

Επιπλοκές στην Γαστρεντερολογία

Λοιπά Φάρμακα

Δημήτριος Α.Κουντουράς

Παθολόγος Ηπατολόγος

Η τοξικότητα των φαρμάκων στο ήπαρ εκδηλώνεται είτε ως άμεση τοξικότητα με μηχανισμό υπεροξειδωσης των λιπιδίων και ελάττωσης των οξειδοαναγωγικών αποθεμάτων του συστήματος της γλουταθειόνης, είτε μέσω συστηματικής τοξικότητας, που επιτείνεται σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (μειωμένος μεταβολισμός, μη αδρανοποίηση των φαρμάκων στο σύστημα κυττοχρώματος P450).

Τα αναλγητικά ΜΣΑΦ εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα σε συχνότητα 5/100.000 χορηγήσεις κυρίως με μηχανισμό ιδιοσυγκρασιακό στο φάρμακο ή τους μεταβολίτες του. Από τις δράσεις των ΜΣΑΦ ενδιαφέρουν η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, η ελαττωμένη παραγωγή θρομβοξάνης B, η ελαττωμένη παραγωγή προσταγλανδινών στη νεφρική λειτουργία, απάντηση των νεφρών στα διουρητικά και την ελάττωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου υπό αγωγή σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Συνιστάται αποφυγή χορήγησης κατά το δυνατόν, επιλογή των λιγότερο επιβαρυντικών (COX-2), τιτλοποίηση δόσης, βραχεία διάρκεια χορήγησης. Η παρακεταμόλη μπορεί να χορηγηθεί ως αντιπυρετικό ή αναλγητικό ακόμη και στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Ασφαλής θεωρείται δόση μέχρι και 2 gr/24ωρο.

Τα οπιοειδή αναλγητικά είναι μη ηπατοτοξικά, αλλά σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση αποτελούν δυνητικά εκλυτικό αίτιο εγκεφαλοπάθειας. Η λήψη της ασπιρίνης συνδέεται επίσης με την ηπατική βλάβη που συμβαίνει στο σύνδρομο Reye, συνοδεία εγκεφαλοπάθειας. Το σύνδρομο Reye συμβαίνει σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί με τον ιό της ανεμοβλογιάς ή και άλλους ιούς, συχνότερα τον ιό της γρίπης (συνέργεια με την ιογενή λοίμωξη στη βλάβη των μιτοχονδρίων, σε γενετικά προδιατιθέμενους ασθενείς).

Από τα αναισθητικά η αλοθάνη προκαλεί οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη οφειλόμενη σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, γενετική προδιάθεση. Σε <25%: εικόνα συνδρόμου φαρμακευτικής υπερευαισθησίας (πυρετός, εξάνθημα, ηωσινοφιλία, αντισώματα έναντι μεταβολιτών της αλοθάνης). Σπανιότερα: διασταυρούμενη ηπατοτοξική αντίδραση στο μεδροξυφλουράνιο και σε άλλα νεότερα πτητικά αναισθητικά. Το σεβοφλουράνιο θεωρείται σχετικώς το ασφαλέστερο. Η χρήση μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών σε κίρρωση εμφανίζει ίδιο χρόνο έναρξης και επίτευξης μέγιστης μυοχαλάρωσης, αλλά ανάνηψη πιο παρατεταμένη.

Τα ηρεμιστικά (βενζοδιαζεπίνες) ενέχουν κινδύνους κατά τη χρήση σε χρόνιους ηπατοπαθείς λόγω χαμηλού ρυθμού κάθαρσης στο ήπαρ. Υπάρχει σχετική αντένδειξη σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια και προτιμούνται σε περίπτωση ανάγκης αυτά με το μικρότερο χρόνο υποδιπλασιασμού (μιδαζολάμη). Σε στερητικό σύνδρομο σε αλκοολικούς ενδεχομένως να χρειαστεί τιτλοποίηση σε δόσεις πολύ υψηλότερες από τις συνήθεις θεραπευτικές. Εναλλακτική λύση λόγω νεφρικής και όχι ηπατικής κάθαρσης η Χλομεθειαζόλη.

Από τα καρδιολογικά φάρμακα η κινιδίνη και η προκαϊναμίδη ενέχονται για ηπατίτιδα στο πλαίσιο των αντιδράσεων υπερευαισθησίας και η δισοπυραμίδη και μεξιλετίνη για χολοστατικό ίκτερο. Η φαινοτοΐνη προκαλεί ηπατίτιδα στο πλαίσιο του συνδρόμου συνδρόμου υπερευαισθησίας στα αντιεπιληπτικά (antiepileptic hypersensitivity syndrome AHS) με πυρετό, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια και ηπατική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια αγωγής με αρωματικές αντιεπιληπτικές ενώσεις. Η προπαφενόνη εμφανίζει δοσοεξαρτώμενες αντιδράσεις ως επεισόδια οξείας χολοστατικής ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου. Η αμιωδαρόνη (με τον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη δεσαιθυλαμιωδαρόνη) προκαλεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο 10 – 20 % δοσοεξαρτώμενα. Σπάνια η εκδήλωση κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας ή όψιμου (4 μήνες μετά τη διακοπή) χολοστατικού ικτέρου, ενώ αναφέρεται οξεία

ηπατοτοξικότητα στην περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης. Ηπατοτοξικότητα από τη χρήση της φουροσεμίδης είναι πολύ σπάνια. Τα θειαζιδικά διουρητικά σπάνια προκαλούν ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου σουλφοναμιδών, περιλαμβανομένου πιθανού ενδοηπατικού ικτέρου. Η κατάχρηση διουρητικών σε κιρρωτικό ασθενή που ήδη λειτουργεί με χαμηλό δραστικό ενδαγγειακό όγκο, μπορεί να αποτελέσει αίτιο εγκεφαλοπάθειας δια του μηχανισμού της προνεφρικής αζωθαιμίας ή της υπονατριαιμίας και εκλυτικό αίτιο ηπατονεφρικού συνδρόμου τύπου I. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα εν γένει όπως και τα ενίοτε χρησιμοποιούμενα νιτρώδη και οι β-αναστολείς μπορούν να συμβάλλουν επίσης στη διαταραχή της παροχής στο νεφρό και χρήζουν προσεκτικής τιτλοποίησης. Η μεθυλντόπα προκαλεί στο 5% των ασθενών είτε παροδική αύξηση της ALT είτε ηπατική βλάβη που παρουσιάζεται μετά από χρόνια έκθεση στο φάρμακο (έως και 6 χρόνια), σπάνια με τη μορφή χολόστασης ή και θανατηφόρας ηπατικής νέκρωσης (αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο). Οι AMEA σπάνια προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ηπατική λειτουργία σε μικρές δόσεις, όπως αύξηση των ηπατικών ενζύμων και χολοστατικό ίκτερο, αναστρέψιμο στη διακοπή του φαρμάκου. Με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης – II έχουν παρατηρηθεί, όχι συχνά, διαταραχές του τύπου της οξείας ηπατίτιδας. Για την ηπαρίνη αναφέρεται πιθανή τρανσαμινασαιμία χωρίς άνοδο της χολερυθρίνης ή της αλκαλικής φωσφατάσης και για τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους πιθανότητα ηπατοτοξικότητας μέσω συμπληρώματος με μείωση του C₃. Η βαρφαρίνη συνδέεται με αύξηση των τρανσαμινασών και χολόσταση με εικόνα ηπατοτοξικότητας παρόμοια με εκείνη της ιογενούς ηπατίτιδας και πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Οι ρητίνες (χολεστυραμίνη και η κολεστιπόλη, δεσμευτικά των χολικών οξέων), προκαλούν μικρή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού και σπανιότερα των τρανσαμινασών. Το αρκτοδεοξυχολικό οξύ δεν εμφανίζει κυρίως κλινικές εκδηλώσεις δυσανεξίας (Πονοκέφαλος (25%), ζάλη (17%), δυσκοιλιότητα (26%) ή διάρροια, εξάνθημα, αλωπεκία, κοιλιακό άλγος, κωλικός χοληφόρων, καταβολή, μεταλλική γεύση, κνησμός) και σπάνια επιπλοκές όπως λευκοπενία (3%) ή αλλεργία (5%). Δεν απεδείχθη ασφαλές στην κύηση. Αντενδείκνυται σε λίθους >20mm και η συγχορήγηση με σκιαγραφικά.

Οι στατίνες εμφανίζουν πιθανότητα αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο, με αύξηση των τρανσαμινασών και κυρίως της ALT και σπάνια οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Μεγαλύτερη αύξηση σημειώνεται σε περιπτώσεις ταυτόχρονης κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης. Οι φιμπράτες εμφανίζουν ήπια αύξηση των τρανσαμινασών και σπάνια χρόνια ηπατική βλάβη. Η άνοδος της ALT (με όλα τα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα) φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της μείωσης των λιπιδίων, παρά άμεση δράση των φαρμάκων αυτών στο ήπαρ. Ένας χρήσιμος δείκτης για μείωση ή και διακοπή του αντιλιπιδαιμικού φαρμάκου είναι η αύξηση των AST και ALT σε τιμές τριπλάσιες των φυσιολογικών.

Τα χημειοθεραπευτικά, τα κορτικοειδή, τα ανοσοκατασταλτικά, ορισμένοι βιολογικοί παράγοντες (rituximab), αλλά και χορήγηση HAART μπορεί να σχετίζονται με επανενεργοποίηση χρόνιας HBV λοίμωξης εξαιτίας της προκαλούμενης ανοσοκαταστολής (επιπλέον σε χρήση κορτικοειδούς διέγερση περιοχής S του γονιδιώματος του ιού, που δρά ως υποδοχέας κορτικοειδούς). Εμφάνιση της επανενεργοποίησης μετά την άρση της ανοσοκαταστολής (4-6 εβδομάδες) ή την ανάκτηση της ανοσολογικής επάρκειας στους HIV. Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς μπορεί να εκδηλωθεί φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα από τη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, κυρίως της αζαθειοπρίνης, ηπατική πελίωση 2-4%, φλεβοαποφρακτική νόσος, οξείας αναγεννητική υπερπλασία και χολόσταση 5%. Η χρόνια λοίμωξη με CMV και η χρήση αζαθειοπρίνης έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση ινοποιού χολοστατικής ηπατίτιδας.

Η Μεθοτρεξάτη προκαλεί ίνωση ή και κίρρωση του ήπατος σε παρατεταμένη χορήγηση, σπανίως σε θεραπευτική αγωγή διάρκειας <1έτος και στο 12-25% των περιπτώσεων ψωρίασης με αγωγή διάρκειας 2-5 ετών (συνολική δόση μεθοτρεξάτης 2-4 γρ).

Η σωματοστατίνη που χορηγείται στις αιμορραγίες του ανωτέρου πεπτικού είναι δυνατό να προκαλέσει υπογλυκαιμία στην αρχή της χορήγησης ή υπεργλυκαιμία μετά από 2-3 ώρες, από αναστολή έκκρισης ινσουλίνης, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Το ανάλογο οκτρεοτίδη μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατίτιδα, χολόσταση και υπερχολερυθριναιμία.