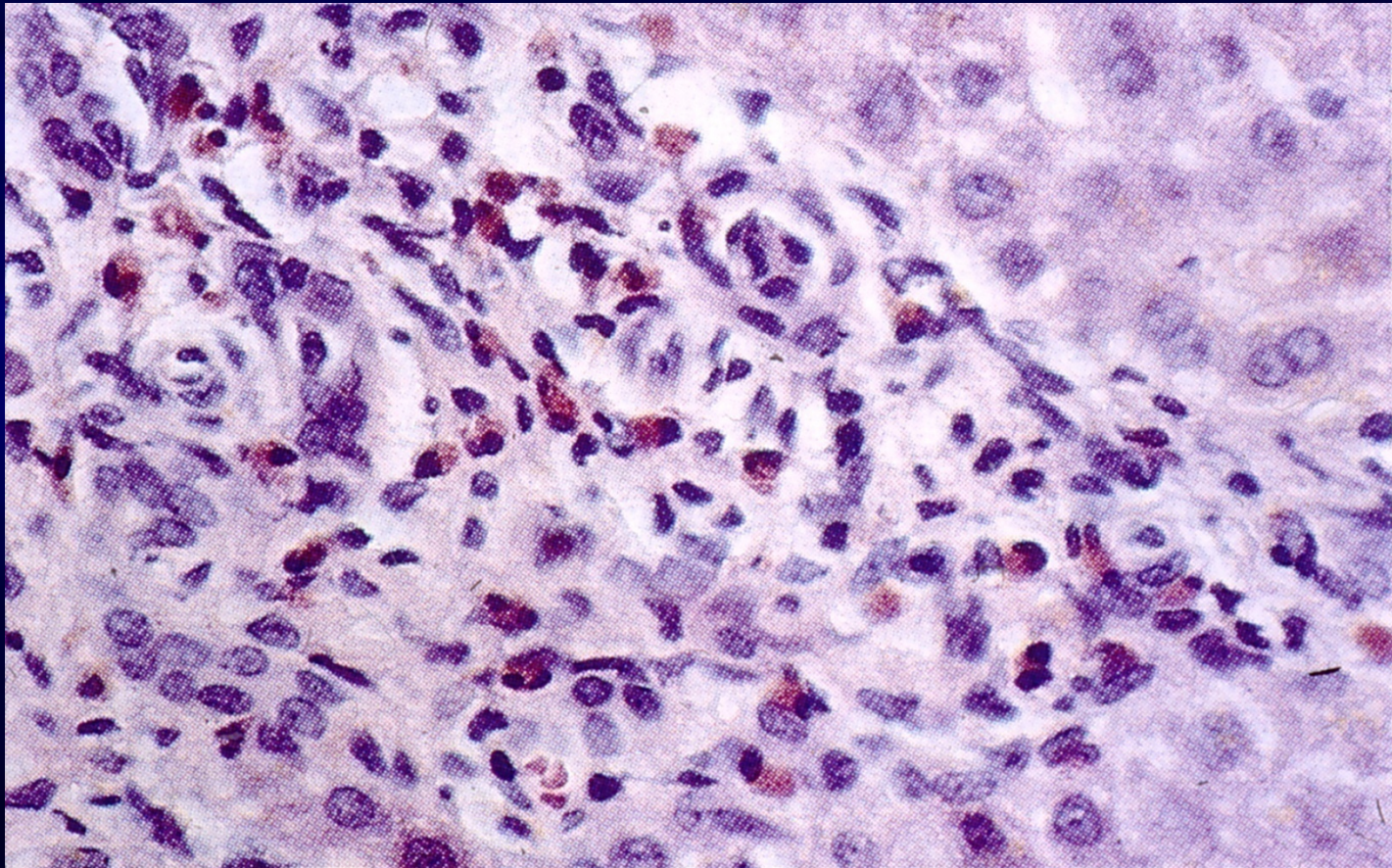
- Μορφή, μέγεθος & ένταση της βλάβης
- Συμβατή αλλά όχι διαγνωστική
- Δεν είναι απαραίτητη
- Αποκλεισμός άλλης διάγνωσης
- Διαφορική διάγνωση δράσης από τοξικότητα
- Συνήθως: ηωσινόφιλα
κοκκιώματα
μικροφυσσαλιδώδης διήθηση
κεντρική νέκρωση

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Ιστολογία-Ηωσινοφιλα

Φαρμακο?

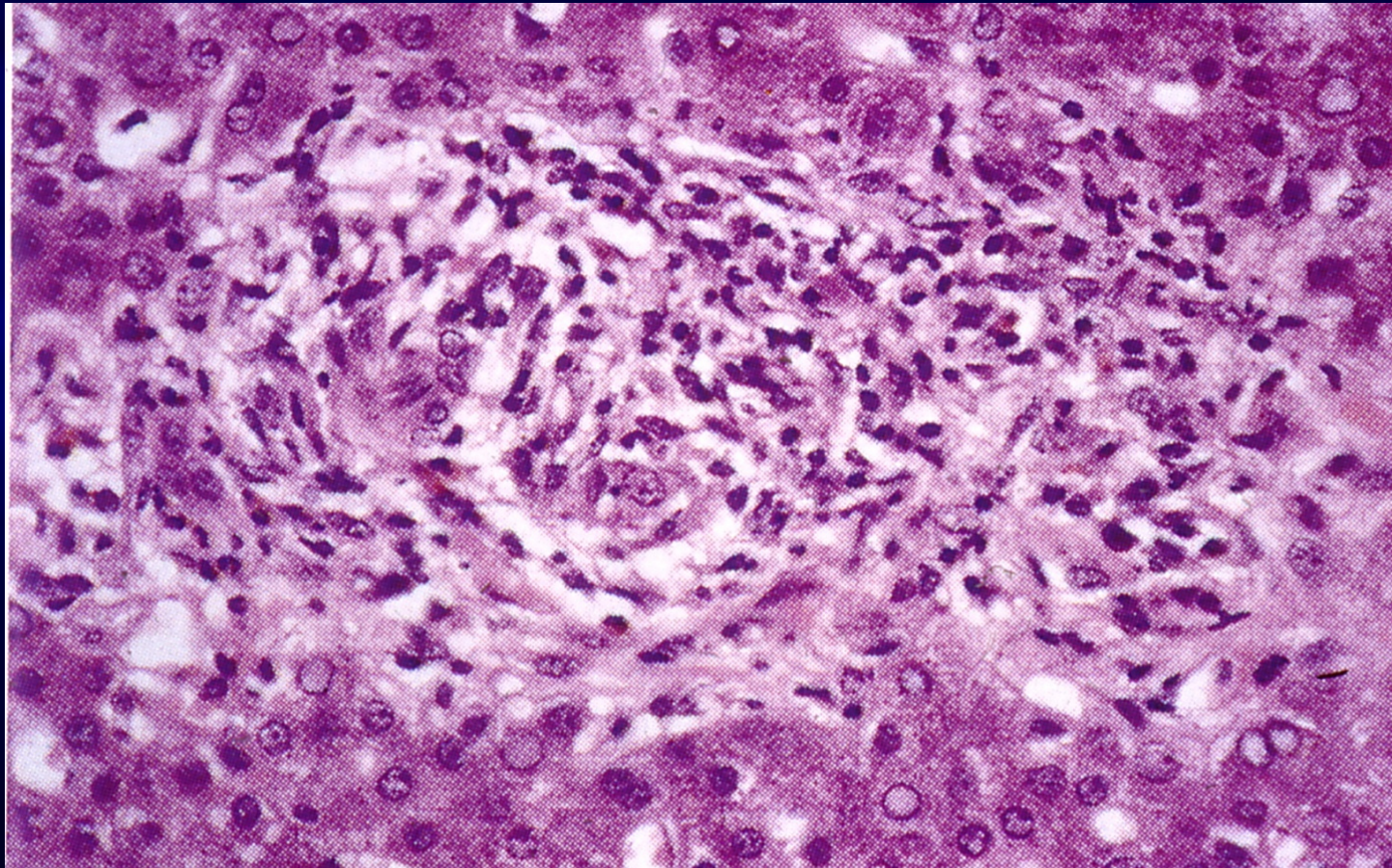
Αυτοανοσία?



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Ιστολογία-Κοκκιωματα

Φάρμακο, σαρκοείδωση, λοίμωξη κλπ



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

- Διαφορική διάγνωση από αυτοάνοση ηπατίτιδα-ανάγκη χορήγησης ανοσοκατασταλτικών
- Όταν δεν βελτιώνονται οι εξετάσεις $> 50 \%$ σε 30 – 60 ημέρες σε ηπατοκυτταρική, ή στις 180 ημέρες στη χολοστατική παρά τη διακοπή του φαρμάκου
- Διάγνωση της απώλειας/εξαφάνισης των μικρων χοληφόρων
- Όταν πρέπει να συνεχισθεί το φάρμακο (πχ μεθοτρεξάτη)
- Σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια (αιτιολογική διάγνωση, ανάγκη μεταμόσχευσης)

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ;

ΑΙΤΙΑ ΠΟΛΥ ΜΕΓΑΛΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ LDH

- Φαρμακευτική ηπατίτιδα
- Ισχαιμική ηπατίτιδα
- Νεοπλασματική διήθηση (εστιακές-διάμεση)

**ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
RUCAM (1993)**

(Roussel-Uclaf causality assessment method)

**Σε Υπερχολερυθριναιμία (χολερυθρινουρία), ή
ALT >3X των αρχικών ή 5 X ΑΦΤ ή > 400 IU**

Χωριστά για ηπατοκυτταρική/χολοστατική

**(Συνταξη: 8 ειδικοί από 6 χώρες βασισμένοι
στη βιβλιογραφία)**

(ΟΡΙΑ: -9 ΜΕΧΡΙ + 10)

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

Ηπατοκύτταρο

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

Χολαγγειοκύτταρο

- Οξ. Χολαγγειίτιδα
- Χρ. Χολαγγειίτιδα
- Σκλ/τική χολαγγειίτιδα

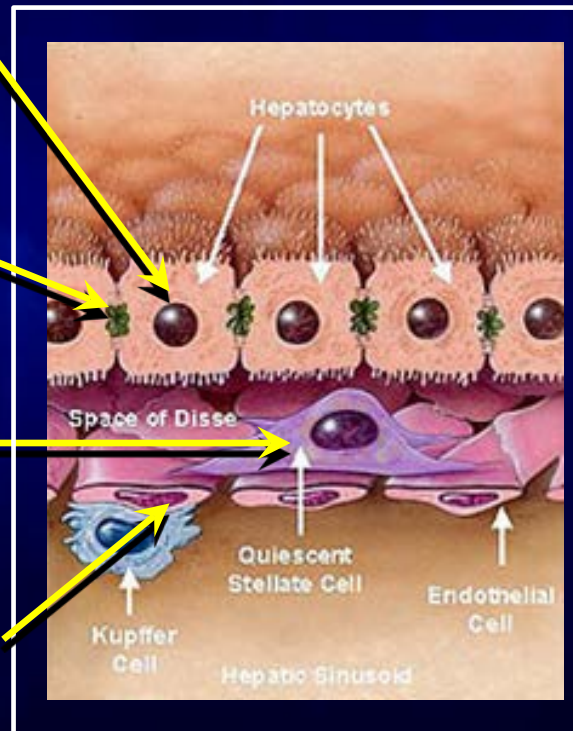
Αστεροειδές

- Ίνωση

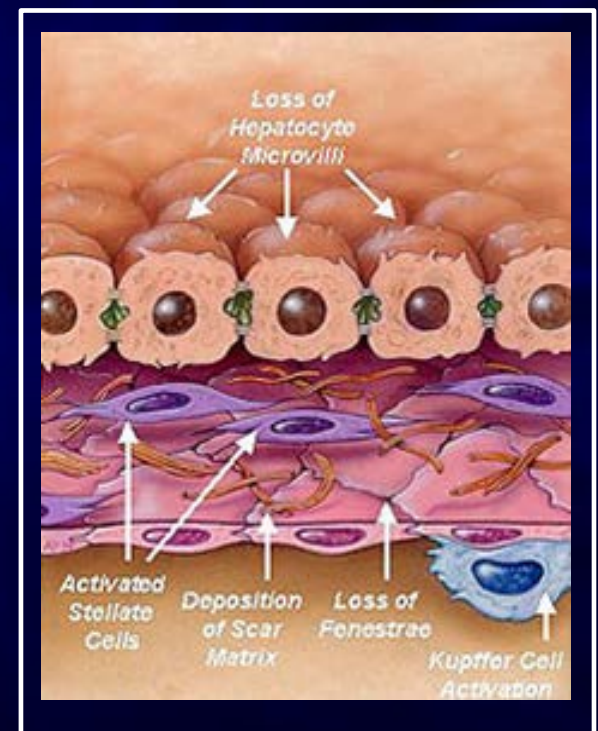
Ενδοθηλιακό

- ΦΑΝ
- Budd-Chiari
- πελίωση

Normal Liver



Liver Injury



ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Για διαφορική διαγνώση και πρόγνωση

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

ΦΑΡΜΑΚΑ & ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Αίτιο

Αποκάλυψη

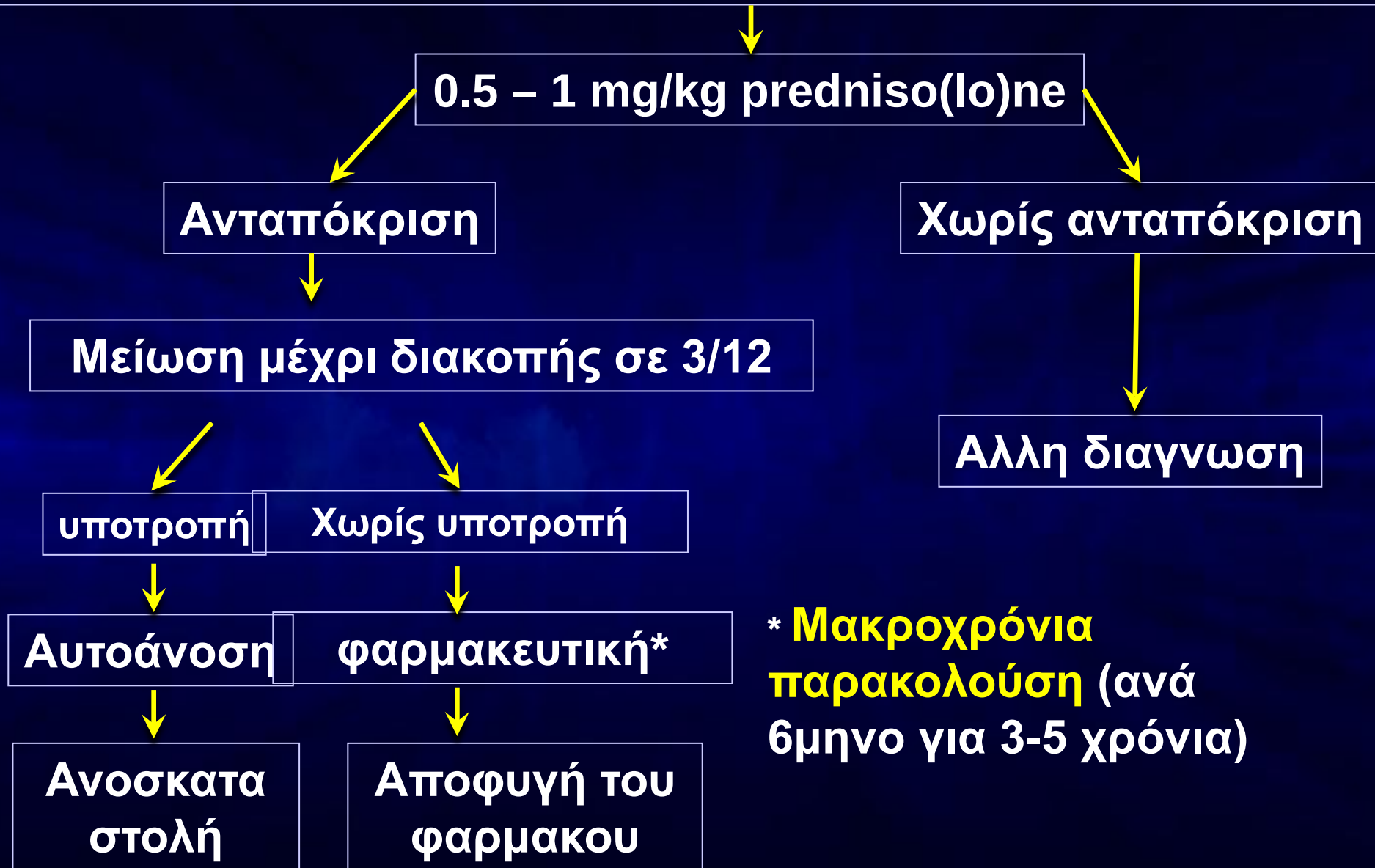
Μίμηση

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

ΦΥΛΟ		ΑΜΑ	
Ανδρας	0	+	-4
Γυναίκα	+2	-	0
ALP/ALT		ΙΟΙ	
>3	-2	+	-3
<3	+2	-	+3
Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΕΣ		ΦΑΡΜΑΚΑ	
>2 Χ ΑΦΤ	+3	+	-4
1.5-2	+2	-	+1
1-1.5	+1		
<1	0		
ANA, SMA, LKM-1		ΑΛΚΟΟΛ	
>1/80	+3		0
1/80	+2	ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ, ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΙ ΝΟΣΟΙ	+1
1/40	+1		
<1/40	0		

ΒΕΒΑΙΗ > 15 ΠΙΘΑΝΗ 10-15

ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

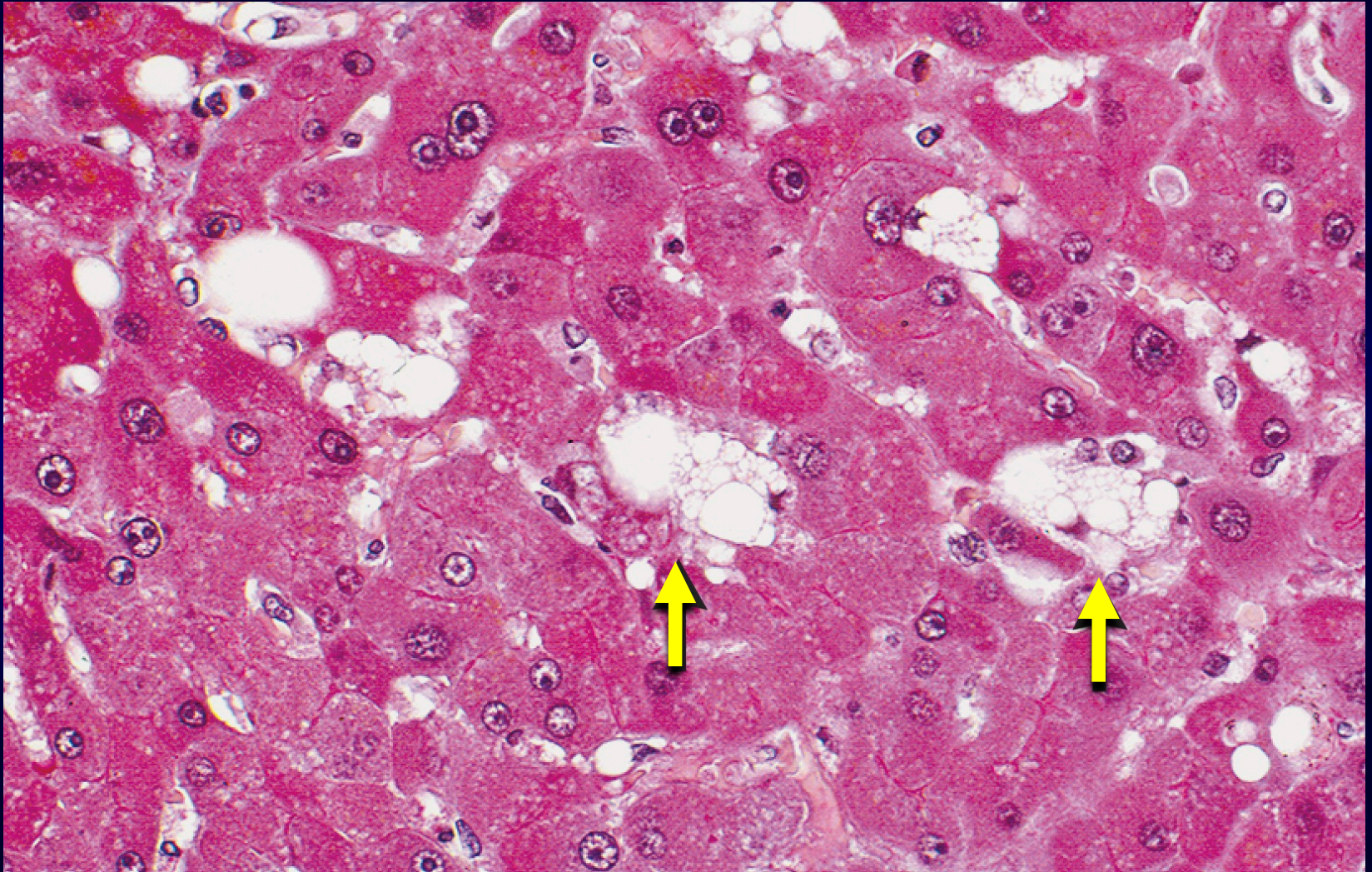


ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

- Στο 17%
- >3-6 μήνες? Καλύτερα >12 μήνες
- Χολοστατική > Ηπατοκυτταρική
- Σύνδρομο απώλειας χοληφόρων
- Αυτοάνοση (μεθυλντόπα)
- Στεατωση/ηπατιτιδα (Αμιοδαρόνη, μεθοτρεξάτη)

ΥΠΕΡΒΙΤΑΜΙΝΩΣΗ Α

Ίνωση-κίρρωση με πυλαία υπέρταση



ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ

ΜΟΡΦΗ	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ
ΟΞΕΙΑ ΙΚΤΕΡΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ	10%
ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ	90%
ΜΕΙΚΤΗ	5%
ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΗ	1%

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

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Φαρμακοκινητική =
Τρόπος και ρυθμός
μεταβολισμού του φαρμάκου



Η ηπατική νόσος
επηρεάζει την

Φαρμακοδυναμική =
Ευαισθησία των ιστών
στο φάρμακο

ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑΚΗ ΗΠΑΤΟ- ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

- Στη χρόνια ηπατίτιδα όπως όλοι
- Στην κίρρωση προσοχή.
- Κίνδυνος εκδήλωσης Οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκεια

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
- Χορήγηση μισής δόσης, μέτρηση επιπέδων στον ορό & παρακολούθηση

ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΚΙΡΡΩΤΙΚΟΥΣ

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

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ-ΑΝΤΙΡΡΟΠΟΥΜΕΝΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

- **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
- **Αντιδιαβητικά δισκία**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Διακοπή φαρμάκου
- Συμπτωματική αγωγή
- Παρακολούθηση: κλινική, χρ. Quick
- **Σύνδρομο υπερευαισθησίας/αυτοάνοση:**
Κορτικοειδή
- **Βαλπροϊκό: ΕΦ καρνιτίνη**
- **Παρακεταμόλη: ακετυλ-κυστεΐνη**
- **Λεφλουνομίδη: Χολεστυραμίνη**
- **Στεατοηπατίτιδα: πεντοξυφιλίνη & κορτικοειδές**

ΠΡΟΛΗΨΗ = ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Σημεία και συμπτώματα μη ειδικά
Διεθνώς η παρακολούθηση κλινική λόγω της σπανιότητας
Προσοχή στα συμπτώματα πιθανής ηπατοτοξικότητας-καταβολή, ναυτία, πυρετό και κυρίως **ΙΚΤΕΡΟ**
- Παρακολούθηση της **χρoιάς ούρων**
 - *******Ισως έλεγχος ανά 4-6 εβδομάδες για 6 μήνες*******
- **ALT >3ΧΑΦΤ + χολερ 2ΧΑΦΤ ή ALT >5ΧΑΦΤ : Άμεση διακοπή.**
- Μικρότερες υποχωρούν με τη θεραπεία (**Προσαρμογή-Adaptation**).

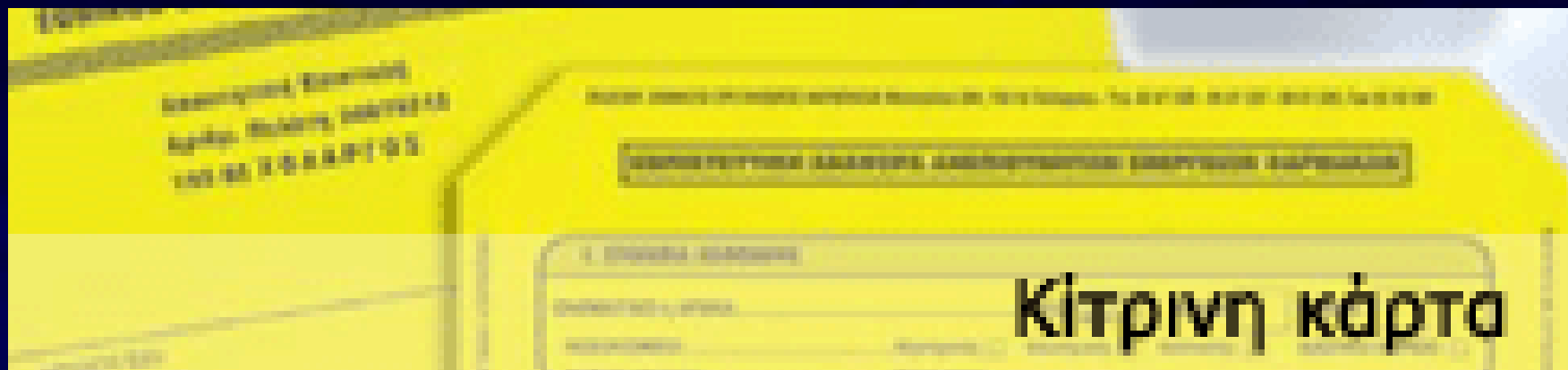
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

- Η διασταυρούμενη αντίδραση σπανία
- Συνιστάται να αποκλείονται
 - η “ομάδα” του φαρμάκου και
 - όσα έχουν παρόμοια χημική σύσταση
 - αλοθάνη-ευφλουράνιο-μεθοξυφλουράνιο
 - β-λακταμικά
 - Τρικυκλικά -φαινοθειαζίδες

ΜΕΛΟΝΤΙΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Καθορισμός του **γενετικού ενζυμικού πολυμορφισμού** έναντι ενός ή περισσοτέρων φαρμάκων μεταξύ ατόμων που ζουν στο ίδιο περιβάλλον (**Pharmacogenomics**)

ΔΗΛΩΣΗ ΣΤΟΝ ΕΟΦ



**ΔΕΝ
ΞΕΧΝΩ!**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ