ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΙΙ

Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Μ. ΜΑΛΑΜΑΣ
ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1998

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
026000037123

1327/99

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

615.1
ΜΑΛ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Μ. ΜΑΛΑΜΑΣ
ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΙΙ



ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1998

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

1327/99.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΙΙ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΙΙ

Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ - Μ. ΜΑΛΑΜΑΣ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1998

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΣΕΛΙΔΑ

7. ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ 1

Α. ΚΑΡΔΙΟΤΟΝΩΤΙΚΑ 2
Β. ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ 8
Γ. ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ 29
Δ. ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ 45
Ε. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ 59
ΣΤ. ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ 65
Ζ. ΑΝΤΙΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΑ 68
Η. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ 69
Θ. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ 71
Ι. ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ 81

8. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ 93

Α. ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ 94
Β. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΒΡΟΧΟΣΠΑΣΜΟΥ 101
Γ. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΡΙΝΙΤΙΔΑ 103
Δ. ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΑΝΑΠΝΟΗΣ 104
Ε. ΑΝΤΙΒΗΧΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ 105
ΣΤ. ΑΠΟΧΡΕΜΠΤΙΚΑ 106
Ζ. ΒΛΕΝΝΟΛΥΤΙΚΑ 106
Η. ΟΞΥΓΟΝΟ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΑ 107
Θ. ΔΙΑΦΟΡΑ 109
ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 111

9. ΠΕΠΤΙΚΟ 113

Α. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ 114
Β. ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ 122
Γ. ΓΑΣΤΡΟΚΙΝΗΤΙΚΑ 122
Δ. ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ 125
Ε. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑΣ 126
ΣΤ. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ 129
Ζ. ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ 132

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΣΕΛΙΔΑ

10. ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ 135

1. Η κατακράτηση των ούρων 135
Η ακράτεια των ούρων 137
3. Φάρμακα που επιδρούν στο pH των ούρων 137
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ 138
ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ 140

11. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ 143

Α. ΠΑΓΚΡΕΑΣ 143
Β. ΥΠΟΦΥΣΗ 154
1. ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΛΟΒΟΥ ΥΠΟΦΥΣΗΣ 154
2. ΟΡΜΟΝΕΣ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΛΟΒΟΥ ΥΠΟΦΥΣΗΣ 159
Γ. ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ 162
Δ. ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΕΙΣ 167
Ε. ΦΛΟΙΟΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ 171
ΣΤ. ΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ 179
Ζ. ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ 188

12. ΑΝΑΙΜΙΕΣ 191

Α. ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ 192
Β. ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ 197
Γ. ΑΠΛΑΣΤΙΚΕΣ, ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ 199
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ 201

13. ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ 203

Α. ΛΙΠΟΔΙΑΛΥΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ 203
Β. ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ 210

14. ΥΓΡΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ 215

ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ 218

15. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ 221

ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ 223
ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ 237
ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ, ΚΕΦΑΜΥΚΙΝΕΣ 247
** ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ 256*
** ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ 260*
**ΧΛΩΡΑΜΦΑΙΝΙΚΟΛΗ 263*
** ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ 265*
ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ 269
**ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ 273*
ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ 280
**ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ + ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ (TMP+SMZ) 284*
ΝΙΤΡΟΦΟΥΡΑΝΤΟΙΝΗ 284
**ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ 285*
ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ 287
ΑΝΤΙΛΕΠΡΙΚΑ 293
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΚΑ 295
ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ 303
ΙΟΣΤΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ 307
A I D S 315

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ *323*
ΒΑΒΕΣΙΟΣΗ *329*
ΑΜΟΙΒΑΔΟΚΤΟΝΑ *329*
ΑΝΤΙΤΡΙΧΟΜΟΝΑΔΙΚΑ *331*
ΑΝΤΙΛΑΜΒΛΙΑΚΑ *331*
ΒΑΛΑΝΤΙΔΙΑΣΗ *332*
ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΩΣΗ *332*
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΛΕΙΣΜΑΝΙΑΣΗ *332*
ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗ *334*
ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ *336*
ΠΝΕΥΜΟΝΟΚΥΣΤΩΣΗ *337*
Φάρμακα για isospora belli και cryptosporidium *338*
ΑΝΘΕΛΜΙΝΘΙΚΑ *339*

16. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ **345**

17. ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ **349**

Ι. ΑΛΔΕΫΔΕΣ *350*
ΙΙ. ΙΩΔΙΟΥΧΑ *350*
ΙΙΙ. ΚΑΤΙΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ *351*
IV. ΧΛΩΡΕΞΙΔΙΝΗ *351*
V. ΧΛΩΡΙΝΗ *352*
VI. ΦΑΙΝΟΛΕΣ *352*
VII. ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ *353*

18. ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ **355**

Α. ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ 355
Β. ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΡΜΟΝΩΝ 371
Γ. ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ 376

19. ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ **379**

ΑΝΤΙΔΟΤΑ 384

20 . ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ **393**

ΚΥΡΙΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ **401**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ περιλαμβάνει τα χρησιμοποιούμενα στη Θεραπευτική φάρμακα, ταξινομημένα ανάλογα με τη κύρια δράση τους, κατά συστήματα ή νόσους.

Στο κεφάλαιο 1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ, αναπτύσσονται πρακτικού ενδιαφέροντος θέματα, χρήσιμα για τη κατανόηση της πορείας και της δράσης των φαρμάκων καθώς και την αλληλεπίδραση τους στον ανθρώπινο οργανισμό, και κατά συνέπεια απαραίτητα για τη σωστή χρήση των φαρμάκων από το γιατρό. Οι γνώσεις αυτές δεν διδάσκονται, τουλάχιστον τόσο αναλυτικά, σε κανένα άλλο γνωστικό αντικείμενο αλλά ούτε και στη κλινική πράξη.

Στη συνέχεια τα κυριότερα φάρμακα κάθε κατηγορίας αναπτύσσονται επαρκώς, ενώ ορισμένα τα οποία αναλύονται εκτενέστερα έχουν ένα αστερίσκο (*) μπροστά από το όνομα τους. Πριν τη περιγραφή ενός φαρμάκου ή κατηγορίας φαρμάκων υπάρχει συνήθως μια εισαγωγή για τη καλύτερη κατανόηση τους.

Στο τέλος του βιβλίου επεξηγούνται ορισμένες καταστάσεις ή νοσήματα η γνώση των οποίων διευκολύνει το φοιτητή στη κατανόηση της δράσης και των παρενεργειών ορισμένων φαρμάκων.

Στη συγγραφή του βιβλίου "ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ" χρησιμοποιήθηκαν σύγχρονα βιβλία Φαρμακολογίας, Παθολογίας, Θεραπευτικής, Συνταγολόγια καθώς και Ιατρικά περιοδικά διεθνούς κύρους.

Τα κεφάλαια 1 μέχρι και 4 έχουν γραφεί από το καθηγητή της Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Μ. Μαρσέλο και τα κεφάλαια 5 μέχρι και 20 από τον επίκουρο καθηγητή της Φαρμακολογίας Μ. Μάλαμα.

Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ
Καθηγητής Φαρμακολογίας

Μ. ΜΑΛΑΜΑΣ
Επίκ. Καθηγητής Φαρμακολογίας

ΙΩΑΝΝΙΝΑ
Σεπτέμβριος 1998

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

7. ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ

Στο κεφάλαιο αυτό περιλαμβάνονται τα

- **Καρδιοτονωτικά**
- **Αντιαρρυθμικά**
- **Αντιστηθαγχικά**
- **Αντιυπερλιπιδαιμικά**
- **Αντιπηκτικά**
- **Θρομβολυτικά** και **αντιθρομβολυτικά**
- **Αντιαιμοπεταλιακά**
- **Διουρητικά**
- **Αντιϋπερτασικά**

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως στην ανεπάρκεια του μυοκαρδίου, στις καρδιακές αρρυθμίες και διαταραχές της αγωγής, στην ανεπάρκεια των στεφανιαίων αγγείων, στις υπερλιπιδαιμίες, στις θρομβώσεις και άλλες παθήσεις των αγγείων, στα οιδήματα και στην υπέρταση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Α. ΚΑΡΔΙΟΤΟΝΩΤΙΚΑ

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Όταν η καρδιά αδυνατεί να διατηρήσει επαρκή κυκλοφορία αίματος τότε έχουμε καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια και να αφορά την δεξιά ή την αριστερά κοιλία ή και τις δυο.

Η συστολική λειτουργία της καρδιάς εξαρτάται από τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, το προφορτίο των κοιλιών (όγκος κατά το τέλος της διαστολής και μήκος κοιλιακών ινών πριν την έναρξη της κοιλιακής συστολής), το μεταφορτίο των κοιλιών και τον καρδιακό ρυθμό. Οποιαδήποτε ανωμαλία των παραμέτρων αυτών επηρεάζει τη λειτουργία της καρδιάς. Η αύξηση της πίεσης πλήρωσης των φλεβών θα προκαλέσει πνευμονική και περιφερική συμφόρηση. Για παράδειγμα, σε έμφραγμα μυοκαρδίου μπορεί να υπάρχει απώλεια λειτουργικού μυοκαρδίου, οπότε η καρδία δεν συστέλλεται επαρκώς. Επίσης όταν υπάρχει αυξημένη επιστροφή αίματος στις κοιλίες (βαλβιδική ανεπάρκεια) ή όταν υπάρχει σοβαρή υπέρταση ή βαλβιδική στένωση ή όταν υπάρχει έντονη βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία ή καρδιά δύσκολα αντεπεξέρχεται και προκύπτει καρδιακή ανεπάρκεια.

Στις αναπτυγμένες χώρες οι συχνότερες αιτίες είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η υπέρταση, η αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια, η ιογενής μυοκαρδίτιδα (και η ιδιοπαθής καθώς και η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια). Σπανιότερες αιτίες είναι, η βαλβιδική μυοκαρδιοπάθεια, η θυρεοτοξίκωση, η σοβαρή αναιμία, η υγρή beri-beri, η σαρκοείδωση, η αιμοχρωμάτωση, αρνητικοί ινότροποι παράγοντες, η περικαρδίτιδα κ.ά.

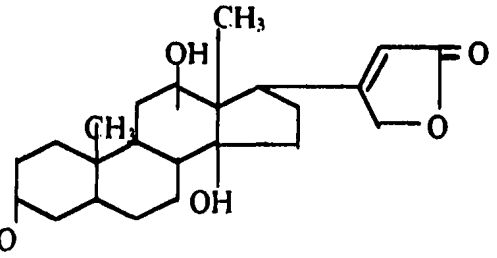
Η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας εκδηλώνεται με άθροιση στο φλεβικό σκέλος, δηλαδή διόγκωση και πόνο στο ήπαρ, ανορεξία (οίδημα εντέρου), οίδημα περιφερικό (κάτω άκρα), και σπάνια ασκίτη (υγρό στο περιτόναιο).

Η ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας εκδηλώνεται, ανάλογα με την αιτία, με οξέα συμπτώματα ή χρόνια. Σε **περίπτωση οξείας βλάβης** (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου) η καρδιακή ανεπάρκεια εκδηλώνεται με συμπτώματα οξέος πνευμονικού οιδήματος, δηλαδή ορθόπνοια, βήχα και αιμόφυρτα πτύελα. Η **θεραπεία γίνεται με φάρμακα που διαστέλλουν το φλεβικό σκέλος** (μορφίνη, αγγειοδιασταλτικά, διουρητικά) ώστε να μειωθεί ο όγκος του αίματος που φθάνει στους πνεύμονες. Η **χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια** της αριστεράς κοιλίας εκδηλώνεται με δύσπνοια στην κόπωση ή και ταχυκαρδία και αν αφεθεί χωρίς θεραπεία μπορεί να καταλήξει σε πνευμονικό οίδημα. Η θεραπεία εξαρτάται από την αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας, (υπέρταση, θυρεοτοξίκωση, αναιμία, κ.ά.). Όταν η αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας δεν διορθώνεται τότε εφαρμόζεται περιορισμός άλατος και φαρμακευτική θεραπεία κυρίως με **διουρητικά και ACE αναστολείς**. Η **δακτυλίτιδα** δίνεται σε μικρό ποσοστό περιπτώσεων. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αποφεύγονται επειδή κατακρατούν υγρά και προκαλούν νεφρική βλάβη αν συνδυασθούν με ACE αναστολείς. Όταν η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ανθεκτική και δεν υποχωρεί με φάρμακα τότε εξετάζεται η περίπτωση μεταμόσχευσης καρδιάς.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

1. ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΓΛΥΚΟΣΙΔΙΑ

Τα κυριότερα είναι η *διγοξίνη* και η *διγιτοξίνη* που προέρχονται από τα φύλλα του φυτού δακτυλίτις (είδη Digitalis). Οι ουσίες αυτές αυξάνουν την ένταση της συστολής του μυοκαρδίου και μεταβάλλουν τις ιδιότητες του.



Διγοξίνη

$C_{18}H_{31}O_9$ = (Διγιτοξόζη-διγιτοξόζη-διγιτοξόζη)

Μηχανισμός δράσης. Ο υποδοχέας των γλυκοσιδών είναι η Na^+/K^+ ATP-άση, η λειτουργία της οποίας προκαλεί έξοδο Na^+ από το κύτταρο και είσοδο K^+ . Η διγοξίνη προκαλεί αναστολή της Na^+/K^+ ATP-άσης με αποτέλεσμα αυξημένη είσοδο Na^+. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση του μηχανισμού ανταλλαγής Ca++/Na+, και αύξηση εισροής Ca^{++} και θετική ινότροπο δράση. Υψηλές δόσεις δακτυλίτιδας προκαλούν υπερφόρτωση Ca^{++} με αποτέλεσμα αρρυθμίες.

Φαρμακοκινητική- Η **διγοξίνη** (digoxin) απορροφάται από το πεπτικό κατά 75% περίπου. Υψηλές συγκεντρώσεις σε μυοκάρδιο, σκελετικούς μύες, ήπαρ και νεφρούς. Διέρχεται τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες της διγοξίνης είναι 25% περίπου και της διγιτοξίνης πάνω από 90%. Ο T/2 για τη διγοξίνη είναι περίπου 36 ώρες, ενώ για τη διγιτοξίνη είναι 5-7 ημέρες. Η διγοξίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς, ενώ η διγιτοξίνη μεταβολίζεται από το ήπαρ (απεκκρίνεται στη χολή επαναρροφούμενη, και αυτός ο εντεροηπατικός κύκλος συμβάλλει στο μακρό χρόνο ημιζωής), και πολύ λίγο απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Στη καθημερινή πράξη προτιμάται η διγοξίνη επειδή έχει μικρότερο T/2 και ελέγχεται καλύτερα. Το μέγιστο αποτέλεσμα μετά χορήγηση από το στόμα εμφανίζεται σε 6 ώρες περίπου. Τα θεραπευτικά επίπεδα κυμαίνονται μεταξύ 1-2ng/mL.

- Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας προτιμάται η **διγιτοξίνη** επειδή δεν αποβάλλεται από τα νεφρούς σε μεγάλο ποσοστό, όποτε δεν αθροίζεται εύκολα στον οργανισμό, σε αντίθεση με τη διγοξίνη που επειδή αποβάλλεται από τους νεφρούς αθροίζεται και προκαλεί ευκολότερα δηλητηρίαση.

Ενέργειες. Η διγοξίνη και η διγιτοξίνη αυξάνουν την δύναμη της συστολής του μυοκαρδίου, επιβραδύνουν την αγωγή των ερεθισμάτων και παρατείνουν την ανερέθιστη περίοδο του

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

κολποκοιλιακού κόμβου. Μικρές δόσεις επιβραδύνουν την αγωγή έμμεσα (παρασυμπαθητικομιμιτική δράση) και μεγάλες δόσεις με άμεση δράση στο μυοκάρδιο. Το αποτέλεσμα των ενεργειών αυτών είναι, εκτός από τη αύξηση της δύναμης με την οποία συστέλλεται η καρδιά, και η επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (όχι στα φυσιολογικά άτομα) ιδιαίτερα σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια. Στο κολποκοιλιακό κόμβο παρατείνει την ανερέθιστη περίοδο (σε υπερκοιλιακή ταχυκαρδία μείωση των ώσεων που φθάνουν στις κοιλίες). Στις ίνες του Purkinje μειώνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και της ανερέθιστης περιόδου και αυξάνει το επίπεδο της διαστολικής εκπόλωσης (δημιουργία έκτοπων κέντρων και αρρυθμίες). Από τις παραπάνω ενέργειες προκύπτουν οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις.

Ενδείξεις. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός, παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία.

Αντενδείξεις. Κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, νόσος beri-beri της καρδιάς (υγρή μορφή beri-beri, βλέπε βιταμίνη Β1). Κολπική μαρμαρυγή όταν συνυπάρχει σύνδρομο Wolff-Parkinson-White. Υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια.

Παρενέργειες.. από το γαστρεντερικό προκαλεί ναυτία ή και εμέτους λόγω δράσης τοπικά (p.os χορήγηση) ή στον προμήκη (ΕΦ χορήγηση). επειδή η θεραπευτική δόση της δακτυλίτιδας είναι πολύ κοντά στη τοξική δόση, εύκολα παρουσιάζονται παρενέργειες που μπορεί να είναι σοβαρές (δηλητηρίαση από δακτυλίτιδα). Σε τέτοια υποψία μετρώνται τα επίπεδα της δακτυλίτιδας στο αίμα. Τα αρχικά συμπτώματα είναι ανορεξία, εμετός, βραδυκαρδία, έκτακτες συστολές. Σε βαρύτερη δηλητηρίαση υπάρχουν διαταραχές της όρασης, διάρροια και αρρυθμίες (αρχικά διδυμία) που μπορούν να καταλήξουν σε κοιλιακή μαρμαρυγή και θάνατο. Η χρόνια χρήση προκαλεί σπάνια γυναικομαστία.

Η αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από δακτυλίτιδα γίνεται με διακοπή του φάρμακου, χορήγηση καλίου και αντιαρρυθμικών (φαινυτοΐνη και ενάλλακτικά λιδοκαΐνη). Επίσης χορηγείται ενεργός (ζωικός) άνθρακας που δεσμεύει το φάρμακο, καθώς και ειδικά αντισώματα που δεσμεύουν τη δακτυλίτιδα (σκεύασμα Digibind, βλέπε ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ).

Η αιμοκάθαρση δεν είναι αποτελεσματική.

Προφυλάξεις. Κύηση, γαλουχία, ηλικιωμένοι, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπέρ- ή υποθυρεοειδισμός. Με προσοχή η χορήγηση σε ανωμαλίες του συστήματος αγωγής της καρδιάς ή σε βραδυκαρδία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αλληλεπιδράσεις. Φάρμακα που ελαττώνουν το κάλιο του αίματος (όπως τα διουρητικά) καθώς και φάρμακα που αυξάνουν το ασβέστιο, καθώς και ορισμένα αντιαρρυθμικά που μεταξύ άλλων αυξάνουν τα επίπεδα της διγοξίνης ή τη δράση της γενικά (κινιδίνη, βεραπαμιλη, αμιωδαρόνη) διευκολύνουν την εμφάνιση δηλητηρίασης από δακτυλίτιδα. Η σοβαρή επίσης υποκαλιαιμία μειώνει τη σωληναριακή απέκκριση της διγοξίνης και συμβάλλει έτσι περαιτέρω στην εμφάνιση δηλητηρίασης από δακτυλίτιδα. Η διλτιαζέμη ελαττώνει το ενδοκυττάριο ασβέστιο μειώνοντας έτσι τη θετική ινότροπο δράση της δακτυλίτιδας. Συγχορήγηση φαρμάκων με δράση παρόμοια της δακτυλίτιδας (π.χ. η βεραπαμίλη σε κολπική μαρμαρυγή) μειώνουν την ανάγκη για δακτυλίτιδα ενώ αντίθετα φάρμακα που αυξάνουν τη καρδιακή συχνότητα, απαιτούν αύξηση της δόσης δακτυλίτιδας που τυχόν παίρνει ο ασθενής. Οι β-αναστολείς μειώνουν την ινότροπο δράση της δακτυλίτιδας στο μυοκάρδιο και επιτείνουν τη καθυστέρηση της αγωγιμότητας στον φλεβόκομβο

Τα αντιόξινα, οι προσροφητικές ουσίες (καολίνη, πηκτίνη κ.ά.), οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες (χολεστυραμίνη κ.ά.) μειώνουν την απορρόφηση της. Η φαινοβαρβιτάλη επάγει το μεταβολισμό της **διγιτοξίνης** και μειώνει τα επίπεδα της στο πλάσμα.

Δοσολογία. Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλέβια. Πρώτα δίνεται μια δόση εφόδου ώστε να επιτύχουμε θεραπευτικά επίπεδα και μετά δίνεται δόση συντήρησης. Η δόση εφόδου από το στόμα είναι 1-1,5mg (σε διαιρεμένες δόσεις το 24ωρο) και ενδοφλέβια 0,5mg (σε 4 ώρες) μέχρι 1,5mg (σε 24 ώρες) και η δόση συντήρησης δίνεται από το στόμα (0,125-0,25 mg). Σε ηλικιωμένους ασθενείς δίνεται το 1/2 των παραπάνω δόσεων. Πολλοί προτιμούν να φθάνουν σε θεραπευτικά επίπεδα σιγά-σιγά χορηγώντας το φάρμακο μόνο από το στόμα από την αρχή της θεραπείας. Αυτό εξαρτάται και από τη κατάσταση του ασθενούς. Υπάρχουν πίνακες υποδεικνύοντες τη σωστή δοσολογία ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης και το σωματικό βάρος καθώς και την ηλικία. Digoxin, Lanoxin κ.ά. tabl, elixir, injection.

Παρόμοια φάρμακα είναι η μεθυλδιγοξίνη (Lanitop) και η ακετυλδιγοξίνη (Cedigocine).

2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ

Η εκλεκτική αναστολή της F-III φωσφοδιεστεράσης (ενζύμου ειδικού για τη διάσπαση του cAMP), προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και αύξηση της συστολής. Με αυτό το τρόπο δρουν οι νέοι ινότροποι παράγοντες, όπως **ενοξιμόνη**, **αμρινόνη**, **μιλρινόνη** και **βεσναρινόνη** που χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπαρκείας που δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία. Δίνονται ΕΦ.

Στην Ελλάδα κυκλοφορεί η μιλρινόνη (inj Corotrope).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΙΛΡΙΝΟΝΗ **(Milrinone)**

Η μιλρινόνη έχει θετική ινότροπο και αγγειοδιασταλτική δράση

Ενδείκνυται ως βραχείας διάρκειας θεραπεία σε καρδιακή ανεπάρκεια όταν αυτή δεν υποχωρεί μετά από χρήση δακτυλίτιδας, αγγειοδιασταλτικών ή διουρητικών.

Οι παρενέργειες είναι έκτακτες συστολές και σπανιότερα αρρυθμίες και υπόταση, γαστρεντερικές διαταραχές, πυρετός, πόνοι άκρων. Προσοχή σε ασθενείς με στένωση αορτής ή αποφρακτική βαλβιδική νόσο. Πρέπει να παρακολουθούνται η αρτηριακή και κεντρική φλεβική πίεση, ΗΚΓ, ηλεκτρολύτες, αιμοπετάλια και η νεφρική λειτουργία. Να προηγείται διόρθωση υποκαλιαιμίας. Δίνεται με ΕΦ ένεση ή έγχυση. Σκεύασμα Corotrope, Primacor.

Νεότεροι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης χορηγούμενοι από το στόμα είναι υπό μελέτη.

Η θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σήμερα γίνεται κυρίως με τη χορήγηση διουρητικών ή και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE αναστολείς, όπως εναλαπρίλη ή καπτοπρίλη) ή και αγγειοδιασταλτικών (όπως δινιτρικός ισοσορβίτης) από το στόμα. Η διγοξίνη δεν χρησιμοποιείται τόσο συχνά όπως στο παρελθόν στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά περισσότερο όταν συνυπάρχει αρρυθμία. Παρά ταύτα ένα ποσοστό 12% περίπου των ασθενών με φλεβοκομβικό ρυθμό ωφελείται από τη διγοξίνη. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί ντοπαμίνη (2-10 μg/λεπτό ΕΦ).

Η ***ντοπαμίνη*** δρα στους α1, α2 και β1 αδρενεργικούς υποδοχείς και στους ντοπαμινεργικούς DA-1 και DA-2 Η θετική ινότροπος οφείλεται στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και σε μεγαλύτερες δόσεις δρα και στους α υποδοχείς αυξάνοντας την αγγειοσυστολή (συγχορηγείται με αγγειοδιασταλτικά). Δίνεται σε καρδιογενές shock και επιμένουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Βλέπε και ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΣ. Η αγγειοδιασταλτική δράση ασκείται μέσω των ντοπαμινεργικών υποδοχέων.

Η ***ντομπουταμίνη*** είναι συνθετική συμπαθητικομιμητική αμίνη με θετική ινότροπο δράση χωρίς να επηρεάζει τον αγγειακό τόνο. Προστίθεται σε θεραπεία με ντοπαμίνη και μπορεί να προκαλέσει βελτίωση μακράς διάρκειας σε καρδιακή ανεπάρκεια χορηγούμενη για μικρό χρονικό διάστημα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Στην αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια τα επίπεδα των νατριοουρητικών πεπτιδίων ANP (atrium natriuretic peptide) και BNP (brain natriuretic peptide) είναι αυξημένα σε μια προσπάθεια αποβολής νατρίου και ύδατος. Δοκιμάζονται αναστολείς της διάσπασης του ANP (αναστολείς ενδοπεπτιδάσης) που πιθανό να αποβούν ωφέλιμοι στη θεραπεία της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Βλέπε και σελίδα 90

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Β. ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη πρόληψη και τη θεραπεία των διαταραχών του καρδιακού ρυθμιού. Φυσιολογικά μετά από τη διέγερση του φλεβόκομβου το δυναμικό ενέργειας μεταδίδεται μέσω ειδικού συστήματος αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο του οποίου τα κύτταρα απαντούν βραδέως ώστε υπάρχει μια καθυστέρηση της αγωγής. Στη συνέχεια το δυναμικό ενέργειας μεταδίδεται στο δεμάτιο του His και από εκεί στους αριστερό και δεξιό κλάδους διακλαδιζόμενους σε όλο και μικρότερους κλάδους μέχρι να φτάσει στις τελικές ίνες του Purkinje οι οποίες είναι σε απευθείας επαφή με τα κύτταρα του κοιλιακού μυοκαρδίου.

Το σχήμα του δυναμικού ενέργειας αποτελείται (σχήμα 1) από το προς τα έσω ρεύμα Na^+, το βραδύ προς τα έσω ρεύμα Ca^{++} και το προς τα έξω ρεύμα K^+. Η αγωγή K^+ μειώνεται κατά την διάρκεια της εκπόλωσης της μεμβράνης μεταξύ -40mV και -10mV.

Με την έναρξη της διέγερσης συμβαίνει αλλαγή στη διαπερατότητα της μεμβράνης που επιτρέπει την ταχεία είσοδο Na^+ στο εσωτερικό του κυττάρου και αναστροφή του διαμεμβρανικού δυναμικού (φάση 0 στο σχήμα 1). Στη φάση 1 και 2 η διαπερατότητα μειώνεται ενώ ταυτόχρονα αρχίζει η φάση βραδείας εισόδου Ca^{++} με αποτέλεσμα διατήρηση του δυναμικού ενέργειας περίπου στο 0mV (φάση plateau). Στη φάση 3 επακολουθεί ταχεία έξοδος K^+ από το κύτταρο και αποκατάσταση του δυναμικού ενέργειας στη φάση ηρεμίας (φάση 4). Κατά αυτό το τρόπο η διέγερση αρχόμενη από το φλεβόκομβο μεταδίδεται γρήγορα σε όλο το μυοκάρδιο.

Το P στο ΗΚΓ δείχνει τη διέγερση των κόλπων (και μέρους του κολποκοιλιακού κόμβου) ενώ μέχρι το Q έχει ολοκληρωθεί η διέγερση και των κλάδων του δεματίου του His. Το QRS αντιπροσωπεύει τη διέγερση των κοιλιών, το τμήμα ST τη φάση plateau του δυναμικού ενέργειας στις κοιλίες και το κύμα T την επαναπόλωση των κοιλιακών ινών.

ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Μια συνήθης αιτία είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετά από έμφραγμα η συχνότητα εμφάνισης βραδυκαρδίας είναι 35-40%, οι έκτακτες κοιλιακές συστολές >50%, άλλες κοιλιακές αρρυθμίες 30%. Επίσης διαταραχές της αγωγής όπως, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και αποκλεισμός δεξιού ή αριστερού σκέλους δεματίου του His, είναι συνήθεις μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Άλλες αιτίες είναι διαταραχές λειτουργίας θυρεοειδούς, μυοκαρδιοπάθειες, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, φάρμακα, χρόνια ισχαιμία μυοκαρδίου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

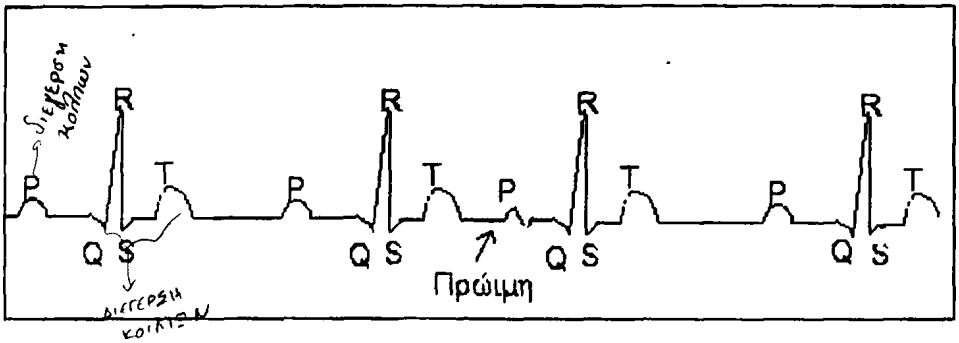
ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Ι ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΕΣ.

- **Φλεβοκομβική ταχυκαρδία**. Ρυθμός 100-150/λεπτό με φυσιολογικό P και PR διάστημα.
  Θεραπεία της υποκείμενης νόσου (θυρεοτοξίκωση, άγχος, πόνος, πυρετός κ.ά.).
- **Φλεβοκομβική βραδυκαρδία.** Ρυθμός <60 /λεπτό, συνήθης σε αθλητές και σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που προκαλούν βραδυκαρδία (π.χ. β-αναστολείς, διγοξίνη κ.ά.), σε νόσο του φλεβόκομβου (sick-sinus syndrom), υποθερμία κ.ά. Μια συνήθης αιτία είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

ΙΙ ΚΟΛΠΙΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

- **Έκτακτες κολπικές συστολές**, προέρχονται από έκτοπη εστία, οπότε έχουμε πρώιμη εμφάνιση κύματος P διαφορετικής μορφολογίας από το φυσιολογικό και πρώιμη κοιλιακή συστολή (Σχήμα 2). Είναι συνήθεις σε υγιή άτομα και συμβαίνουν μετά από συναισθηματική διαταραχή, πόση οινοπνευματωδών, καφέ κ.ά. Όταν η καρδιά είναι φυσιολογική και δεν υπάρχει κάποια άλλη νόσος (π.χ. υπερθυρεοειδισμός) τότε δεν απαιτείται ειδική θεραπεία, παρά μόνο διαβεβαίωση του ασθενούς ότι δεν έχει καρδιακό πρόβλημα Σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής δεν ανέχεται τις έκτακτες συστολές και απαιτεί θεραπεία μπορεί να δοθεί για μικρό χρονικό διάστημα αγχολυτικό ή αν οι έκτακτες συστολές επιμένουν, β-αναστολέας. Να αποφεύγονται αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας Ι για τον κίνδυνο προαρρυθμικού αποτελέσματος (proarrhythmia). Σχήμα 2.



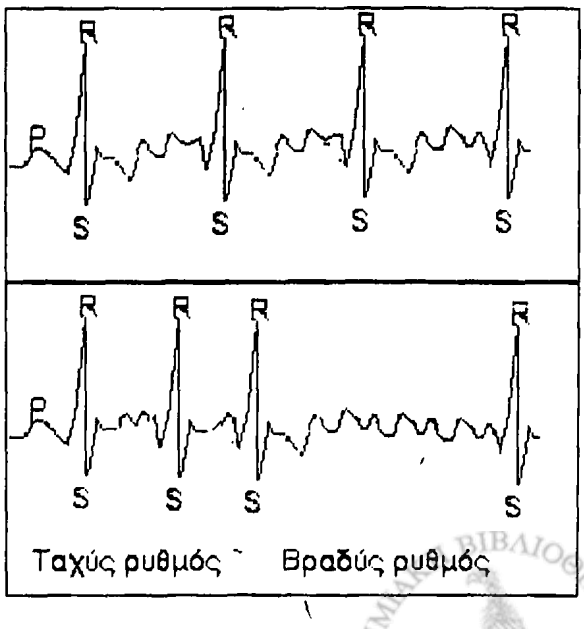
- **Η μονοεστιακή κολπική ταχυκαρδία** λόγω έκτοπης εστίας διέγερσης συνήθως δεν υπερβαίνει τους 250/λεπτό. Σε περίπτωση που οφείλεται σε τοξικό δακτυλιδισμό, υπάρχει κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2:1, 3:1. Η μορφολογία του P εξαρτάται από το σημείο που ευρίσκεται η έκτοπη εστία. Θεραπεία οξείας μορφής ⇒ Βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ΕΦ.
- **Πολυεστιακή κολπική ταχυκαρδία** (100-140/λεπτο) με ακανόνιστα διαστήματα P-P. Παρατηρείται συνηθέστερα σε οξέως νοσούντες ηλικιωμένους ασθενείς. Μεγάλο ποσοστό έχει πνευμονική νόσο.
  Θεραπεία οξείας μορφής ⇒ Βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ΕΦ.

Κολπικός πτερυγισμός. Ρυθμός 250-350/λεπτό με σταθερή κοιλιακή αγωγή ήτοι κολπικός ρυθμός 270/λεπτό με αποκλεισμό (block) 3:1 δίνει κοιλιακό ρυθμό 90/λεπτό.

Σχήμα 3

Κολπική μαρμαρυγή. Ρυθμός >350/λεπτο με ανώμαλη κολποκοιλιακή αγωγή. Τα ερεθίσματα φθάνουν στον κολποκοιλιακό κόμβο από διαφορετικά σημεία του κόλπου προκαλώντας έτσι ανώμαλο κοιλιακό ρυθμό. Συνήθεις αιτίες είναι η ισχαιμία μυοκαρδίου, βαλβιδοπάθεια μιτροειδούς. υπερθυρεοειδισμός και σπανιότερα καρδιομυοπάθειες, μύξωμα κόλπου, ενδοκαρδίτιδα κ.ά.

Σχήμα 4.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία από επανείσοδο του ερεθίσματος ή έκτοπη εστία των κόλπων. Η έναρξη και το τέλος είναι απότομα και ο καρδιακός ρυθμός είναι από 140-220/λεπτό. Προκαλούνται συνήθως λόγω επανεισόδου ερεθίσματος και μερικές φορές δύσκολα διακρίνονται από κοιλιακή ταχυκαρδία (αλλά η χορήγηση αδενοσίνης βοηθά στη διάκριση, βλέπε ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ).

Η φλεβοκομβική ταχυκαρδία εξ επανεισόδου οφείλεται σε ένα κύκλωμα επανεισόδου μέσα στο φλεβόκομβο, με έναρξη και τέλος απότομα και λίγο μεγαλύτερο PR διάστημα από το σύνηθες.

Θεραπεία οξείας μορφής ⇒ Αδενοσίνη

Η συνηθέστερη μορφή υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας είναι η **εξ επανεισόδου κομβική** (κολποκοιλιακός κόμβος) ταχυκαρδία. Στην περίπτωση αυτή υπάρχουν δύο οδοί μετάδοσης αγωγής μέσα στον κολποκοιλιακό κόμβο, μία ταχείας αγωγής με σχετικά μακρά ανερέθιστη περίοδο και μια βραδείας αγωγής με βραχεία ανερέθιστη περίοδο. Μια πρώιμη κολπική εκπόλωση καθυστερεί στην ταχεία οδό (λόγω της μεγάλης ανερέθιστης περιόδου) ενώ κινείται βραδέως στη βραχεία οδό, με αποτέλεσμα αν η αγωγή του ερεθίσματος στη βραχεία οδό καθυστερήσει αρκετά (περισσότερο από το χρόνο διάρκειας της ανερέθιστης περιόδου στη ταχεία οδό) τότε μπορεί να διεγείρει την ταχεία οδό ανάδρομα (από κοιλίες ⇒ κόλπους). Υπάρχει δηλαδή ορθόδρομη αγωγή μέσω της βραχείας οδού και ανάδρομη μέσω της ταχείας οδού.

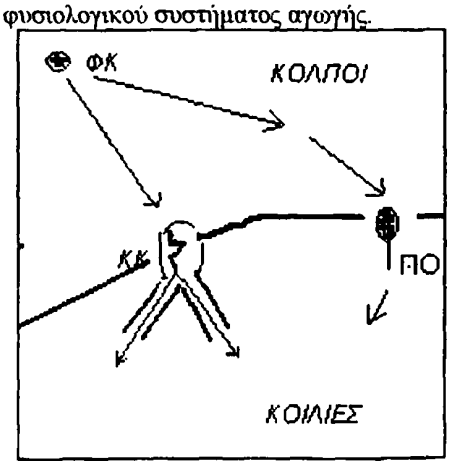
Θεραπεία οξείας μορφής ⇒ Αδενοσίνη

Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία λόγω παραπληρωματικής οδού.

Φυσιολογικά ο κολποκοιλιακός κόμβος, το δεμάτιο του His και τα σκέλη του, αποτελούν τη μοναδική οδό μετάδοσης του ερεθίσματος από τους κόλπους στις κοιλίες. Οι παραπληρωματικές οδοί είναι ανώμαλα τμήματα (ζώνες) ιστού αγωγής που συνδέουν τον κόλπο με την κοιλία επιπρόσθετα του φυσιολογικού συστήματος αγωγής.

Σύνδρομο Wolff-Parkinson-White (WPW)

Σε φλεβοκομβικό ρυθμό, αυτή η παραπληρωματική οδός μπορεί να μεταδώσει το ερέθισμα ταχέως, παρακάμπτοντας τον κολποκοιλιακό κόμβο, με αποτέλεσμα πρώιμη διέγερση των κοιλιών (εξωκομβική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία) με ταχύτερη αγωγή (PR βραχύτερο και κύμα Δ), με ευρύ ή φυσιολογικό QRS αν η ανώμαλη οδός μεταδίδει το ερέθισμα πολύ κοντά στον κολποκοιλιακό κόμβο.

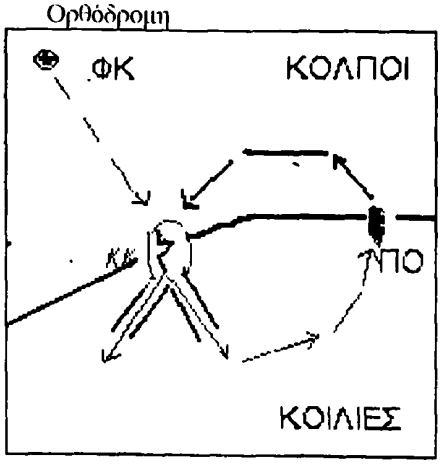


Σχήμα 5.

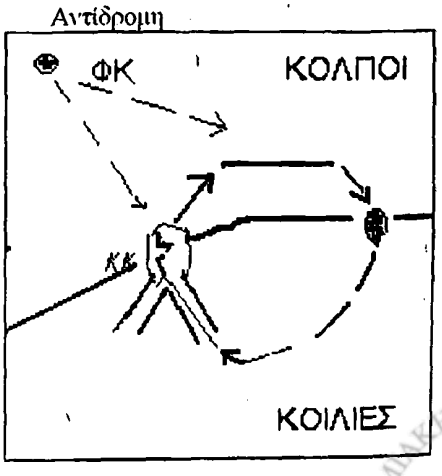
ΦΚ= Φλεβόκομβος. ΚΚ= Κολποκοιλιακός κόμβος. ΠΟ= Παραπληρωματική οδός

Συνηθέστερα όμως μια πρώιμη κολπική ή κοιλιακή εκπόλωση εισάγει ένα κύκλωμα επανεισόδου το οποίο έχει κατεύθυνση κολποκοιλιακό κόμβο, δεμάτιο His, σκέλη δεματίου, κοιλία και ύστερα ακολουθεί την παραπληρωματική οδό προς τον κόλπο. Αυτή είναι η συνηθέστερη μορφή υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας σε σύνδρομο WPW (ορθοδρομική) κατά τη διάρκεια της οποίας δεν ανιχνεύεται κύμα Δ.

Ορθόδρομη



Αντίδρομη



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σε μικρό ποσοστό η διέγερση ακολουθεί την παραπληρωματική οδό κόλποι-κοιλίες και στη συνέχεια μέσω του δεματίου του His και του κολποκοιλιακού κόμβου μεταδίδεται στο κόλπο (αντίδρομη κολποκοιλιακή ταχυκαρδία εξ επανεισόδου). Το 1/3 των ασθενών έχει παρακάμπτον τον κολποκοιλιακό κόμβο δεμάτιο αγωγής προς τις κοιλίες. Επειδή στον κολποκοιλιακό κόμβο η απόλυτη ανερέθιστη περίοδος είναι μακρά, σπάνια ο ρυθμός υπερβαίνει τους 150/λεπτό. Αν όμως η ανερέθιστη περίοδος της παραπληρωματικής οδού είναι βραχύτερη τότε ο κοιλιακός ρυθμός μπορεί να είναι τόσο ταχύς ώστε η καρδιακή λειτουργία αδυνατεί να αντεπεξέλθει και ο ασθενής να εμφανίσει κυκλοφορική καταπληξία (collapsus). Προσοχή χρειάζεται λοιπόν αν ο ρυθμός υπερβαίνει τους 200/λεπτό.
Θεραπεία οξείας μορφής ⇒ Προκαϊναμίδη ΕΦ

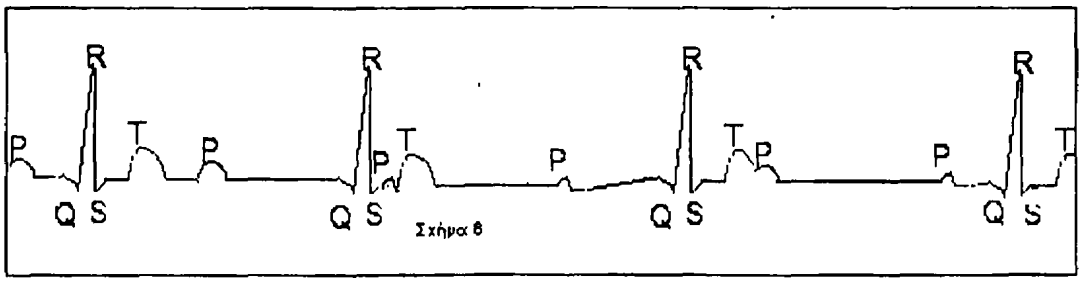
Στις περιπτώσεις υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας εξ επανεισόδου του ερεθίσματος, όταν η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι αποτελεσματική, η αφαίρεση (καταστροφή, κάψιμο) μέσω καθετήρος με ηλεκτρόδια είναι αποτελεσματική στο 90% των περιπτώσεων εκτός στη μονοεστιακή κολπική ταχυκαρδία. Σε περιπτώσεις επίσης παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής ή πτερυγισμού γίνεται καταστροφή του δεματίου του His με τον ίδιο τρόπο αλλά στη συνέχεια απαιτείται βηματοδότης για όλη τη μετέπειτα ζωή. Η χειρουργική αφαίρεση επιχειρείται σε σπάνιες περιπτώσεις υποτροπιάζουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας όταν το κύκλωμα επανεισόδου ευρίσκεται στο όριο μεταξύ φυσιολογικού ιστού και βεβλαμένου (μικροέμφραγμα).

ΙΙΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΟΜΒΙΚΕΣ

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1ου βαθμού με επιμήκυνση του διαστήματος PR>0,21sec.

2ου βαθμού με προοδευτικά αυξανόμενο PR διάστημα μέχρι διαφυγής διέγερσης κοιλιών (τύπος I κατά Mobitz) ή με σταθερό διάστημα PR και ποικίλλουσα διέγερση κοιλιών. Ο τύπος II κατά Mobitz σημαίνει οργανική βλάβη και εντοπίζεται στο δεμάτιο του His.

3ου βαθμού ή πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός με ρυθμό <50 /λεπτό που μπορεί να απαιτήσει βηματοδότη αν δεν διορθώνεται με φάρμακα. Οι κόλποι και οι κοιλίες διεγείρονται ανεξάρτητα. Στο απλοποιημένο παράδειγμα η συχνότητα διέγερσης των κόλπων είναι 75 και των κοιλιών 45
Αιτίες των ανωτέρω είναι η ισχαιμία μυοκαρδίου, καρδιομυοπάθειες, φάρμακα κ.ά. Σχήμα 8.



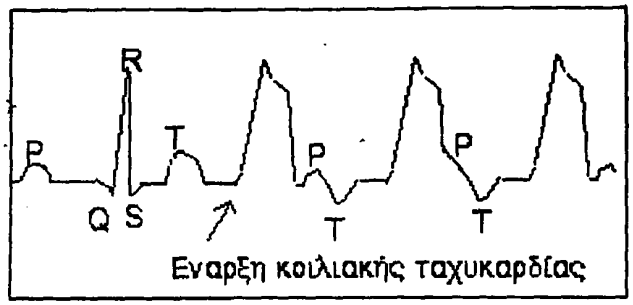
Σχήμα 8

ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

1. Έκτοπες κοιλιακές συστολές με ανώμαλο QRS μονοεστιακή ή πολυεστιακή. Μπορεί να είναι 1:2 (διδυμία) ή 1:3 (τριδυμία) σε σχέση με το φυσιολογικό ρυθμό. Παρουσιάζονται συχνά σε υγιή άτομα και αντιμετωπίζονται όπως και οι κολπικές εφόσον δεν υπάρχει καρδιακή ή άλλη προδιαθέτουσα νόσος. Συχνότερα όμως ανευρίσκονται σε καρδιακή βλάβη ή άλλη νόσο και να διορθώνεται, αν είναι δυνατόν, η αιτία. Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν έχει αποδειχθεί ωφέλεια από τη θεραπεία στις μονήρεις έκτακτες συστολές. Να αποφεύγονται αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I για τον κίνδυνο προαρρυθμικού αποτελέσματος (proarrhythmia).

2. Κοιλιακή ταχυκαρδία με ευρέα QRS (>0,14 sec) με (ρυθμό 160-240/λεπτό) που μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Συνήθης αιτία το έμφραγμα μυοκαρδίου, αλλά και υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, συγγενείς καρδιοπάθειες, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδος, και φάρμακα (ειδικότερα αντιαρρυθμικά κατηγορίας Ic). Απαιτείται άμεση θεραπεία. Φαρμακευτικά χορηγείται ΕΦ λιδοκαΐνη 100mg και εναλλακτικά προκαϊναμίδη, δισοπυραμίδη ή αμιωδαρόνη. Προφυλακτικά δίνονται αντιαρρυθμικά κατηγορίας Ia ή αμιωδαρόνη και επί αποτυχίας χειρουργική διόρθωση (ανάλογα με την βλάβη του μυοκαρδίου) ή εμφύτευση καρδιομετατροπέα. Ο όρος Torsades de points (συστροφή κορυφών) αναφέρεται σε κοιλιακή ταχυκαρδία με διφασία έναρξη και παύση, με μεγάλο διάστημα QT και συνεχή αλλαγή του άξονα QRS και μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη από φάρμακα (και αντιαρρυθμικά), ηλεκτρολυτικές διαταραχές, βραδυκαρδία κ.ά. Η θεραπεία αν δεν υποχωρήσει η αρρυθμία αυτόματα, είναι ΕΦ θειικό μαγνήσιο (1-4 g) και τοποθέτηση βηματοδότη ή χορήγηση ισοπρεναλίνης σε βραδυκαρδία. Σχήμα 9.

Ιδιοκοιλιακός ρυθμός με συχνότητα <45/λεπτο λόγω πλήρους κολποκοιλιακού ρυθμού και επιταχυνόμενος ιδιοκοιλιακός ρυθμός(60-120/λεπτο).



Σχήμα 9

3. Κοιλιακή μαρμαρυγή με χαοτικό ΗΚΓ και ανακοπή της καρδιάς.

Η συνηθέστερη αιτία το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και καταλήγει σε καρδιακή παύση, με απώλεια σφύξεων, απώλεια συνείδησης και άπνοια. Απαιτείται άμεση βοήθεια με διατήρηση αναπνοής (τεχνητή αναπνοή), καρδιακές μαλάξεις. Αν υπάρχει φορητός απινιδωτής και ηλεκτροκαρδιογράφος για ακριβή διάγνωση, επιχειρείται απινιδισμός και γενικά ακολουθούνται οι οδηγίες για ανάνηψη (της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για ανάνηψη, βλέπε Resuscitation σελ.111-121 του 1992).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα αντιαρρυθμικά επηρεάζουν τις ηλεκτροφυσιολογικές λειτουργίες της καρδιάς και μπορούν να διακόψουν την αρρυθμία ή να προφυλάξουν από αρρυθμίες, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατόν να επιδεινώσουν τη κατάσταση.

Τα αντιαρρυθμικά διαχωρίζονται στις παρακάτω ομάδες:

- **I ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Na+**
  - A Κινιδίνη, προκαϊναμίδη, δισοπυραμίδη
  - B Λιδοκαΐνη, τοκαϊνίδη, μεξιλετίνη, φαινυτοΐνη
  - C Ενκαϊνίδη, φλεκαϊνίδη, προπαφενόνη
- **II β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ**
- **III ΕΠΙΜΗΚΥΝΟΝΤΑ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ**
  Αμιωδαρόνη, βρετύλιο, σοταλόλη
- **IV ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Ca++**
  Βεραπαμίλη
- **V ΔΙΑΦΟΡΑ**
  Αδενοσίνη, ατροπίνη, διγοξίνη

Πολλά από τα παραπάνω φάρμακα δρουν με διάφορους μηχανισμούς. Για παράδειγμα η σοταλόλη δρα και ως β-αδρενεργικός αναστολέας αλλά κυρίως ως επιμηκύνουσα την ανερέθιστη περίοδο, ενώ η αμιωδαρόνη δρα ως φάρμακο των ομάδων I-IV, η δε κινιδίνη ως φάρμακο της ομάδας I και III. Αυτό σημαίνει ότι επί θεραπευτικής αποτυχίας φαρμάκου μιας ομάδας μπορεί να χρησιμοποιηθεί φάρμακο της ίδιας ομάδας (εκτός από την ομάδα λιδοκαΐνης). Η ταξινόμηση των αντιαρρυθμικών που πρότεινε ο Vaughan Williams (1970) βασίζεται στα αποτελέσματα στο δυναμικό ενέργειας της καρδιάς. Στη κατηγορία I ανήκουν τα φάρμακα που αναστέλλουν το ταχύ προς τα έσω ρεύμα νατρίου (φάση 0, σχήμα). Η κατηγορία II εκφράζεται από τους β-αδρενεργικούς αναστολείς . Η κατηγορία III επιβραδύνει τη φάση 2-3 (σχήμα 1) με αποτέλεσμα καθυστέρηση της επαναπόλωσης και παράταση της ανερέθιστης περιόδου. Στη κατηγορία IV ανήκουν οι αναστολείς ασβεστίου οι οποίοι δρουν κυρίως σε υπερκοιλιακές αρρυθμίες.

Οι ενέργειες των αντιαρρυθμικών I-IV στη καρδιά παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Κατηγορία Φάρμακο	Φλ/μβος Ρυθμός	Αυτ	ΚΟΛΠΟΙ Τ/Α	Α/Π	Αυτ	Κολποκ. κόμβος Τ/Α	Α/Π	Αυτ	ΚΟΙΛΙΕΣ Τ/Α	Α/Π	Αυτ	ΗΚΓ PR	QRS	QT
Ia ΚΙΝΙΔΙΝΗ	Α	0/Α	Μ	Α	Μ	Α/Μ	Α	Μ	Μ	Α	Μ	Α	Α	Α
Ib ΛΙΔΟΚΑΙΝΗ	0	0	Μ	Μ	Μ	0/Α	Α/Μ	Μ	0/Α	Α/Μ	Μ	0	0	0/Μ
Ic ΦΛΕΚΑΙΝΙΔΗ	0	Μ	Μ	0	Μ	Μ	0	Μ	Μ	Α	Μ	Α	Α	0/Α
II ΕΣΜΟΛΟΛΗ	Μ	Μ	Α/Μ	Α/Μ	Μ	Μ	Μ	Μ	0/Μ	0	Μ	0/Μ	0	Μ
III ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ	Μ	Μ	Μ	Α	Μ	Μ	Α	Μ	Μ	Μ	Μ	Α	Α	Α
IV ΒΕΡΑΠΑΜΙΛΗ	Μ	Μ	0	0	Μ	Μ	Α	Μ	0	0	Μ	Α	0	0

Αυτ=Αυτοματία. Τ/Α=Ταχύτητα αγωγής. Α/Π=Ανερέθιστη περίοδος. 0= Καμία επίδραση Α= Αύξηση Μ= Μείωση

Κατηγορία Ι.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Na^+

Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν το ταχύ προς τα έσω ρεύμα νατρίου και έχουν τοπική αναισθητική δράση.

Τα καρδιακά κύτταρα που έχουν βλάβη είναι συνήθως εκπολωμένα σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα. και έτσι η αναστολή των καναλιών Na^+ στα κύτταρα αυτά ενισχύεται από φάρμακα που συνδέονται σε κανάλια ευρισκόμενα σε ανενεργό κατάσταση (εκπολωμένα). Επίσης φάρμακα των οποίων η δράση εξαρτάται από τη συχνότητα προλαμβάνουν τη διάδοση των ταχέων αρρυθμιογόνων παλμών πέραν της βλάβης.

Αναστολή των καναλιών Na^+ που εξαρτάται από τη συχνότητα προκαλείται από φάρμακα που συνδέονται ταχέως σε κανάλια σε ενεργό κατάσταση (ανοιχτά). Τα μόρια των φαρμάκων συνδέονται "ταχέως" στα ανοιχτά κανάλια Na^+ που δημιουργούνται παροδικά σε κάθε ερέθισμα και παγιδεύονται καθώς τα κανάλια απενεργοποιούνται ή είναι σε κατάσταση ανάπαυσης. Στο επόμενο ερέθισμα περισσότερα μόρια φαρμάκου είναι παγιδευμένα και η αναστολή αυξάνει.

Αναστολή που εξαρτάται από το δυναμικό είναι αποτέλεσμα υψηλής συγγένειας των τοπικών αναισθητικών για κανάλια Na^+ σε ανενεργό κατάσταση.

Η Λιδοκαΐνη αναστέλλει τα κανάλια Na^+ με τρόπο που εξαρτάται και από το δυναμικό και από τη συχνότητα.

Η Κινιδίνη έχει μεγαλύτερη τάση σύνδεσης με κανάλια σε ενεργό και ανενεργό κατάσταση (διεγερμένα κύτταρα) παρά με τα κανάλια σε ανάπαυση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ο μηχανισμός της δράσης της κατηγορίας Ι των αντιαρρυθμικών, των τοπικών αναισθητικών, και ορισμένων αντιεπιληπτικών όπως η φαινυτοϊνη (που χρησιμοποιείται και ως αντιαρρυθμικό) και η καρβαμαζεπίνη. είναι η αναστολή των καναλιών Na^+ στα περιφερικά νεύρα. στη καρδιά και στο Κ.Ν.Σ.

Στη κατηγορία Ι υπάρχουν 3 υποομάδες

Η υποομάδα Ια (προκαϊναμίδη, κινιδίνη και δισοπυραμίδη) επιμηκύνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και έχει ενδιάμεσο αποτέλεσμα στα κανάλια νατρίου

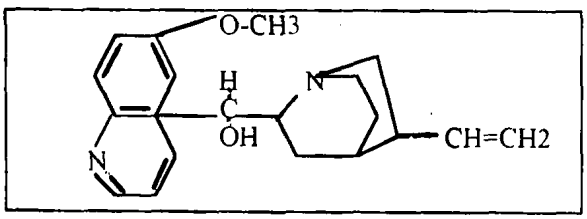
Η υποομάδα Ιb ή ταχεία υποομάδα (τοκαϊνίδη, λιδοκαϊνη, μεξιλετίνη) μειώνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας με μικρή επίδραση στη αγωγή

Η υποομάδα Ιc ή βραδεία υποομάδα (φλεκαϊνίδη, ενκαϊνίδη κ.α.) έχει μικρή επίδραση στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας αλλά τη μεγαλύτερη επίδραση στα κανάλια νατρίου και την επιβράδυνση της ενδοκαρδιακής αγωγής.

Ια. Κινιδίνη, προκαϊναμίδη, δισοπυραμίδη

Τα φάρμακα αυτά επιβραδύνουν την επαναπόλωση και παρατείνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας.

1. *ΚΙΝΙΔΙΝΗ* (Quinidine). Η κινιδίνη έχει απευθείας δράση στα κύτταρα του μυοκαρδίου και έμμεση λόγω αντιχολινεργικών ιδιοτήτων. Κατασταλτική επίδραση ασκείται επίσης στους σκελετικούς μύες και τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Μειώνει τη ταχύτητα αγωγής σε κόλπους και κοιλίες και αυξάνει την ανερέθιστη περίοδο και επίσης μειώνει την αυτοματία. Επειδή καταστέλλει την αγωγή στο δεμάτιο του His και στις ίνες του Purkinje το QRS επιμηκύνεται. Σε άτομα με διαταραχές της αγωγής μπορεί να προκαλέσει κολποκοιλιακό αποκλεισμό 3ου βαθμού. Απορροφάται καλά από το στόμα, συνδέεται με πρωτεΐνες 80-90% και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς σε μεγάλο ποσοστό. Η αλκαλοποίηση των ούρων μειώνει την απέκκριση. Ο Τ/2 είναι 6-8 ώρες.



Κινιδίνη

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ενδείξεις. Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (αφού προηγηθεί θεραπεία με διγοξίνη), κοιλιακές αρρυθμίες. Επίσης στην ελονοσία,αντί κινίνης (Η κινιδίνη είναι το D-ισομερές της κινίνης)

Αντενδείξεις. Βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 3ου βαθμού, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία και υπόταση.

Παρενέργειες. Κοιλιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια (καταστολή συσταλτικότητας μυοκαρδίου), κιγχονισμός (εμβοές ώτων, βαρηκοΐα, έμετος, διάρροια), αιματολογικές και γαστρεντερικές διαταραχές, υπόταση. Σπάνια συγκοπή, οφειλόμενη πιθανώς σε πολύμορφη κοιλιακή αρρυθμία με επιμήκυνση του QT (torsades de points ή συστροφή των κορυφών).. Υπερδοσολογία. Αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1 ώρας από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση και χορηγείται ενεργός άνθρακας. (βλέπε ΚΙΝΙΝΗ).

Προφυλάξεις. Να χορηγείται δοκιμαστική δόση 200mg για ανίχνευση αντίδρασης υπερευαισθησίας. Στην υπερκοιλιακή ταχυκαρδία η μείωση της κολπικής συχνότητας και η αύξηση της αγωγής μπορεί να προκαλέσει αύξηση του κοιλιακού ρυθμού. Η δακτυλίτιδα μειώνει την αγωγή στον κολποκοιλιακό κόμβο και προλαμβάνει αυτή την ενέργεια. Αν το διάστημα P-R ή QRS επιμηκυνθεί σημαντικά η δόση πρέπει να μειώνεται.

Αλληλεπιδράσεις. Η τοξικότητα της κινιδίνης αυξάνεται με φάρμακα που προκαλούν *υποκαλιαιμία* (υποκαλιαιμικά διουρητικά) και *αύξηση του pH των ούρων* (π.χ. ακεταζολαμίδη, επειδή τα αλκαλικά ούρα μειώνουν την απέκκριση της κινιδίνης), επίσης με *σιμετιδίνη*.(λόγω αναστολής του μεταβολισμού), με *βεραπαμίλη* (συνεργική καταστολή στο μυοκάρδιο). Ο κίνδυνος κοιλιακής αρρυθμίας αυξάνει με *αμιωδαρόνη*, με *τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα αντιϊσταμινικά αστεμιζόλη και τερφεναδίνη, με αλοφαντρίνη, μεφλοκίνη, φαινοθειαζίνες, σοταλόλη*. Μείωση των επιπέδων κινιδίνης με *αντιεπιληπτικά ή ριφαμπικίνη* (επάγουν το μεταβολισμό της), *νιφεδιπίνη*. Η κινιδίνη αυξάνει τη δράση των *μυοχαλαρωτικών, αντιπηκτικών και* των *αντιχολινεργικών* και μειώνει τη δράση των *χολινεργικών* (ανταγωνισμός). Τα επίπεδα της *διγοξίνης* αυξάνουν σημαντικά σε ταυτόχρονη χορήγηση.

Δίνεται σε δόση 200-400mg Χ 3-4/ημέρα από το στόμα. Quinicardine κ.ά.

2. *ΠΡΟΚΑΙΝΑΜΙΔΗ* (Procainamide hydrochloride)

Ενδείκνυται για κοιλιακή αρρυθμία ιδιαίτερα μετεμφραγματική και κολπική ταχυκαρδία.

Ο μεταβολίτης Ν-ακετυλ-προκαϊναμίδη είναι δραστικός, δεν επιδρά στη ταχύτητα αγωγής αλλά παρατείνει την ανερέθιστη περίοδο στους κόλπους και κοιλίες. Ο Τ/2 είναι 3,5 ώρες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σε νεφρική ανεπάρκεια η άθροιση του μεταβολίτη που έχει μεγαλύτερο Τ/2 μπορεί να φθάσει σε τοξικά επίπεδα. Οι **παρενέργειες** είναι όπως στη κινιδίνη εκτός από κιγχονισμό. **Αντενδείκνυται** επίσης σε μυασθένεια. Σε χρόνια χρήση αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου παρόμοιου με ερυθηματώδη λύκο και σπάνια ουδετεροπενίας. Χορηγείται από το στόμα και ΕΦ. Καλό είναι να μετρώνται τα επίπεδα στο πλάσμα. Η υπερδοσολογία αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1 ώρας από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση και χορηγείται ενεργός άνθρακας. Η αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματική. Pronestyl tabl, inj.

3. ***ΔΙΣΟΠΥΡΑΜΙΔΗ*** (Disopyramide)

Ο μηχανισμός δράσης όπως κινιδίνης. Ο Τ/2 είναι 7 ώρες. **Οι ενδείξεις** όπως στην προκαϊναμίδη αλλά είναι λιγότερο δραστική σε υπερκοιλιακή ταχυκαρδία. Η αντιχολινεργική δράση είναι πιο εκσεσημασμένη. **Προσοχή** χρειάζεται σε γλαύκωμα, υπερτροφία προστάτη και καρδιακή ανεπάρκεια. **Αντενδείκνυται** σε 2ου και 3ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και δυσλειτουργία του φλεβόκομβου. Η υπερδοσολογία αντιμετωπίζεται με υποστηρικτικά μέτρα και διόρθωση οξέωσης και υποκαλιαιμίας. Αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1 ώρας από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση και χορηγείται ενεργός άνθρακας. Για την υπόταση δίνεται ισοπρεναλίνη. Δοσολογία. Δίνεται από το στόμα και ΕΦ. Rythmodan tabl, caps, inj.

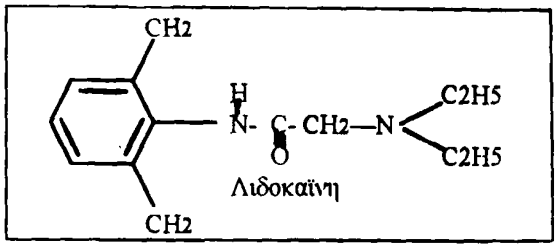
Η ***πιρμενόλη*** (pirmenol) είναι νέο πειραματικό φάρμακο κατηγορίας Ia με πιθανόν λιγότερες παρενέργειες.

Η υπερδοσολογία από τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής (Ia) θεραπεύεται συμπτωματικά και σε σοβαρές περιπτώσεις το φάρμακο απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Η δηλητηρίαση με δισοπυραμίδη απαιτεί γρήγορη αντιμετώπιση και εξειδικευμένη αγωγή.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ib. Λιδοκαΐνη, τοκαΐνίδη, μεξιλετίνη, φαινυτοΐνη

1. *ΛΙΔΟΚΑΙΝΗ (Lidocaine HCl, lignocaine HCl)



Λιδοκαΐνη

Ενδείκνυται σε κοιλιακές αρρυθμίες ιδιαίτερα μετά από έμφραγμα. Είναι επίσης από τα σημαντικότερα τοπικά αναισθητικά. Η επίδραση στη καρδιά έχει ως εξής: Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και η ανερέθιστη περίοδος των ινών Purkinje και των κοιλιακών κυττάρων βραχύνονται, ενώ η ανερέθιστη περίοδος στον κολποκοιλιακό κόμβο μπορεί να αυξηθεί ή μειωθεί ή να μη μεταβληθεί καθώς και των κόλπων. Η λιδοκαΐνη μειώνει την αυτοματία της καρδιάς. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι πτωχή. Χορηγείται συνήθως ΕΦ. Ο Τ/2 είναι διφασικός. Ο Τ/2 κατανομής είναι 7-8 λεπτά στον οποίο οφείλεται και το αρχικό βραχείας διάρκειας αποτέλεσμα. Η αρχική συγκέντρωση είναι μεγάλη μέχρι την ανακατανομή του φαρμάκου και στη συνέχεια λόγω του βραδύτερου μεταβολισμού στο ήπαρ τα επίπεδα στο αίμα μειώνονται με βραδύτερο ρυθμό, ώστε για να αποφευχθούν οι μεγάλες αρχικές συγκεντρώσεις μπορεί η ΕΦ εφάπαξ χορήγηση να γίνει σε δύο δόσεις με μεσοδιάστημα 5-10 λεπτών. Ο τελικός Τ/2 είναι 1-2 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ (70% στην πρώτη δίοδο) και οι ενεργοί μεταβολίτες (μονοεθυλγλυκυλξυλιδίνη ή MEGX και γλυκυλξυλιδίνη ή GX) απεκκρίνονται από τους νεφρούς και είναι τοξικοί για το ΚΝΣ.

Ενδείξεις. Οξεία κοιλιακή αρρυθμία (έμφραγμα μυοκαρδίου, τοξικός δακτυλιδισμός, εγχείρηση ανοικτής καρδιάς), τοπικό αναισθητικό (βλέπε ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ).

Αντενδείξεις. Σύνδρομο Adams-Stokes, Wolff-Parkinson-White, σοβαρού βαθμού φλεβοκολπικός ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός και γνωστή αλλεργική αντίδραση σε τοπικά αναισθητικά (αμίδια).

Παρενέργειες. Η λιδοκαΐνη είναι το ατοξικότερο από όλα τα αντιαρρυθμικά της κατηγορίας Ι. Σε μεγάλη δόση όταν τα επίπεδα του φάρμακου είναι >5mcg/ml. από το ΚΝΣ ζάλη, κεφαλαλγία, σύγχυση, ίλιγγος, διαταραχές οπτικές και ομιλίας, εμβοές ώτων καθώς και δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις, βραδυκαρδία και υπόταση. Αύξηση των επιπέδων 9mcg/ml προκαλεί εντονότερα συμπτώματα από το ΚΝΣ όπως ψύχωση και επιληψία, αναπνευστική καταστολή και από το καρδιαγγειακό μέχρι κυκλοφορική καταπληξία ή και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ανακοπή. Η αντιμετώπιση των παραπάνω γίνεται συμπτωματικά. Η κακοήθης υπερθερμία από τοπικά αναισθητικά (αμίδια) αντιμετωπίζεται με ΕΦ χορήγησή δαντρολένης.

Προφυλάξεις. Ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, πορφυρία, κύηση, παιδιά. Προσοχή χρειάζεται στην αντιμετώπιση εκτάκτων κοιλιακών συστολών όταν συνυπάρχει βραδυκαρδία ή ατελής κολποκοιλιακός αποκλεισμός, τα οποία πρέπει να διορθωθούν προηγουμένως με ατροπίνη ή ανάλογο φάρμακο για αποφυγή πιθανής κοιλιακής ταχυκαρδίας ή πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού από τη λιδοκαΐνη σε αυτή τη περίπτωση.

Αλληλεπιδράσεις. Η *προπρανολόλη, μετοπρολόλη, σιμετιδίνη* αυξάνουν τα επίπεδα της με κίνδυνο τοξικότητας. Αύξηση νευρομυικού αποκλεισμού από *τουμποκουραρίνη* και *πολυμυξίνη*. Με *φαινυτοΐνη* αύξηση της κατασταλτικής δράσης στη καρδιά. Τα υποκαλιαιμικά διουρητικά ανταγωνίζονται (λόγω υποκαλιαιμίας) τη δράση της.

Δοσολογία. Με συνεχή ΕΦ έγχυση δόση 1mg/kg βάρους με ρυθμό έγχυσης 25-50mg/ λεπτό, επαναλαμβανόμενη σε 5 λεπτά. Η δόση ανά ώρα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200-300mg. Μετά τη διόρθωση της αρρυθμίας η δόση συντήρησης με συνεχή ΕΦ έγχυση είναι 1-4mg/λεπτό που διακόπτεται όταν ο ρυθμός σταθεροποιηθεί. Η ΕΜ χορήγηση γίνεται σε περιπτώσεις που υποπτευόμαστε αρρυθμία ή για προφύλαξη όταν δεν υπάρχει δυνατότητα ακριβούς διάγνωσης (π.χ. έλλειψη ΗΚΓ) και ενίεται εφάπαξ δόση 200-300mg στο δελτοειδή μόνο από διάλυμα 10% για ΕΜ χορήγηση. Σε παιδιά ΕΦ 1mg/kg και δόση συντήρησης 30mcg/kg/λεπτό. Το διάλυμα για συνεχή ΕΦ έγχυση παρασκευάζεται με 1-2g λιδοκαΐνης σε 1 λίτρο γλυκόζης 5% (ή σε 500ml αν θέλουμε να αποφύγουμε χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών) και ρυθμίζεται ο ρυθμός έγχυσης. Xylocaine. Ως τοπικό αναισθητικό κυκλοφορεί σε διάφορες μορφές (βλέπε ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ).

ΤΟΚΑΙΝΙΔΗ (Tocainide). Είναι ανάλογο της λιδοκαΐνης και απορροφάται από το στόμα σχεδόν 100% με Τ/2 14 ώρες. Οι σπάνιες αλλά σοβαρές **παρενέργειες** από το αίμα (ακοκκιοκυτταραιμία) περιορίζουν τη χρήση της μόνο σε ασθενείς με κοιλιακές αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή οι οποίες δεν **απαντούν ή υπάρχει αντένδειξη** σε άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα. Tonocard tabl.

ΜΕΞΙΛΕΤΙΝΗ (Mexiletine HCL). **Ενδείκνυται** σε κοιλιακές αρρυθμίες ειδικά μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι **αντενδείξεις** όπως λιδοκαΐνη. Οι **παρενέργειες** είναι βραδυκαρδία, υπόταση, δυσαρθρία, νυσταγμός, τρόμος και άλλες από το ΚΝΣ (όπως η λιδοκαΐνη) σε ποσοστό 25% κατά μέσον όρο, γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατίτιδα και αιματολογικές ανωμαλίες καθώς και αλλεργικές αντιδράσεις, απώλεια τριχών, ανωμαλίες ουροποιητικού κ.ά. Δίνεται από το στόμα και ΕΦ. Mexitil caps, inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ιc Ενκαϊνίδη, φλεκαϊνίδη, προπαφενόγη

Τα νεότερα αυτά φάρμακα αναστέλλουν την αγωγή στο σύστημα His-Purkinje, επιμηκύνοντας έτσι το QRS, επιπρόσθετα της αναστολής των καναλιών Na^+ και είναι αποτελεσματικά σε κοιλιακές αρρυθμίες αλλά έχει βρεθεί ότι μπορεί να επιδεινώσουν την αρρυθμία, και σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα κοιλιακής αρρυθμίας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου αυξάνουν την πιθανότητα αιφνίδιου θανάτου και την ολική θνησιμότητα (Μελέτη Καταστολής Καρδιακών Αρρυθμιών, Cardiac Arrhythmias Supression Trial). Για τον λόγο αυτό δίνονται σε κοιλιακές αρρυθμίες που είναι επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς. Ο όρος προαρρυθμικά αποτελέσματα (proarrhythmia) σημαίνει νέα αρρυθμία ή χειροτέρευση υπάρχουσας αρρυθμίας που σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στη χορήγηση κάποιου φαρμάκου. Δίνεται επίσης σε υπερκοιλιακές αρρυθμίες με σύνδρομο WPW.

1. ***ΦΛΕΚΑΙΝΙΔΗ*** (Flecainide)

Απορροφάται από το στόμα και συνδέεται με τις πρωτείνες 40% και μεταβολίζεται στο ήπαρ, αλλά το 30% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Ο T/2 κυμαίνεται από 12-27 ώρες. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα και οι παρενέργειες σχετίζονται με τη δόση.

Αντενδείξεις. Συμπτωματική μη επιμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και συχνά πρώιμα κοιλιακά συμπλέγματα, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού, καρδιογενές shock, ιστορικό εμφράγματος. Όχι σε άτομα < 18 ετών. Οι συχνότερες **παρενέργειες** είναι ζάλη, οπτικές διαταραχές, κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές, δύσπνοια, αρρυθμίες, και άλλες διαταραχές από το ΚΝΣ, αιμοποιητικό, δέρμα, ουροποιογεννητικό. . Η υπερδοσολογία αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1ώρας από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση και χορηγείται ενεργός άνθρακας. Η αιμοκάθαρση δεν είναι αποτελεσματική.

Προφυλάξεις. Προαρρυθμικά αποτελέσματα (αύξηση συχνότητας πρώιμων κοιλιακών συμπλεγμάτων), καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές φλεβόκομβου και ηλεκτρολυτικές, ηπατική και νεφρική βλάβη, κύηση, βηματοδότης.

Αλληλεπιδράσεις. Αυξάνονται τα επίπεδα της δακτυλίτιδας. Η προπρανολόλη αυξάνει τα επίπεδα της φλεκαϊνίδης και η βεραπαμίλη και δισοπυραμίδη την αρνητική ινότροπο δράση.

Δοσολογία. Έναρξη στο νοσοκομείο αρχικά σε δόση 100mg από το στόμα κάθε 12 ώρες, αυξάνοντας κατά 50mg τη δόση κάθε 4 ημέρες (μέγιστη ημερήσια δόση 400mg) μέχρι να υπάρξει ανταπόκριση. ΕΦ δόση 2mg/kg (μέγιστη 150mg) σε 30 λεπτά, μειούμενη στη συνέχεια. Tambocor tabl, inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η ***ενκαϊνίδη***, ***ινδεκαϊνίδη*** και ***προπαφενόνη*** είναι παρόμοια με φλεκαϊνίδη με μικρές διαφορές στις παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις. Η προπαφενόνη έχει επιπλέον ήπια δράση β-αδρενεργικού αναστολέα και ανταγωνιστού ασβεστίου. Η ***μορακιζίνη*** (tabl Ethmozine) ανήκει στη κατηγορία Ι αλλά όχι ειδικά σε κάποια υποομάδα. έχει παρενέργειες όπως φλεκαϊνίδη.

Κατηγορία ΙΙ. **β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ**

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς αναπτύσσονται λεπτομερώς στα ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ. Θα περιγραφεί η ***εσμολόλη*** η οποία έχει βραχεία διάρκεια δράσης και ενδείκνυται για υπερκοιλιακή ταχυκαρδία σε καταστάσεις που απαιτείται βραχείας διάρκειας έλεγχος του κοιλιακού ρυθμού. Η επίδραση της εσμολόλης αναφέρεται στον πίνακα 1. Σε υπερκοιλιακή ταχυκαρδία η εσμολόλη δίνεται σε δόση εφόδου (φόρτισης) 500mcg/kg σε 1 λεπτό και ακολουθεί δόση 50-100mcg/kg/λεπτό για 4 λεπτά και μετά τη διόρθωση του ρυθμού δίνεται δόση συντήρησης 25-50mcg/λεπτό. μετά τη σταθεροποίηση της κατάστασης ο ασθενής μπορεί να μεταφερθεί σε προπρανολόλη ή βεραπαμίλη ή διγοξίνη. Οι παρενέργειες της εσμολόλης είναι βραδυκαρδία και ναυτία. Η εσμολόλη είναι επίσης χρήσιμη στην οξεία υπέρταση συνδυαζόμενη με ένα αγγειοδιασταλτικό (π.χ. νιτρογλυκερίνη, νιτροπρωσσικό νάτριο) ιδιαίτερα στη διάρκεια ισχαιμίας μυοκαρδίου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

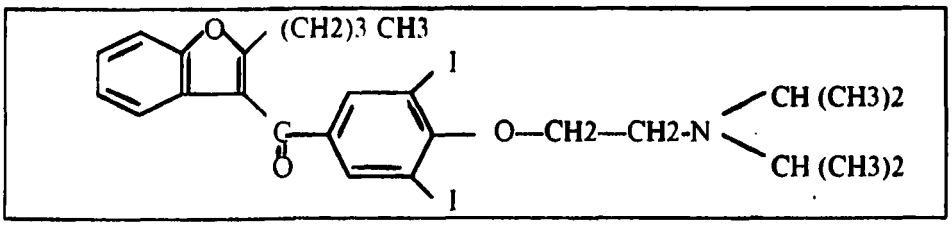
Κατηγορία ΙΙΙ.

ΕΠΙΜΗΚΥΝΟΝΤΑ ΤΗΝ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Στη κατηγορία αυτή ανήκουν η αμιωδαρόνη, το βρετύλιο, η σοταλόλη. Επιμηκύνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας (τη φάση plateau) και αυξάνουν την απόλυτη ανερέθιστη περίοδο, μειώνοντας έτσι τη πιθανότητα έκτοπου βηματοδότη. Είναι πολύ αποτελεσματικά σε κολπικές, σε υπερκοιλιακές και σε κοιλιακές αρρυθμίες. Η αμιωδαρόνη έχει δράσεις των ομάδων Ι, ΙΙ, ΙΙΙ, και IV και καθυστερεί την αγωγή του ερεθίσματος στους κόλπους και τον κολποκοιλιακό κόμβο αλλά δεν επιδρά στην κοιλιακή αγωγή. Η σοταλόλη (β-αδρενεργικός αναστολέας) έχει επίσης δράσης κατηγορίας ΙΙΙ η χρήση της όμως περιορίζεται σε κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες λόγω πιθανότητας προαρρυθμικού αποτελέσματος.

ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ (Amiodarone HCl)

Απορροφάται αργά από το στόμα με βιοδιαθεσιμότητα 50% περίπου. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς και ιδιαίτερα στο λιπώδη ιστό, ήπαρ, σπλήνα, πνεύμονα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στη χολή. Ο Τ/2 είναι 28-45 ημέρες και η δράση μετά από διακοπή του φαρμάκου διαρκεί για εβδομάδες. Περιέχει ιώδιο 37% w/w.



<u>Ενδείξεις.</u> Επαναλαμβανόμενες κοιλιακές αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς και σε ανθεκτικές περιπτώσεις συνδρόμου Wolff-Parkinson-White και κολπικής μαρμαρυγής και πτερυγισμού. Το αποτέλεσμα είναι ορατό μετά 1-2 εβδομάδες.

<u>Αντενδείξεις.</u> Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού, βραδυκαρδία. Όχι σε παιδιά.

<u>Παρενέργειες.</u> Σε δόση >400mg/ημέρα παρατηρούνται παρενέργειες σε 75% των ασθενών <u>μετά 6 μήνες</u>. Στο ΚΝΣ 20-40% (αταξία, τρόμος, περιφερική νευροπάθεια, μυοπάθεια), στο

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

γαστρεντερικό 25% (ναυτία, έμετος κ.ά.), δέρμα 10% (κυρίως φωτοευαισθησία και μπλεγκρί κηλίδες), καρδιαγγειακό (φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, παράδοξες κοιλιακές αρρυθμίες), ηπατικές ανωμαλίες, καθώς και ανωμαλίες του θυρεοειδούς (υπέρ- ή υποθυρεοειδισμός, ακόμη και μήνες μετά διακοπή του φαρμάκου). Η σοβαρότερη είναι η διάμεση πνευμονίτιδα (κυψελιδίτιδα) που συμβαίνει σε 10-15% των ασθενών σε δόση 400mg/ημέρα και άνω, και που στο 10% των περιπτώσεων είναι θανατηφόρα. Κάθε νέο αναπνευστικό σύμπτωμα θα πρέπει να ελέγχεται κλινικά και εργαστηριακά. Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς παρατηρούνται αντιστρεπτές μικροεναποθέσεις στον κερατοειδή. . Η υπερδοσολογία αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1ώρας από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση ή και χορηγείται ενεργός άνθρακας. Για την υπόταση ντοπαμίνη ή ντομπουταμίνη. Η χολεστυραμίνη από το στόμα βοηθά στην απομάκρυνση του φαρμάκου. Η αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματική.

Προφυλάξεις. Να γίνεται περιοδική κλινική εξέταση και ακτινογραφία πνευμόνων.

Προσοχή σε καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη, ανωμαλίες θυρεοειδούς (περιοδικός έλεγχος ήπατος και θυρεοειδικής λειτουργίας), ηλεκτρολυτικές διαταραχές. κύηση, πορφυρία.

Αλληλεπιδράσεις. Αυξάνεται η δράση της διγοξίνης, αντιπηκτικών από το στόμα, κινιδίνης, προκαϊναμίδης και φαινυτοΐνης.

Δοσολογία. Η θεραπεία αρχίζει στο νοσοκομείο. Δόση φόρτισης από το στόμα 200mgX 3/ημέρα για 1-2 εβδομάδες μειούμενη βαθμηδόν μέχρι δόση συντήρησης 200mg/ημέρα ή και λιγότερο. Η έναρξη επίσης με ΕΦ έγχυση τις πρώτες 24 ώρες μέσω καθετήρα (5mg/kg). **Angoron tabl, inj**.

Το σοτυλικό ***βρετύλιο*** (τεταρτοταγές αμμωνιακό άλας) αναστέλλει την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από τα τελικά άκρα των αδρενεργικών νεύρων και χρησιμοποιείται για προφύλαξη και θεραπεία κοιλιακής αρρυθμίας ανθιστάμενης σε άλλη θεραπεία. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς αναλλοίωτο και έχει Τ/2 7-9 ώρες. Δίνεται μόνο σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Η μόνη αντένδειξη είναι το φαιοχρωμοκύττωμα. Οι **παρενέργειες** είναι υπόταση. ναυτία. έμετος. ζάλη. Επειδή αρχικά προκαλεί απελευθέρωση αποθεμάτων νοραδρεναλίνης από τα τελικά άκρα των αδρενεργικών νεύρων είναι δυνατό να προκαλέσει παροδική υπέρταση.

*Η **σοταλόλη** (sotalex) και η αμιωδαρόνη (παρά τις σοβαρές παρενέργειες της) φαίνεται να θεωρούνται από πολλούς τα πλέον χρήσιμα φάρμακα στην αντιμετώπιση των κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών.*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Κατηγορία IV .

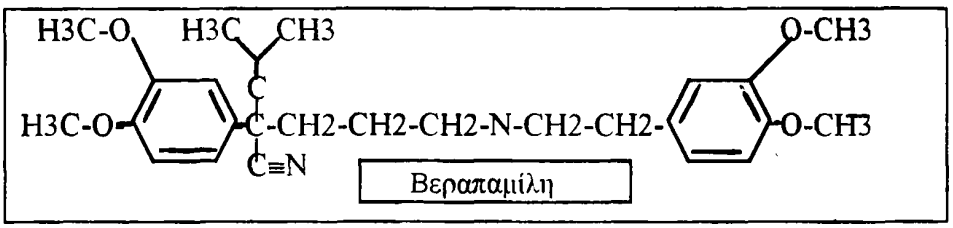
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής, ως αντιαρρυθμικά, είναι κυρίως η βεραπαμίλη και λιγότερο η διλτιαζέμη. Αναστέλλουν την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα. Ο αναστολέας της εισόδου του ασβεστίου είναι ουσία η οποία δρα στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης εμποδίζοντας την αύξηση της διαμεμβρανικής διαπερατότητας στο ασβέστιο. Πρακτικά τα φάρμακα αυτά επιβραδύνουν την αγωγή στο φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο.

Η διλτιαζέμη αναπτύσσεται στα ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ).

ΒΕΡΑΠΑΜΙΛΗ (Verapamil)

Η βεραπαμίλη αλλάζει τη κινητική των βραδέων καναλιών Ca^{++}, επιβραδύνοντας το ρυθμό ανάνηψης τους. έχει αρνητική ινότροπο δράση και προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή. Οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο μειώνονται. Η επίδραση στη καρδιά αναφέρεται στον πίνακα 1, (βλέπε και πίνακα 5, στα ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ). Είναι ρακεμικό μείγμα και το (-) ισομερές το οποίο είναι δραστικότερο μεταβολίζεται έντονα στο έντερο. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 10-20%. Συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες (90%) με T/2 3-7 ώρες.



Ενδείξεις. Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, περιλαμβανομένου του σύνδρομο Wolff-Parkinson-White, και πτερυγισμός των κόλπων μαζί με διγοξίνη. Άλλες ενδείξεις είναι στεφανιαία ανεπάρκεια (βοηθά και σε στηθάγχη που οφείλεται σε υπερτροφική καρδιομυοπάθεια) και υπέρταση.

Αντενδείξεις. Υπόταση, σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού, βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, πτερυγισμός ή κολπική μαρμαρυγή από WPW (επειδή μπορεί να αυξήσει την αγωγή μέσω της παράπλευρης οδού).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παρενέργειες. Δυσκοιλιότητα και λιγότερο συχνά ναυτία, κεφαλαλγία, ζάλη, υπόταση και περιφερικό οίδημα, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1ου, 2ου και 3ου βαθμού, βραδυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα. Σε χαμηλή συχνότητα (<1%) διαλείπουσα χωλότητα και άλλες ανωμαλίες από τα διάφορα συστήματα.

Η **υπερδοσολογία** αντιμετωπίζεται με ατροπίνη, ισοπροτερενόλη, και αν είναι απαραίτητο με χρήση βηματοδότη. Αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1ώρας από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση ή και χορηγείται ενεργός άνθρακας.

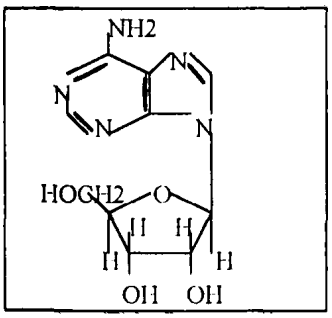
Προφυλάξεις. Με προσοχή σε υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία, μυϊκή δυστροφία Duchenne, ηλικιωμένους, κύηση. Όχι σε ταχυκαρδία με ευρύ QRS σύμπλεγμα αν η διάγνωση δεν είναι βέβαιη. Προσοχή σε ταυτόχρονη χορήγηση β-αναστολέα ή διγοξίνης.

Αλληλεπιδράσεις. Η βεραπαμίλη μπορεί να αυξήσει τη δράση της *διγοξίνης, θεοφυλίνης, καρβαμαζεπίνης, μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών, λιθίου, φεντανύλης, ετομιδάτης* και *κυκλοσπορίνης*. Τα *βαρβιτουρικά*, η *ριφαμπικίνη*, η *βιταμίνη D* και *άλατα ασβεστίου* μειώνουν τη δράση της βεραπαμίλης ενώ η *κινιδίνη* την αυξάνει. Όχι ανάμειξη με άλλα φάρμακα ή διαλύματα με pH >6.

Δοσολογία. Ως αντιαρρυθμικό 40-120mg Χ 3/ημέρα από το στόμα. ΕΦ 5-10mg . Ως αντιστηθαγχικό 40-120mg Χ 3/ημέρα από το στόμα. Σε υπέρταση η δόση είναι 80mg Χ 3/ημέρα. Κυκλοφορεί και σε δισκία και κάψουλες βραδείας απελευθέρωσης 120, 180 και 240mg . Isoptin tabl, inj.

ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ (Adenosine)



Είναι φυσικό νουκλεοσίδιο το οποίο μειώνει τη ταχύτητα αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο. Δρα σε ειδικούς υποδοχείς (A_1) που εμποδίζουν τη κολποκοιλιακή αγωγή. Μετά από ΕΦ χορήγηση προσλαμβάνεται από τα ερυθροκύτταρα και το αγγειακό ενδοθήλιο. Ο Τ/2 είναι <10 δευτερόλεπτα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Μεταβολίζεται ταχέως σε ινοσίνη. **Ενδείκνυται** σε υπερκοιλιακή παροξυσμική ταχυκαρδία (για ταχεία αναστροφή σε φλεβοκομβικό ρυθμό) περιλαμβανομένου του συνδρόμου Wolff-Parkinson-White. Σε ποσοστό >90% ο φλεβοκομβικός ρυθμός επαναφέρεται. Αν ο ασθενής έχει στην πραγματικότητα κοιλιακή ταχυκαρδία αυτή δεν επηρεάζεται, οπότε η χορήγηση αδενοσίνης έχει διαγνωστική αξία χωρίς να προκαλεί βλάβη. Άλλη ένδειξη είναι η συμπτωματική ανακούφιση δερματίτιδας εκ στάσεως από κιρσούς. Η διπυριδαμόλη ενισχύει τη δράση της.

Αντενδείξεις είναι το σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού, βρογχικό άσθμα, υπόταση (<100 mm Hg). Δεν είναι αποτελεσματική σε κολπικό πτερυγισμό ή κολπική μαρμαρυγή ή κοιλιακές αρρυθμίες. Οι κυριότερες **παρενέργειες** είναι ερύθημα προσώπου, κεφαλαλγία, δύσπνοια, αίσθηση πίεσης στο θώρακα, υπεραερισμός, βραδυκαρδία, ανωμαλίες ρυθμού στο ΗΚΓ. Λόγω του σύντομου Τ/2 τα συμπτώματα αυτά παρέρχονται γρήγορα

Προφυλάξεις. Άσθμα, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, κύηση, παράταση QT στο ΗΚΓ..

Η αδενοσίνη μέσω των A_1 υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει σύσπαση των βρόγχων σε ασθματικούς ασθενείς.

Αλληλεπιδράσεις . Η *θεοφυλλίνη* και η *καφεΐνη* είναι ανταγωνιστές της αδενοσίνης.

Δοσολογία. Ταχεία ΕΦ χορήγηση 3-6mg σε 1-2 δευτερόλεπτα και επανάληψη δόσης μετά 1-2 λεπτά με τον ίδιο τρόπο αν χρειασθεί, και εκ νέου δόση 12mg αν οι προηγούμενες δεν έχουν αποτέλεσμα. Κάθε δόση πρέπει να ακολουθείται από ένεση φυσιολογικού ορού για έκπλυση και ταχύτερη προώθηση του φαρμάκου. Σκευάσματα. Adenocard, Adenocor, ενέσιμο 6mg/ml σε φιαλίδια των 2ml.

ΑΤΡΟΠΙΝΗ. Είναι χρήσιμη σε έντονη βραδυκαρδία μετά από έμφραγμα.

ΔΙΓΟΞΙΝΗ. Δίνεται σε υπερκοιλιακή αρρυθμία. Η δράση της ασκείται μέσω της διέγερσης του πνευμονογαστρικού. Βλέπε και ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΓΛΥΚΟΣΙΔΙΑ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 3

ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ

ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ Έκτακτες συστολές Παροξυσμική ταχυκαρδία Οξεία Χρόνια:	 Ουδέν Χειρισμοί διέγερσης συμπαθητικού (Valsava, πίεση καρωτιδικού κόλπου) Βεραπαμίλη, αδενοσίνη, εσμολόλη. Εναλλακτικά διγοξίνη, προκαϊναμίδη, καρδιομετατροπή Διγοξίνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη, β-αναστολέας. Εναλλακτικά προκαϊναμίδη, δισοπυραμίδη, βηματοδότης, διακοπή δεματίου His με διάφορους τρόπους.
Παροξυσμική ταχυκαρδία λόγω κολποκοιλιακής οδού (WPW σύνδρομο κ.λ.π.)	Αδενοσίνη. Για χρόνια θεραπεία βεραπαμίλη, διγοξίνη, β-αναστολέας. Διακοπή οδού όπως παραπάνω Σε ανθεκτικές περιπτώσεις WPW δίνεται αμιωδαρόνη.
Μαρμαρυγή κόλπων οξεία χρόνια	Απινιδισμός, ή βεραπαμίλη, διγοξίνη, εσμολόλη. Αντιπηκτικά από το στόμα. Διγοξίνη και εναλλακτικά βεραπαμίλη, αντιπηκτικά από το στόμα.
Πτερυγισμός οξύς χρόνιος	Απινιδισμός. Συνδυασμός κινιδίνης και διγοξίνης 2η επιλογή. Όπως σε χρόνια μαρμαρυγή.
Πολυεστιακή ταχυκαρδία	Θεραπεία υποκείμενης νόσου, βεραπαμίλη.
ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ Έκτακτες κοιλ. συστολές	 Αν υπάρχουν συμπτώματα τότε β-αναστολείς ή φάρμακα κατηγορίας ΙΑ, ΙΒ.
Κοιλιακή ταχυκαρδία οξεία χρόνια (Διάρκεια κρίσης <30")	Καρδιομετατροπή (απινιδισμός) ή λιδοκαΐνη (ή προκαϊναμίδη), δισοπυραμίδη, βρετύλιο. Εμφύτευση απινιδωτή που ενεργοποιείται σε αύξηση συχνότητας ή φάρμακα κατηγορίας ΙΑ, ΙΒ, ΙC για απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς.
Κοιλιακή μαρμαρυγή οξεία χρόνια	Θεραπεία δύσκολη. Αμιωδαρόνη Εμφύτευση απινιδωτή, β-αναστολείς, αμιωδαρόνη ή αφαίρεση αρρυθμιογόνου εστίας.

Διαταραχές της αγωγής όπως το σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου και αποκλεισμός 3ου βαθμού καθώς και ενδοκοιλιακές, αντιμετωπίζονται με θεραπεία της υποκείμενης νόσου αν είναι δυνατόν, με εμφύτευση βηματοδότη και συμπληρωματικά φάρμακα εφόσον ενδείκνυται. Υπάρχουν διάφοροι τύποι βηματοδοτών των οποίων η διάρκεια ζωής (μπαταρία) είναι 4-10 χρόνια.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Γ. ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ

Η ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι από τις συχνότερες αιτίες θανάτου.

Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου αποτελούν η ηλικία, το φύλλο, η αθηροσκλήρωση, η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα (βλέπε και ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ). Σε περίπτωση αυξημένων αναγκών σε οξυγόνο (άσκηση, υπέρταση κ.ά.) ή μειωμένης παροχής οξυγόνου (σπασμός στεφανιαίων ή απόφραξη τους) η ισχαιμία εκδηλώνεται με πόνο οπισθοστερνικό, αλλά μερικές φορές η ισχαιμία είναι σιωπηλή (**silent ischemia**). Αρκετοί ασθενείς με ισχαιμία μυοκαρδίου είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν ελάχιστα συμπτώματα ήπιας μορφής Υπάρχουν όμως αντικειμενικά ευρήματα, όπως το ΗΚΓ ή η μελέτη κινητικότητας του τοιχώματος των κοιλιών που δίνουν στοιχεία για το μέγεθος και την εξέλιξη της νόσου. Η συνεχής καταγραφή διαφόρων παραμέτρων της καρδιακής λειτουργίας σε περιπατητικούς ασθενείς με τη σύγχρονη τεχνολογία, μπορεί να δείξει ποίοι ασθενείς έχουν ισχαιμία μυοκαρδίου ή ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για κάποια ανεπιθύμητη εξέλιξη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για ανεπιθύμητη εξέλιξη σε διάστημα μηνών έως 2 ετών, είναι υψηλός άν διαπιστωθεί ισχαιμία στο ΗΚΓ σε περιπατητικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της συνήθους δραστηριότητας τους (ο ασθενής είναι συνδεδεμένος με μηχάνημα καταγραφής ΗΚΓ). Περίπου το 1/4 των ασθενών με σταθερή στηθάγχη που παρουσιάζουν ισχαιμία διαπιστούμενη στη διάρκεια της συνήθους δραστηριότητας μέσω του καταγραφικού, και ανωμαλίες στη δοκιμασία κόπωσης παρουσιάζουν ανώμαλη εξέλιξη (θάνατο, νοσοκομειακή περίθαλψη λόγω ισχαιμίας) μέσα σε ένα χρόνο. Αυτό δείχνει ότι τα συμπτώματα μόνα δεν καθορίζουν την εξέλιξη της νόσου.

Η στηθάγχη μπορεί να διακριθεί σε

- **σταθερή** η οποία εμφανίζεται με κόπωση ή συναισθηματική φόρτιση, και εκδηλώνεται με πόνο οπισθοστερνικό, αλλά μερικές φορές η ισχαιμία είναι σιωπηλή (**silent ischemia**),
- **Prizmental ή variant** στηθάγχη, η οποία εμφανίζεται στην ανάπαυση (συχνά ενωρίς το πρωί) με σπασμό στεφανιαίων συχνά με πλήρη απόφραξη αγγείου η οποία αν δεν υποχωρήσει μπορεί να οδηγήσει και σε έμφραγμα, και
- **ασταθή** στηθάγχη, όταν η στηθάγχη συμβαίνει με αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα ακόμη και όταν δεν υπάρχει εμφανής παράγων πρόκλησης της (π.χ. κούραση, στενοχώρια κ.ά.). Στη στενωμένη αρτηρία υπάρχουν μικροθρόμβοι. Μικρές αποκολλήσεις αθηρωματικής πλάκας προκαλούν ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και σχηματισμό μικροθρόμβων, στένωση του αυλού και περαιτέρω στένωση από τη δράση θρομβοξάνης Α2 με αδυναμία έκλυσης ΝΟ (οξειδίου αζώτου) από το βεβλαμένο ενδοθήλιο. Ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται ως επείγον περιστατικό και να εισάγεται στο νοσοκομείο. Η διάκριση επίσης μεταξύ ασθενών με σταθερή στηθάγχη και εκείνων με ασταθή δεν είναι αξιόπιστη όταν βασίζεται μόνο στα συμπτώματα.

Ορισμένες μελέτες που διερεύνησαν το αποτέλεσμα θεραπευτικής αγωγής σε **σιωπηλή ισχαιμία** με σκοπό τη μείωση ή πρόληψη δυσμενούς εξέλιξης σε τέτοιους ασθενείς έδειξαν ότι η χορήγηση ατενολόλης και άλλων **β-αδρενεργικών αναστολέων** μειώνουν το κίνδυνο δυσμενούς εξέλιξης. Η μελέτη ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Project) έδειξε ότι η επαναγγείωση σε αυτούς τους ασθενείς είναι προτιμότερη από τη φαρμακευτική θεραπεία.

Η **ασπιρίνη** θεωρείται από πολλούς ότι προφυλάσσει από έμφραγμα μυοκαρδίου σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών, ιδιαίτερα αν έχουν κάποιους παράγοντες κινδύνου. Η **χειρουργική θεραπεία** γίνεται με παράκαμψη της αποφραγμένης στεφανιαίας με μόσχευμα (μαστική αρτηρία ή σαφηνής φλέβα) ή αγγειοπλαστική (διάνοιξη της στενωμένης στεφανιαίας). Επίσης χρησιμοποιείται η αφαίρεση του αθηρώματος με διάφορες τεχνικές.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα αντιστηθαγχικά χρησιμοποιούνται για τη πρόληψη ή την ανακούφιση στηθαγχικών κρίσεων.

Διαιρούνται σε 4 κατηγορίες

I ΝΙΤΡΙΚΑ ή Νιτρώδη

Νιτρογλυκερίνη, δινιτρικός και μονονιτρικός ισοσορβίτης

II β- ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Ατενολόλη, μετοπρολόλη, προπρανολόλη κ.ά.

III ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη, νιτρενδιπίνη κ.α.

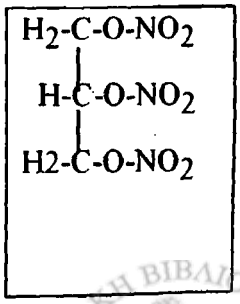
IV ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ ΚΑΝΑΛΙΩΝ ΚΑΛΙΟΥ

Νικοράνδίλη

Κατηγορία Ι. **ΝΙΤΡΙΚΑ**

1. ***ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ*** (Glucery trinitrate, nitroglycerin)

Προκαλεί γενική χαλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων διεγείροντας την παραγωγή c-GMP. Η νιτρογλυκερίνη αντιδρά ενδοκυττάρια απελευθερώνοντας νιτροζοθειόλη η οποία και ενεργοποιεί το c-GMP με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή αρτηριών και φλεβών και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. (Βλέπε οξείδιο του αζώτου στα ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ.) Μειώνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Λόγω εντονότερης φλεβοδιαστολής μειώνει την επιστροφή του αίματος στην καρδιά και τον όγκο της αριστεράς κοιλίας και επομένως και την τάση του τοιχώματος και άρα και το καρδιακό έργο.



Φαρμακοκινητική. Απορροφάται από το στόμα, υπογλώσσια και από το δέρμα. Η νιτρογλυκερίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της απορρόφησης αν δοθεί από το στόμα. Ο T/2 είναι 3 λεπτά. Μεταβολίζεται στο ήπαρ. Με την υπογλώσσια χορήγηση αποφεύγεται η διέλευση και διάσπαση της από το ήπαρ και η αποτελεσματικότητα είναι μεγαλύτερη

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ενδείξεις. Οξεία στηθάγχη (στηθαγχικές κρίσεις), προφύλαξη από στηθαγχική κρίση. ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση (ειδικά περιεγχειρητικά), καρδιακή ανεπάρκεια (ιδίως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου), βοηθητικά σε σύνδρομο Raynaud. ΠΡΟΣΟΧΗ, η υποχώρηση του πόνου δεν σημαίνει απαραίτητα και υποχώρηση της ισχαιμίας, κάτι το οποίο σημαίνει ότι σε κάποιους ασθενείς η επώδυνη ισχαιμία μετατρέπεται σε σιωπηλή ισχαιμία κατά τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου. Τα νιτρικά ανακουφίζουν επίσης από οισοφαγικό σπασμό.

Αντενδείξεις. Έντονη αναιμία, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, τραύμα κεφαλής ή εγκεφαλική αιμορραγία. στηθάγχη οφειλόμενη σε αορτική στένωση, υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Οι κυριότερες είναι η κεφαλαλγία (50% που υποχωρεί μετά λίγο χρόνο επειδή αναπτύσσεται αντοχή) και εξάψεις κυρίως στο πρόσωπο, υπόταση, ταχυκαρδία και σπανιότερα αλλεργικές αντιδράσεις (κυρίως με το διαδερμικό σύστημα και την αλοιφή), γαστρεντερικές διαταραχές, ζάλη, και μεθαιμοσφαιριναιμία (σε λήψη δισκίων ή αεροσόλη σε ποσότητα μεγαλύτερη της συνιστώμενης, και σε ΕΦ χορήγηση, λόγω των νιτρικών).

Αλληλεπιδράσεις. Η δράση της αυξάνεται με *αλκοόλη, αναστολείς ασβεστίου. ασπιρίνη.* Φάρμακα που προκαλούν ξηροστομία (*αντιμουσκαρινικά. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. δισοπυραμίδη* κ.ά.) μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση των υπογλωσσίων δισκίων. Το αποτέλεσμα της ηπαρίνης μειώνεται (αυξάνει η απέκκριση της)

Προφυλάξεις. Υπόταση, κύηση. Ασθενείς με στένωση καρωτίδας ή αρτηριοσκλήρωση εγκεφαλικών αγγείων κινδυνεύουν με επίταση της εγκεφαλικής ισχαιμίας λόγω της προκαλούμενης υπότασης από τα νιτρικά. Σε αορτική στένωση η περιφερική αγγειοδιαστολή μπορεί να προκαλέσει υπόταση και συγκοπή. Τα υπογλώσσια δισκία θα πρέπει να ανανεώνονται κάθε 6 μήνες και να διατηρούνται σε αεροστεγή συσκευασία.

Αλληλεπιδράσεις. Με άλλα αγγειοδιασταλτικά επιτείνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαγορεύεται η χρήση του φαρμάκου σιλδεναφίλη (Viagra) ταυτόχρονα με νιτρώδη διότι μπορεί να συμβεί οξεία πτώση της πίεσης με απρόβλεπτα αποτελέσματα.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Δεν αναφέρεται.

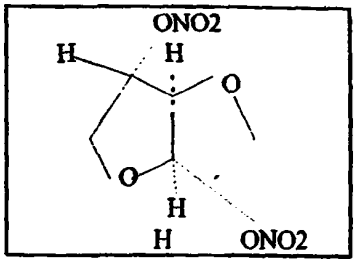
Δοσολογία. Σε στηθαγχική κρίση υπογλώσσια (δισκία και αεροσόλη) 0,3-1mg με έναρξη δράσης 1-3 λεπτά και διάρκεια 30-60 λεπτά.

Η ΕΦ έγχυση σε δόση 5-20mcg/ λεπτό δίνεται σε ασταθή (crescendo) στηθάγχη αντί για δινιτρικό ισοσορβίτη και σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας.

Προφυλακτικά 2,6-6,4mg X 2-4 / ημέρα σε δισκία βραδείας απελευθέρωσης. Διαδερμικό σύστημα που απελευθερώνει νιτρογλυκερίνη από 0,1 έως 0,8mg/ώρα εφαρμόζεται 1 φορά την ημέρα (κάθε ημέρα, διαφορετική περιοχή) για 12 ώρες. Αλοιφή 2,5-5cm σε μήκος όπως εξέρχεται από το σωληνάριο εφαρμόζεται (ήπια εντριβή) στο στέρνο ή πλάτη κάθε 4-8 ώρες. Nitrolingual spray, inj. Nitrong tabl κ.ά., Minitran, Nitro-Dur, Transiderm-Nitro patches κ.ά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. ΔΙΝΙΤΡΙΚΟΣ και ΜΟΝΟΝΙΤΡΙΚΟΣ ΙΣΟΣΟΡΒΙΤΗΣ



Ο δινιτρικός ισοσορβίτης απορροφάται πλήρως μεταβολιζόμενος σε ενεργό μονονιτρικό μεταβολίτη. **Ενδείξεις** όπως της νιτρογλυκερίνης. Δίνεται υπογλώσσια, από το στόμα και ΕΦ. Pensordil tabl, caps, aerosol spray, inj.

Ο **μονονιτρικός ισοσορβίτης** δίνεται 2-3 φορές την ημέρα **(απλά δισκία)** ή 1 **φορά** την ημέρα (βραδείας απελευθέρωσης δισκία και κάψουλες) και μόνο για **προφύλαξη**. **(Δίνεται** επίσης στην υπέρταση). Imdur, Isomon tabl, caps κ.ά.

Η *πενταερυθρική τετρανιτρόλη* και το *νιτρώδες αμύλιο* **(εισπνοές) δεν υπερέχουν των** παραπάνω.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

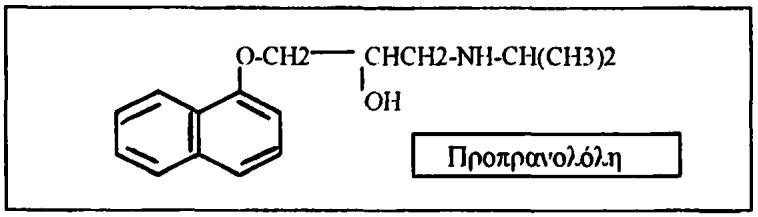
Κατηγορία ΙΙ. **β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ**

Πρόκειται για φάρμακα που συνδέονται με β-αδρενεργικούς υποδοχείς ανταγωνιζόμενοι τη δράση των β-αδρενεργικών αγωνιστών με αποτέλεσμα την αρνητική ινότροπο, χρονότροπο και δρομότροπο ενέργεια στην καρδιά, την πρόκληση βρογχόσπασμου, την ελάττωση της ρενίνης του πλάσματος και την υποκαλιαιμία.. Διαιρούνται σε μη εκλεκτικούς αναστολείς (β1 και β2) και σε καρδιοεκλεκτικούς (συνδέονται κυρίως στους β1). Λόγω των ανωτέρω ανταγωνίζονται τη δράση της νοραδρεναλίνης (και αδρεναλίνης) και άλλων ουσιών με αδρενεργική δράση. Μερικοί β-αναστολείς έχουν ενδογενή συμπαθητικομιμητική (ISA) δράση, δηλαδή έχουν την ικανότητα να διεγείρουν κατά ένα μέρος τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς αλλά και να τους αναστέλλουν. Η ***πινδολόλη*** *(Visken), η* ***οξπρενολόλη*** *(Trasicor), η* ***ακεβουτολόλη*** *(Sectral)* έχουν τέτοια δράση και προκαλούν λιγότερη βραδυκαρδία και ψυχρότητα άκρων.

Η ***ατενολόλη*** *(Tenormin), η* ***βεταξολόλη*** *(Kerlone), η* ***εσμολόλη*** *(Brevibloc)* η ***μετοπρολόλη*** *(Lopresor)* είναι καρδιοεκλεκτικοί (ο όρος είναι σχετικός διότι δρουν και στους β_2 υποδοχείς. αν και λιγότερο).

Η ***λαβηταλόλη*** *(Trandate) δρα στους* β_1, β_2 *αλλά και στους* α_1 *αδρενεργικούς υποδοχείς.*

Η ***προπρανολόλη*** είναι μη εκλεκτικός β-αναστολέας.



Οι β αδρενεργικοί αναστολείς απεκκρίνονται από τους νεφρούς αλλά και από το ήπαρ και η δόση τους πρέπει να προσαρμόζεται σε νεφρική ή βαριά ηπατική ανεπάρκεια.

Η ***ατενολόλη*** *(Tenormin),* η ***ναδολόλη*** *(Corgard)* και η ***σοταλόλη*** *(Sotalex* απεκκρίνονται μόνο από τους νεφρούς και επίσης είναι περισσότερο υδατοδιαλυτές και δεν διέρχονται εύκολα τον εγκεφαλικό φραγμό προκαλώντας λιγότερες διαταραχές του ύπνου ή εφιαλτικά όνειρα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η καρβεδιλόλη, η λαβηταλόλη και η προπρανολόλη απεκκρίνονται κυρίως από το ήπαρ

Ο Τ/2 κυμαίνεται από 3 ως >15 ώρες ανάλογα με τον αναστολέα.

Το μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής παρουσιάζουν η σοταλόλη (14 ώρες) η ναδολόλη (15-24 ώρες) και η βηταξολόλη (20 ώρες). Το μικρότερο χρόνο ημιζωής (3 ώρες) παρουσιάζουν η ακεβουτολόλη, η λαβηταλόλη, η μετοπρολόλη, η οξπρενολόλη. .

Οι ενδείξεις γενικά των β-αναστολέων είναι η υπέρταση, η στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες (βλέπε αντιαρρυθμικά), το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η θυρεοτοξίκωση. Άλλες ενδείξεις είναι η προφύλαξη από ημικρανία, ηρεμιστική δράση (σε αντίδραση πανικού), πυλαία υπέρταση, φαιοχρωμοκύττωμα (μαζί με α-αναστολέα), και τοπικά σε γλαύκωμα.

Όλοι οι β-αναστολείς είναι σχεδόν το ίδιο αποτελεσματικοί αλλά διαφορές μεταξύ τους κάνουν περισσότερο κατάλληλους σε κάποιο από τα παραπάνω νοσήματα ή σε διαφορετικούς ασθενείς. Μερικοί β-αναστολείς έχουν βραχεία διάρκεια δράσης και δίνονται 2-3 φορές την ημέρα ενώ άλλοι έχουν μεγάλη διάρκεια και δίνονται 1 φορά την ημέρα. Υπάρχουν επίσης φαρμακοτεχνικές μορφές που επιτρέπουν την χορήγηση των βραχείας δράσης β-αναστολέων 1 φορά την ημέρα. Η εσμολόλη έχει βραχεία διάρκεια δράσης και δίνεται ως αντιαρρυθμικό.

Αντενδείξεις Πρόσφατη αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό σοβαρών ασθματικών κρίσεων, κολποκοιλιακός αποκλεισμός $2^{ου}$ ή $3^{ου}$ βαθμού.

Οι **παρενέργειες** σε κανονικές δόσεις είναι συνήθως ήπιες και δεν απαιτούν διακοπή θεραπείας, εκτός και αν είναι έντονες, όπως βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος (συνήθως σε άτομα με νόσο του αναπνευστικού), μυϊκός σπασμός (κράμπες), μειωμένη σεξουαλική επιθυμία ή και ικανότητα, κόπωση, υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια, γαστρεντερικές, νευροψυχικές διαταραχές και γλυκόζης, διαταραχές ύπνου και σπάνια δερματολογικές.

Η ακεβουτολόλη μπορεί να προκαλέσει σπάνια σύνδρομο ερυθηματώδους λύκου και να δώσει θετικά ANA (αντιπυρηνικά αντισώματα).

Σε **υπερδοσολογία** η θεραπεία είναι συμπτωματική, ανάλογα με τα συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα (κάλιο, σάκχαρο, ακτινογραφία θώρακος, ΗΚΓ κ.ά.). Δίνονται ατροπίνη, ισοπροτερενόλη και επί αποτυχίας των ανωτέρω στη βραδυκαρδία και υπόταση μπορεί να δοθεί γλυκαγόνη ΕΦ. Η γλυκαγόνη δρα παρακάμπτοντας τους κατειλημμένους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, ενεργοποιώντας απευθείας την αδενυλκυκλάση και αυξάνοντας έτσι το c-AMP το οποίο δρα διεγερτικά στη καρδιά. Ο βρογχόσπασμος αντιμετωπίζεται με β-αδρενεργικούς διεγέρτες ή και αμινοφυλλίνη ΕΦ. Αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1ώρας από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση και χορηγείται ενεργός άνθρακας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις. Προσοχή σε καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο WPW, τελευταία στάδια κύησης, γαλουχία, διαβήτη (να χρησιμοποιείται αμιγώς καρδιοεκλεκτικός β-αναστολέας), περιφερική αγγειακή νόσο, φαιοχρωμοκύττωμα (να δίνεται μαζί με α-αναστολέα), ηπατική και νεφρική νόσο, μυασθένεια Gravis. Μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των λιπιδίων του αίματος. **ΠΡΟΣΟΧΗ** η διακοπή του φαρμάκου να γίνεται σταδιακά σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολέα ιδιαίτερα σε εκείνους με στεφανιαία ανεπάρκεια, ή θυρεοτοξίκωση. Οι προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σοβαρά.

Αλληλεπιδράσεις Με συμπαθητικομιμητικές αμίνες και αμφεταμίνες κίνδυνος βαριάς υπέρτασης. Σε ταχυαρρυθμία από κοκαΐνη μπορεί να προκαλέσουν κοιλιακή αρρυθμία Με ρεσερπίνη συνεργική δράση (υπόταση και βραδυκαρδία). Δεν πρέπει να χορηγούνται με αναστολείς της ΜΑΟ. Με δακτυλίτιδα μειώνεται η ινότροπος δράση της δακτυλίτιδας στο μυοκάρδιο και επιτείνεται η καθυστέρηση της αγωγιμότητας στον φλεβόκομβο. Με βεραπαμίλη επιτείνεται η καταστολή του μυοκαρδίου και η επιβράδυνση της αγωγιμότητας. Σπανιότερα, αυτό μπορεί να συμβεί με νιφεπιδίνη οπότε παρουσιάζεται υπόταση και καρδιακή ανεπάρκεια. Ενισχύεται η δράση της φαινοβαρβιτάλης και των νευρομυικών αναστολέων. Αναστέλλεται ο μεταβολισμός και επομένως ελαττώνεται η κάθαρση πολλών φαρμάκων όπως της θεοφυλλίνης, χλωροπρομαζίνης, λιγνοκαΐνης. Η σιμετιδίνη ενισχύει τη δράση των β-αναστολέων που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα (ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη κ.ά.) μειώνουν τη δράση των β-αναστολέων που μεταβολίζονται στο ήπαρ. Τα NSAID μειώνουν την αντιυπερτασική δράση.

Πίνακας 4

β-Αδρενεργικοί αναστολείς και οι κύριες ενδείξεις τους

Φάρμακο	Υπέρ-ταση	Στηθά-γχη	Αρρυθ-μία	Μετά Εμφραγ	Θυρεο-τοξίκ	Άγχος	Ημι-κρανία	Πυλαία υπέρτα	Φαιο-χρωμοκ	Γλαύ-κωμα
Ακεβουτολόλη	+	+	+							
Ατενολόλη	+	+	+	+			+			
Βεταχολόλη	+									
Βισοπρολόλη	+	+								
Καρτεολόλη		+								
Καρβεδιλόλη	+									
Λαβηταλόλη	+								+	
Μετοπρολόλη	+	+	+	+	+		+			
Ναδολόλη	+	+	+		+		+			
Οξπρενολόλη	+	+	+			+	+			
Πενβουτολόλη	+									
Πινδολόλη	+	+								
Προπρανολόλη	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Σελιπρολόλη	+									
Σοταλόλη	+	+	+	+						
Τιμολόλη		+		+			+			

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Κατηγορία ΙΙΙ .

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Το φυσιολογικό αποτέλεσμα των ανταγωνιστών Ca^{++} στο φλεβόκομβο και στο κολποκοιλιακό κόμβο είναι η επιβράδυνση τους. Επειδή οι αναστολείς Ca++ προκαλούν επίσης ελάττωση του τόνου των αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της χρόνιας υπέρτασης. Τα στεφανιαία και τα εγκεφαλικά αγγεία είναι πολύ ευαίσθητα στους αναστολείς Ca^{++}.

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες στη δημιουργία βλάβης του μυοκαρδίου είναι η έλλειψη O_2 μαζί με την υπερφόρτωση Ca^{++}. Το Ca^{++} είναι καρδιοτοξικό και προκαλεί βλάβη αν εισέλθει σε μεγάλα ποσά στον ενδοκυττάριο χώρο. Το Ca^{++} εντείνει τη κατανάλωση του ATP από τα μυοινίδια, τις σαρκοπλασματικές και μιτοχονδριακές ATP-άσες και επίσης βλάπτει τα μιτοχόνδρια με αποτέλεσμα ο ρυθμός της οξειδωτικής ATP-ανασύνθεσης να μειώνεται αρκετά.

Οι αναστολείς (ανταγωνιστές) ασβεστίου προλαμβάνουν την είσοδο του Ca^{++} στα κύτταρα και επομένως την εξάντληση των φωσφορικών υψηλής ενέργειας και τη καρδιακή βλάβη. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και στις αρτηρίες. Τα στεφανιαία και τα εγκεφαλικά αγγεία είναι πολύ ευαίσθητα στους αναστολείς Ca^{++}. Η στηθάγχη Prizmental (variant) συμβαίνει τυπικά κατά την διάρκεια του ύπνου ενωρίς το πρωί ξυπνώντας τον ασθενή ή με την πρωινή έγερση (συνήθως γυναίκες ηλικίας περίπου 50 ετών, και συνοδεύεται με ανάσπαση του ST στο ΗΚΓ παρά με κατάσπαση. Οφείλεται σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων. Τέτοιοι σπασμοί μειώνουν περισσότερο το εύρος του αγγείου, ειδικά αν υπάρχει αθηρωματώδης εξεργασία, αλλά και χωρίς να υπάρχουν αγγειογραφικά ευρήματα. Αντιμετωπίζονται με νιτρογλυκερίνη αλλά και με αναστολείς Ca^{++} των οποίων η δράση ασκείται στις μεγάλες αρτηρίες της καρδιάς όπου συμβαίνει το 90-100% των οργανικών ή λειτουργικών στενώσεων.

Μετά την ηλικία των 60 χρόνων η αύξηση του Ca^{++} στις αρτηρίες φθάνει σε τοξικά επίπεδα. Σε άτομα με μη ελεγχόμενο διαβήτη η αύξηση του Ca^{++} αρχίζει από τα 35-40, σε βαρείς καπνιστές από τα 45, και σε υπερτασικούς από τα 50 χρόνια.

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες αναστολέων ασβεστίου σε κλινική χρήση:

α. Διυδροπυριδίνες (νιφεδιπίνη, νιτρενδιπίνη κ.α.)

β. Φαινυλαλκυλαμίνες (βεραπαμίλη) και

γ. Βενζοθειαζεπίνες (διλτιαζέμη).

Οι παραπάνω αναστολείς ασβεστίου δρουν σε κανάλια ασβεστίου τύπου L. Οι θέσεις που συνδέονται οι διυδροπυριδίνες διαφέρουν από τις θέσεις που συνδέονται η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη.

Η **βεραπαμίλη** και η **διλτιαζέμη** μειώνουν τη κολποκοικοιλιακή αγωγή αλλά όχι η **νιφεδιπίνη** η οποία έχοντας υποτασική δράση προκαλεί αντανακλαστική αύξηση του συμπαθητικού. Η **φλουναριζινη** είναι αποτελεσματική στην επιληψία, αλλά προκαλεί παρκινσονικές κινήσεις, ενώ η **νικαρδιπίνη** μειώνει τα συμπτώματα της νόσου του Parkinson.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Οι ανασταλείς ασβεστίου αποτελούν φάρμακα εκλογής σε στηθάγχη Prizmental (variant) και σε στηθάγχη οφειλόμενη στο σύνδρομο Χ (βλέπε υπερινσουλιναιμία). Η βεραπαμίλη βοηθά σε στηθάγχη που οφείλεται σε υπερτροφική καρδιομυοπάθεια ή υπέρταση.

Απορροφώνται καλά από το πεπτικό και συνδέονται με πρωτεΐνες κατά 80-95%. Μεταβολίζονται στο ήπαρ, αλλά και στο έντερο (φαινόμενο 1ης διόδου). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα φάρμακα (π.χ. ερυθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη κ.ά.) ή τροφές (π.χ. χυμός γκρέιπφρουτ) τα οποία ανασταλλουν το μεταβολισμό ιδιαίτερα των διυδροπυριδινών στο έντερο ή και στο ήπαρ να προκαλούν αυξημένη διαθεσιμότητα των ανασταλέων ασβεστίου στη κυκλοφορία (μέχρι και τριπλάσια αύξηση επιπέδων) και εντονότερες παρενέργειες. Ο T/2 είναι από 2-5 ώρες κατά μέσο όρο. Η αμλοδιπίνη ομοιάζει με τη νιφεδιπίνη με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Η νιμοδιπίνη έχει εντονότερη δράση στις εγκεφαλικές αρτηρίες.

Οι ενδείξεις είναι στηθάγχη, υπέρταση, καρδιακές αρρυθμίες, υπαραχνοειδής αιμορραγία, ημικρανία, Raynaud και μανιοκατάθλιψη. Αποφεύγονται σε κύηση και γαλουχία. Στον πίνακα 5 αναφέρονται οι κυριότερες ενέργειες των ανταγωνιστών ασβεστίου.

Οι παρενέργειες γενικά είναι ζάλη, κεφαλαλγία, υπόταση, περιφερικό οίδημα (κυρίως στα σφυρά), μείωση καρδιακής συστολής (μέχρι καρδιακή ανεπάρκεια) και για τη βεραπαμίλη και διλτιαζέμη επιπρόσθετα βραδυκαρδία μέχρι κολποκοιλιακό αποκλεισμό, και για τις διυδροπυριδίνες (νιφεδιπίνη, νιτρενδιπίνη κ.α.) ταχυκαρδία αντανακλαστική, έκτακτες συστολές. Βλέπε και αντίστοιχα φάρμακα.

Αλληλεπιδράσεις

Η χορήγηση ανασταλέων ασβεστίου σε ασθενείς που παίρνουν και άλλα φάρμακα (και αντίθετα) μπορεί να έχει κλινικά σημαντικά αποτελέσματα από την αλληλεπίδραση τους. Παρακάτω αναφέρονται φάρμακα με τα οποία αλληλεπιδρούν οι ανασταλείς ασβεστίου ώστε να προσαρμόζεται η δοσολογία αντίστοιχα ή να αποφεύγεται ο συνδυασμός τους.

Αντιυπερτασικά και **κατασταλτικά** αυξάνουν την υποτασική δράση.

Αντιμικροβιακά. Η ερυθρομυκίνη ανασταλλει το μεταβολισμό της φελοδιπίνης και πιθανώς και άλλων διυδροπυριδινών, αυξάνοντας τα επίπεδα τους στο πλάσμα. Το ίδιο προκαλεί και ο χυμός γκρέιπφρουτ (εκτός από αμλοδιπίνη).

Η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό και μειώνει τα επίπεδα της διλτιαζέμης, βεραπαμίλης και των περισσοτέρων διυδροπυριδινών.

Λίθιο. Η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη αυξάνουν τη τοξικότητα του λίθιου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αντικαταθλιπτικά Η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη αυξάνουν τα επίπεδα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.

Βαρβιτουρικά και η φαινυτοϊνη μειώνουν τα επίπεδα των αναστολέων ασβεστίου λόγω επαγωγής των ηπατικών ενζύμων.

Καρβαμαζεπίνη. Αυξάνονται τα επίπεδα της από διλτιαζέμη και βεραπαμίλη

Φαινυτοΐνη. Αυξάνονται τα επίπεδα της από διλτιαζέμη και νιφεδιπίνη.

Ιτρακοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της φελοδιπίνης αυξάνοντας τα επίπεδα της στο πλάσμα.

Αντιϊσταμινικά. Η μιβεφραδίλη αυξάνει το κίνδυνο αρρυθμίας από αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη.

Ριτοναβίρη. Να αποφεύγεται η χορήγηση της με αναστολείς ασβεστίου επειδή αναστέλλει το μεταβολισμό τους, αυξάνοντας τα επίπεδα τους στο πλάσμα.

Αγχολυτικά. Η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη αυξάνουν τα επίπεδα της μιδαζολάμης (μειώνουν το μεταβολισμό της).

β-αδρενεργικοί αναστολείς. Με αναστολείς ασβεστίου αυξημένος κίνδυνος για βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια.

Διγοξίνη. Αύξηση των επιπέδων της διγοξίνης και πιθανή ενίσχυση βραδυκαρδίας και κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

Σιζαπρίδη. Απαγορεύεται χορήγηση με μιβεφραδίλη (κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας λόγω αναστολής μεταβολισμού και πιθανής παράτασης του QT).

Κυκλοσπορίνη Αυξάνεται η συγκέντρωση της.

Αντιλιπιδαιμικά Η μιβεφραδίλη αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα στατινών (σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη κ.ά.) με αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης.

Μυοχαλαρωτικά. Κίνδυνος αρρυθμιών με δανδρολένη και βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, Αύξηση της δράση ς των *μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών με* βεραπαμίλη ή νιφεδιπίνη.

Θεοφυλλίνη. Αυξάνεται η συγκέντρωση της στο πλάσμα.

Σιμετιδίνη (πιθανώς και ρανιτιδίνη) αναστέλλει το μεταβολισμό αρκετών αναστολέων ασβεστίου.

Βιταμίνη D και **άλατα ασβεστίου** (αύξηση ασβεστίου) μειώνουν τη δράση της βεραπαμίλης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΕΝ ΧΡΗΣΕΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ (ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ) ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

1. ***ΒΕΡΑΠΑΜΙΛΗ.*** Για όλες τις μορφές στηθάγχης, υπέρταση και καρδιακές αρρυθμίες. Βλέπε αντιαρρυθμικά (αναλυτική παρουσίαση σελ. 24).

2. ***ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗ*** (Diltiazem)

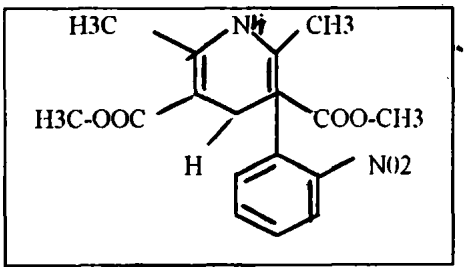
Ενδείξεις είναι η στηθάγχη και η υπέρταση. έχει χρησιμοποιηθεί σε υπερκοιλιακή παροξυσμική ταχυκαρδία και κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό.

Αντενδείξεις είναι το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού, σοβαρή βραδυκαρδία, ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, κύηση, πορφυρία. Οι **παρενέργειες** είναι: κεφαλαλγία, ζάλη, υπόταση και περιφερικό οίδημα, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, βραδυκαρδία, γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως δυσκοιλιότητα), σπάνια εξάνθημα, κνησμός, ηπατίτιδα, αδυναμία.

Προφυλάξεις. Καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική και νεφρική βλάβη, 1ου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Δοσολογία σε στηθάγχη 60mg Χ3/ημέρα και για υπέρταση δισκία βραδείας αποδέσμευσης σε δόση 120mg (1 δισκίο) 1-2 φορές την ημέρα. Tildiem tabl, caps, Cardil caps.

3. ****ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗ*** (Nifedipine)



Η νιφεδιπίνη ενδείκνυται στη στηθάγχη (Prizmental και χρόνια κλασσική στηθάγχη), υπέρταση και φαινόμενο Raynaud, και ΕΦ σε αγγειογραφία αν συμβεί σπασμός κατά τη διάρκεια της. Άλλες ανεπίσημες ενδείξεις είναι ημικρανία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. . Στην υπέρταση και στηθάγχη συνδυάζεται με β-αναστολείς. Αποβάλλεται στα ούρα κατά 90%.

Αντενδείξεις. Υπόταση, καρδιογενές shock, κύηση.

Παρενέργειες. Οι συχνότερες είναι κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερικό οίδημα (κυρίως στα σφυρά) , ερυθρότης προσώπου (υπεραιμία), ναυτία, και λιγότερο συχνά δυσκοιλιότητα, βήχας και διαταραχές από ΚΝΣ (εκνευρισμός, λήθαργος, αϋπνία, παραισθησίες, αδυναμία κ.ά.), καρδιαγγειακό (ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές, υπόταση), δέρμα (εξάνθημα, κνησμός κ.ά.), γαστρεντερικές διαταραχές, ρινική συμφόρηση, αρθραλγία, υπεργλυκαιμία, δύσπνοια, σεξουαλική δυσχέρεια, εφιδρώσεις, κράμπες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

πνευμονικό οίδημα (μετά από προσθήκη β-αναστολέα). Σε υπερδοσολογία αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1ώρας από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση και χορηγείται ενεργός άνθρακας. Μπορεί να απαιτηθεί γλυκονικό ασβέστιο ή και ντομπουταμίνη για διατήρηση της καρδιακής παροχής (ή ισοπρεναλίνη) σε σοβαρές περιπτώσεις. Δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Προφυλάξεις. Καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική και νεφρική βλάβη, διαταραχές αιμοπεταλίων, ηλικιωμένοι, κύηση, πορφυρία. Να διακόπτεται αν με την έναρξη θεραπείας στηθάγχης (μέσα σε 30 λεπτά) συμβεί ή επιδεινωθεί ο στηθαγχικός πόνος.

Αλληλεπιδράσεις. Η *σιμετιδίνη* και *ρανιτιδίνη* (και η κυκλοσπορίνη) αυξάνουν τη δράση της.

Η *ερυθρομυκίνη* αναστέλλει το μεταβολισμό της νιφεδιπίνης και άλλων αναστολέων ασβεστίου στο έντερο με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα στο αίμα. Το ίδιο προκαλεί και ο χυμός γκρέιπφρουτ και φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 στο έντερο. Η *κινιδίνη* έχει προσθετική δράση αλλά τα επίπεδα της μπορεί να μειωθούν. Η νιφεδιπίνη μπορεί να αυξήσει τη δράση της *διγοξίνης, θεοφυλίνης, και των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών*. Προσοχή όταν συνδυάζεται με νιτρώδη.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Πιθανή άνοδος της αλκαλικής φωσφατάσης, των τρανσαμινασών και της νοραδρεναλίνης. Μπορεί να επηρεάσει την καμπύλη ανοχής γλυκόζης.

Δοσολογία. Στηθάγχη και φαινόμενο Raynaud 5-20mg Χ 3/ημέρα από το στόμα.
Σε στηθαγχική κρίση (και σε υπερτασική) θραύση της κάψουλας στο στόμα και κράτηση του υγρού ή κατάποση. Σε υπέρταση η δόση είναι 20mg Χ 2/ημέρα σε δισκία ή κάψουλες βραδείας αποδέσμευσης.
Συσκευασία. Κάψουλες απλές 5, 10, 20mg. Δισκία και κάψουλες βραδείας απελευθέρωσης 10, 20mg και κάψουλες 20mg. Ενέσιμο ΕΦ 100 μg/ml σε αγγειογραφία αν συμβεί σπασμός κατά τη διάρκεια της. Adalat, Glopir, Coracten tabl, caps

4. ***ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ*** (Amlodipine besilate). Παρόμοια με νιφεδιπίνη για στηθάγχη και υπέρταση. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-65% και δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς (αδρανείς μεταβολίτες). Ο T/2 είναι 35-50 ώρες. Προσοχή σε κύηση, ηπατική ανεπάρκεια. Χορηγείται 1 φορά την ημέρα σε δόση 5-10mg από το στόμα. Norvasc tabl.

5. ***ΙΣΡΑΔΙΠΙΝΗ*** (Isradipine). Μόνο για υπέρταση. Prescal, Lomir tabl.

6. **ΛΑΣΙΔΙΠΙΝΗ** (Lacidipine). Για υπέρταση. Motens, Lacipil tabl. 4mg.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

7. *ΝΙΚΑΡΔΙΠΙΝΗ* (Nicardipine HCl). Είναι παρόμοια με νιφεδιπίνη κατάλληλη για κλασσική στηθάγχη και υπέρταση. Αντενδείξεις, προφυλάξεις κ.λ.π. όπως νιφεδιπίνη. Η κύηση και η σοβαρή αορτική στένωση αποτελούν αντενδείξεις επίσης. Cardene caps.

8. **ΝΙΣΟΛΔΙΠΙΝΗ** (Nisoldipine). Για στηθάγχη και υπέρταση. Syscor tabl.

9. **ΝΙΤΡΕΝΔΙΠΙΝΗ** (Nitrendipine) Για υπέρταση. Nifecard, pressodipin tabl

10. *ΝΙΜΟΔΙΠΙΝΗ* (Nimodipine)

Δρα κατά προτίμηση στα εγκεφαλικά αγγεία.

Ενδείξεις. Πρόληψη και θεραπεία ισχαιμικών βλαβών μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία Προσοχή σε εγκεφαλικό οίδημα ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σε νεφρική δυσλειτουργία και κύηση. Οι κυριότερες **παρενέργειες** είναι υπόταση, διαταραχές καρδιακού ρυθμού, κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές. Nimotop tabl, inj.

11. *ΦΕΛΟΔΙΠΙΝΗ* (Felodipine). Ομοιάζει με νικαρδιπίνη στα αποτελέσματα αλλά έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και χορηγείται μια φορά την ημέρα σε υπέρταση. Plendil tabl.

12. *ΒΕΠΡΙΔΙΛΗ* (Vepridile). έχει σοβαρές παρενέργειες (κοιλιακές αρρυθμίες, κοιλιακή ταχυκαρδία, ακοκκιοκυτταραιμία).

Συνεχώς και άλλοι αναστολείς ασβεστίου διατίθενται στην αγορά.

Μία νέα ουσία είναι η **Μιβεφραδίλη** (mibefradil) η οποία είναι αναστολέας των τύπου Τ καναλιών εισόδου ασβεστίου. Η μιβεφραδίλη είναι κατάλληλη για αντιμετώπιση της στηθάγχης και υπέρτασης. Οι μέχρι τώρα ανταγωνιστές ασβεστίου δρουν σε κανάλια τύπου L. Τα Τ-τύπου κανάλια δεν υπάρχουν στο συσταλτικό μυοκάρδιο υπάρχουν όμως στο φλεβόκομβο και στα αγγεία. Ο αποκλεισμός των καναλιών L ή Τ έχει ως αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή και πτώση της αρτηριακής πίεσης καθώς και αύξηση της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία. Η μιβεφραδίλη απορροφάται από το στόμα και έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα. Ο Τ/2 είναι περίπου 10 ώρες. . Σταθερά επίπεδα του φαρμάκου επιτυγχάνονται μετά 3-4 ημέρες (σταδιακή έναρξη δράσης) Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το p450 και αποβάλλεται με τη χολή και λιγότερο στα ούρα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΡΟΣΟΧΗ Το φάρμακο αναστέλλει ισοένζυμα του p450 (το 2D6 και το 3A4) ώστε αν ο ασθενής παίρνει και άλλα φάρμακα, τα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στο αίμα μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής των ισοενζύμων του p450. Αποτέλεσμα είναι, ότι φάρμακα όπως η τερφεναδίνη και η αστεμιζόλη (αντιϊσταμινικά) απαγορεύεται να χορηγούνται σε ασθενή που λαμβάνει το φάρμακο μιβεφραδίλη επειδή τα αυξημένα επίπεδα τους μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αρρυθμίες. Επίσης αντενδείκνυται η συγχορήγηση σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης (πρέπει να αντικαθίστανται από άλλες στατίνες, όπως φλουβαστατίνη, ή άλλα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα), και σιζαπρίδης. Άλλων φαρμάκων απαιτείται η μείωση δοσολογίας, όπως κυκλοσπορίνης ή μετοπρολόλης (ανάλογα με τη καρδιακή συχνότητα, φαρμακοδυναμική επίδραση κ.λ.π.). Οι ενδείξεις είναι η υπέρταση και η χρόνια σταθερή στηθάγχη.

Αντενδείξεις είναι το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού, σοβαρή βραδυκαρδία, ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, ασταθής στηθάγχη, κύηση, γαλουχία, σοβαρή ηπατική βλάβη. Βλέπε και παραπάνω.

Οι <u>παρενέργειες</u> είναι: Κόπωση, ζάλη, ίλιγγος, οίδημα κάτω άκρων, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, βραδυκαρδία, σπάνια αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Δίνεται σε δόση 50mg/ημέρα (μέγιστη ημερήσια δόση 100 mg). Posicor tabl της Roche

Πίνακας 5 **ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΜΕΡΙΚΩΝ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ**

ΕΝΕΡΓΕΙΑ	ΒΕΡΑΠΑΜΙΛΗ	ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗ	ΝΙΚΑΡΔΙΠΙΝΗ	ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗ	ΙΣΡΑΔΙΠΙΝΗ	ΦΕΛΟΔΙΠΙΝΗ	ΒΕΠΡΙΔΙΛΗ
Καρδιακή συχνότητα	M	A	0	M	A/M	A	M
Κολποκοιλιακή αγωγιμότητα	M++	0/M	0/A	M	0/M	0	M
Διαστολή στεφανιαίων	A+	A++	A++	A+	ND	ND	ND
Συστολή αριστερ. κοιλίας	M+	M	0	M	0	A	M
Περιφερική αγγειοδιαστολή	A+	A++	A++	A+	A++	A++	A

A= Αύξηση M= Μείωση 0= Αμετάβλητο +, - = Βαθμός έντασης ND= Δεν υπάρχουν δεδομένα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 6 .ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ⇒ ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Φάρμακο	**Υπέρταση**	Στηθάγχη Κλασσική σταθερή	Σπασμός αγγείων	Ασταθής (crecendo)	**Αρρυθμία**	Υπαραχν Raynaud	αιμορραγ	Ημικρανία
ΒΕΡΑΠΑΜΙΛΗ	+	+	+	+	+			
ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗ	+	+	+	+				
ΛΑΣΙΔΙΠΙΝΗ	+							
ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗ	+	+	+			+		+
ΝΙΚΑΡΔΙΠΙΝΗ	+	+						
ΝΙΜΟΔΙΠΙΝΗ							+	
ΝΙΣΟΛΔΙΠΙΝΗ	+	+						
ΝΙΤΡΕΝΔΙΠΙΝΗ	+							
ΙΣΡΑΔΙΠΙΝΗ	+							
ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ	+	+	+					
ΦΕΛΟΔΙΠΙΝΗ	+	+						
ΒΕΠΡΙΔΙΛΗ		+						
ΜΙΒΕΦΡΑΔΙΛΗ	+	+						

Κατηγορία IV **ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ ΚΑΝΑΛΙΩΝ ΚΑΛΙΟΥ**

Η *νικορανδίλη* (Nicorandil) είναι νέο φάρμακο με αγγειοδιασταλτική δράση που **ενδείκνυται** για την πρόληψη



και για χρόνια θεραπεία της στηθάγχης. Λόγω της αγγειοδιαστολής σε αρτηρίες και φλέβες το φάρμακο **αντενδείκνυται** σε καταστάσεις όπου η αγγειοδιαστολή δεν είναι επιθυμητή (υπόταση. καρδιογενές shock κ.ά.). Κυριότερη **παρενέργεια** είναι η κεφαλαλγία. εξάψεις. υπόταση. Ikorel tabl (της Rhone-Poulene Rorer)

Ειδικοί μεταβολικοί αναστολείς

Βελτιώνουν το μεταβολισμό των κυττάρων που ισχαιμούν. Η τριμεταζιδίνη είναι ο εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής και δίνεται σε χρόνια σταθερή στηθάγχη. Παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές σπάνια. Vastarel

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ (περιφερικών αγγείων και εγκεφάλου)

Η νιφεδιπίνη και η πραζοσίνη (α-αδρενεργικός αναστολέας) έχουν καλά αποτελέσματα σε περιφερικά αγγειακά νοσήματα (διαλείπουσα χωλότητα, φαινόμενο Raynaud κ.ά.) ενώ για τη κινναριζίνη (αντιϊσταμινικό, σκεύασμα Stugeron), ναφτιδροφουρίλη, πεντοξυφυλλίνη κ.α. δεν έχει επιβεβαιωθεί πλήρως η αποτελεσματικότητα τους. Η ιλοπρόστη είναι ανάλογο της εποπροστενόλης (αγγειοδιασταλτική προσταγλανδίνη) και δίνεται στη αποφρακτική θρομβαγγειίτιδα (νόσος Buerger).Φάρμακα για βελτίωση πνευματικών λειτουργιών, όπως το Hydergin (μείγμα διϋδροεργοκορνίνης και διϋδροεργοκριστίνης και διϋδροεργοκρυπτίνης)) έχουν κάποιο αποτέλεσμα αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δ. ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

Με τον όρο υπερλιπιδαιμία εννοούμε την αύξηση στο αίμα της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων ή και των δύο πάνω από ορισμένα όρια. Η αύξηση της χοληστερόλης θεωρείται σημαντικό αίτιο ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Τα κύρια λιπίδια που κυκλοφορούν στο αίμα είναι τα τριγλυκερίδια, η ελεύθερη χοληστερόλη, οι εστέρες χοληστερόλης και φωσφολιπίδια. Τα παραπάνω μεταφέρονται ως σφαιρικά μακρομόρια (σύμπλεγμα μαζί με πρωτεΐνες, απολιποπρωτεΐνες ή αποπρωτεΐνες) και καλούνται λιποπρωτεΐνες. Οι διαφορές μεταξύ των λιποπρωτεϊνών οφείλονται στη διαφορετική ποσότητα των περιεχομένων λιπιδίων. Έτσι διακρίνουμε 5 κατηγορίες λιποπρωτεϊνών:

1. Χυλομικρά			
2. VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας)	ή	προ-β	λιποπρωτεΐνες
3. IDL (ενδιάμεσης πυκνότητας)	ή βραδείες	προ-β	"
4. LDL (χαμηλής πυκνότητας)	ή	β	"
5. HDL (υψηλής πυκνότητας)	ή	α	"

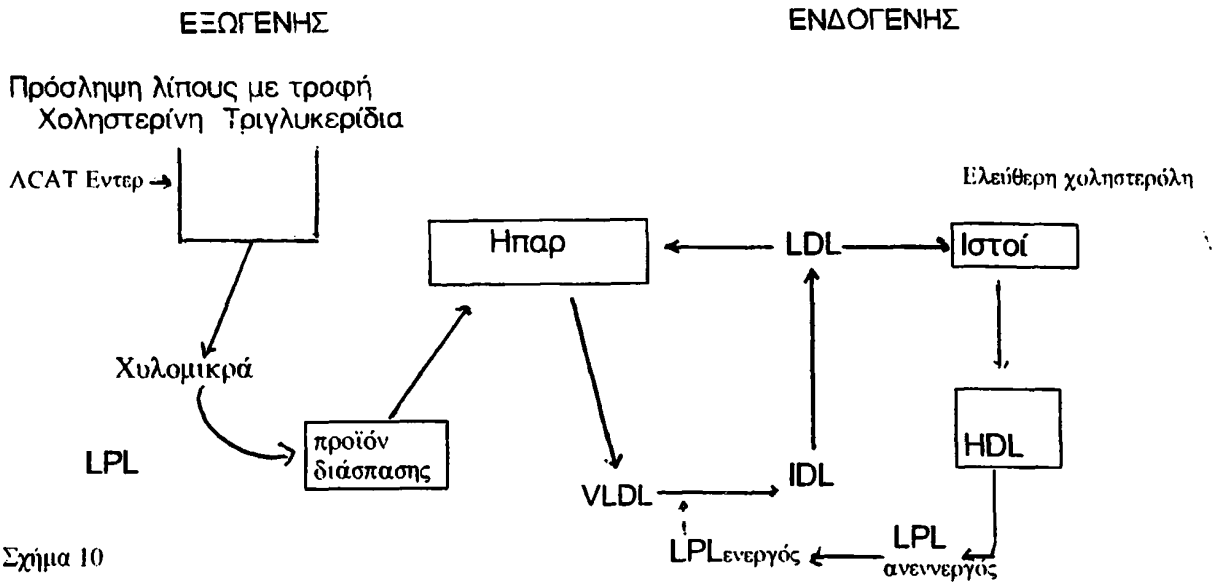
Η προσλαμβανόμενη με τις τροφές χοληστερόλη μετατρέπεται στο έντερο από το ένζυμο ACAT (acyl coenzyme A cholesterol transferase) σε εστέρες χοληστερόλης που μεταφέρονται στο ήπαρ υπό μορφή χυλομικρών. Οι εστέρες χοληστερόλης υδρολύονται προς χοληστερόλη από μια υδρολάση (CEH) και έτσι υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ εστέρων χοληστερόλης και ελεύθερης χοληστερόλης. Ποσότητα χοληστερόλης απεκκρίνεται στη χολή ή καταβολίζεται προς χολικά οξέα.

Τα τριγλυκερίδια μεταφέρονται με τη μορφή χυλομικρών (εξωγενή τριγλυκερίδια και λίπος) και VLDL λιποπρωτεϊνών (ενδογενή τριγλυκερίδια) στις λιπαποθήκες όπου υδρολύονται από την πρωτεϊνική λιπάση (LPL) η οποία ενεργοποιείται από την αποπρωτεΐνη C-II που μεταφέρεται από την HDL. Η αδρεναλίνη διεγείρει τη σύνθεση της LPL μειώνοντας έτσι τα τριγλυκερίδια ενώ οι αμιγώς β-αδρενεργικοί αναστολείς όπως η προπρανολόλη αυξάνουν τα τριγλυκερίδια, αφού εμποδίζουν τη δράση της αδρεναλίνης.. Μέρος των τριγλυκεριδίων μεταφέρεται στην HDL σε ανταλλαγή εστέρων χοληστερόλης οι οποίοι καταβολίζονται στο ήπαρ. Το μικρότερο απομένον μόριο της υδρόλυσης των χυλομικρών περιέχει αποπρωτεΐνες B, E (apo-B, apo-E) που συνδέονται με υποδοχείς στα ηπατοκύτταρα, προσλαμβανόμενο για μετατροπή σε VLDL (τα ενδογενή τριγλυκερίδια). Η VLDL μεταβολίζεται σε IDL και LDL. Η IDL υφίσταται λιπόλυση από την ηπατική λιπάση προς LDL που αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς της LDL. Η LDL παρέχει 45% χοληστερόλη.

Η **LDL** απομακρύνεται από το πλάσμα μέσω των υποδοχέων-LDL ή προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα αν οξειδωθεί . Το 75% της κυκλοφορούσης χοληστερόλης μεταφέρεται από την LDL στους ιστούς όπου αναγνωρίζεται από ειδικό υποδοχέα. Ανωμαλίες των υποδοχέων συμβάλλουν στην αυξημένη LDL.
Τα φυσιολογικά κύτταρα προσλαμβάνουν την LDL, η αποδόμηση της οποίας αποδίδει ελεύθερη χοληστερόλη. Ποσότητα ελεύθερης χοληστερόλης αποθηκεύεται στο κύτταρο ως εστέρες χοληστερόλης μέσω του ενζύμου ΑCAT και άλλη μεταφέρεται πίσω στο ήπαρ από την HDL. Η αναστολή του ενζύμου ACAT θα είχε ως συνέπεια τη μείωση των εστέρων χοληστερόλης.

Η **HDL** μεταφέρει την αποπρωτεΐνη C-II η οποία ενεργοποιεί την πρωτεϊνική λιπάση όπως αναφέρθηκε προηγουμένως και επίσης συμμετέχει στην απομάκρυνση της χοληστερόλης από σημεία εναποθήκευσης, με την αποπρωτεΐνη A-I η οποία ενεργοποιεί το ένζυμο λεκιθίνη-χοληστερόλη-ακυλτρανσφεράση (LCAT) που παράγει εστέρες χοληστερόλης οι οποίοι απομακρύνονται από την HDL προς το ήπαρ ή προς την LDL με τη βοήθεια της CETP. Υπάρχει μια σχέση ανταλλαγής χοληστερόλης μεταξύ VLDL (υδρόλυση από LPL) και HDL (CETP, πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης) προς όφελος της μιας ή της άλλης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Σχήμα 10

Τα υψηλά επίπεδα της LDL προκαλούν συσσώρευση χοληστερόλης στον μυϊκό χιτώνα των αγγείων με αποτέλεσμα αθηροσκληρωτικές πλάκες. Τα υψηλά επίπεδα επίσης της HDL είναι σημαντικά διότι απομακρύνουν τη χοληστερόλη από τους ιστούς όπως αναφέρθηκε.

Το πρώτο βήμα στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι η βλάβη του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα συσσώρευση και προσκόλληση αιμοπεταλίων και μονοπύρηνων.

Όταν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι πολύ αυξημένα τότε μόρια LDL μετακινούνται στο υποενδοθηλιακό διάστημα όπου οξειδώνονται και παράγωγα τους συνδέονται με την apo-B ενώ παράγεται λυσολεκιθίνη που έλκει τα μονοκύτταρα στο κυτταρικό τοίχωμα και ακολούθως στο ενδοθηλιακό διάστημα και τα οποία μετατρέπονται σε μακροφάγα προσλαμβάνοντας την οξειδωμένη LDL (ως εστέρες χοληστερόλης) θεωρώντας την ξένο σώμα.. κατά τη διάρκεια αυτής της διεργασίας τα μακροφάγα αδυνατούν να επιστρέψουν στη κυκλοφορία εξακολουθώντας να προσλαμβάνουν LDL, διογκούμενα σε αφρώδη κύτταρα ομάδες των οποίων συνιστούν λιπώδεις ζώνες το πρώτο σημείο της αθηροσκλήρωσης. Επίσης λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν υπενδοθηλιακά όπου αντιδρούν με παρόμοιο τρόπο σχηματίζοντας επίσης αφρώδη κύτταρα συμβάλλοντας στην περαιτέρω αύξηση της αθηρωματικής πλάκας και την στένωση του αυλού του αγγείου. Το επόμενο βήμα είναι η αναστολή παραγωγής του NO (βλέπε ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ) με επακόλουθη προσκόλληση αιμοπεταλίων, απελευθέρωση PDGF και άλλων αυξητικών παραγόντων και σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας.

Η αναστολή της οξείδωσης της LDL προλαμβάνει αυτή την εξέλιξη, αλλά και η αναστολή της μετατροπής εστέρων χοληστερόλης μέσω της ACAT. Νέες χημικές ουσίες, αναστολείς της ACAT δοκιμάζονται.

Σε περίπτωση συσσώρευσης αρκετού λίπους η αθηρωματική πλάκα γίνεται ασταθής και μπορεί να ραγεί (να "σπάσει") με σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου και περαιτέρω μείωση της διαμέτρου του αγγείου. Εάν η απόφραξη είναι πλήρης συμβαίνει οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ή είναι δυνατόν να συμβεί ασταθής στηθάγχη (αυξομείωση της απόφραξης).

Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη στα νεύρα, κυτταρική μεμβράνη και σύνθεση ορμονών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η άνοδος της χοληστερόλης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας ανεπάρκειας.

	Χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια	LDL	HDL
Η ολική χοληστερόλη = HDL+VLDL+LDL Επίπεδα στο πλάσμα	(ΦΤ 5-7mmol/L) ή 195-270mg/100ml	(ΦΤ 0,55-2,3 mmol/L)	ΦΤ 1.3-4.9mmol/L ή 50-190mg/100ml	ΦΤ 0.8-1.8 mmol /L Άνδρες ή 30-70mg /100ml Γυναίκες
Χαμηλά	<200mg/100ml	<150mg/100	100-130mg/100ml	30-90mg/100ml
Οριακά	200-240mg/100ml	ml	130-160mg/100ml	
Υψηλά	>240 mg/100ml		>160mg/100ml	

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Επίπεδα LDL>160mg/100ml απαιτούν θεραπευτική προσέγγιση. Αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου τα επίπεδα αυτά πρέπει να μειωθούν στα 130mg/100ml και σε στεφανιαία νόσο στα 100mg/100ml. Θεραπεία φαρμακευτική δίνεται όταν παρά την δίαιτα τα επίπεδα διατηρούνται επί μακρόν 30mg πάνω από τα επιθυμητά. Επίσης η σχέση χοληστερόλης/HDL πρέπει να είναι <5,5 και η σχέση LDL/HDL<3,5. Διαφορετικά απαιτείται δίαιτα ή και φαρμακευτική θεραπεία.

Παρά ταύτα πολλοί κλινικοί θεωρούν ότι σε υγιείς, χωρίς παράγοντες αυξημένου κινδύνου για στεφανιαία νόσο, η χορήγηση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων για μείωση της χοληστερόλης στα παραπάνω επίπεδα μπορεί να είναι περισσότερο επιβλαβής παρά ωφελής, δεδομένων των παρενεργειών των φαρμάκων αυτών και της σύνδεσης της χαμηλής χοληστερόλης (<160mg/100ml) με καρκίνο, αυτοκτονίες, ατυχήματα, νοσήματα αναπνευστικού, ήπατος κ.ά. Έτσι κάθε περίπτωση αυξημένης χοληστερόλης πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά. Εδώ υπάρχουν δύο αντίθετες απόψεις. Το National Cholesterol Education Programm (NCEP) στις ΗΠΑ συνιστά να γίνεται έλεγχος όλων των Αμερικανών ηλικίας 20 ετών και άνω και εάν ευρεθούν υψηλές τιμές χοληστερόλης να αρχίζει διαιτητική και ενδεχομένως φαρμακευτική θεραπεία. Αντίθετα οι Newman and Hulley συνιστούν έλεγχο και θεραπεία μόνο σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο από στεφανιαία νόσο (ασθενείς με στηθάγχη ή έμφραγμα) με επιπρόσθετο λόγο ότι τα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο. Αυτό είναι αμφισβητούμενο σε διάφορες μελέτες. Εν πάση περιπτώσει το όφελος από τη πρόληψη της στεφανιαίας νόσου είναι μεγάλο και ίσως αυτό το οποίο πρέπει να καθορισθεί είναι η ηλικία έναρξης ελέγχου και θεραπείας. (JAMA, Jan 3, 1996. σελ. 55-60 και 67-69).

Κάθε παράγοντας κινδύνου στεφανιαίας νόσου διπλασιάζει τον κίνδυνο. Αυτό σημαίνει ότι ένα άτομο με ένα παράγοντα κινδύνου έχει διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσει στεφανιαία νόσο, ενώ ένα άλλο άτομο με τα ίδια επίπεδα λιπιδίων άλλα με 4 παράγοντες αυξημένου κινδύνου έχει 4^2 , δηλαδή 2X2X2X2=16πλάσιο κίνδυνο από ένα υγιές άτομο. Από τα παραπάνω εξηγείται γιατί πολλοί προτιμούν να μη χορηγούν αντιλιπιδαιμικά φάρμακα σε υγιείς χωρίς παράγοντες κινδύνου ακόμη και όταν τα επίπεδα της χοληστερόλης (και της LDL) υπερβαίνουν κατά 40-60mg τα καθορισμένα παραπάνω, συνιστώντας διαιτητική θεραπεία.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που συνυπολογίζονται (εκτός από την LDL) είναι η χαμηλή HDL (με παρούσα υψηλή LDL), το κάπνισμα, η υπέρταση, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας ανεπάρκειας (σε ηλικία <50 ετών), ο διαβήτης και περιφερική αγγειακή νόσος, το άρρεν φύλο (ηλικία >45 ετών), αλλά και το θήλυ ηλικίας >55 ετών ή μετά την εμμηνόπαυση ασχέτως ηλικίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν γνωρίζουμε ποίοι συγκεκριμένοι υπερλιπιδαιμικοί θα αναπτύξουν στεφανιαία νόσο. Ο μόνος τρόπος θα ήταν να γίνει στεφανιαία αγγειογραφία, αλλά αυτό δεν είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί ιδιαίτερα σε άτομα που δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου. Επειδή το υπερηχογράφημα (B-mode, υψηλής ανάλυσης) είναι μια αναίμακτη και εύκολη μέθοδος ελέγχου της κατάστασης των περιφερικών αγγείων, ορισμένοι προτείνουν ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του βαθμού αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, επειδή μελέτες που έχουν γίνει συσχετίζουν πολύ καλά τις βλάβες στις καρωτίδες με τις βλάβες στα στεφανιαία αγγεία. Έτσι η βλάβη στις καρωτίδες μιας δείχνει έμμεσα την κατάσταση των στεφανιαίων και θα μπορούσε να βοηθήσει στη λήψη απόφασης για επιθετική θεραπεία στη μείωση της LDL χοληστερόλης.

Η **LDL** μπορεί να υπολογισθεί με τον παρακάτω τύπο εφόσον τα τριγλυκερίδια είναι <600mg /100ml και δεν υπάρχει υποψία δυσβητα-λιποπρωτεϊναιμίας (τύπος III)

LDL= χοληστερόλη - (HDL+ VLDL) ή **LDL**= χοληστερόλη - (HDL+ τριγλυκερίδια/5) σε **mg**
LDL= χοληστερόλη - (HDL + τριγλυκερίδια/2.2) σε **mM**

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι λίγα εργαστήρια μετρούν πραγματικά την LDL. Τα περισσότερα χρησιμοποιούν την παραπλεύρως εξίσωση

Οι υπερλιπιδαιμίες διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς. Με βάση την ηλεκτροφόρηση οι πρωτοπαθείς διακρίνονται:

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 7 **ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΩΝ**

Ονομασία	Λιπίδια mg/100ml	Αιτιολογία	Κλινική εικόνα
Τύπος Ι. Οικογενής υπερχυλομικραιμία (σπάνια)	Χυλομικρά +++ Τριγλυκερίδια 1500-8000,χοληστερόλη 280-400	Ανεπάρκεια LPL C-11	Έναρξη παιδική ηλικία με κοιλιακό πόνο, ηπατοσπληνομεγαλία.
Τύπος ΙΙα. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία ή υπερβηταλιποπρωτεϊναιμία (συχνή)	LDL +++ Χοληστερόλη 300-600 Τριγλυκερίδια -270	Ανεπάρκεια υποδοχέων για LDL	Προοδευτική αθηροσκλήρωση, τενόντια ξανθώματα, ξανθελάσματα, προ-διάθεση για έμφραγμα
Τύπος ΙΙβ. Μεικτή υπερβητα- και υπερ-προβηταλιποπρωτεϊναιμία	LDL +++ μόνη ή/και VLDL +++ Χοληστερόλη 250-400 Τριγλυκερίδια 180-650	Υψηλή αποπρωτεϊνη Β100	- Υψηλός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου.
Τύπος ΙΙΙ. Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (σπάνια)	IDL +++ Χοληστερόλη 400-600 Τριγλυκερίδια 400-1000, LDL 0	Ανεπάρκεια αποπρωτεϊνης Ε3	Παλαμιαία ξανθώματα αθηροσκλήρωση, παχυσαρκία
Τύπος IV. Υπερπροβηταλιποπρωτεϊναιμία (συχνή)	VLDL ++ Χοληστερόλη 300-800 Τριγλυκερίδ. 500-4000	Ενδογενής	Αύξηση ουρικού οξέος και γλυκόζης, υπέρταση, παχυσαρκία
Τύπος V. Μεικτή υπερλιπιδαιμία (σπάνια)	Τριγλυκερίδ. 500-1000, VLDL +, χυλομικρά + χοληστερόλη +		Κοιλιακός πόνος, ηπατοσπληνομεγαλία, παγκρεατίτιδα, ξανθώματα, δυσανεξία γλυκόζης

Οι δευτεροπαθείς υπερλιπιδαιμίες οφείλονται κυρίως σε

1. Σακχαρώδη διαβήτη μη ρυθμισμένο (VLDL, τριγλυκερίδια αυξημένα)
2. Υποθυρεοειδισμό (υπερ-βητα- και δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία)
3. Νεφρωσικό σύνδρομο ήπιο ((υπερ-βητα-λιποπρωτεϊναιμία)
4. Η υποφυσιογενής ανεπάρκεια, η λιποδυστροφία, η νεφρική ανεπάρκεια, ο βαρύς υποθυρεοειδισμός, το βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο προκαλούν υπερπροβηταλιποπρωτεϊναιμία και μεικτή λιπιδαιμία. Ανωμαλίες παρόμοιες προκαλούν και τα αντισυλληπτικά. Τα διουρητικά και οι β-αναστολείς προκαλούν αύξηση της LDL και τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL ενώ η κλονιδίνη και πραζοσίνη έχουν αντίθετο αποτέλεσμα.

Η θεραπεία εξαρτάται από τον τύπο της υπερλιποπρωτεϊναιμίας.

Στον τύπο Ι (αύξηση χυλομικρών) ο περιορισμός πρόσληψης του λίπους και η αποφυγή των οινοπνευματωδών συνήθως επαρκεί. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις το πρώτο μέτρο είναι η δίαιτα (περιορισμός λιπών και υδατανθράκων).

Η φαρμακευτική θεραπεία εφαρμόζεται αν η LDL είναι >160mg/100ml όταν συνυπάρχει στεφανιαία νόσος ή 2 άλλοι παράγοντες κινδύνου ή αν η LDL είναι >190mg/100ml ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου (αλλά βλέπε παραπάνω).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα μπορούν να διακριθούν στις παρακάτω κατηγορίες:

I ΚΛΟΦΙΒΡΑΤΗ και παρόμοια
II. ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ και παρόμοια
III. ΡΗΤΙΝΕΣ ΑΝΙΟΑΝΤΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ
IV. ΔΙΑΦΟΡΑ
V. ΝΕΟΤΕΡΑ (Αναστολείς HMG CoA αναγωγάσης)

Ερευνώνται επίσης αναστολείς ενζύμων που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή εστεροποίηση της χοληστερόλης καθώς και άλλες προσεγγίσεις στη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης.

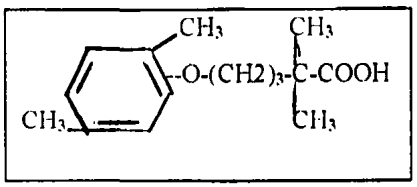
Κατηγορία I. **ΚΛΟΦΙΒΡΑΤΗ** και παρόμοια

1. ***ΚΛΟΦΙΒΡΑΤΗ*** (Clofibrate)

Αυξάνει τον καταβολισμό της LDL και της VLDL και μειώνει την σύνθεση της χοληστερόλης και της VLDL. Επίσης έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση. Μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της VLDL και λιγότερο της χοληστερόλης και LDL. Δεν χρησιμοποιείται πολύ. Προδιαθέτει σε χολολιθίαση αυξάνοντας την έκκριση της χολής. Η μόνη ένδειξη της είναι σε άτομα με χολοκυστεκτομή. Η γεμφιβροζίλη θεωρείται ασφαλέστερη. Σκεύασμα Atromid-S caps.

2. ***ΓΕΜΦΙΒΡΟΖΙΛΗ*** (Gemfibrozil)

Είναι ανάλογο της κλοφιβράτης. Αναστέλλει την περιφερική λιπόλυση και μειώνει την ηπατική παραγωγή τριγλυκεριδίων. Αναστέλλει επίσης την αποπρωτεΐνη Β φορέα της VLDL μειώνοντας έτσι τη παραγωγή VLDL. Προκαλεί άνοδο της HDL με άγνωστο μηχανισμό. επιταχύνει την απομάκρυνση της χοληστερόλης απο το ήπαρ και αυξάνει την έκκριση της στα κόπρανα.



Στην "Καρδιακή Μελέτη του Ελσίνκι" (Helsinki Heart Study) σε περίοδο 5 ετών η γεμφιβροζίλη προκάλεσε μείωση κατά 34% των σοβαρών στηθαγχικών συμβαμάτων σε

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Η μεγαλύτερη επίπτωση ήταν σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς τύπου IIβ με υψηλά τριγλυκερίδια και LDL στους οποίους η HDL αυξήθηκε 12%.

Το φάρμακο απορροφάται καλά από το στόμα και απεκκρίνεται στα ούρα συνδεδεμένο με γλυκουρονίδια και λίγο στα κόπρανα (6%). Ο Τ/2 είναι 1,5 ώρα.

Ενδείξεις. Υπερτριγλυκεριδαιμία ενηλίκων (τύπος IV και V) και σε τύπο IIa, IIb, III που έχουν χαμηλή HDL και υψηλά τριγλυκερίδια και δεν απαντούν σε άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

Αντενδείξεις αποτελούν η σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, χολική κίρρωση, η χολολιθίαση, ο αλκοολισμός (αυξημένος κίνδυνος μυοσίτιδας), η κύηση, η υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές, κόπωση, κνησμός, εξάνθημα, κεφαλαλγία, ζάλη, οπτικές διαταραχές, μυοσκελετικές (μυαλγία, αρθραλγία, πόνοι άκρων κ.ά.), αιματολογικές και ηπατικές.

Προφυλάξεις. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την έκκριση της χοληστερόλης στη χολή και μπορεί να προκαλέσει χολολιθίαση. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει το φάρμακο να διακόπτεται. Ταυτόχρονη θεραπεία με λοβαστατίνη ή παρόμοιο έχει συνδεθεί με ραβδομυόλυση και μυοσφαιρινουρία και αυξημένη CPK, μυοσίτιδα. Περιοδικός έλεγχος αιματολογικός, γλυκόζης και οφθαλμών.

Αλληλεπιδράσεις. Με λοβαστατίνη δες παραπάνω. Με αντιπηκτικά έλεγχος πηκτικότητας του αίματος. Δοσολογία. από το στόμα 0,9-1,5 g/ημέρα διαιρεμένο σε 2 δόσεις. Lopid tabl, caps.

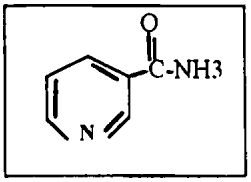
Η ***βεζαφιβράτη*** (bezafibrate), η **σιπροφιβράτη** (cipofibrate) και η ***φαινοφιβράτη*** (fenofibrate) είναι παρόμοια φάρμακα. Η φαινοφιβράτη έχει επιπλέον ουρικοδιουρητικό αποτέλεσμα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Κατηγορία ΙΙ. **ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ** και παρόμοια

1. ***ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ*** (Nicotinic acid)

Το νικοτινικό οξύ ή νιασίνη ή βιταμίνη B_3 είναι συστατικό του NAD και NADP. Η έλλειψη του προκαλεί πελλάγρα. Η ενεργός μορφή του νικοτινικού οξέος, η νικοτιναμίδη ή νιασιναμίδη δεν έχει αντιλιπιδαιμική δράση. Το νικοτινικό οξύ αναστέλλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, την εστεροποίηση των τριγλυκεριδίων και την έκκριση VLDL από το ήπαρ και αυξάνει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Μειώνει την VLDL και τα τριγλυκερίδια κατά 20-40%, την LDL κατά 40-60% (αν συνδυασθεί με ρητίνες που δεσμεύουν τα χολικά οξέα) και αυξάνει την HDL περίπου 15%. Είναι η μόνη ουσία που μειώνει την Lp(a).



Ενδείξεις. Υπερλιπιδαιμία τύπου IIα, IIβ, IV και γενικά για μείωση της LDL. Δεν είναι κατάλληλη σε οικογενή έλλειψη LPL (λιποπρωτεϊνική λιπάση). Είναι χρήσιμη σε υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου V.

Αντενδείξεις. Σοβαρή υπόταση, κύηση, γαλουχία.

Παρενέργειες. Οι σημαντικότερες είναι αγγειοδιαστολή (δερματικό ερύθημα, έξαψη που αν επιμένει υποχωρεί με ασπιρίνη και οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή της αγγειοδιασταλτικής προσταγλανδίνης D_2), ζάλη, κεφαλαλγία, έκτακτες συστολές, κνησμός (υποχωρεί με ασπιρίνη), γαστρεντερικές διαταραχές.

Προφυλάξεις. Ενεργό πεπτικό έλκος, ηπατική βλάβη, σακχαρώδης διαβήτης, ουρική αρθρίτιδα. Απαιτείται παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας, ουρικού οξέος και σε διαβητικούς ασθενείς τακτικός έλεγχος γλυκόζης.

Δοσολογία. 100-200mg Χ 3/ημέρα από το στόμα, αυξανόμενη κάθε 3-4 εβδομάδες κατά 100mgX3/ημέρα μέχρι δόσης 1-2g Χ 3/ημέρα.

2. ***ΝΙΚΟΦΟΥΡΑΝΟΖΗ*** (Nicofuranose). Χρησιμοποιείται επίσης σε περιφερικές αγγειακές νόσους. Λοιπά όπως νικοτινικό οξύ.

3. ***ΑΣΙΠΙΜΟΞΗ*** (Acipimox). Όπως το νικοτινικό οξύ αλλά πιθανόν με ηπιότερες παρενέργειες. Δεν έχει διαβητογόνο δράση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Κατηγορία ΙΙΙ.

ΡΗΤΙΝΕΣ ΙΟΝΤΟΑΝΤΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ

1. *ΧΟΛΕΣΤΥΡΑΜΙΝΗ* (Cholestyramine)

Είναι ιοντοανταλλακτική ρητίνη που συνδέει ανιόντα όπως τα χολικά οξέα, τα οποία εκκρινόμενα από το ήπαρ και τη χολή στο έντερο, επαναρροφώνται. Η χολεστυραμίνη δεν απορροφάται από το έντερο και συνδεόμενη με τα χολικά οξέα σχηματίζει αδιάλυτο σύμπλεγμα που απεκκρίνεται στα κόπρανα, εμποδίζοντας έτσι την επαναρρόφηση τους. Το αποτέλεσμα της απώλειας των χολικών οξέων είναι η αυξημένη μέτατροπή της χοληστερόλης σε χολικά και η αύξηση των διαθέσιμων υποδοχέων που συνδέεται η κυκλοφορούσα LDL και άρα η μείωση της στο αίμα (περίπου 20%). Η χοληστερόλη επίσης μειώνεται στο αίμα.

Ενδείξεις. Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου ΙΙα και ΙΙβ. Στον τύπο ΙΙα υπάρχουν ελαττωματικοί υποδοχείς για την LDL. Έτσι σε ομοζυγώτες (σπάνιες περιπτώσεις) το αποτέλεσμα είναι πενιχρό. Αντίθετα σε ετεροζυγώτες το 50% των υποδοχέων είναι ελαττωματικοί. Άλλες ενδείξεις είναι η μερική χολική απόφραξη για ανακούφιση από τον κνησμό, η διάρροια από χολικά άλατα, απομάκρυνση τοξίνης του κλωστηριδίου difficile, η απομάκρυνση χλωρδεκόνης (εντομοκτόνου) σε δηλητηρίαση.

Αντενδείξεις. Πλήρης χολική απόφραξη, υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, δυσπεπτικές διαταραχές και σπανιότερα διάρροια, στεατόρροια. Σε μακροχρόνια χρήση τάση για αιμορραγίες λόγω δυσαπορρόφησης βιταμίνης Κ. Σπανιότερα έχουν αναφερθεί αρθρίτιδα, μυαλγία, θρομβοφλεβίτιδα.

Προφυλάξεις. Λόγω δυσαπορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών και του φυλλικού οξέος μπορεί να απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση τους ειδικά σε κύηση, γαλουχία και παιδιά. Προσοχή σε πιθανότητα υπερχλωραιμικής οξέωσης σε νεαρά άτομα (η χολεστυραμίνη έχει ανιόν χλώριο το οποίο αντικαθίσταται). Μπορεί να προκαλέσει άνοδο τριγλυκεριδίων. Δόση 5gr περιέχει 16.8mg φαινυλαλανίνης. Προσοχή σε φαινυλκετονουρία.

Αλληλεπιδράσεις. Άλλα φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν ή 6 ώρες μετά τη λήψη χολεστυραμίνης για να μη εμποδίζεται η απορρόφηση τους. Περιλαμβάνονται η *δακτυλίτιδα*, οι *β-αναστολείς*, τα *θειαζιδικά διουρητικά*, η *παρακεταμόλη*, *η θυροξίνη*, κ.ά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα της ακαρβόζης αυξάνεται. Η συγχορήγηση ψύλλιου (1 κουτάλι γλυκού Χ 3 φορές την ημέρα) έχει βρεθεί ότι δρα συνεργικά στην πτώση της χοληστερόλης και μετριάζει την δυσκοιλιότητα.

Δοσολογία. 1g σκόνης σε 1/2 ποτήρι νερό ή αναψυκτικό χωρίς ανθρακικό, εφάπαξ ή σε 3-4 δόσεις την ημέρα, αυξανόμενη προοδευτικά σε 6g Χ 3-4/ημέρα. Questran powder, 4gr/sachet

Η *κολεστιπόλη* (σκεύασμα Colestid) είναι παρόμοιο με χολεστυραμίνη (δίνεται σε δόση 5g Χ1 ή 2 φορές την ημέρα αυξανόμενη κατά 5g ανά 1-2 μήνες μέχρι τη μέγιστη δόση 30g/ημέρα). Lestid powder.

Τα παραπάνω είναι κατάλληλα για τη μείωση της LDL.

Κατηγορία IV . **ΔΙΑΦΟΡΑ**

Περιλαμβάνονται η προβουκόλη, η δεξτροθυροξίνη και τα Ωμέγα-3 τριγλυκερίδια.

1. *ΠΡΟΒΟΥΚΟΛΗ* (Probucol) Η Προβουκόλη αποσύρθηκε για επανεξέταση (1996)

Αυξάνει τον καταβολισμό της LDL και προλαμβάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων σε λιποπρωτεΐνες. Μειώνει την LDL κατά 10-15% αλλά και την HDL κατά 20% περίπου, ιδιαίτερα την HDL_2 (η πλέον ωφέλιμη). Προλαμβάνει το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών ανεξάρτητα από τη δράση της στη χοληστερόλη με μείωση των ξανθωμάτων και στην ομόζυγο μορφή υπερλιπιδαιμίας τύπου ΙΙα. Δεν έχει δράση σε τριγλυκερίδια και VLDL.. Ο μηχανισμός δράσης της προβουκόλης είναι η αναστολή της οξείδωσης της LDL. Η δράση στην HDL οφείλεται στην διέγερση της CTEP. Απορροφάται σε μικρό σχετικά βαθμό από το στόμα και απαιτούνται 2-3 μήνες να επιτευχθούν σταθερά επίπεδα στο πλάσμα. Αθροίζεται στο λιπώδη ιστό και παραμένει στο αίμα για μήνες (μειούμενη βαθμηδόν) μετά διακοπή του φαρμάκου. Απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Είναι κατάλληλη για τύπου ΙΙ υπερλιπιδαιμίες.

Αντενδείξεις είναι η επιμήκυνση του QT στο ΗΚΓ και η γαλουχία.

Οι **παρενέργειες** είναι γενικά ήπιες και είναι από το γαστρεντερικό (διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσπεψία κ.ά.), από το καρδιαγγειακό (επιμήκυνση QT στο ΗΚΓ, κοιλιακές αρρυθμίες κ.ά.), από το ΚΝΣ (κεφαλαλγία, ζάλη) και σπανιότερα αιματολογικές διαταραχές, δερματολογικές, οφθαλμικές, αγγειονευρωτικό οίδημα κ.ά.

Προφυλάξεις. Σε ασθενείς με πρόσφατη καρδιακή βλάβη να γίνεται ΗΚΓ πριν τη θεραπεία, διακοπή επί επιμηκύνσεως QT ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα (υπάρχουν πίνακες), κοιλιακές αρρυθμίες, αποφυγή κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας το φάρμακο δεν απομακρύνεται με νεφροκάθαρση. Η θεραπεία είναι συμπτωματική.

Αλληλεπιδράσεις. Με φάρμακα που επιμηκύνουν το διάστημα QT.

Δοσολογία. 500mg Χ 1-2 φορές την ημέρα με το φαγητό. Lurselle tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. *ΔΕΞΤΡΟΘΥΡΟΞΙΝΗ* (Dextrothyroxine sodium)

Διεγείρει τον καταβολισμό της χοληστερόλης από το ήπαρ μειώνοντας έτσι τη χοληστερόλη και την LDL. Δίνεται σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο. Δεν χρησιμοποιείται συχνά λόγω των παρενεργειών ιδιαίτερα από το καρδιαγγειακό. **Αντενδείκνυται** σε κύηση, γαλουχία και καρδιακή νόσο.

Οι <u>παρενέργειες</u> οφείλονται στον αυξημένο καταβολισμό (απώλεια βάρους, ιδρώτες, αρρυθμίες, υπερθερμία, εξόφθαλμος κ.ά.), χολολιθίαση. Προσοχή σε άτομα ευαίσθητα σε ταρτραζίνη (περιέχεται σε μερικά σκευάσματα) και ιστορικό ιωδισμού.

3. ΩΜΕΓΑ-3 ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ. Προέρχονται από ιχθυέλαιο και μειώνουν την υπερτριγλυκεριδαιμία αλλά είναι δυνατόν να αυξήσουν τη χοληστερόλη. Μειώνουν τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και αυξάνουν το καταβολισμό των λιπαρών οξέων στους περιφερικούς ιστούς. Ενδείκνυνται σε σοβαρής μορφής αύξηση των τριγλυκεριδίων όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου ή παγκρεατίτιδας. Maxepa caps, emulsion, liquid. Πολλοί προτιμούν την κατανάλωση ιχθύων πλουσίων σε Ωμέγα-3 τριγλυκερίδια.

Κατηγορία V. **ΝΕΟΤΕΡΑ**

Περιλαμβάνονται οι αναστολείς HMG CoA αναγωγάσης.

Στο ήπαρ υπάρχει μια αυστηρά ρυθμιζόμενη ποσότητα ελεύθερης χοληστερόλης προερχόμενη από την απορροφώμενη από το έντερο, από την παραγόμενη από το οξικό οξύ και από την LDL μεταφερόμενη μέσω των υποδοχέων της LDL. Στην περίπτωση που η βιοσύνθεση της χοληστερόλης από το οξικό ανασταλεί τότε η ηπατική πρόσληψη της LDL του πλάσματος (μέσω των υποδοχέων της LDL) αυξάνεται και η LDL στο πλάσμα μειώνεται. Η αναγωγάση του 3-υδροξυ-3-μεθυλο γλουταρυλ-συνένζυμου Α (HMG CoA αναγωγάση) μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ το πρώτο βήμα στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η αναστολή της HMG CoA αναγωγάσης αναστέλλει τη σύνθεση της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα αύξηση της πυκνότητας και της δραστικότητας των υποδοχέων της LDL και αύξηση της ηπατικής πρόσληψης της χοληστερόλης και μείωσης της στο πλάσμα. Τα φάρμακα που αναστέλλουν την αναγωγάση του HMG CoA αυξάνουν την HDL και μειώνουν την LDL και VLDL. Αυξάνουν επίσης τον αριθμό των υποδοχέων της LDL.

Περιλαμβάνονται η **σιμβαστατίνη**, η **πραβαστατίνη**, η **λοβαστατίνη**, η **φλουβαστατίνη** η **ατορβαστατίνη** κ.ά. **Ενδείκνυνται** για τη μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης (είναι εμφανής μετά 1-2 εβδομάδες με μέγιστη δράση σε 4-6 βδομάδες) σε υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIα και IIβ. Η μέτρηση της χοληστερόλης πρέπει να γίνεται κάθε 6-8 εβδομάδες.

Αντενδείξεις. Ενεργός ηπατική νόσος, κύηση, γαλουχία.

Οι **κυριότερες παρενέργειες** είναι γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, ραβδομυόλυση (αν συγχορηγούνται με κλοφιβράτη και παρόμοια, κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη), ηπατική βλάβη, μυϊκή βλάβη με αύξηση της CPK (μυοσίτιδα, μυοπάθεια). Σπάνια νευρολογικές διαταραχές, αλλεργική αντίδραση, καταρράκτης κ.ά.

Προφυλάξεις. Αποφυγή κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 1 μήνα μετά. Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας. Σε μυϊκό πόνο έλεγχος CPK. Προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία και άτομα που κάνουν κατάχρηση οινοπνευματωδών.

Αλληλεπιδράσεις. Αυξάνουν το αποτέλεσμα της *βαρφαρίνης*. Να μη συγχορηγούνται με *γεμφιβροζίλη* ή παρόμοια και *κυκλοσπορίνη* διότι αυξάνεται ο κίνδυνος ραβδομυόλυσης, ούτε και με νικοτινικό οξύ. Ο χυμός grapefruit καθώς και φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 στο έντερο αυξάνουν τα επίπεδα των αναστολέων της HMG CoA αναγωγάσης

ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ (Simvastatin)

Αντενδείκνυται σε ενεργό ηπατική νόσο, κύηση, γαλουχία, πορφυρία, παιδιά.

Οι **παρενέργειες** είναι ήπιες και παροδικές. Η σιμβαστατίνη έχει τη μικρότερη συχνότητα και ένταση παρενεργειών από τη λοβαστατίνη και πραβαστατίνη. Σπάνια νευρολογικές διαταραχές, αλλεργική αντίδραση, καταρράκτης κ.ά.

Προφυλάξεις, Αλληλεπιδράσεις, Αλληλεπιδράσεις Βλέπε παραπάνω.

Δοσολογία. από το στόμα 5-10mg προ του ύπνου αυξανόμενη βαθμηδόν ανά 6-8 εβδομάδες αν χρειάζεται, μέχρι μέγιστη δόση 40mg εφάπαξ το βράδυ. Η μέτρηση της χοληστερόλης πρέπει να γίνεται κάθε 6-8 εβδομάδες. Zocor tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η ***πραβαστατίνη*** (Pravachol, Lipostat) και η ***λοβαστατίνη*** (Mevacor) έχουν περισσότερες, εντονότερες και συχνότερες παρενέργειες από τη σιμβαστατίνη. Η **πραβαστατίνη** και **ατορβαστατίνη** (Lipitor) είναι υδροξυοξέα. Ο T/2 της ατορβαστατίνης είναι 30-35 ώρες.

Άλλο παρόμοιο φάρμακο είναι η **φλουβαστατίνη** (Lescol, Hovalin caps).

Νεότερες έρευνες κατευθύνονται στη αναστολή και άλλων ενζύμων βιοσύνθεσης της χοληστερόλης καθώς και στη καταστολή του γονιδίου της HMG CoA αναγωγάσης.

ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΛΙΠΑΡΑ

Η ολέστρα (**Olestra**) είναι πολυεστέρας σουκρόζης με έξη ή περισσότερα τριγλυκερίδια, προοριζόμενος για χρήση (ως υποκατάστατο λίπους) στη παρασκευή φαγητών όπως hamburgers, τηγανητά κ.ά. (snack foods), από εστιατόρια τύπου fast food καθώς και σε chips κ.λ.π., με σκοπό το περιορισμό της πρόσληψης λιπαρών (χοληστερόλης) και άρα μείωση κινδύνου υπερχοληστερολαιμίας. Η άδεια για χρήση στις ΗΠΑ εδόθη στις αρχές του 1996. Επειδή η ολέστρα αναστέλλει την απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών, αυτές θα πρέπει να προστίθενται στα διάφορα snacks. Προκαλεί επίσης κοιλιακό πόνο (κράμπες) και χαλαρά κόπρανα, ειδικά σε άτομα που καταναλώνουν κυρίως έτοιμα φαγητά. Επειδή η χρήση της ολέστρα θα μπορούσε να επεκταθεί σε μεγάλη ποικιλία φαγητών υπάρχουν ερωτηματικά κατά πόσο οι γαστρεντερικές διαταραχές και η μειωμένη απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών, ειδικά σε άτομα που καταναλώνουν μακροχρόνια κυρίως τροφές στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί olestra, αντισταθμίζονται από την αναμενόμενη μείωση πρόσληψης της χοληστερόλης (για τη παρασκευή 28gr chips potatos, χρειάζονται 8gr olestra). από το άλλο μέρος η κατανάλωση από εκατομμύρια ανθρώπους θα έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση βάρους, στην ελάττωση χοληστερίνης, λιγότερες θερμίδες. Για τους λόγους αυτούς υπάρχει η άποψη από ορισμένους ότι θα έπρεπε ίσως να γίνουν περισσότερες και λεπτομερέστερες κλινικές μελέτες, όπως συμβαίνει και με τα φάρμακα.

ΥΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ

Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η χοληστερόλη είναι λίγο χαμηλότερη από 130mg/100mL. Εάν δεν υπάρχουν συμπτώματα τότε δεν απαιτείται θεραπεία. Εάν όμως η χοληστερόλη είναι αρκετά χαμηλότερη, θα πρέπει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο επίκτητης αιτίας, όπως η κακοήθης νεοπλασία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης (π.χ. παγκρεατική ανεπάρκεια, κοιλιακή νόσος, σύνδρομο τυφλής έλικος κ.ά.). Επίπεδα χοληστερόλης 40-140mg//100mL είναι πιθανόν να οφείλονται σε ετερόζυγο οικογενή υπο-βήτα λιποπρωτεϊναιμία η οποία είναι καλοήθης. Αντίθετα η ομόζυγος υπο-αποβήτα λιποπρωτεϊναιμία προκαλεί έντονη υποχοληστερολαιμία και συνοδεύεται με αμφιβληστροειδοπάθεια, ακανθοκύττωση, σύνδρομο ομοιάζον με αταξία Friedreich, λιπώδες ήπαρ, στεατόρροια. Μία άλλη κατάσταση (νόσος Tangier) ή ανάλφα λιποπρωτεϊναιμία εμφανίζεται με μειωμένη LDL και HDL με εναπόθεση εστέρων χοληστερόλης σε διάφορα μέρη του σώματος, ηπατοσπληνομεγαλία, διόγκωση λεμφαδένων. Υπάρχουν επίσης και άλλες διαταραχές ανεπάρκειας λιποπρωτεϊνών.

Με βάση τα παραπάνω δίνεται ένα περίγραμμα της θεραπείας των υπερλιπιδαιμιών. Μικρές διαφορές υπάρχουν στις προτιμήσεις των διαφόρων Ιατρικών Σχολών.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 8

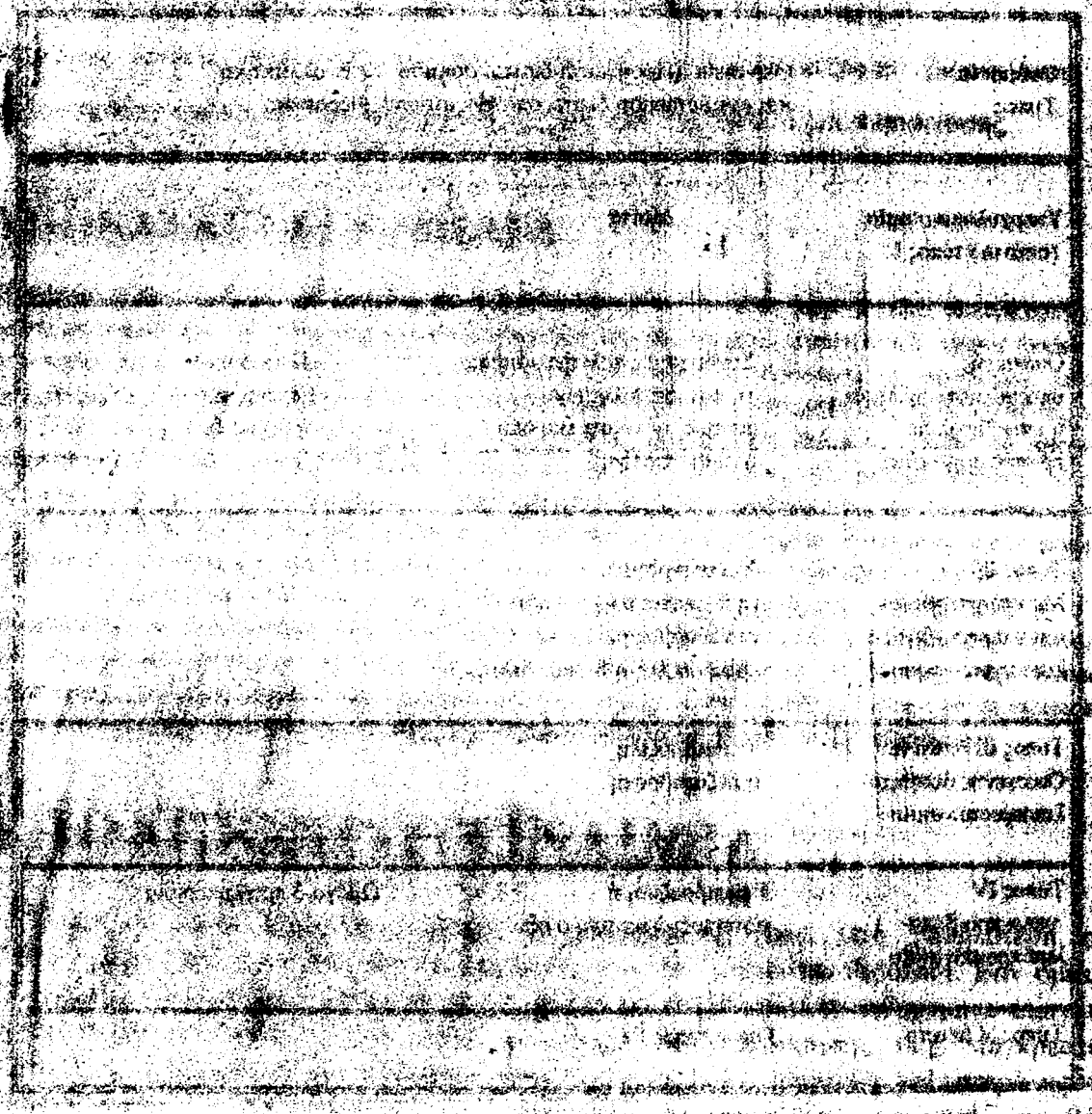
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

Ονομασία Τύπος	Θεραπεία (Προηγείται δίαιτα, άσκηση και αντιμετώπιση δευτεροπαθών αιτίων)	Εναλλακτική θεραπεία
Υπερχυλομικραιμία (σπάνια) τύπος I	Δίαιτα	
Οικογενής υπερχοληστερολαιμία ή υπερβηταλιπο-πρωτεϊναιμία (IIa)	Συνδυασμός χολεστυραμίνης (ή κολεστιπόλης) με ασιπιμόξη/ νικοτινικό οξύ ή σιμβαστατίνη	Προβουκόλη Γεμφιβροζίλη ή βεζαφιβράτη
Τύπος IIβ Μεικτή υπερβήτα- και υπερπρο-βήτα λιποπρωτεϊναιμία	Χολεστυραμίνη (ή κολεστιπόλη) μόνη ή συνδυασμός με γεμφιβροζίλη ή βεζαφιβράτη	
Τύπος III (σπάνια) Οικογενής δυσβητα-λιποπρωτεϊναιμία	Γεμφιβροζίλη ή βεζαφιβράτη	
Τύπος IV υπερ-προ-βήτα-λιποπρωτεϊναιμία	Γεμφιβροζίλη ή ασιπιμοξη/νικοτινικό οξύ	Ωμέγα-3 τριγλυκερίδια
Τύπος V μεικτή	Όπως τύπος IV	

Αν υπάρχει δυνατότητα μέτρησης της λιποπρωτεϊνης Lp(a), (φυσιολογικές τιμές 5-10mg/100ml), και ευρεθεί αυξημένη, δίνεται νικοτινικό οξύ. Μία άλλη θεραπευτική προσέγγιση που συζητείται είναι η χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών (η προβουκόλη δρα με αυτό το τρόπο). Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει κάποια καλά αποτελέσματα αλλά είναι ακόμη ενωρίς να εξαχθούν ανάλογα συμπεράσματα για τον άνθρωπο. Η Lp(a) είναι μια λιποπρωτεϊνη που μοιάζει πολύ με την LDL. Μπορεί να καθυστερήσει την ινωδόλυση (ανταγωνίζεται το πλασμινογόνο) αλλά και να δράσει όπως η LDL (οξείδωση, βλέπε ΠΡΟΒΟΥΚΟΛΗ). Τα επίπεδα της LP(a) καθορίζονται γενετικά και πιθανώς αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου.

Η χορήγηση β-καροτίνης ή βιταμίνης Ε δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πιθανότητα στεφανιαίας νόσου.

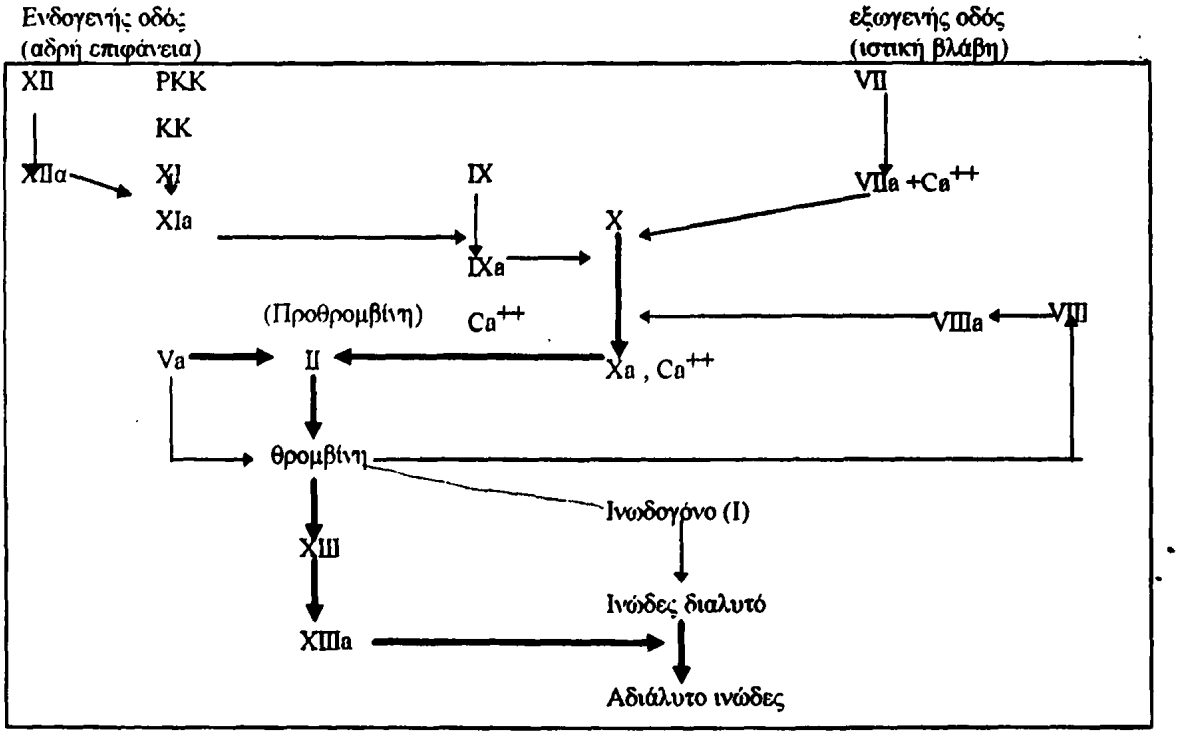
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Ε. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία και προφύλαξη από αρτηριακή εμβολή, φλεβοθρόμβωση και άλλα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Περιλαμβάνονται η ηπαρίνη παρεντερικά, τα από του στόματος αντιπηκτικά παράγωγα της κουμαρίνης και ινδανδιόνης, τα ινωδολυτικά και άλλα.

Ο μηχανισμός της πήξης του αίματος περιγράφεται σχηματικά παρακάτω.



PKK= Προκαλλικρεΐνη KK= Καλλικρεΐνη

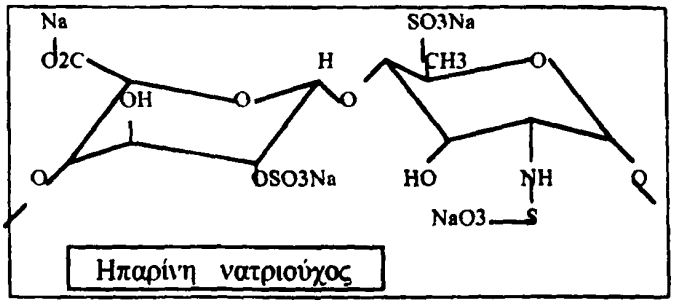
Σχήμα 11

Στις αρτηρίες ο θρόμβος αίματος συνίσταται κυρίως από αιμοπετάλια, με λίγα ερυθρά και ινική.
Στις φλέβες αντίθετα ο θρόμβος συνίσταται κυρίως από ερυθρά σε δίκτυο ινικής με λίγα αιμοπετάλια. Στις αρτηρίες ο θρόμβος δημιουργείται λόγω βλάβης ενδοθηλίου (κυρίως σε αθηρωματική πλάκα). Στις φλέβες η κύρια αιτία σχηματισμού θρόμβου είναι η στάση του αίματος. Στη δημιουργία θρομβώσεων σε μικρό ποσοστό συμβάλλουν η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C ή S ή νοσήματα όπως η ομοκυστινουρία κ.ά. Το συχνότερο σημείο είναι οι εν τω βάθει φλέβες της κνήμης. Αν η θρόμβωση επεκταθεί ή σχηματισθεί θρόμβος στις φλέβες μηρού ή πυέλου τότε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής. Συνήθεις παράγοντες θρομβοεμβολής είναι το τραύμα, οι χειρουργικές επεμβάσεις, ο καρκίνος, η πολυερυθραιμία κ.ά. Αντισώματα κατά των φωσφολιπιδίων (όπως κατά της καρδιολιπίνης) συνδέονται με θρομβώσεις και ανιχνεύονται σε μεγάλη συχνότητα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

1. ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

**ΗΠΑΡΙΝΗ* (Heparin)



Η **standard ηπαρίνη** είναι θειικός βλεννοπολυσακχαρίτης (μείγμα πολύσακχαριδικών αλύσεων με Μ.Β. από 3.000-30.000), ισχυρό οξύ, με ισχυρό ηλεκτραρνητικό φορτίο. Ο παράγων Χ περιέχεται τόσο στην ενδογενή όσο και στην εξωγενή οδό του μηχανισμού πήξης. Η ηπαρίνη ενεργοποιεί την αντιθρομβίνη ΙΙΙ συνδεόμενη μαζί της, και το σύμπλεγμα αυτό, αδρανοποιεί τους παράγοντες IX, X, XI, XII, την θρομβίνη (II) και τον παράγοντα XIII που μετατρέπει το διαλυτό ινώδες σε αδιάλυτο. **Η χαμηλού μοριακού βάρους** (Χ.Μ.Β.) ηπαρίνη αποτελεί κλάσμα της κανονικής ηπαρίνης και παράγεται με αποπολυμερισμό της με αποτέλεσμα χαμηλού μοριακού βάρους αλύσεις 4.000-6.000. Η αντιπηκτική δράση και των δύο οφείλεται σε ένα πεντασακχαρίδιο με μεγάλη χημική συγγένεια προς την αντιθρομβίνη ΙΙΙ το οποίο είναι διάσπαρτο στην αλυσίδα της ηπαρίνης και της Χ.Μ.Β. ηπαρίνης, και το οποίο συνδέεται με την αντιθρομβίνη ΙΙΙ (σύμπλεγμα Α στο σχήμα 12). Το σύμπλεγμα αυτό δρα απευθείας στον παράγοντα Χa και τον αδρανοποιεί, ενώ για να αδρανοποιηθεί η θρομβίνη απαιτείται ένωση της με το σύμπλεγμα αντιθρομβίνη ΙΙΙ + (μακρές αλυσίδες ηπαρίνης+ 5-σακχαρίδιο) (σύμπλεγμα Β στο σχήμα), κάτι το οποίο επιτυγχάνεται μόνο με την standard ηπαρίνη η οποία διαθέτει τις απαιτούμενες για τη σύνδεση μακρές αλυσίδες με τουλάχιστον 18 μονάδες σακχαριδίων, ενώ η Χ.Μ.Β ηπαρίνη περιέχει πολύ λίγες μακρές αλυσίδες, γι' αυτό και αδρανοποιεί βασικά μόνο τον Χa. (βλέπε σχήμα 12).

Σχήμα 12

(ΗΠΑΡΙΝΗ-**5σακχαρίδιο**) +**αντιθρομβίνη ΙΙΙ** = (Σύμπλεγμα Α)
(Χ.Μ.Β. ΗΠΑΡΙΝΗ-**5σακχαρίδιο**) +**αντιθρομβίνη ΙΙΙ** = (Σύμπλεγμα Α)
(Σύμπλεγμα Α) → Χa = **αδρανοποίηση Χa**
(ΗΠΑΡΙΝΗ-**μακρές αλυσίδες+5σακχαρίδιο**) +**αντιθρομβίνη ΙΙΙ** = ✠ (Σύμπλεγμα Β)
✠ (Σύμπλεγμα Β) + **θρομβίνη = αδρανοποίηση θρομβίνης**
(Χ.Μ.Β. ΗΠΑΡΙΝΗ-**5σακχαρίδιο**) +**αντιθρομβίνη ΙΙΙ** = (Σύμπλεγμα Α)
(Σύμπλεγμα Α)→ θρομβίνη= **Όχι σύνδεση - Όχι αδρανοποίηση**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πλεονεκτήματα της Χ.Μ.Β. ηπαρίνης είναι η επιπρόσθετη αδρανοποίηση του συνδεόμενου με τα αιμοπετάλια παράγοντα Χα, αντίθετα με την standard ηπαρίνη η οποία δρα κυρίως στη θρομβίνη, ίσως λιγότερη πιθανότητα αιμορραγίας (λιγότερη επίδραση στα αιμοπετάλια και την αγγειακή διαπερατότητα), χρόνο ημιζωής 2-3 φορές μεγαλύτερο από τη κανονική ηπαρίνη, με καλύτερο προβλέψιμο αποτέλεσμα ώστε χορηγείται 1-2 φορές την ημέρα (π.χ. βαθεία εν τω βάθει θρόμβωση, εξωπνευμονική κυκλοφορία).

Κλινικές μελέτες δείχνουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και των δυο μορφών ηπαρίνης, με τη διαφορά ότι στη Χ.Μ.Β. δεν απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος (PPT, μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης) και η ένεση μπορεί να γίνει υποδόρια και από τον ίδιο τον ασθενή. Η ηπαρίνη δεν διαλύει ήδη σχηματισμένο πήγμα αλλά προλαμβάνει την περαιτέρω εξάπλωση του. Δεν απορροφάται από το πεπτικό ή το δέρμα και χορηγείται ΥΔ ή ΕΦ αλλά ΟΧΙ ΕΜ (προκαλεί αιμάτωμα). Μεταβολίζεται στο ήπαρ από ηπαρινάση και τα αδρανοποιημένα προϊόντα απεκκρίνονται στα ούρα μαζί με αναλλοίωτο φάρμακο. Ο Τ/2 είναι 1,5 ώρα.

Ενδείξεις. Πνευμονική και περιφερική αρτηριακή εμβολή, θεραπεία και προφύλαξη από θρόμβωση, κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης και καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (bypass), διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ασταθής στηθάγχη, πρόληψη θρόμβωσης σε καρδιαγγειακές επεμβάσεις, μετεγχειρητικά για πρόληψη εν τω βάθει θρόμβωσης.

Αντενδείξεις. Αιμορραγίες μη ελεγχόμενες, σοβαρή θρομβοπενία ή άλλη διαταραχή πήξεως, υπερευαισθησία στην ηπαρίνη, τραύμα κεφαλής, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, ενεργός ΤΒ.

Παρενέργειες. Αιμορραγία (περίπου 10%) οφειλόμενη κυρίως στην αναστολή σχηματισμού ινώδους, θρομβοπενία, και μετά μακρά χρήση οστεοπόρωση και αλωπεκία, διαταραχή νεφρικής λειτουργίας. Αντίδραση υπερευαισθησίας σπάνια. Σε περίπτωση μικρής αιμορραγίας δεν απαιτούνται ιδιαίτερα μέτρα. Σε σοβαρής μορφής αιμορραγία χορηγείται θειική πρωταμίνη (1mg εξουδετερώνει 100 μονάδες ηπαρίνης, και η μέγιστη δόση της δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 50mg).

Αλληλεπιδράσεις. Τα από του στόματος αντιπηκτικά, η ασπιρίνη και άλλα NSAID, και μεγάλες δόσεις πενικιλινών αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγίας.

Προφυλάξεις. Τα αιμοπετάλια πρέπει να μετρώνται αν η θεραπεία διαρκεί περισσότερο από 5 ημέρες. Σε περίπτωση μείωσης των (<100.000) διακοπή του φαρμάκου. Σπάνια μπορεί να συμβεί έντονη θρομβοπενία με επεισόδια θρομβοεμβολών (έχει ανιχνευθεί IgG αντίσωμα) που απαιτεί άμεση διακοπή ηπαρίνης. Επίσης σοβαρή υπέρταση, πεπτικό έλκος.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Αυξάνει τρανσαμινάσες και γαλακτική αφυδρογονάση. Μειώνει χοληστερόλη, τριγλυκερίδια. Παρεμβαίνει στον in vitro προσδιορισμό ουρικού οξέος και ασβεστίου δίνοντας ψευδώς μειωμένες τιμές.

Δοσολογία. Η δόση πρέπει να μετράται σε διεθνείς μονάδες και όχι σε mg.
Η κλασσική ηπαρίνη χορηγείται σε συνεχή ΕΦ έγχυση ή ΥΔ. Η δόση είναι αρχικά 5.000 μονάδες αργά και στη σύνέχεια συνεχής έγχυση με ρυθμό 15.000 μονάδες/12ωρο (ή 20.000 μονάδες/m2 επιφανείας σώματος) σε 0,9% NaCl (φυσιολογικός ορός) προσαρμοζόμενη ανάλογα με τον APTT (ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης) ή KCCT (χρόνος πήξης καολίνης-κεφαλίνης). Ο APTT ή ο KCCT πρέπει να μετράται αρχικά σε 4-6 ώρες και μετά μια φορά την ημέρα διατηρούμενος σε 1,5-2,5 φορές του χρόνου μάρτυρος. Σε ΥΔ ένεση δίνονται 5.000 μονάδες κάθε 8-12 ώρες για προφύλαξη. Σπάνια απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος της πήξης σε αυτή την περίπτωση. Η ένεση γίνεται σε λιπώδη ιστό (κοιλία). Η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη έχει μεγάλη διάρκεια δράσης και μπορεί να χορηγηθεί 1 φορά την ημέρα (βαθεία εν τω βάθει θρόμβωση, εξοπνευμονική κυκλοφορία).
Σκεύασμα. Κλασσική ηπαρίνη. Νατριούχος ηπαρίνη 5.000 και 25.000/ml μονάδες (σκεύασμα Heparin/Leo) και ασβεστούχος 5.000 έως 25.000/ml για ΕΦ ή ΥΔ χορήγηση (σκεύασμα Calciparine).
Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε φύσιγγες 2.000, 2.500, 3.500, 5.000, 10.000 και 25.000 μονάδων. (Σκευάσματα Clexane, Fraxiparine, Innohep, Logiparin, Fragmin κ.ά.)

Συνδυασμός με εργοταμίνη χρησιμοποιείται προληπτικά για εν τω βάθει θρόμβωση και πνευμονική εμβολή σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.

Η ιρουδίνη (Hirudin) είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Η δράση της σχετίζεται ανάλογα με τα επίπεδα της αλλά δεν έχει δώσει τα προσδοκώμενα αποτελέσματα.

Το φάρμακο danaparoid είναι ηπαρινοειδές για πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μετά χειρουργική επέμβαση.

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ ΙΙΙ

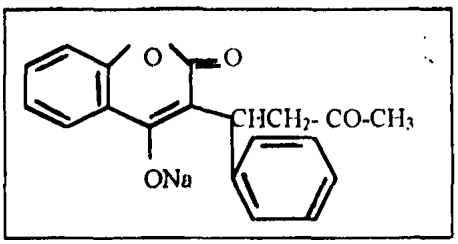
Προέρχεται από αίμα υγιών εθελοντών και έχει ελεγχθεί για HBsAg και HIV και επί πλέον έχει θερμανθεί σε διάλυμα 60°C για 10 ώρες τουλάχιστον. Αναστέλλει την πήξη του αίματος φυσιολογικά (βλέπε ΗΠΑΡΙΝΗ) και χρησιμοποιείται στην σπάνια κληρονομική ανεπάρκεια αντιθρομβίνης ΙΙΙ όπου υπάρχουν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ο κίνδυνος, έστω και ελάχιστος, μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων (ιδιαίτερα ηπατίτιδας) υπάρχει. Η δόση αποσκοπεί στη διατήρηση επιπέδων 80% του φυσιολογικού (ΦΤ 0,1-0,2g/L). Δίνεται με ΕΦ έγχυση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2 ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Περιλαμβάνονται τα παράγωγα της κουμαρίνης (*βαρφαρίνη, νικουμανόλη, δικουμαρόλη, ασενοκουμαρόλη) και της ινδαδιόνης (φαινινδιόνη, ανισινδιόνη). Προκαλούν την παραγωγή ανενεργών μορφών της βιταμίνης Κ η οποία είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των παραγόντων ΙΙ, VII, IX, X και προθρομβίνης με αποτέλεσμα μείωση τους στο αίμα. Η έναρξη αντιπηκτικής δράσης σε 36-48 ώρες. Απορροφώνται από το στόμα πλήρως και συνδέονται με τις πρωτεΐνες κατά 99%. Ο Τ/2 για τα παράγωγα της δικουμαρόλης είναι 1-2 ημέρες και της ινδανδιόνης 3-5 ημέρες. Μεταβολίζονται στο ήπαρ από τα μικροσωμιακά ένζυμα.

***ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ** (Warfarin)



Η έναρξη της αντιπηκτικής δράσης σε 36-48 ώρες. Χορηγείται από το στόμα. Οι κύριες **ενδείξεις** είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η μη ελεγχόμενη ικανοποιητικά κολπική μαρμαρυγή με κίνδυνο εμβολών,και ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα της καρδιάς. Μπορεί να δοθεί σε παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Δεν χορηγείται σε εγκεφαλική θρόμβωση ή περιφερική αρτηριακή απόφραξη. **Αντενδείξεις** αποτελούν οι ανοιχτές πληγές, η αιμορραγική διάθεση, έλκη γαστρεντερικού, διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στο ΚΝΣ ή στον οφθαλμό, πορφύρα, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, σοβαρή υπέρταση, κύηση, έλλειψη βιταμίνης Κ. Η σημαντικότερη και συχνότερη **παρενέργεια** είναι η αιμορραγία που απαιτεί διακοπή του φαρμάκου. Άλλες είναι αλωπεκία, δερματίτιδα, γαστρεντερικές και αιματολογικές διαταραχές, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, νεφρική βλάβη, πυρετός, σύνδρομο ερυθρών δακτύλων ποδών οφειλόμενο σε μικροεμβολές χοληστερόλης (από αθηρωματική πλάκα μετά ρήξη / αιμορραγίας της). Σπανιότερα συμβαίνει νέκρωση δέρματος η οποία οφείλεται σε ταχεία πτώση πρωτεΐνης C που είναι αναστολέας των παραγόντων του αίματος V και VIII, με αποτέλεσμα μικροθρομβώσεις. (Η θρομβίνη φυσιολογικά συνδέεται με υποδοχείς στο ενδοθήλιο, όπως με τη θρομβομοντουλίνη και στο σύμπλεγμα αυτό συνδέεται η πρωτεΐνη C, και μετά από ενεργοποίηση και με τη βοήθεια της πρωτεΐνης S, η C διασπά τη Va και τη VIIIa. Υπάρχουν αναστολείς της ενεργοποιημένης C, όπως η α1-αντιθρυψίνη). Η αιμορραγία αντιμετωπίζεται αν είναι σοβαρή με χορήγηση βιταμίνης Κ (φυτομεναδιόνη) 5mg ΕΦ και συμπύκνωμα παραγόντων ΙΙ, IX, X

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

και VII. Ο κίνδυνος υποσκληρίδιου ή ενδοεγκεφαλικού αιματώματος σε ασθενείς >50 ετών που λαμβάνουν αντιπηκτικά από το στόμα μακροχρόνια είναι πολύ υψηλότερος.

Αλληλεπιδράσεις. Η δράση των από του στόματος αντιπηκτικών **αυξάνει** με φάρμακα που μειώνουν τη *βιταμίνη* Κ (αντιβιοτικά), ή τα αντικαθιστούν στη σύνδεση με πρωτεΐνες (*σουλφοναμίδες, σουλφονυλουρίες, σαλικυλικά, διαζοξίδη, εθακρυνικό οξύ* κ.ά.), ή **αναστέλλουν το μεταβολισμό των αντιπηκτικών** (*αλλοπουρινόλη, χλωραμφαινικόλη, σιμετιδίνη, αμιωδαρόνη, μετρονιδαζόλη, προποξυφαίνη* κ.ά.), *αναβολικά στεροειδή, αντιαιμοπεταλιακά, κλοφιβράτη* **και** παρόμοια, *θυροξίνη, οινόπνευμα, κεφαλοσπορίνες, NSAID, κινιδίνη* κ.ά. **Το αποτέλεσμα των αντιπηκτικών μειώνεται με φάρμακα που** επάγουν τα μικροσωμιακά ένζυμα (*αντιεπιληπτικά, ριφαμπικίνη*), *οιστρογόνα, χολεστυραμίνη, αντιόξινα αλουμινίου* **κ.ά.**

Προφυλάξεις. Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη (όλοι οι παράγοντες της πήξης συντίθενται στο ήπαρ εκτός του VIII).

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Πιθανή άνοδος αλκαλικής φωσφατάσης και τρανσαμινασών.

Δοσολογία. Έναρξη βαρφαρίνης (Panwarfin tabl.)ε 10mg/ημέρα για 2 ημέρες και στη συνέχεια δόση συντήρησης ανάλογα με τον χρόνο προθρομβίνης (PT) ο οποίος πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια 1 φορά την ημέρα.

Για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ο PT πρέπει να είναι 2-2,5 φορές του μάρτυρα και σε σοβαρές περιπτώσεις μέχρι 3-4 φορές (μηχανικές προσθετικές βαλβίδες, επανειλημμένες εν τω βάθει θρομβώσεις, πνευμονικές εμβολές). Ο PT (Φ.Τ. 10-15 δευτερόλεπτα) μετράται μετά τις 2 πρώτες ημέρες ανά 2ήμερο, και ανάλογα με την απάντηση αραιότερα μέχρι κάθε 8 εβδομάδες. Η συνήθης δόση συντήρησης της βαρφαρίνης είναι 3-9mg/ημέρα.

Σε κολπική μαρμαρυγή συνιστάται εάν ο ασθενής είναι

<65 ετών και με **παράγοντες κινδύνου*** να δίνεται βαρφαρίνη ώστε ο INR να είναι 2,0-3,0
χωρίς παράγοντες κινδύνου να δίνεται ασπιρίνη ή τίποτε
65-75 ετών και με παράγοντες κινδύνου να δίνεται βαρφαρίνη ώστε ο INR να είναι 2,0-3,0
χωρίς παράγοντες κινδύνου να δίνεται βαρφαρίνη ή ασπιρίνη
>75 ετών να δίνεται βαρφαρίνη ώστε ο INR να είναι 2,0-3,0

* **Οι παράγοντες κινδύνου** είναι: προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, προσθετικές βαλβίδες, στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, στηθάγχη.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

INR. Ο INR (International Normalized Ratio) εκφράζει τη το χρόνο προθρομβίνης (**PT**) του ασθενούς σε σχέση με του μάρτυρος (control) και πρέπει να είναι φυσιολογικά από 0,9-1,2.

PT (Prothrombin Time)= Στο χρόνο προθρομβίνης προστίθεται στο πλάσμα θρομβοπλαστίνη για έλεγχο της εξωγενούς οδού. Επιμηκύνεται κυρίως σε λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών

Χρόνος θρομβίνης. Η θρομβίνη προστίθεται στο πλάσμα του ασθενούς μετατρέποντας το ινωδογόνο σε ινώδες. Φυσιολογική τιμή= 10-15 sec. Επιμηκύνεται κυρίως σε θεραπεία με ηπαρίνη.

KCCT (Kaolin Cephalin Clotting Time) =PPT (Partial Prothrombin Time) ή μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης Φυσιολογικές τιμές 35-45 sec. Η καολίνη ελέγχει την ενδογενή οδό. Επιμηκύνεται κυρίως σε θεραπεία με ηπαρίνη ή αιμορροφιλία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΤ. ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ

Ως γνωστόν υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ σχηματισμού ινώδους και ινωδόλυσης.
Το ινωδολυτικό σύστημα προκαλεί διάλυση του θρόμβου μέσω ενεργοποίησης του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA, tissue Plasminogen Activator) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ο οποίος μετατρέπει το αδρανές πλασμινογόνο προς πλασμίνη, η οποία διασπά την ινική. Ο t-PA και το πλασμινογόνο συνδέονται στην ινική και έτσι η όλη εξεργασία γίνεται τοπικά. Η Lp(a) ανταγωνίζεται τη σύνδεση του πλασμινογόνου στην ινική επεμβαίνοντας έτσι στη διαδικασία της ινωδόλυσης. Υπάρχουν δυο ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, ο t-PA και u-PA (τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητής πλασμινογόνου). Η αναστολή του ινωδολυτικού συστήματος μπορεί να συμβεί είτε στο επίπεδο του PA μέσω ειδικών αναστολέων (PAI, Plasminogen Activator Inhibitors) είτε στο επίπεδο της πλασμίνης μέσω της α2-αντιπλασμίνης. Οι PAI και η α2-αντιπλασμίνη ανήκουν στους αναστολείς της α1-πρωτεϊνάσης. Οι δυο σημαντικότεροι αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PA) είναι οι PAI-1 και PAI-2. Οι PAI σχηματίζουν ισχυρό σύμπλεγμα με τον t-PA ή με u-PA και εμποδίζουν τη δράση τους στο πλασμινογόνο (δηλαδή τη μετατροπή του σε πλασμίνη). Ο PAI-1 έχει ανευρεθεί αυξημένος σε θρομβώσεις, σηψαιμία και στεφανιαία νόσο, και σε σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη. Η υπερπαραγωγή t-PA ή μειωμένος PAI-1 έχει αναφερθεί ως αιτία αιμορραγικής διάθεσης. Επίσης η μειωμένη α2-αντιπλασμίνη συγγενής ή επίκτητη (κίρρωση ήπατος, ηπατοπάθειες) έχει αναφερθεί ως αίτιο αιμορραγικής διάθεσης. Ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του πλασμινογόνου έχει συνδεθεί με θρομβώσεις, καθώς και ανεπάρκεια υποδοχέων ουροκινάσης (συνδέουν τον u-PA) έχει προταθεί ως αίτιο των παρατηρούμενων θρομβώσεων (40-60%) στη νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία.

ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ ή ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Πρόκειται για ένζυμα που διασπούν το ινώδες και προκαλούν διάλυση του θρόμβου. Ενεργοποιούν το πλασμινογόνο που σχηματίζει πλασμίνη με αποτέλεσμα αποδόμηση τού ινώδους. Χρησιμοποιούνται για θρομβώσεις απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς. Η ***στρεπτοκινάση*** προέρχεται από την ομάδα C του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου. Σχηματίζει σύμπλεγμα με το πλασμινογόνο (στρεπτοκινάση-γλυκίνη-πλασμινογόνο) το οποίο ενεργοποιεί το μη συνδεδεμένο πλασμινογόνο προς πλασμίνη ενώ η ***ανιστρεπλάση*** είναι ανισοϋλ-παράγωγο του συμπλέγματος στρεπτοκινάση-λυσίνη-πλασμινογόνο το οποίο μέσα στον οργανισμό αποβάλλει την ανισοϋλ-ομάδα και γίνεται δραστικό. Και τα δύο ως προερχόμενα από το στρεπτόκοκκο προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις. Η ***ουροκινάση*** δρα απευθείας στο πλασμινογόνο (το ενεργοποιεί) και δεν προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις. Είναι παράγωγο των νεφρών. Η παραγωγή της είναι δύσκολη και είναι πολύ ακριβή. Η παραγωγή ουροκινάσης με ανασυνδυασμό DNA εφόσον επιτευχθεί θα είναι πιο φθηνή. Η ***αλτεπλάση*** παράγεται με ανασυνδυασμό DNA από κύτταρα ανθρώπινου μελανώματος και δεν προκαλεί αλλεργίες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα φάρμακα αυτά είναι πολύ αποτελεσματικά σε έμφραγμα μυοκαρδίου όταν δίνονται μέσα σε 4-6 ώρες από τη βλάβη μειούμενης της αποτελεσματικότητας τους με την πάροδο των ωρών. Νεότερο φάρμακο είναι η reteplase (inj Rapilysin).

Η σημαντικότερη κοινή παρενέργεια είναι η αιμορραγία.

Η σοβαρή αιμορραγία αντιμετωπίζεται με χορήγηση αντιϊνωδολυτικών φαρμάκων όπως τρανεξαμικό οξύ. Η παρακολούθηση της θεραπείας απαιτεί εργαστηριακό έλεγχο της πήξης. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται μόνο μέσα στο νοσοκομείο. Τελευταία έχει προταθεί από πολλούς η χρήση και πριν τη μεταφορά του ασθενούς στο νοσοκομείο (ειδικά σε απομακρυσμένες περιοχές) με πολύ καλά αποτελέσματα. Σε σοβαρό ισχαιμικό πόνο που διαρκεί περισσότερο από 20 λεπτά ή υποψία εμφράγματος μυοκαρδίου χορηγούμε αμέσως 300mg ασπιρίνης. Συνήθως μετά 6 ώρες από την έναρξη της θεραπείας με ινωδολυτικά, δίνεται ηπαρίνη για τις πρώτες 48 ώρες ΥΔ (ασβεστούχος) ή ΕΦ (νατριούχος). Το πρώτο θρομβολυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται αν δεν υπάρχει αντένδειξη είναι η στρεπτοκινάση.

1. ***ΑΛΤΕΠΛΑΣΗ*** (Alteplase, rt-PA) **Ενδείκνυται** σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συνδέεται ισχυρά με τον θρόμβο και προκαλεί λύση του. Δεν μετατρέπει σημαντικά το πλασμινογόνο σε πλασμίνη όταν δεν υπάρχει ινώδες. Μετά το τέλος της ΕΦ έγχυσης το 50% απομακρύνεται σε 5 λεπτά και Μετά 10 λεπτά το 80%. Χορηγούμενο εντός 6 ωρών από το έμφραγμα βελτιώνει την αιμάτωση σε 70% και πλέον των ασθενών σε 1,5-2 ώρες. Άλλες ενδείξεις είναι η πνευμονική εμβολή και η προεμφραγματική στηθάγχη. **Αντενδείξεις** είναι η πρόσφατη αιμορραγία, το πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο (2 μήνες), αιμορραγική διάθεση, ενεργό έλκος πεπτικού, αορτικό ανεύρυσμα, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οξεία παγκρεατίτιδα, κιρσοί οισοφάγου, σοβαρή υπέρταση. Οι **παρενέργειες** είναι αιμορραγία από το γαστρεντερικό και ουροποιητικό (5%) και σπανιότερα εκχυμώσεις, επίσταξη, αιμορραγία από τραύμα, ούλα, φλεβοκέντηση κ.ά. Η επίπτωση ενδοκρανιακής αιμορραγίας είναι μικρή (0,4%) σε συνολική δόση 100mg αλλά αυξάνεται πολύ (1,3%) σε δόση 150mg. Αντίδραση υπερευαισθησίας σπάνια.

Προφυλάξεις. Σε προχωρημένη ηλικία, σε εγκύους ΟΧΙ αν δεν υπάρχει απόλυτη ανάγκη. Στα παιδιά δεν είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα και η μη τοξικότητα του φαρμάκου. Κατά την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μπορεί να συμβούν αρρυθμίες. Το δείγμα αίματος συλλέγεται παρουσία απροτινίνης για μείωση της επίδρασης του φαρμάκου στους παράγοντες της πήξης, όταν γίνονται εργαστηριακές εξετάσεις πήξης αίματος.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αλληλεπιδράσεις. Με *ασπιρίνη*, *διπυριδαμόλη* και *ηπαρίνη* αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας

Δοσολογία. Με ΕΦ έγχυση αρχικά 10mg σε 1-2 λεπτά και μετά 50mg την 1η ώρα αργά, και 40mg τις επόμενες 2 ώρες (σύνολο 100mg σε 3 ώρες). Ασθενείς βάρους <65 kg λαμβάνουν 1,5mg/kg όπως παραπάνω. Actilyce inj.

2. ΟΥΡΟΚΙΝΑΣΗ (Urokinase). Χρήσιμη ειδικά σε ασθενείς με επαναπόφραξη μετά από θεραπεία με στρεπτοκινάση (στρεπτοκινάση απαγορεύεται να χρησιμοποιηθεί ξανά λόγω αντιγονικότητας). Άλλες ενδείξεις είναι εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση στον οφθαλμό, πνευμονική εμβολή και περιφερική αρτηριακή απόφραξη και αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας και καθαρισμός από θρόμβο ΕΦ καθετήρα. Abbokinase inj. Λοιπά βλέπε αλτεπλάση.

3. ΑΝΙΣΤΡΕΠΛΑΣΗ (Anistreplase, APSAC)

Όπως αλτεπλάση. Επιπλέον παρενέργειες είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις (σπάνιες). Αντενδείξεις όπως αλτεπλάση και επιπλέον προηγούμενη θεραπεία με στρεπτοκινάση ή ανιστρεπλάση 5 ημέρες ως 12 μήνες ενωρίτερα. Η δοσολογία είναι 30 μονάδες ΕΦ μέσα σε 3-5 λεπτά (προηγείται χορήγηση υδροκορτιζόνης 250mg ΕΦ). Eminase inj.

4. *ΣΤΡΕΠΤΟΚΙΝΑΣΗ* (Streptokinase)

Προκαλεί μείωση του ινωδογόνου που διαρκεί 24-36 ώρες. Μειώνει την αρτηριακή πίεση και τις περιφερικές αντιστάσεις. Ο Τ/2 είναι 20 λεπτά περίπου. Επαναπόφραξη της αρτηρίας συμβαίνει σε 2-15% των ασθενών και εξαρτάται από τη δόση και από το βαθμό στένωσης. Οι ενδείξεις είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρομβοεμβολή, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. **Προφυλάξεις, αντενδείξεις** όπως αλτεπλάση και επιπλέον προηγούμενη θεραπεία με στρεπτοκινάση ή ανιστρεπλάση 5 ημέρες ως 12 μήνες ενωρίτερα.

Δοσολογία. Σε έμφραγμα μυοκαρδίου 1,5 εκατομμύριο μονάδες σε 1 ώρα με ΕΦ έγχυση (σε 100ml διαλύματος 0,9% NaCl) ακολουθούμενη από ασπιρίνη 150mg/ημέρα. Η ασπιρίνη θα πρέπει να δίνεται τουλάχιστον για 1 μήνα. Λόγω της πιθανότητας αλλεργικών αντιδράσεων πολλοί χορηγούν υδροκορτιζόνη 250mg) ή και χλωροφαινιραμίνη (10mg) ΕΦ πριν την έγχυση της στρεπτοκινάσης. Για τις άλλες ενδείξεις η δόση είναι 250.000 μονάδες κάθε 30 λεπτά και μετά 100.000/ώρα για 1-3 ημέρες. Streptase inj.

Νέοι ινωδολυτικοί παράγοντες που διερευνώνται είναι ο t-PA από σίελο νυκτερίδας. αντισώματα κατά της ινικής καθώς και η σταφυλοκινάση (STAR) η οποία είναι λιγότερο αντιγονική από τη στρεπτοκινάση αλλά απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ζ. ΑΝΤΙΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΑ

Το *τρανεξαμικό οξύ* αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, η *απροτινίνη* αναστέλλει τη δράση της πλασμίνης και η *εθαμσυλάτη* διορθώνει ανώμαλη προσκόλληση αιμοπεταλίων.

Το **τρανεξαμικό οξύ** είναι 10 φορές ισχυρότερο από το αμινοκαπροϊκό οξύ. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 30-50%, το φάρμακο κατανέμεται σε όλους τους ιστούς όπου ασκεί αντιϊνωδολυτική δράση για διπλάσιες ώρες από ότι στο πλάσμα όπου παραμένει (στο πλάσμα) για 7-8 ώρες. Ο Τ/2 είναι 2-3 ώρες και το φάρμακο απεκκρίνεται στα ούρα.

Ενδείκνυται σε αιμορραγία που δεν ανακόπτεται εύκολα όπως σε προστατεκτομή, εξαγωγή οδόντος σε αιμορροφιλικούς, μηνορραγίες, θρομβολυτική θεραπεία κ.ά.

Αντενδείξεις είναι η θρομβοεμβολική νόσος και η υπαραχνοειδής αιμορραγία.

Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια, κύηση, γαλουχία, αιμορραγία ανωτέρου ουροποιητικού (πιθανότητα σχηματισμού θρόμβων). Έλεγχος οφθαλμών και ήπατος σε μακροχρόνια χρήση. Οι κύριες **παρενέργειες** είναι ναυτία, έμετος και σπανιότερα ζάλη. Σε υπερδοσολογία συμπτωματική αντιμετώπιση (Χορηγείται από το στόμα και ΕΦ) Transamin, Cyklokapron Tabl. caps, inj.

Η ***απροτινίνη*** είναι αναστολέας πρωτεολυτικών ενζύμων και δρα στη πλασμίνη και καλλικρεΐνη. **Ενδείκνυται** σε ασθενείς κατά τη διάρκεια εγχείρησης ανοικτής καρδιάς, στην εξωσωματική κυκλοφορία και αιμορραγία λόγω αύξησης πλασμίνης (θρομβολυτική θεραπεία, κακοήθης όγκος κ.ά.). Οι **παρενέργειες** είναι θρομβοφλεβίτιδα και αντίδραση υπερευαισθησίας. Δίνεται με (ΕΦ) ένεση ή έγχυση. Trasylol inj.

Η ***εθαμσυλάτη*** δρα στα αιμοπετάλια και **ενδείκνυται** για βραχείας διάρκειας θεραπεία σε μηνορραγία, χορηγούμενη από το στόμα κατά τη διάρκεια της έμμηνης ρύσης, και ΕΦ ή ΕΜ σε νεογνά μικρού βάρους για πρόληψη περικοιλιακής αιμορραγίας. **Παρενέργειες** είναι ναυτία και εξάνθημα. Προσοχή σε πορφυρία. Dicynene Tabl, inj.

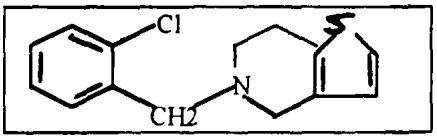
Υπάρχουν επίσης διάφορα τοπικά αιμοστατικά μέσα όπως σπόγγος και σκόνη ζελατίνης, οξειδωμένη σελουλόζη, αιμοστατικό κολλαγόνο κ.ά. τα οποία χρησιμοποιούνται στη χειρουργική.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Τα κυριότερα είναι η ***ασπιρίνη***, η ***διπυριδαμόλη*** (Persantin) και η ***τικλοπιδίνη***.

Η **τικλοπιδίνη** (σκεύασμα Ticlid) μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ουδετεροπενία γι' αυτό και δίνεται σε ασθενείς με προδιάθεση σε θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν ανέχονται την ασπιρίνη. Η τικλοπιδίνη αναστέλλει τη σύνδεση του ινωδογόνου με την ενεργοποιημένη γλυκοπρωτεΐνη IIβ/IIIα (η σύνδεση αυτή είναι υπεύθυνη για τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων).



Η **διπυριδαμόλη** (σκεύασμα Persantin) δρα αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της αδενοσίνης από τα αιμοπετάλια και επίσης αναστέλλει την φωσφοδιεστεράση του cAMP και cGMP ενδοκυττάρια. Η αυξημένη αδενοσίνη εξωκυττάρια αναστέλλει την σύνδεση του ADP στα αιμοπετάλια και την συσσώρευση και συγκόλληση τους, ενώ η αυξημένη συγκέντρωση του cAMP και cGMP ενδοκυττάρια, με αποτέλεσμα μείωση μετακίνησης ιόντων ασβεστίου και αύξηση των οξειδίων του αζώτου που δρουν στο ενδοθήλιο προκαλώντας χάλαση. Η μόνη ένδειξη της διπυριδαμόλης σήμερα είναι η πρόληψη θρόμβου σε προσθετική βαλβίδα καρδιάς συγχορηγούμενη με βαρφαρίνη. Μονοκλωνικά αντισώματα κατά της γλυκοπρωτεΐνης IIb/ IIIa δοκιμάζονται κλινικά για μείωση της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική.

ΕΠΟΠΡΟΣΤΕΝΟΛΗ (Epoprostenol)

Είναι συνθετική προστακυκλίνη που δίνεται κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης μόνη ή μαζί με ηπαρίνη, και σε πνευμονική υπέρταση. Δρα σε ειδικούς υποδοχείς στην πλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων με τελικό αποτέλεσμα αύξηση του c-AMP, αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και αγγειοδιαστολή. Ο T/2 είναι 3 λεπτά και γι' αυτό δίνεται με συνεχή ΕΦ έγχυση (σκεύασμα Flolan της GlaxoWellcome). Έχει έντονη αγγειοδιασταλτική δράση. Σταθερά ανάλογα της είναι η καρμπακυκλίνη και η ιλοπρόστη (Iloprost). Οι **παρενέργειες** είναι υπόταση, ερυθρότητα δέρματος (αγγειοδιαστολή), κεφαλαλγία, βραδυκαρδία.

Η ιλοπρόστη δίνεται στη αποφρακτική θρομβαγγειίτιδα (νόσος Buerger).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τοπικά σκληρυντικά χρησιμοποιούνται σε κιρσώδεις φλέβες (ενέσιμα σε προηγουμένως κενωθέν τμήμα της πάσχουσας φλέβας) και η φαινόλη (5% σε κατάλληλο έλαιο) σε αιμορροΐδες. Τα τοπικά σκληρυντικά είναι η ethanolamine oleate και το sodium tetradecyl sulphate.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Θ. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Τα διουρητικά φάρμακα αυξάνουν το ποσό των ούρων εμποδίζοντας την επαναρρόφηση του πρόουρου στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα.

Ένας τρόπος διαχωρισμού των διουρητικών είναι ανάλογα με τη θέση δράσης στον νεφρό. όπως διουρητικά που δρουν στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, στο άπω εσπειραμένο και στα αθροιστικά σωληνάρια και διάφορα.

Ένας άλλος τρόπος είναι ο διαχωρισμός σε:

I. Διουρητικά που προκαλούν αυξημένη νεφρική απέκκριση καλίου και επομένως ελάττωση του καλίου του αίματος (υποκαλιαιμία),

II. Διουρητικά που προκαλούν κατακράτηση (μειωμένη αποβολή) καλίου και επομένως αύξηση του καλίου του αίματος (υπερκαλιαιμία), και

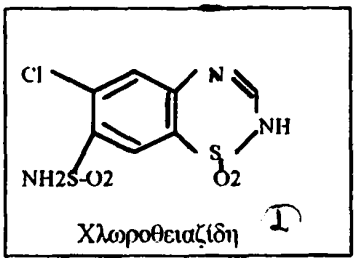
III Διάφορα

I. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

1. **Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης**. Είναι ασθενή διουρητικά και χρησιμοποιούνται σήμερα μόνο στο γλαύκωμα και ως β εκλογής στην επιληψία (σε παιδιά). Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης προκαλεί μειωμένη παραγωγή H^+ και έτσι λιγότερο Na+ απορροφάται το οποίο απεκκρίνεται, καθώς και HCO_3^- αντί Cl^- με αποτέλεσμα υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Το Na^+ και HCO_3^- φθάνουν στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο όπου περισσότερο K^+ ανταλλάσσεται λόγω αυξημένης προσφοράς Na^+, το οποίο K^+ και απεκκρίνεται. Ο όγκος των ούρων αυξάνεται και γίνονται αλκαλικά. Η ακεταζολαμίδη δρα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο προκαλώντας έκκριση διττανθρακικών (και νατρίου) αντί χλωρίου οδηγώντας σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Στον οφθαλμό μειώνει την παραγωγή υδατοειδούς υγρού (50-60%) και την ενδοφθάλμια πίεση. Επειδή προκαλεί αλκαλοποίηση των ούρων έχει χρησιμοποιηθεί σε υπερουριχαιμία για πρόληψη νεφρολιθίασης και κωλικού ουρητήρων καθώς και σε δηλητηριάσεις από οργανικά οξέα (σαλικυλικά, βαρβιτουρικά κ.ά.). Αυξάνει τα επίπεδα της κινιδίνης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. **Θειαζιδικά διουρητικά**. Όπως και η ακεταζολαμίδη προέρχονται από τις σουλφοναμίδες και αναστέλλουν την επαναρρόφηση του NaCl στα άπω εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια (αρχικό τμήμα). Λόγω αυτού η αυξημένη προσφορά Na^+ στη θέση Na^+/K^+ (αντλία) προκαλεί μεγαλύτερη απέκκριση K+. Το κάλιο μεταφέρεται από το πλάσμα στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου μέσω μιας αντλίας (Na^+/K^+ ATPάση). Το κάλιο μπορεί να μετακινηθεί προς την επιφάνεια του αυλού και προς τη βασική μεμβράνη.



Χλωροθειαζίδη (1)

Η προσφορά Na^+ από τον αυλό προκαλεί μείωση του δυναμικού σε σχέση με τη βασική επιφάνεια και έτσι το K^+ μετακινείται από το αίμα προς το κύτταρο και στη συνέχεια διαχέεται παθητικά στον αυλό. Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την απέκκριση του ύδατος, του νατρίου, χλωρίου, καλίου, φωσφόρου και διττανθρακικών στα ούρα. Η έναρξη δράσης (μετά χορήγηση από το στόμα) σε 1-2 ώρες και η διάρκεια της 12-24 ώρες ανάλογα με το φάρμακο. Ο T/2 κυμαίνεται από 3-17 ώρες και η απέκκριση γίνεται ενεργητικά από τα εγγύς σωληνάρια. Δεν είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης <30ml/ λεπτό και επίσης αναπτύσσεται αντοχή στο διουρητικό αποτέλεσμα. Είναι τα μόνα διουρητικά που αυξάνουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου και χρησιμοποιούνται σε νεφρολιθίαση από υπερασβεστιουρία χωρίς υπερασβεστιαιμία. Δεν εμφανίζουν σημαντικές διάφορες μεταξύ τους. Προκαλούν επίσης, σε χρόνια χορήγηση, μείωση περιφερικών αντιστάσεων με απευθείας δράση. Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνουν την απελευθέρωση της σε απόκριση στην υπεργλυκαιμία.

Οι **ενδείξεις** είναι οιδήματα από κατακράτηση ύδατος, μετρίου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση. υπερασβεστιουρία (χωρίς υπερασβεστιαιμία).

Αντενδείξεις είναι η υπερασβεστιαιμία, η σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, η πορφυρία, η νόσος του Adisson και η υπερευαισθησία σε σουλφοναμίδες ή παράγωγα τους.

Παρενέργειες. Σε μικρές δόσεις δεν είναι σημαντικές. Σε μεγαλύτερες δόσεις και σε χρόνια χρήση οι σημαντικότερες είναι η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησιαιμία και υπονατριαιμία, η υποχλωραιμική αλκάλωση, η υπερασβεστιαιμία, η υπερουριχαιμία, η υπεργλυκαιμία και η υπερχοληστερολαιμία. Επίσης υπόταση! και ανικανότητα! Σπανιότερα αντίδραση υπερευαισθησίας με εξάνθημα, ουδετεροπενία.

Η υπερδοσολογία αντιμετωπίζεται με χορήγηση υγρών και διόρθωση ηλεκτρολυτών.

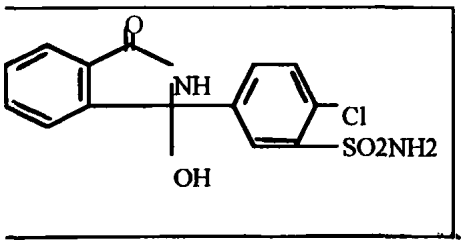
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις. Προσοχή σε υποκαλιαιμία αν χορηγείται δακτυλίτιδα. Αν ο ασθενής παίρνει με τη τροφή του πολύ νάτριο (αλμυρά φαγητά) τότε η υποκαλιαιμία γίνεται εντονότερη και αυτό είναι επικίνδυνο σε ασθενείς που παίρνουν δακτυλίτιδα.

Προσοχή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα (μπορεί να προκληθεί ουρική αρθρίτιδα), και σε υπερχοληστερολαιμία. Σε μακροχρόνια χρήση και μεγάλες δόσεις έλεγχος ηλεκτρολυτών, ουρικού οξέος, ασβεστίου αίματος, χοληστερόλης. Κύηση (στα τελευταία στάδια επειδή μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία στο νεογνό), γαλουχία.

Αλληλεπιδράσεις. Οι θειαζίδες αυξάνουν την τοξικότητα πολλών φαρμάκων λόγω της υποκαλιαιμίας (καρδιακές γλυκοσίδες, αντιαρρυθμικά όπως αμιωδαρόνη, β αναστολείς όπως σοταλόλη). Αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας συγχορηγούμενες με κορτικοστεροειδή και καρβενοξολονη, και υπερκαλιαιμίας με κυκλοσπορίνη. Αυξάνουν τον κίνδυνο υπερασβεστιαιμίας με άλατα ασβεστίου. Αυξάνουν τα επίπεδα του λιθίου. Φάρμακα που προκαλούν κατακράτηση νατρίου (κορτικοστεροειδή, NSAID) μειώνουν τη δράση των διουρητικών. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει τα επίπεδα της φλουκοναζόλης κατά 40%.

(2) Η **χλωροθαλιδόνη** και παρόμοια διαφέρουν χημικά αλλά δρουν με τον ίδιο τρόπο και έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Η χλωροθαλιδόνη χρησιμοποιείται επίσης στον άποιο διαβήτη.



(3) Η **ξιπαμίδη** ομοιάζει χημικά με τη χλωροθαλιδόνη και είναι ισχυρό διουρητικό, ενώ η ινδαπαμίδη δρα με ηπιότερο τρόπο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα κυριότερα θειαζιδικά διουρητικά και η δοσολογία τους από το στόμα είναι:

Πίνακας 9

Φάρμακο	**Δοσολογία σε οίδημα**	Δοσολογία **σε υπέρταση**	Σκεύασμα /εταιρεία Δεν κυκλοφορούν όλα στην Ελλάδα
Βενδροφλουαζίδη	2,5-10mg X 1-3/εβδομάδ	2,5mg X 1/24ωρο	
Χλωροθειαζιδη	0,5-1g X 1-2/24ωρο	0,5-1g X 1-2/24ωρο	Saluric (MSD)
Υδροχλωροθειαζιδη	25-50mg /24 ή 48 ώρες	25-50mgX1-2/24ωρο	Hydrosaluric (MSD)
Χλωροθαλιδόνη	50-100mg /24-48 ώρες	25mg X1 / 24ωρο	Hygroton (Ciba-Geigy, Novartis)
Ινδαπαμιδη		2,5 mg/24ωρο	Fludex , Natrilix (Servier)
Ξιπαμίδη	20-40mg /24ωρο	20mg /24ωρο	Diurexan (ASTA Medica)
Πολυθειαζιδη	1-4mg /24ωρο	0,5mg /24ωρο	Nephril (Pfizer)
Μεφρουσίδη	25-100mg X 1/ 24ωρο	25-50mg X 1/ 24ωρο	Baycaron (Bayer)
Μεθυχλωθειαζίδη	2,5-10mg /24ωρο	25-50mg X 1/ 24ωρο	
Υδροφλουμεθειαζίδη	25-50mg X 1-2/24ωρο	25-50mg X 1 /24ωρο	Hydrenox (Knoll)
Μετολαζόνη	5-20mg /24ωρο	5mg/48 ώρες	Metenix 5 (Hoechst Marion Roussel)

Η ***μετολαζόνη*** είναι πολύ αποτελεσματική όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παρακάτω). Υπάρχουν και άλλα θειαζιδικά διουρητικά που δεν διαφέρουν από τα παραπάνω. Η ***διαζοξίδη*** είναι θειαζίδη χωρίς διουρητικη δράση αλλά με έντονη αγγειοδιασταλτική. Προκαλεί ταχεία πτώση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασική κρίση και δίνεται ταχέως ΕΦ (σε 30 δευτερόλεπτα) σε δόση 100-150mg. Επειδή προκαλεί υπεργλυκαιμία προηγείται η χορήγηση αντιδιαβητικού δισκίου χλωροπροπαμίδης.

3. Διουρητικά της αγκύλης

Είναι ισχυρά διουρητικά. Αναστέλλουν την επαναρρόφηση του NaCl κυρίως στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και η παθητική επαναρρόφηση K^+ μειώνεται. Η αναστολή αυτή μετακινεί περισσότερο Na^+ προς τα άπω σωληνάρια και λιγότερο αραιωμένο ύδωρ, μειώνει την οσμωτική πίεση στη μυελώδη μοίρα, μειώνοντας τη δράση της ADH με αποτέλεσμα αυξημένη απέκκριση Na^+, Cl^- και K^+. Το αυξημένο K^+ οφείλεται στον αυξημένο όγκο σύρων και στην αυξημένη προσφορά Na^+ στην αντλία Na^+/K^+. Περιλαμβάνονται η ***φουροσεμίδη***, το ***εθακρυνικό οξύ***, και τα νεότερα ***βουμετανίδη*** και

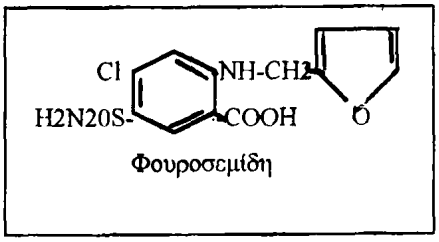
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

πιρετανίδη. Το εθακρυνικό οξύ είναι περισσότερο νατριοδιουρητικό ενώ η βουμετανίδη είναι περισσοτερο χλωριοδιουρητικό φάρμακο. Δρουν σε 0.5-1 ώρα όταν δίνονται από το στόμα και σε 30 λεπτά όταν δίνονται ΕΦ. Συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες και απεκκρίνονται στα ούρα, μεταβολίτες και αναλλοίωτο φάρμακο. Ο Τ/2 είναι 1-2 ώρες.

Οι ενδείξεις είναι οίδημα καρδιακής ανεπάρκειας, νεφροπάθειας, αλλά και υπέρταση (εκτός από εθακρυνικό οξύ).

Οι παρενέργειες είναι υπόταση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές σπανιότερα βαρηκοΐα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

**ΦΟΥΡΟΣΕΜΙΔΗ* (Furosemide ή frusemide)



Φουροσεμίδη

Είναι ισχυρό διουρητικό. Αναστέλλει την επαναρρόφηση του NaCl κυρίως στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Δρα σε 0.5-1 ώρα όταν δίνεται από το στόμα και σε 30 λεπτά ΕΦ. Συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες και απεκκρίνεται στα ούρα (μεταβολίτες και αναλλοίωτο φάρμακο). Ο Τ/2 είναι 2 ώρες.

Οι ενδείξεις είναι συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οίδημα (και καρδιακής ανεπάρκειας, νεφροπάθειας), σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση επί νεφρικής ανεπάρκειας, ολιγουρία σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια αλλά και υπέρταση (συνήθως οξεία υπέρταση).

Οι αντενδείξεις είναι προκωματώδεις καταστάσεις ηπατικής κίρρωσης, ανουρία, υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες είναι υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπομαγνησιαιμία, υποχλωραιμική αλκάλωση, υπόταση, λιγότερο συχνά υπερουριχαιμία, υπεργλυκαιμία, αυξημένη απέκκριση ασβεστίου, γαστρεντερικές διαταραχές, υπερχοληστερολαιμία. Σπανιότερα αντίδραση υπερευαισθησίας, εξάνθημα, ουδετεροπενία, αδυναμία, ζάλη και σε ταχεία ΕΦ χορήγηση ή νεφρική ανεπάρκεια εμβοές ώτων και βαρηκοΐα.

Προφυλάξεις. Προσοχή σε αφυδάτωση του ασθενούς. Βλέπε και θειαζιδικά διουρητικά. Σε ασθενείς με υπερτροφία προστάτη μπορεί να συμβεί κατακράτηση ούρων.

Αλληλεπιδράσεις. Αυξάνει την τοξικότητα πολλών φαρμάκων λόγω της υποκαλιαιμίας (καρδιακές γλυκοσίδες, αντιαρρυθμικά όπως *αμιωδαρόνη*, β-αναστολείς όπως *σοταλόλη*), αυξάνει τα επίπεδα του *λιθίου*, αυξάνει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας συγχορηγούμενο με κορτικοστεροειδή και *καρβενοξολονη*, ωτοτοξικότητας με *αμινογλυκοσίδες*, *βανκομυκίνη*, *πολυμυξίνη* και *σισπλατίνη*, νεφροτοξικότητας με *κεφαλοθίνη*, μειώνει το αποτέλεσμα των

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αντιδιαβητικών, ενισχύει τη δράση των αντιϋπερτασικών. Με *μετοζαλόνη* αυξάνει το διουρητικό αποτέλεσμα.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Πιθανή άνοδος αλκαλικής φωσφατάσης, ουρικού οξέος και ουρίας. Μείωση γλυκόζης, Τ3 και Τ4.

Δοσολογία. από το στόμα 20-80mg Χ1-2/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις σε σοβαρό οίδημα και νεφρική ανεπάρκεια. ΕΜ ή ΕΦ (αργά) 20-40mg και σε ολιγουρία διπλασιασμός δόσης κάθε ώρα μέχρι σύνολο 500mg με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 4mg/λεπτό. Η αεροσόλη (spray) υπογλώσσια με έναρξη δράσης 2 λεπτά και διάρκεια 30-60 λεπτά. Σκεύασμα Lasix

Η *βουμετανίδη* (Burinex) είναι παρόμοια με τη φουροσεμίδη αλλά ισχυρότερη (1mg=40mg φουροσεμίδης). Η δόση είναι 1mg από το στόμα ή ΕΜ και ΕΦ 1-2mg (μεγαλύτερη δόση π.χ. 2.5-5mg δίνεται με ΕΦ έγχυση σε 30 λεπτά). Η ***πιρετανίδη*** (Arelix) είναι νεότερο φάρμακο και δίνεται σε υπέρταση σε δόση 6-12 mg/ ημέρα εφάπαξ. Η ***τορασεμίδη (Torem)***, επίσης νεότερο για οίδημα και υπέρταση.

Το ***εθακρυνικό οξύ*** (Edecrin της MSD) είναι χρήσιμο σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας επειδή προκαλεί μεγαλύτερη νατριοδιούρηση και όγκο ούρων. Προκαλεί εντονότερες γαστρεντερικές διαταραχές.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν επίσης τα υδραργυρικά διουρητικά (από τα πιο παλιά διουρητικά), που χορηγούνται σήμερα σε ειδικές περιπτώσεις (ανθιστάμενο οίδημα στα άλλα διουρητικά).

Νεότερο επίσης φάρμακο είναι η *μουζολιμίνη* (muzolimine) που έχει δομική ομοιότητα με το εθακρυνικό οξύ (δακτύλιος διχλωροβενζένιου) με ταχεία δράση. Δρα στη μυελώδη μοίρα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle.

ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

Το κάλιο του ορού κυμαίνεται φυσιολογικά από 3,5-5,2 mEq/L (3,5-5,2 mmol/L).

Οι αιτίες της υποκαλιαιμίας είναι πολλές, όπως ανεπαρκής πρόσληψη (ηλικιωμένα άτομα κακώς διατρεφόμενα, σύνδρομο δυσαπορρόφησης κ.ά.), απώλεια από το πεπτικό (διάρροια, έμετος, κατάχρηση υπακτικών κ.ά.), φάρμακα (υποκαλιαιμικά διουρητικά, αλατοκορτικοειδή, β-διεγέρτες, αμφοτερικίνη Β, γλυκύριζα κ.ά.), νεφροσωληναριακή οξέωση, διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, εκτεταμένη εφίδρωση κ.ά. Η ανεύρεση της αιτίας της υποκαλιαιμίας είναι προϋπόθεση για τη διόρθωσή της.

Η υποκαλιαιμία έχει ως αποτέλεσμα την επιμήκυνση του δυναμικού ενέργειας, τη μείωση της ανερέθιστης περιόδου και αύξηση της πρώιμης εκπόλωσης. Αποτέλεσμα είναι οι αρρυθμίες, ειδικά σε άτομα που λαμβάνουν δακτυλίτιδα η οποία αναστέλλει τη Na^+/K^+ ATP-άση. Το ΗΚΓ δείχνει μια πτώση του Τ επάρματος, έπαρμα U, και επιμήκυνση του διαστήματος QT-U. Στο νευρομυικό σύστημα η υπερπόλωση των σκελετικών μυών προκαλεί μυϊκή αδυναμία, κράμπες, μυαλγίες, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών κ.ά.

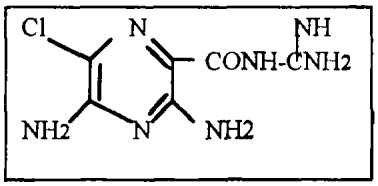
Η υποκαλιαιμία μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση καλίου από το στόμα ή ΕΦ με ρυθμό έγχυσης 20-40mmol/ 0.5-1L/ ώρα. Σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση δίνεται διττανθρακικό κάλιο και σε μεταβολική αλκάλωση χλωριούχο κάλιο. (Βλέπε ΥΓΡΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΙ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

Τα φάρμακα αυτά κατακρατούν κάλιο και συνήθως συνδυάζονται με άλλα διουρητικά που αποβάλλουν κάλιο. Τα φάρμακα αυτά είναι η ***αμιλορίδη***, η ***τριαμτερένη***, και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης ***σπειρονολακτόνη*** και ***κανρενοϊκό κάλιο***. Το κάλιο μετά την νεφρική σπειραματική διήθηση επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και μικρό μόνο μέρος φθάνει στα άπω σωληνάρια. Τα παραπάνω διουρητικά δρουν στα άπω σωληνάρια εμποδίζοντας την επαναρρόφηση του νατρίου και επομένως δεν δρουν στο κάλιο μειώνοντας ουσιαστικά την έκκριση του. Η τριαμτερένη και η αμιλορίδη αναστέλλουν την ενεργό μεταφορά του νατρίου αναστέλλοντας την διασωληναριακή διαφορά δυναμικού στα άπω σωληνάρια. Η σπειρονολακτόνη και το κανρενοϊκό κάλιο είναι συναγωνιστικοί ανταγωνιστές της αλδοστερόνης στους υποδοχείς της και συνδεόμενα προλαμβάνουν τον σχηματισμό πρωτεΐνης που είναι απαραίτητη για την επαναρρόφηση νατρίου και απέκκριση καλίου.

1. ***ΑΜΙΛΟΡΙΔΗ*** (Amiloride)



Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι περίπου 20% και συνδέεται με πρωτεΐνες σε μικρό βαθμό. Ο T/2 είναι 6-9 ώρες και το φάρμακο απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Η διάρκεια δράσης είναι 24 ώρες. Προκαλεί ελαφρά άνοδο του pH των ούρων. Συνδυάζεται με θειαζιδικά ή διουρητικά της αγκύλης για πρόληψη υποκαλιαιμίας. Οι συνδυασμοί είναι:

Αμιλοριδη + υδροχλωροθειαζιδη (5mg αμιλοριδης και 50mg υδροχλωροθειαζιδης) Moduretic tabl
Αμιλοριδη + φουροσεμίδη (5mg αμιλοριδης και 40 mg φουροσεμίδη) Frumil tabl

Ενδείξεις. Οίδημα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση.

Αντενδείξεις. Υπερκαλιαιμία, λήψη καλίου, νεφρική ανεπάρκεια.

Παρενέργειες. Κυριότερες είναι υπερκαλιαιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, υπονατριαιμία, νευρολογικές διαταραχές (ιδιαίτερα ζάλη, κεφαλαλγία) και σπανιότερα εξάνθημα, βήχας, αδυναμία και εκείνες των διουρητικών με τα οποία συνδυάζεται.

Προφυλάξεις. Σακχαρώδης διαβήτης, αναπνευστική ή μεταβολική οξέωση (το κάλιο αυξάνει στο αίμα), κύηση, ηλικιωμένοι. Προσοχή σε μετάγγιση αίματος που έχει διατηρηθεί πάνω από 10 ημέρες (περιέχει κάλιο σε μεγαλύτερες ποσότητες από το φυσιολογικό).

Αλληλεπιδράσεις. Η σημαντικότερη είναι με φάρμακα που προκαλούν κατακράτηση καλίου όπως οι Α-ΜΕΑ με κίνδυνο σοβαρή υπερκαλιαιμία.

Δοσολογία. από το στόμα 5mg/ημέρα μόνη της (σπάνια) ή σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζιδη (Moduretic tabl) ή φουροσεμίδη (Frumil tabl) ή βουμετανίδη (Burinex tabl).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. *ΤΡΙΑΜΤΕΡΕΝΗ* (Triamterene)

Απορροφάται από το στόμα (30-70%) και συνδέεται κατά 50% με πρωτεΐνες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα. Ο Τ/2 είναι 2 ώρες και η μέγιστη δράση σε 6-8 ώρες. **Ενδείξεις, αντενδείξεις, παρενέργειες** κ.λ.π. όπως αμιλορίδη. Έχει ανευρεθεί σε νεφρικούς λίθους. Μπορεί να προκαλέσει αύξηση ουρίας, κρεατινίνης. Έχουν αναφερθεί αιματολογικές διαταραχές.

Η δοσολογία είναι 150mg/24ωρο μόνη της (Dytac) ή 1-2 δισκία/24ωρο με υδροχλωροθειαζίδη (Dyazide).

3. *ΣΠΕΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗ* (Spironolactone) Απορροφάται σχεδόν πλήρως από το πεπτικό και συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δραστικούς μεταβολίτες (κανρενόνη και κανρενοϊκό) και απεκκρίνεται στα ούρα και κόπρανα. Ο Τ/2 της σπειρονολακτόνης είναι περίπου 20 ώρες και των μεταβολιτών από 15-35 ώρες. Η μέγιστη δράση εμφανίζεται σε 2-3 ημέρες. Η σπειρονολακτόνη έχει αναφερθεί οτι σε πειραματόζωα μπορεί να προκαλέσει καρκίνο ήπατος και ενδοκρινών αδένων, γι' αυτο και το φάρμακο αυτο δεν χρησιμοποιείται σαν διουρητικό στη καθημερινή πράξη, αλλά μόνο σε περιπτώσεις ανθεκτικές στα αλλά διουρητικά και στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, επειδή είναι ανταγωνιστής της αλδοστερόνης. Επίσης δίνεται σε ασκίτη από κίρρωση ή καρκίνο ήπατος. **Αντενδείξεις** είναι όπως της αμιλορίδης και επίσης η νόσος του Addison. **Παρενέργειες, προφυλάξεις** όπως αμιλορίδη αλλά σε χρόνια χορήγηση προκαλεί γυναικομαστία.

Δοσολογία. από το στόμα 25-200mg /24ωρο διαιρεμένη σε δυο δόσεις. Μέγιστη ημερήσια δόση 400mg. Σε παιδιά 3mg/kg/24ωρο. Σκεύασμα. Aldacton

4. ***ΚΑΝΡΕΝΟΪΚΟ ΚΑΛΙΟ*** **(Potassium canrenoate)**

Είναι μεταβολίτης της σπειρονολακτόνης που χορηγείται ΕΦ (Spiroctan-M inj.).

Ενδείξεις είναι οίδημα συνοδευόμενο με δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, ηπατική ανεπάρκεια και μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. **Αντενδείξεις** υπονατριαιμία (Δες και σπειρονολακτόνη).

Η υπερδοσολογία από τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής αντιμετωπίζεται με ενυδάτωση και διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Για την υπερκαλιαιμία μπορεί να απαιτηθεί ΕΦ γλυκόζη + ινσουλίνη. Βλέπε και ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

Το κάλιο του ορού κυμαίνεται φυσιολογικά από 3,5-5,2 mEq/L (3,5-5,2 mmol/L). όταν το εξωκυττάριο κάλιο αυξάνει τότε η διαμεμβρανική κλίση για τη μετακίνηση του καλίου μειώνεται με αποτέλεσμα τη μείωση του δυναμικού ενέργειας κατά τη φάση ηρεμίας. Το εξωκυττάριο υγρό ανέρχεται περίπου σε 14 L. Μία μέση τιμή καλίου 4 mEq /L δίνει ολικό κάλιο ορού 14 X 4 = 56mEq. Το ενδοκυττάριο κάλιο είναι 150mEq/L και το ενδοκυττάριο υγρό περίπου 21 L, που σημαίνει σύνολο 150 X 21 = 3150mEq κάλιο ενδοκυττάρια. όταν το κάλιο είναι μεταξύ 5,5-6,5 mEq/L τότε το ΗΚΓ στις απαγωγές V1, V2 και V3 δείχνει οξυκόρυφα Τ. Σε επίπεδα 7-8 mEq/L το P στο ΗΚΓ γίνεται επίπεδο, το QRS διευρύνεται προοδευτικά, ως αποτέλεσμα της διαταραχής της αγωγής, με εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής. Σε επίπεδα >6,5-7 mEq/L τα συμπτώματα είναι μυϊκή αδυναμία μέχρι και αναπνευστική παράλυση, κατάργηση αντανακλαστικών, παραισθησίες και από τη καρδιά, όταν τα επίπεδα είναι >8 mEq/L, βραδυκαρδία, υπόταση, κοιλιακή μαρμαρυγή

Κυριότερες αιτίες υπερκαλιαιμίας είναι η εξωγενής πρόσληψη (σκευάσματα καλίου, πολλές μεταγγίσεις "παλαιού" αίματος), φάρμακα (διουρητικά που κατακρατούν κάλιο, ACE αναστολείς), η αυξημένη έξοδος από τα κύτταρα (έλλειψη ινσουλίνης, καταστροφή κυττάρων κ.ά.) και η μειωμένη απέκκριση από τους νεφρούς (νόσος του Addison, φάρμακα, Σ.Ε.Λ. κ.ά.).

Η αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας αν το κάλιο αίματος είναι >6,5mmol γίνεται επειγόντως με βραδεία ΕΦ χορήγηση 10-30ml γλυκονικού ασβεστίου (ανταγωνίζεται τη δράση του καλίου στην καρδια) από διάλυμα 10% αργά σε 2-3 λεπτά, 100ml διττανθρακικά ΕΦ (διάλυμα 4,2% αργά) αν ο ασθενής έχει οξέωση (pH<7,2), 100ml διάλυμα γλυκόζης 5% με 15 μονάδες κρυσταλλική (ταχείας δράσης) ινσουλίνη και στη συνέχεια 50ml/ώρα με ινσουλίνη ανάλογα με το σάκχαρο αίματος, και σε ασθενείς με βαρεία υπερκαλιαιμία ιοντο-ανταλλακτική ρητίνη (σουλφονική πολυστερίνη νατριούχο) σε δόση 15g/6ωρο από το στόμα (ή 30g με υποκλυσμό σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν το φάρμακο από το στόμα. Αμέσως μετά θα πρέπει να ευρεθεί η αιτία της υπερκαλιαιμίας και να γίνει προσπάθεια αντιμετώπισης (π.χ. υπερκαλιαιμία από ενδαγγειακή αιμόλυση, ραβδομυόλυση, φάρμακα όπως διουρητικά που κατακρατούν κάλιο, ACE αναστολείς, νεφρική ανεπάρκεια, πολλές μεταγγίσεις "παλαιού" αίματος, σοβαρή υπεργλυκαιμία με ή χωρίς κετοοξέωση, μεταβολική οξέωση, αυξημένη πρόσληψη κ.ά.).

ΙΙΙ ΔΙΑΦΟΡΑ

1. ΩΣΜΩΤΙΚΑ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Αποβάλλονται πλήρως από τους νεφρούς και αυξάνουν την ωσμωτικότητα στα νεφρικά σωληνάρια και εμποδίζουν την επαναρρόφηση ύδατος και ευδιάλυτων μορίων, συμπαρασύροντας έτσι νερό, νάτριο και χλώριο. Το σημαντικότερο είναι η μαννιτόλη.

ΜΑΝΝΙΤΟΛΗ (Mannitol)

Είναι εξόζη αδρανής μεταβολικά που κατανέμεται στο εξωκυττάριο υγρό. Ελάχιστο ποσό μεταβολίζεται. Χορηγείται με ΕΦ έγχυση και η δράση της εμφανίζεται σε 0,5-1 ώρα. Διάρκεια δράσης 6-8 ώρες.

Ενδείξεις. Εγκεφαλικό οίδημα, φαρμακευτική δηλητηρίαση. οξύ γλαύκωμα (προτιμάται από την ακεταζολαμίδη).

Αντενδείξεις. Πνευμονικό οίδημα, αφυδάτωση, ενδοκρανιακή αιμορραγία, ανουρία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παρενέργειες. Πονοκέφαλος, ναυτία, εμετος, ρίγος. πυρετός. Σε υπερδοσολογία υπάρχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές και υπόταση. Η θεραπεία είναι διόρθωση ηλεκτρολυτών και υγρών. Αιμοκάθαρση σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις.

Προσοχή σε καρδιακή ανεπάρκεια επειδή προκαλεί αύξηση του όγκου αίματος μέχρι να αρχίσει η διούρηση, και σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (να προηγείται δοκιμαστική δόση 0,2g/kg). Να παρακολουθείται το κάλιο και νάτριο αίματος. Προσοχή σε κύηση, γαλουχία. Η εξαγγείωση προκαλεί φλεγμονή τοπικά και πιθανή θρομβοφλεβίτιδα.

Σε χαμηλή θερμοκρασία σχηματίζονται κρύσταλλοι και το διάλυμα πρέπει να θερμαίνεται σε υδατόλουτρο μέχρι διάλυσης των κρυστάλλων και να χορηγείται σε θερμοκρασία σώματος.

Η μαννιτόλη διατίθεται σε συγκεντρώσεις 10%, 20%, 25%.

Δοσολογία. Για πρόκληση διούρησης 50-200g/24ωρο με συνεχή ΕΦ έγχυση. Σε εγκεφαλικό οίδημα 1g/kg από διάλυμα 20% σχετικά γρήγορα (30-60 λεπτά).
Στην ουρολογία 2,5% διάλυμα αντί για φυσιολογικό ορό σε επεμβάσεις μέσα στην ουροδόχο κύστη (εκπλύσεις κ.ά.).

Άλλα οσμωτικά διουρητικά είναι η ουρία, η **γλυκερίνη** και ο **ισοσορβίτης**. Η γλυκερίνη και ο ισοσορβίτης δίνονται μόνο από το στόμα για βραχείας διάρκειας μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (και κρίση γλαυκώματος) πριν και μετά από χειρουργική επέμβαση στους οφθαλμούς. Προκαλούν γαστρεντερικές διαταραχές.

2. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΑΖΟΠΡΕΣΣΙΝΗΣ (ADH). Υπάρχουν ουσίες που δρουν στους υποδοχείς της αγγειοπιεσίνης (V2 υποδοχείς) ανταγωνιστικά. Παράδειγμα αποτελεί η δεμεκλοκυκλίνη (αντιβιοτικό), και η δεκινίνη (decinine) ένα φυτικό αλκαλοειδές.

Οι ξανθίνες (καφεϊνη, θεοβρωμίνη και θεοφυλλίνη) έχουν ασθενή διουρητική δράση αλλά δεν χρησιμοποιούνται γι' αυτό το σκοπό.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ι. ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από τα φυσιολογικά όρια είναι από τα συχνότερα νοσήματα που απασχολούν τον κλινικό. Η ανεπαρκής θεραπεία της υπέρτασης μπορεί να έχει σοβαρές επιπλοκές όπως καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικά επεισόδια και νεφρική βλάβη.

Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση στις ΗΠΑ (The Fifth Report of the Joint National Committee for Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Archives of Internal Medicine, 153, 154-183, 1993) η αρτηριακή πίεση διακρίνεται, (Πίνακας 10)

Πίνακας 10

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ (mm Hg)	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ (mm Hg)
Φυσιολογική	<130	<85
Υψηλή φυσιολογική	130-139	85-89
ΥΠΕΡΤΑΣΗ		
Στάδιο 1 (ήπια)	140-159	90-99
Στάδιο 2 (ενδιάμεση)	160-179	100-109
Στάδιο 3 (σοβαρή)	180-209	110-119
Στάδιο 4 (πολύ σοβαρή)	>210	>120

13 + 8,5
14 + 9

- Η παραπάνω επιτροπή συνιστά φαρμακευτική θεραπεία όταν η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) είναι >90mm Hg ή η συστολική (ΣΑΠ) >140mm Hg. Η σύσταση αυτή εξακολουθεί να είναι η πλέον αποδεκτή μέχρι σήμερα, εφόσον η μη φαρμακευτική αγωγή αποτύχει. Σε ηλικιωμένα άτομα με χρόνια υψηλή συστολική Α.Π. η μείωση στα 160 mmHg είναι επίσης αποδεκτή.
- Η Βρετανική Εταιρεία για την Υπέρταση συνιστά: Όταν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 160-200mmHg ή η διαστολική 90-109mmHg (διαπιστωμένη σε 3 τουλάχιστον ξεχωριστές μετρήσεις) και υπάρχουν βλάβες στα όργανα-στόχους ή διαβήτης ή αγγειακές επιπλοκές, τότε απαιτείται θεραπεία αν η ΣΑΠ παραμένει >160 mmHg ή η ΔΑΠ >100mmHg. Αν δεν υπάρχουν βλάβες ή διαβήτης τότε παρακολούθηση για 3-6 μήνες και θεραπεία αν η μέση αρτηριακή πίεση είναι συστολική >160 mmHg ή διαστολική >100mmHg. Αν η μέση αρτηριακή πίεση είναι συστολική <160 mmHg και διαστολική 90-99mmHg τότε εφαρμογή θεραπείας αν ηλικία >60 ετών ή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών. Στη περίπτωση όπου μόνο η ΣΑΠ είναι αυξημένη (ΑΠ >160 mmHg) φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή στεφανιαίο και θα πρέπει να δοθεί φαρμακευτική αγωγή, αν η μη-φαρμακευτική θεραπεία για 3-6 μήνες αποτύχει. Τα προτιμώμενα φάρμακα είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό με β-αναστολέα (π.χ. ατενολόλη, αν και κατ' άλλους υπερέχει ο συνδυασμός θειαζιδικού με αμιλορίδη).
- Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης συνιστούν (1993) φαρμακευτική θεραπεία όταν η ΔΑΠ είναι >95mm Hg ή η ΣΑΠ >160mm Hg. Αν η ΔΑΠ είναι 90-94mm Hg ή η ΣΑΠ 140-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

159mm Hg τότε συνιστάται παρακολούθηση και η φαρμακευτική θεραπεία εξαρτάται από το αν υπάρχουν ή όχι παράγοντες κινδύνου.

Στη κύηση η θεραπεία της υπέρτασης, εφόσον δεν οφείλεται σε εκλαμψία, γίνεται με μεθυλντόπα. Οι β-αναστολείς είναι ασφαλείς στο 3° τρίμηνο της κύησης. Έχει δοθεί επίσης νιφεδιπίνη. Σε υπερτασική κρίση μπορεί να δοθεί ΕΦ υδραλαζίνη.

Σε υπερήλικες απαιτείται θεραπεία αν η ΣΑΠ ≥160 mmHg ή η ΔΑΠ ≥ 90 mmHg

Στο 90%. περίπου, των ασθενών με υπέρταση η αιτία είναι μη συγκεκριμένη ("ιδιοπαθής υπέρταση") στο δε υπόλοιπο η υπέρταση είναι **δευτεροπαθής** λόγω κατάχρησης φαρμάκων ή διαφόρων ουσιών (στεροειδή, αντισυλληπτικά. οινόπνευμα) ή λόγω νοσήματος όπως στένωση νεφρικής αρτηρίας, φαιοχρωμοκύττωμα, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός κ.ά.

Στη δευτεροπαθή υπέρταση η απομάκρυνση του αιτίου θα διορθώσει την αρτηριακή πίεση.

Υποψιαζόμαστε δευτεροπαθή υπέρταση, όταν η υπέρταση εμφανίζεται σε νέα άτομα (<30 ετών) ή σε άτομα ηλικίας >55 ετών ή ξαφνικά ή όταν η αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 180mmHg ή όταν αρχίζει να μην ανταποκρίνεται σε προηγουμένως επιτυχή φαρμακευτική θεραπεία. Τα συνηθέστερα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι νεφρική νόσος (διαβητική νεφροπάθεια, χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, *πολυκυστική νόσος κ.ά.), αγγειακή νόσος (στένωση ισθμού αορτής κ.ά.), αλκοολισμός, φάρμακα, ενδοκρινικές ανωμαλίες.

Σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση η ΔΑΠ που δείχνει το μηχάνημα μέτρησης είναι 10mmHg υψηλότερη από την ενδαρτηριακή. Σε υπερτασικά άτομα η ένδειξη της ΔΑΠ ανταποκρίνεται στην ενδαρτηριακή ,ενώ η ΣΑΠ που αναγράφεται είναι μικρότερη κατά 7-8 mmHg από την ενδαρτηριακή.

Στην ιδιοπαθή υπέρτση η θεραπεία περιλαμβάνει μη-φαρμακολογική προσέγγιση και φαρμακολογική.

Η μη-φαρμακολογική προσέγγιση περιλαμβάνει μείωση πρόσληψης χλωριούχου νατρίου έτοιμου (μαγειρικό άλας) ή μείωση τροφών που περιέχουν μεγάλη ποσότητα νατρίου (υπάρχουν λίστες τροφών όπου αναγράφεται η περιεκτικότητα σε νάτριο και κάλιο ή και σε άλλα στοιχεία), μείωση βάρους των υπέρβαρων ασθενών, διακοπή καπνίσματος, μείωση οινοπνευματωδών, ήπια άσκηση (να προηγείται δοκιμασία κόπωσης) μείωση επίδρασης ψυχολογικών παραγόντων και πιθανώς τεχνικές χαλάρωσης.

Πίνακας 11

Παραδείγματα τροφών με κατά προσέγγιση περιεκτικότητα σε νάτριο και κάλιο

ΤΡΟΦΗ (Μερίδα)	ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ mg Νάτριο	Κάλιο
Ψωμί	130-140	30-60
Ζυμαρικά (μακαρόνια κ.λ.π.)	Ελάχιστο	100
Πατάτες	Ελάχιστο	Πολύ
Μοσχάρι. Αρνί	Λίγο	>250
Κοτόπουλο	Λίγο	>50
Τυρί (εξαρτάται από το είδος)		
Γιαούρτι	100	300
Βούτυρο νωπό (ανάλατο)	Ελάχιστο	Ελάχιστο
Φρούτα. Λαχανικά. Χορταρικά	Ελάχιστο ως λίγο	Μέτριο ως πολύ
Μπανάνες	Ίχνη	400

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα ψάρια γενικά περιέχουν λίγη ως μέτρια ποσότητα νατρίου. Οι κονσέρβες και οι συσκευασμένες προς διατήρηση τροφές περιέχουν γενικά περισσότερο νάτριο (π.χ. χυμός τομάτας).

Συνήθως η περιεκτικότητα των συσκευασμένων τροφών σε νάτριο, κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο κλπ αναγράφεται στο περίβλημα της συσκευασίας (προσοχή και στα εμφιαλωμένα νερά) και θα πρέπει ο ασθενής να το γνωρίζει αυτό ώστε να μπορεί να επιλέξει το κατάλληλο γι' αυτόν προϊόν.

Επιλέγοντας τροφές με μικρή περιεκτικότητα σε νάτριο και αρκετή σε κάλιο η ανάγκη πρόσληψης αντιϋπερτασικών φαρμάκων μειώνεται. Επίσης μειώνεται η ανάγκη πρόσληψης επιπρόσθετου καλίου όταν λαμβάνονται φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία (π.χ. διουρητικά). από το άλλο μέρος φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία ίσως θα ήταν χρήσιμο να συνδυάζονται με τροφές μικρής περιεκτικότητας σε κάλιο. Υπάρχουν επίσης σκευάσματα άλατος με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου (όπως το novosal που περιέχει NaCl 35%, KCl 47,5%, κιτρικό κάλιο 10% και θειϊκό μαγνήσιο).

Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει κυρίως τα διουρητικά, τους α- και β-αδρενεργικούς ανταστολείς, τους ανταστολείς ασβεστίου, τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, αγγειοδιασταλτικά κ.ά. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται με το αντιϋπερτασικό που θεωρείται καταλληλότερο για τον ασθενή. Σε περίπτωση αποτυχίας (μετά τη μέγιστη ανεκτή δόση) προστίθεται φάρμακο από άλλη κατηγορία ή με διαφορετικό τρόπο δράσης κ.ο.κ. Η επιμονή σε μονοθεραπεία ενέχει τον κίνδυνο καθυστέρησης αντιμετώπισης της υπέρτασης (λόγω των συνεχών αλλαγών) με όλα τα επακόλουθα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 12

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ
α. Θειαζιδικά
β. Αγκύλης (εκτός από εθακρυνικό οξύ)
γ. Υπερκαλιαιμικά (αμιλορίδη, τριαμτερένη) σε συνδυασμό με τα παραπάνω.

2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ
Μετιροσίνη Αναστέλλει τη υδροξυλάση της τυροσίνης και χρησιμοποιείται μόνο για υπέρταση από φαιοχρωμοκύττωμα (προεγχειρητικά και χρονίως)

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ
α. β-αδρενεργικοί αναστολείς
β. α-αδρενεργικοί αναστολείς .
Πραζοσίνη, δοξαζοσίνη, τεραζοσίνη (είναι παρόμοια)
Ινδοραμίνη (σε συνδυασμό με β-αναστολέα ή θειαζιδικά)
Φαινοξυβενζαμίνη (+β-αναστολέας στο φαιοχρωμοκύττωμα)
γ. α+β-αδρενεργικοί αναστολείς (λαβεταλόλη)

4. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ
Γουανεθιδίνη, δεβρισοκίνη, βεθανιδίνη

5. ΚΕΝΤΡΙΚΩΣ ΔΡΩΝΤΑ
α. Κλονιδίνη β. Μεθυλντόπα γ. Γουανφασίνη δ. Γουαναβενζη

6. ΓΑΓΓΛΙΟΠΛΗΓΙΚΑ
Τριμεθαφάνη (για ελεγχόμενη υπόταση στη χειρουργική)

7. ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ
α. Διαζοξίδη ΕΦ (για σοβαρή υπερτασική κρίση)
β. Νιτροπρωσσικό νάτριο ΕΦ (για σοβαρή υπερτασική κρίση)
γ. Μινοξιδίλη (σε συνδυασμό με β-αναστολέα και θειαζιδικά)
δ. Υδραλαζίνη Επίσης και πραζοσίνη, δοξαζοσίνη, τεραζοσίνη.
ε. Νιτρογλυκερίνη ΕΦ ----------> σε σοβαρή υπερτασική κρίση

8. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (βλέπε ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ)

9. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ αγγειοτενσίνης και Ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης ΙΙ

Τα παραπάνω φάρμακα περιγράφονται στα επί μέρους κεφάλαια.

από τα **αγγειοδιασταλτικά** περιγράφονται το νιτροπρωσσικό νάτριο και η μινοξιδίλη.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Το ***νιτροπρωσσικό νάτριο*** έχει αγγειοδιασταλτική δράση και δίνεται με συνεχή ΕΦ εγχυση σε σοβαρή υπερτασική κρίση. Απελευθερώνει οξείδιο του αζώτου (NO) στο οποίο οφείλεται η αγγειοδιασταλτική δράση. Ο Τ/2 είναι περίπου 2 λεπτά και η δράση του παύει Μετά λίγα λεπτά από το τέλος της έγχυσης.

Οι κυριότερες **παρενέργειες** που εμφανίζονται ιδιαίτερα Μετά ταχεία έγχυση είναι η υπόταση και η δηλητηρίαση από κυανίδια. Το νιτροπρωσσικό αντιδρά ενδοκυττάρια στα ερυθρά αιμοσφαίρια με την αιμοσφαιρίνη σχηματίζοντας κυανομεθαιμοσφαιρίνη και 4 ιόντα CN^-. Η μεθαιμοσφαιρίνη επίσης σχηματίζει με τα ιόντα κυανίου κυανομεθαιμοσφαιρίνη και το θειοθεικό σχηματίζει θειοκυανικά (SCN^-). Επικίνδυνα είναι τα κυανίδια (CN^-) αλλά συσσώρευση τους συμβαίνει όταν η έγχυση είναι ταχεία ή σε δόση μεγαλύτερη της συνιστώμενης ή σε χορήγηση μεγάλης διάρκειας. Σε αυτή την περίπτωση η χορήγηση θειοθειϊκού νατρίου (150-200mg/kg) ΕΦ αφού προηγηθούν διακοπή του φαρμάκου και χορήγηση νιτρώδους νατρίου (μετατρέπει την αιμοσφαιρίνη σε μεθαιμοσφαιρίνη η οποία όπως αναφέρθηκε δεσμεύει τα κυανίδια) βοηθά στην εξουδετέρωση και απομάκρυνση στα ούρα των ιόντων CN^-.

Η ΕΦ έγχυση του νιτροπρωσσικού νατρίου γίνεται με βραδύ ρυθμό (0,3mcg/kg/ λεπτό) με αντλία ρύθμισης της έγχυσης, αυξανόμενη ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς, με μέγιστη δόση (σπάνια) 10mcg/kg/λεπτό.

Η μινοξιδίλη χορηγείται από το στόμα και δεν προκαλεί ορθοστατική υπόταση. Δίνεται σε σοβαρή υπέρταση που δεν ανταποκρίνεται σε άλλα φάρμακα. έχει σοβαρές παρενέργειες από την καρδιά (περικαρδιακό υγρό, ταχυκαρδία), κατακράτηση υγρών και ηλεκτρολυτών με οίδημα (δίνεται συνήθως με διουρητικό), υπερτρίχωση, αλλεργική αντίδραση κ.ά. Συνδυάζεται συχνά με β-αναστολείς ή και διουρητικά. Λόγω της υπερτρίχωσης που προκαλεί έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της αλωπεκίας, χωρίς ιδιαίτερα ικανοποιητικά αποτελέσματα. Loniten tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ (Α-ΜΕΑ)

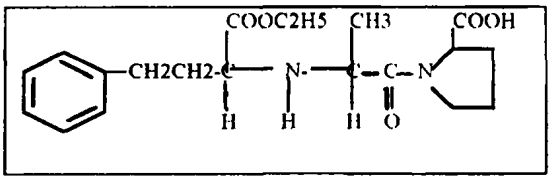
Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II (βλέπε ΚΙΝΙΝΕΣ). Η αγγειοτενσίνη II είναι από τις πλέον ισχυρές ενδογενείς αγγειοσυσπαστικές ουσίες και δρα σε AT_1 και AT_2 υποδοχείς. Η αγγειοσυσταλτική δράση ασκείται μέσω των AT_1 υποδοχέων. Η αγγειοτενσίνη II συνεισφέρει στην υπέρταση, στην αρτηριακή νόσο, στην υπερτροφία της καρδιάς και καρδιακή ανεπάρκεια και στη διαβητική νεφροπάθεια. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου χρησιμοποιούνται μόνοι ή σε συνδυασμό με άλλα αντιϋπερτασικά (θειαζιδικά, διουρητικά αγκύλης, β-αναστολείς, αναστολείς ασβεστίου). Μπορούν να προκαλέσουν νεφρική βλάβη και υπερκαλιαιμία. Στην αρχή της θεραπείας μπορούν να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση ιδιαίτερα αν ο ασθενής είναι ήδη σε θεραπεία με διουρητικά φάρμακα. Είναι επίσης χρήσιμα φάρμακα στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας συνδυαζόμενα με διουρητικά ή και με διγοξίνη.

Μια συχνή παρενέργεια που αναγκάζει τους ασθενείς να διακόψουν το φάρμακο είναι ο επίμονος ξηρός βήχας (πιθανώς λόγω αναστολής νευροπεπτιδασών με αποτέλεσμα αύξηση του νευροπεπτιδίου P που ενοχοποιείται για τη πρόκληση βήχα) ο οποίος δεν αφήνει τον ασθενή ακόμη και να κοιμηθεί. Σπάνια αλλά σοβαρή παρενέργεια είναι το αγγειοοίδημα. Επειδή οι Α-ΜΕΑ εμποδίζουν τη διάσπαση της βραδυκινίνης, η τελευταία δρα αγγειοδιασταλτικά (απελευθέρωση του NO και χάλαση του αγγείου).

Περιλαμβάνονται η καπτοπρίλη (Capoten), η εναλαπρίλη (Renitec), η λισινοπρίλη (Prinivil), η φοσινοπρίλη (Monopril), η βεναζεπρίλη (Cibacen), η κιναπρίλη (Accupron), η περινδοπρίλη (Coversyl), η ραμιπρίλη (Triatec), η σιλαζαπρίλη (Vascase), η τραντολαπρίλη (Afenil, Odric), Moexipril (Perdix της Schwarz) και συνεχώς προστίθενται νέα. Επίσης υπάρχουν συνδυασμοί των ανωτέρω με διουρητικά, όπως εναλαπρίλη+υδροχλωροθειαζίδη (Co-renitec, Bumeftyl), λισινοπρίλη+ υδροχλωροθειαζίδη (Prinzide, Zestoretic), σιλαζαπρίλη+υδροχλωροθειαζίδη (vascase plus), κιναπρίλη+ υδροχλωροθειαζίδη (Accuretic), βεναζεπρίλη+υδροχλωροθειαζίδη (Cibadrex) κ.ά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

* ΕΝΑΛΑΠΡΙΛΗ (Enalapril)



Είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου το οποίο μετατρέπει την αγγειοτενσίνη Ι σε αγγειοτενσίνη ΙΙ. Η εναλαπρίλη έχει αντιυπερτασική δράση. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις και των πνευμονικών αγγείων καθώς και το μέγεθος της καρδιάς και αυξάνει το χρόνο άσκησης. Προστίθεται στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται πλήρως στη θεραπεία με διουρητικά και διγοξίνη. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί σε διαβητική νεφροπάθεια με καλά αποτελέσματα αν και απαιτείται προσοχή σε ορισμένους ασθενείς για το ενδεχόμενο νεφρικής βλάβης. **Αντενδείκνυται** σε περίπτωση γνωστής υπερευαισθησίας στο φάρμακο. Οι συνηθέστερες **παρενέργειες** είναι ορθοστατική υπόταση, κεφαλαλγία, ζάλη, βήχας, γαστρεντερικές διαταραχές, και λιγότερο συχνά αλλεργία, πονόλαιμός, κράμπες, υπερκαλιαιμία, καρδιαγγειακές, νευρολογικές και αναπνευστικές διαταραχές καθώς και αιματολογικές και νεφρικές. Σπάνια μπορεί να συμβεί αγγειοοίδημα (ακόμη και μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας) που μπορεί να απαιτήσει τη χρήση αδρεναλίνης (διάλυμα 1:1000, 0.3-0.5ml ΥΔ). Σε **υπερδοσολογία** το κύριο σύμπτωμα είναι η υπόταση που διορθώνεται με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού (0,9% NaCl) ή και με χορήγηση ναλοξόνης σε δόση 000.8-1.2 mg. Η σοβαρή υπερκαλιαιμία διορθώνεται με ΕΦ έγχυση γλυκόζης και ινσουλίνη. Το φάρμακο απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Προφυλάξεις. Προσοχή χρειάζεται κατά την έναρξη της θεραπείας ιδιαίτερα αν ο ασθενής παίρνει διουρητικά (πρέπει να μειωθεί η δόση τους και η αρχική δόση της εναλαπαρίλης να είναι μικρή, 2,5mg). Προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν κάλιο ή φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία τα οποία πρέπει να διακοπούν πριν την έναρξη θεραπείας με εναλαπριλη. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία και να αποφεύγεται κατά το δυνατόν η συγχορήγηση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων διότι υπάρχει κίνδυνος νεφρικής βλάβης.

Αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν με φάρμακα που έχουν υποτασική ή υπερτασική δράση. Η *ριφαμπικίνη* μπορεί να μειώσει το αποτέλεσμα της εναλαπρίλης. Η εναλαπρίλη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα του *λιθίου* και της *διγοξίνης*. Με φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία (καλιοσυντηρητικά διουρητικά κ.ά) αυξάνει ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας. Η αρχική δοσολογία είναι 2.5mg που μπορεί να αυξηθεί σε 10-20mg/ημέρα. Renitec tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης ΙΙ

Εμποδίζουν τη σύνδεση της αγγειοτενσίνης ΙΙ στους υποδοχείς AT_1, συνδεόμενοι οι ίδιοι με τον υποδοχέα (ανταγωνιστές). Περιλαμβάνονται η **λοσαρτάνη** (losartan potassium tabl Cozaar της MSD), βαλσαρτάνη (valsartan, caps Diovan της Novartis), κανδεσαρτάνη (candesartan, tabl Amias της Astra, Takeda,), ιρβεσαρτάνη (irbesartan, tab Aprovel της Bristol-Myers). Οι παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες. Οι κύριες **παρενέργειες** είναι ζάλη, ρινική συμφόρηση, μυϊκός σπασμός, παραρινοκολπίτιδα, και λιγότερο συχνά γαστρεντερικές διαταραχές, βήχας, πόνος στην οσφύ και στο πόδι. Σπανιότερα καρδιαγγειακές διαταραχές, αρθρίτιδες, νευρολογικά συμπτώματα, αλλεργία. ΠΡΟΣΟΧΗ να μη χορηγείται σε εγκύους, στη γαλουχία, στα παιδιά. Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη ή και θάνατο στο έμβρυο. !!!

Στη θεραπεία της υπέρτασης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και συνυπάρχοντα νοσήματα ώστε να επιλέγονται τα καταλληλότερα αντιϋπερτασικά.

Παρακάτω αναφέρονται κάποιες γενικές αρχές στη επιλογή αντιϋπερτασικών φαρμάκων όταν συνυπάρχουν ορισμένα νοσήματα.

Πίνακας 13

Νόσος	Επιλογή φαρμάκου
Άσθμα	ΟΧΙ β-αδρενεργικοί αναστολείς
Ουρική αρθρίτιδα	ΟΧΙ διουρητικά
Στεφανιαία νόσος ή ταχυαρρυθμίες	Προτιμώνται β-αδρενεργικοί αναστολείς, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη
Βραδυαρρυθμίες	ACE αναστολείς, κεντρικοί α-αδρενεργ. αγωνιστές, περιφερικοί α-αδρενεργικοί αναστολείς,
Συμφ καρδ ανεπάρκεια	Προτιμώνται οι ACE αναστολείς, τα διουρητικά, τα άμεσα αγγειοδιασταλτικά.
Αρ. κοιλιακή υπερτροφία	Προτιμώνται οι ανταγωνιστές ασβεστίου, ACE αναστολείς,β-αδρενεργικοί αναστολείς, οι κεντρικοί α-αδρενεργικοί αγωνιστές, οι περιφερικοί α-αδρενεργικοί αναστολείς.
Υπερλιπιδαιμία	Προτιμώνται οι περιφ. α-αδρενεργικοί αναστολείς, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι ACE αναστολείς, οι κεντρικοί α-αδρενεργικοί αγωνιστές
Διαβήτης	Προτιμώνται οι ACE αναστολείς, οι κεντρικοί α-αδρενεργικοί αγωνιστές, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, και οι α-αδρενεργικοί αναστολείς. ΟΧΙ διουρητικά ή β-αναστολείς
Νεφρική ανεπάρκεια	ACE αναστολείς, διουρητικά αγκύλης, ανταγωνιστές ασβεστίου.
Περιφ αγγειακή νόσος	Ανταγωνιστές ασβεστίου, περιφ. α-αδρενεργικοί αναστολείς, ACE αναστολείς, κεντρικοί α-αδρενεργ. αγωνιστές.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Όπως αναφέρθηκε το **σύνδρομο Χ** χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναιμία, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, και διαταραχές λιπιδίων. Σε περίπτωση υποψίας συνδρόμου Χ πρέπει να αποφεύγονται τα διουρητικά και οι β-αναστολείς που μπορεί να αυξήσουν το σάκχαρο, να μειώσουν την απελευθέρωση της ινσουλίνης και να διαταράξουν τη σχέση HDL/LDL. Προτιμότερα αντιυπερτασικά είναι ACE αναστολείς και ανταγωνιστές ασβεστίου.

Οι οξείες υπερτασικές καταστάσεις μπορούν να διαχωριστούν σε εκείνες στις οποίες υπάρχει αύξηση της ΣΑΠ (>180mm Hg) και της ΔΑΠ (>120mm Hg) αρτηριακής πίεσης με εκδηλώσεις από διάφορα όργανα (**emergencies**) όπως υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, εκλαμψία, υπέρταση με οξεία ισχαιμία μυοκαρδίου, οξεία ανεπάρκεια αρ. κοιλίας, διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, φαιοχρωμοκύττωμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, οίδημα οπτικής θηλής, πνευμονικό οίδημα κ.ά. και στις οποίες η αρτηριακή πίεση πρέπει να μειωθεί σε φυσιολογικά επίπεδα σε λιγότερο από 1 ώρα με ΕΦ χορήγηση αντιυπερτασικών (νιτροπρωσσικό νάτριο, διαζοξίδη, υδραλαζίνη, νιτρογλυκερίνη), και σε εκείνες στις οποίες δεν υπάρχουν εκδηλώσεις από όργανα-στόχους (**urgencies**), όπως η υπέρταση με ανθεκτική ρινική αιμορραγία, η υπερδοσολογία από συμπαθητικομιμητικά (μη ξεχνάμε αμφεταμίνες, κοκαΐνη), η αντίδραση τυραμίνης (από αναστολείς ΜΑΟ), σε διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ασταθή στηθάγχη κ.ά. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μείωση της αρτηριακή πίεσης πρέπει να γίνεται σταδιακά (περισσότερο από 1 ώρα) με από του στόματος χορήγηση π.χ. **νιφεδιπίνης** 5-10mg ή φουροσεμίδης 40mg

Το **νιτροπρωσσικό νάτριο** προτιμάται στη νευροαγγειακή χειρουργική, η **διαζοξίδη** στην υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, στην κακοήθη υπέρταση, στην εκλαμψία (αλλά όχι σε ενδοκρανιακή αιμορραγία ή ισχαιμία μυοκαρδίου). Η **νιτρογλυκερίνη** δίνεται σε υπέρταση με ισχαιμία μυοκαρδίου αλλά όχι σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Στην εκλαμψία το πλέον χρησιμοποιούμενο φάρμακο είναι η **υδραλαζίνη**. Η **φενολντοπάμη** (ΕΦ) είναι ένας μετασυναπτικός ντοπαμινεργικός αγωνιστής (DA_1) για οξεία υπέρταση που δοκιμάζεται τώρα κλινικά.

Σε λιγότερο οξείες καταστάσεις (urgencies) δίνονται από το στόμα η νιφεδιπίνη, η κλονιδίνη, η εναλαπρίλη, η νιμοδιπίνη, η λαβηταλόλη κ.ά. .

Ενδοθηλίνες, NO, νατριοουρητικά πεπτίδια.

Οι **ενδοθηλίνες** είναι μια οικογένεια πεπτιδίων με αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες (ET_1, ET_2, ET_3). Δρουν μέσω υποδοχέων ET_A και ET_B. Η ενδοθηλίνη ενεργοποιεί την φωσφολιπάση C μέσω της G πρωτεΐνης ή της αδενυλκυκλάσης (ενεργοποίηση μέσω E_A στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και αναστολή μέσω E_B υποδοχέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα). Η δυσμενής επίδραση της ενδοθηλίνης έχει δειχθεί σε πειραματόζωα. Η έρευνα με ειδικούς ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης συνεχίζεται. Στα αγγεία υπάρχει κυρίως ενδοθηλίνη 1 η οποία προέρχεται από την πρόδρομο big ενδοθηλίνη 1 μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης (ECE).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

NO (οξείδιο του αζώτου)

Όπως είναι γνωστό υπάρχουν μουσκαρινικοί υποδοχείς στο ενδοθήλιο των αγγείων οι οποίοι διεγείρονται Μετά εξωγενή χορήγηση ΑΚΧ προκαλώντας διαστολή των αγγείων μέσω απελευθέρωσης μιας ουσίας που δρα στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και ονομάσθηκε παράγων χάλασης προερχόμενος από το ενδοθήλιο (EDRF. Endothelium Derived Relaxing Factor). Το 1987 εδείχθη ότι η ουσία αυτή είναι το οξείδιο του αζώτου (NO) του οποίου πρόδρομη ουσία είναι η β-αργινίνη από την οποία (άτομο Ν του τελικού άκρου) μέσω του ενζύμου συνθετάση του οξειδίου του αζώτου (NOS) παράγεται το NO. Το NO εισέρχεται στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και συνδέεται με την γουανυλκυκλάση (υποδοχέας του NO) η οποία ενεργοποιείται και μετατρέπει την GTP σε c-GMP η οποία προκαλεί αύξηση της δέσμευσης του ασβεστίου στις ενδοκυττάριες αποθήκες με αποτέλεσμα χάλαση των μυϊκών κυττάρων και αγγειοδιαστολή. Η αυξημένη είσοδος NO στο κύτταρο προκαλεί μεγαλύτερη χάλαση, ενώ η μειωμένη είσοδος σύσπαση. Το NO εισερχόμενο στη κυκλοφορία αποδομείται αλλά ένα μέρος δρα επίσης στα αιμοπετάλια μειώνοντας τη συσσώρευση τους και την προσκόλληση στο αγγειακό τοίχωμα. Το NO συνδέεται επίσης με την αίμη, με θειομάδες (-SH) κ.ά. Ο Τ/2 είναι 10-15 ώρες. Η αγγειοδιαστολή από NO είναι εξαρτώμενη και μη-εξαρτώμενη από το άθικτο ενδοθήλιο. Στην εξαρτώμενη από άθικτο ενδοθήλιο το ερέθισμα προκαλεί παραγωγή NO το οποίο εισέρχεται στο κύτταρο και δρα. Στη μη εξαρτώμενη επηρεάζεται άμεσα ο μηχανισμός χάλασης (για παράδειγμα η νιτρογλυκερίνη δρα άμεσα παρέχοντας NO, βλέπε ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ). Στη στεφανιαία ανεπάρκεια παρά τη βλάβη του ενδοθηλίου τα αγγεία απαντούν άμεσα στη χορήγηση νιτρογλυκερίνης. Στην αθηροσκλήρωση και υπερχοληστερολαιμία η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αρχίζει πρώιμα. Όπως είναι γνωστό τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια παράγουν 5-ΗΤ η οποία προκαλεί ισχυρή αγγειοσυστολή. Υπάρχουν υποδοχείς της 5-ΗΤ στο ενδοθήλιο μέσω των οποίων αυξάνεται η παραγωγή NO, με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή και αδρανοποίηση (αναστολή συσσώρευσης και προσκόλλησης) των αιμοπεταλίων. Αυτό προϋποθέτει άθικτο ενδοθήλιο, Στη περίπτωση δυσλειτουργίας του επιθηλίου δεν παράγεται NO οπότε αυξάνεται η αγγειοσύσπαση. Στο διαβήτη έχει βρεθεί επίσης δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με μειωμένη παραγωγή NO. Αυξημένη παραγωγή NO έχει βρεθεί σε σηπτικό shock. Σε αυτή την περίπτωση η χορήγηση αναστολέα της NOS προκάλεσε μείωση του NO και βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Στο σηπτικό shock λιποπολυσακχαρίδια από το τοίχωμα του μικροβίου διεγείρουν την ενδογενή απελευθέρωση κυτοκινών (ιντερλευκίνη 1β, TNFa, ιντερφερόνη..) που διεγείρουν τη NOS στο αγγειακό τοίχωμα με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή NO και έντονη αγγειοδιαστολή, η οποία μπορεί να προληφθεί με αναστολείς της πρωτεϊνικής σύνθεσης (π.χ. ντακτινομυκίνη, γλυκοκορτικοειδή) ή με ειδικούς αναστολείς της NOS. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE αναστολείς) πιθανόν δρουν και αυξάνοντας τη σύνθεση της NOS. Η NOS υπάρχει σε 3 ισότυπους κάθε ένας από τους οποίους κωδικοποιείται από διαφορετικό γονίδιο. Ο ένας υπότυπος απομονώθηκε από ενδοθηλιακά κύτταρα (eNOS ή NOS III), ο άλλος (iNOS ή NOS II) ισότυπος από τον εγκέφαλο (nNOS ή NOS I). Αυτοί οι δύο τύποι ενεργοποιούνται Μετά από είσοδο του ασβεστίου στο κύτταρο. Ο τρίτος ισότυπος επάγεται από τους διαμεσολαβητές της φλεγμονής και δεν είναι ασβεστιοεξαρτώμενος. Το NOS οξειδώνει το τελικό γουανιδινο-ομάδα της l-αργινίνης παράγοντας οξείδιο του αζώτου και κιτρουλίνη. Στη παθογένεια του σηπτικού shock συμμετέχει η υπέρμετρη παραγωγή του οξειδίου του αζώτου. Διάφοροι αναστολείς του NOS (N-methyl-L-arginine, L-NMA, N-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME) μελετώνται σε ζώα και ανθρώπους για την αντιμετώπιση του σηπτικού shock.

Από τα παραπάνω είναι φανερή η σημασία της σωστής διατροφής και πρόληψης της αθηροσκλήρωσης. Επίσης φάρμακα που θα εμπόδιζαν τον καταβολισμό του NO θα μείωναν τις επιπτώσεις της δυσλειτουργίας του επιθηλίου προάγοντας την αγγειοδιαστολή.

Τα **νατριοουρητικά πεπτίδια** είναι ουσίες που διευκολύνουν την αποβολή νατρίου από τους νεφρούς και είναι: το ANP, το BNP και το CNP. Το ANP (atrium natriuretic peptide) και το BNP (brain natriuretic peptide) παράγονται κυρίως στο κολπικό μυοκάρδιο, ενώ το CNP (C-type natriuretic peptide) παράγεται στον εγκέφαλο. Το ANP προκαλεί νατριούρηση, αναστολή έκκριση ρενίνης, αλδοστερόνης, ενδοθηλίνης και αγγειοτενσίνης ΙΙ, αναστολή δίψας και επιθυμίας πρόσληψης άλατος. Επίσης χορηγούμενο με έγχυση ή εισπνεόμενο προκαλεί βρογχοδιαστολή. Η δράση γίνεται μέσω υποδοχέων. Παρόμοια δράση φαίνεται να έχει και το BNP αλλά δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Η δράση του CNP δεν είναι ακόμη γνωστή. Το ANP έχει βρεθεί αυξημένο σε σοβαρή υπέρταση και το BNP σε σοβαρή υπέρταση και υπερτροφία αριστεράς κοιλίας της καρδιάς.

Οι έρευνες στις ενδοθηλίνες, το NO και τα νατριοουρητικά πεπτίδια θα οδηγήσουν στη ανάπτυξη νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της υπέρτασης αλλά και άλλων νοσημάτων που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΥΡΙΟΤΕΡΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abdelwahab W. , W. Frishman, A. Landau (1995). Management of Hypertensive Urgencies and Emergencies . Journal of Clinical Pharmacology, 35, 747-762.

Bennet B.M. et al. (1994). Biotransformation of organic nitrates and vascular smooth muscle cell function (review). Trends in Pharmacological Sciences, 15, 245-249.

Blackburn H. (1996) Olestra and the FDA. New England Journal of Medicin, 334, 984-86

Breslow J. L. (1992). The genetic basis of lipoprotein disorders. Introduction and overview. Journal of Internal Medicine, 231, 627-631

Cobb J. Perren, R. L. Danner(1996). Nitric oxide and sheptic shock, JAMA, 275, 1192-1197

Ελισάφ Μ.Σ. και Κ.Χ. Σιαμόπουλος (1996). Παθοφυσιολογία, κλινική εικόνα και αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών. Έκδοση Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Fung H. L. (1992). Do nitrates differ?. British Journal of Clinical Pharmacology, 34, 5S-9S.

Ganz L. I, and P. L. Friedman (1995), Supraventricular Tachycardia, N Engl J Med, 332, 173.

Goldstein S. (1966) β-Blockers: What Role Now in Coronary Artery Disease? Consultant, 36, 445-458.

Goodfriend T.L., Elliott M.E., and Catt K.J. (1996). Angiotensin receptors and their antaginists. New Engl J Med, 334, 25, 1649-55.

Matsuda Koyo (1994). ACAT Inhibitors as Atherosclerotic Agents: Compounds and Mechanisms Medicinal Research Reviews, 14, 271-305

McCarthy P.A. (1993). New Aprproachew to Atherosclerosis: An Overview. Medicinal Research Reviews, 13, 139-159.

Rutecki G.W., Whittier F.C. (1996) Hyperkalemia: How to Identify -and Correct- the Underlying Cause. Consultant, 36, 564-574.

Schafer A. I. (1996) Low-molecular-weight Heparin. An opportunity for home treatment of venus thrombosis.Editorial. New England Journal of Medicin, 334, 724-5

Schulz R., and C. R. Triggle (1994). Role of NO in vascular smooth muscle and cardiac muscle function. Trends in Pharmacological Sciences, 15, 255-259.

Spence J.D. (1997). Drug interactions with grapefruit: Whose responsibility is it to warn the public? Clin Pharmacol Ther 61, 401-9.

Wennmalm A. (1994). Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease (review). Journal of Internal Medicine, 235, 317-327.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

8. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ

Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται φάρμακα που δρουν κατά κύριο λόγο στο αναπνευστικό. Περιλαμβάνονται φάρμακα που διευκολύνουν ή αποκαθιστούν την αναπνευστική λειτουργία δρώντας σε διάφορες δομές του αναπνευστικού συστήματος.

Μια απλή πρακτική διαίρεση είναι:

- **Βρογχοδιασταλτικά,**
- **Αναστολείς παραγόντων προκαλούντων φλεγμονή και βρογχόσπασμο**
- **Φάρμακα για ρινίτιδα,**
- **Διεγερτικά αναπνοής,**
- **Αντιβηχικά,**
- **Αποχρεμπτικά, βλεννολυτικά,**
- **Οξυγόνο** και **Διάφορα**

Τα φάρμακα αυτά αναφέρονται σε νοσήματα όπως:

1. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, COPD (κυψελιδικό εμφύσημα και χρόνια φλεγμονή ποικίλου βαθμού),
2. Η χρόνια βρογχίτιδα με απόφραξη αεροφόρων (αύξηση εκκρίσεων, χρόνια φλεγμονή, οίδημα βλεννογόνων),
3. Το βρογχικό άσθμα (σύσπαση λείων μυϊκών ινών αεροφόρων οδών, οίδημα, φλεγμονή) με εμφάνιση δύσπνοιας εντός ελάχιστου χρόνου σε ασθματική κρίση,
4. Η διάχυτη διάμεση ίνωση (αποτέλεσμα χρόνιας φλεγμονής με εναπόθεση κολλαγόνου στο τοίχωμα των κυψελίδων),
5. Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας κ.ά.

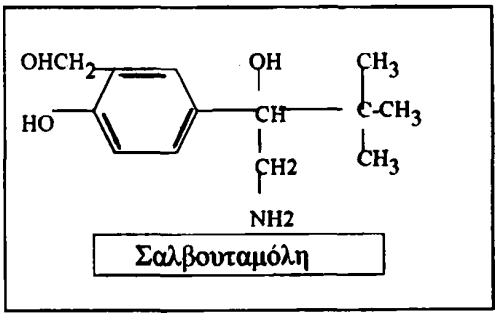
Ασφαλώς υπάρχουν πολλά νοσήματα που προσβάλλουν το αναπνευστικό είτε γενετικά (π.χ. ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση, κυστική ίνωση, κ.ά.), είτε επαγγελματικά (πνευμονοκονιώσεις κ.ά.), λοιμώξεις, αγγειακής αιτιολογίας, νεοπλάσματα κ.ά. Φάρμακα για νοσήματα που εκδηλώνονται με συμπτώματα από το αναπνευστικό, περιγράφονται σε αντίστοιχα κεφάλαια (αντιβιοτικά, αντιπηκτικά, κ.λ.π.)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Α. ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

1. ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ

α. εκλεκτικοί β_2 αδρενεργικοί διεγέρτες



Σαλβουταμόλη

Αποτελούν τα φάρμακα εκλογής σε περιπτώσεις βρογχικού άσθματος, χορηγούμενα μόνα τους ή με κορτικοστεροειδή ή και άλλα συμπληρωματικά φάρμακα ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Η δράση τους στους β_2-υποδοχείς είναι πάνω από 500 φορές από ότι στους β_1-υποδοχείς. Η σαλβουταμόλη και η τερβουταλίνη χρησιμοποιούνται επίσης σε πρώιμο τοκετό. Βλέπε χαλαρωτικά μυομητρίου στο ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ.

Μηχανισμός δράσης. Η διέγερση των β_2-υποδοχέων προκαλεί ενεργοποίηση της αδενυλκυκλάσης με επακόλουθο αύξηση της παραγωγής του c-AMP το οποίο προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων. Η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων είναι υπεύθυνη (μαζί με τη συνυπάρχουσα φλεγμονή και τις βρογχικές εκκρίσεις) για την έντονη δύσπνοια που είναι το κύριο σύμπτωμα της νόσου.

Οι **παρενέργειες** είναι ελάχιστες στις κανονικές δόσεις (2 εισπνοές 3-4 φορές/ ημέρα). Σε μεγαλύτερες δόσεις ή συχνότερα διαστήματα οι παρενέργειες είναι τρόμος χειρών, εκνευρισμός, πονοκέφαλος, ταχυκαρδία, υποκαλιαιμία και σπάνια αλλεργικές αντιδράσεις. Η χορήγηση από το στόμα έχει μεγαλύτερη επίπτωση παρενεργειών. Σε σοβαρό άσθμα το κάλιο του αίματος θα πρέπει να ελέγχεται. Η χορήγηση εισπνοών από το στόμα έχει ελάχιστες παρενέργειες εφόσον ακολουθούνται οι οδηγίες και δεν υπάρχει υπέρβαση δόσης. Η σαλμετερόλη είναι μακράς διάρκειας β2-αδρενεργικός διεγέρτης και δεν δίνεται σε ασθματική κρίση. Η **υπερδοσολογία** αντιμετωπίζεται με υποστηρικτικά μέτρα, κάλιο ΕΦ για την υποκαλιαιμία (40mmol/ώρα σε 5% γλυκόζη) και με β-αδρενεργικό αναστολέα (προπρανολόλη) με προσοχή σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 14 **ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ β_2 ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ**

ΦΑΡΜΑΚΟ	Δοσολογία εισπνοών	μg/εισπνοή	Έναρξη δράσης (λεπτά)	Διάρκεια δράσης (Ώρες)
ΣΑΛΒΟΥΤΑΜΟΛΗ	1-2 Εισπνοές (να	90	5-15	3-5
ΤΕΡΒΟΥΤΑΛΙΝΗ	απέχουν 1 λεπτό)	250	5-10	3-6
ΦΑΙΝΟΤΕΡΟΛΗ	3-6 φορές/ημέρα.	100	5-10	4-6
ΒΑΜΒΟΥΤΕΡΟΛΗ	Σε παροξυσμό δί-	370	3-5	3-6
ΠΡΒΟΥΤΕΡΟΛΗ	νονται ανά 20'	200	3-5	4-6
ΡΕΠΡΟΤΕΡΟΛΗ	την 1η ώρα	500	5-15	3-4
ΡΙΜΤΕΡΟΛΗ		200	5-15	2-4
ΣΑΛΜΕΤΕΡΟΛΗ	2 Χ 2/ημέρα	25	20	12

Κυκλοφορούν επίσης άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές όπως δισκία, σιρόπι, σκόνη για εισπνοές, διάλυμα για χορήγηση με νεφελοποιητή καθώς και ενέσιμη.

Η **τουλοβουτερόλη** υπάρχει μόνο σε δισκία, σιρόπι. Η σαλβουταμόλη ή αλβουτερόλη (Ventolin, Aerolin κ.ά) και η τερβουταλίνη (Bricanyl, Monovent) είναι τα πιο γνωστά και υπάρχουν σε όλες τις μορφές. Η **εφορμοτερόλη** (Foradil, Oxis) είναι παρόμοια με τη σαλβουταμόλη με ταχύτερη έναρξη δράσης.

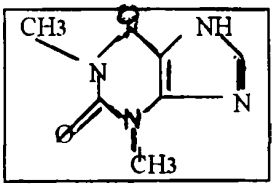
β. Μη εκλεκτικοί αδρενεργικοί διεγέρτες

Δεν συνιστάται η χορήγηση τους λόγω παρενεργειών (ακόμη και της ορσιπρεναλίνης) κυρίως αρρυθμιών. Περιλαμβάνονται η αδρεναλίνη, ισοπρεναλίνη κ.ά (Βλέπε ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΞΑΝΘΙΝΗΣ

ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ



Ανήκει στις μεθυλοξανθίνες (μαζί με καφεΐνη και θεοβρωμίνη) και έχει βρογχοδιασταλτική, ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση. Λόγω των παρενεργειών της έχει εκτοπισθεί από την πρώτη γραμμή θεραπείας του βρογχικού άσθματος, από τους β-διεγέρτες, αλλά κατέχει ακόμη σημαντική θέση, ιδίως τα βραδείας απελευθέρωσης δισκία με διάρκεια δράσης 12 και 24 ώρες. Ο αποδεκτος **μηχανισμός δράσης** είναι η αναστολή της δράσης της φωσφοδιεστεράσης και των υποδοχέων της αδενοσίνης Η αναστολή των ισοενζύμων ΙΙΙ και IV της φωσφοδιεστεράσης έχει ως αποτέλεσμα τη μη διάσπαση (μη υδρόλυση) και άρα αύξηση των κυκλικών νουκλεοτιδίων και χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων ενώ η αντιφλεγμονώδης και η ανοσοτροποποιητική δράση πιθανόν οφείλονται στην αναστολή του ισοένζυμου IV. Οι παρενέργειες θεωρείται ότι οφείλονται στην αναστολή της φωσφοδιεστεράσης . Μερικές παρενέργειες όπως φλεβοκομβική ταχυκαρδία, διούρηση και ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς βενζοδιαζεπινών (GABA) ίσως οφείλονται στον ανταγωνισμό στους υποδοχείς της αδενοσίνης.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται από το στόμα, συνδέεται με πρωτεΐνες 40%, μεταβολίζεται στο ήπαρ από ισοένζυμα P450 σε μεθυλοξανθίνες και διμεθυλουρικό οξύ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Ο χρόνο ημιζωής (T/2) ποικίλλει σε μη καπνιστές (3-15 ώρες), σε καπνιστές (5-6 ώρες) και σε παιδιά (1-9 ώρες) και σε διάφορα νοσήματα και λήψη άλλων φαρμάκων. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και η τοξικότητα του σχετίζονται με τα επίπεδα του στο αίμα. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις κυμαίνονται από 10-20mcg/mL, είναι πολύ κοντά στις τοξικές και γι' αυτό το λόγο συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων στο αίμα. Η ηπατίτιδα, η χολόσταση, το σηπτικό shock και ο παρατεινόμενος πυρετός είναι δυνατόν να μειώσουν την απομάκρυνση της θεοφυλλίνης και να αυξήσουν τα επίπεδα της.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στις ξανθίνες.

Παρενέργειες Ταχυκαρδία, ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, εκνευρισμός, πονοκέφαλος, διέγερση ΚΝΣ μέχρι επιληψία, υπερθερμία και αρρυθμίες ειδικά αν χορηγηθεί ΕΦ ταχέως. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε αρχική χαμηλή δοσολογία η οποία αυξάνεται βαθμιαία (μέχρι τα επίπεδα στο αίμα φθάσουν τα 10-20mcg/mL) τότε οι παρενέργειες είναι λιγότερο συχνές.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τοξικές ενέργειες είναι αρρυθμία και επιληψία καθώς και όλα τα παραπάνω (πολύ εντονότερα) σε επίπεδα πάνω από 20mcg/ml. Μεγαλύτερη συχνότητα τοξικών ενεργειών εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε όσους παίρνουν σιμετιδίνη (μειώνει το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης). Σε οξεία υπερδοσολογία μπορεί να συμβούν επίσης υπεργλυκαιμία, υπόταση και υποκαλιαιμία. Οι τοξικές ενέργειες αντιμετωπίζονται με πλύση στομάχου. χορήγηση ενεργού άνθρακα, αν έχει ληφθεί από το στόμα, και συμπτωματικά (βαρβιτουρικά ή διαζεπάμη για επιληψία και β-αδρενεργικοί ανταστολείς π,χ, εσμολόλη για τη ταχυκαρδία και την υπόταση) και αιμοκάθαρση αν τα επίπεδα στο αίμα είναι υψηλά. Τα επίπεδα του καλίου στο αίμα να μετρώνται συχνά. Προσοχή σε ορισμένες καταστάσεις ή λήψη άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν τα επίπεδα της θεοφυλλίνης.

Προφυλάξεις. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, υπερδιέγερση, Να αποφεύγεται το τσάι, ο καφές, το κακάο λόγω συνέργειας. Αν προστεθούν παράγοντες που μπορεί να μεταβάλλουν τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα (φάρμακα κ.ά., βλέπε πίνακα 15) καλό είναι να μετρώνται τα επίπεδα στο αίμα Προσοχή σε πορφυρία

Αλληλεπιδράσεις. Η *αλοθάνη* και παρόμοια αναισθητικά μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακή αρρυθμία ενώ η *κεταμίνη* μειώνει τον ουδό διέγερσης (επιληψία). Η θεοφυλλίνη ανταγωνίζεται το αποτέλεσμα των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών (όπως το πανκουρόνιο), της *αδενοσίνης* και των *βενζοδιαζεπινών*.

Τα *βαρβιτουρικά*, η *φαινυτοΐνη*, η *ριφαμπικίνη* καθώς και η *νικοτίνη* και η χρόνια χρήση αιθανόλης και δίαιτα πτωχή σε υδατάνθρακες και πλούσια σε πρωτεΐνες αυξάνουν το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης και μειώνουν τα επίπεδα της. Αντίθετα οι *μακρολίδες*, η *ομεπραζόλη*, η *σιμετιδίνη*, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η ηπατοπάθεια και δίαιτα πτωχή σε υδατάνθρακες και πλούσια σε πρωτεΐνες αναστέλλουν το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης και αυξάνουν τα επίπεδα της (πίνακας 15)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 15

Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα θεοφυλλίνης	Παράγοντες που μειώνουν τα επίπεδα θεοφυλλίνης
Ηλικία > 50 ετών	Νεαρά ηλικία
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Κάπνισμα σιγαρέτων και μαριχουάνας
Ηπατοπάθεια, Αναπνευστική νόσος	Κρέας σε κάρβουνα
β-Αδρενεργικοί αναστολείς (μη εκλεκτικοί)	β-Αδρενεργικοί αγωνιστές
Αλλοπουρινόλη δόση>600mg/ημέρα, Ιντερφερόνη, ΙΝΗ, Ερυθρομυκίνη, Κινολόνες, Φλουκοναζόλη, Σιμετιδίνη, Βεραπαμίλη, Διλτιαζέμη, Νιφεδιπίνη (πιθανώς και άλλοι αναστολείς ασβεστίου), Τικλοπιδίνη, Zileuton.	Ριφαμπικίνη Σουλφινπυραζόνη Φαινυτοΐνη
Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες και πτωχή σε πρωτεΐνες.	Δίαιτα πτωχή σε υδατάνθρακες και πλούσια σε πρωτεΐνες

Άλλα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα της θεοφυλλίνης όπως καρβαμαζεπίνη, ισονιαζίδη κ.ά. Η θεοφυλλίνη μπορεί επίσης να μειώσει τα επίπεδα άλλων φαρμάκων όπως υδαντοΐνης και λιθίου. Η θεοφυλλίνη ανταγωνίζεται τη δράση της αδενοσίνης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεοφυλλίνη είναι δυνατός ορισμένες εργαστηριακές εξετάσεις να επηρεασθούν (κατεχολαμίνες στα ούρα, χολερυθρίνη ορού, ΤΚΕ κ.ά.)

Εκτός από ειδικές περιπτώσεις η θεοφυλλίνη χορηγείται κυρίως προφυλακτικά, χρονίως, από το στόμα. Η **αμινοφυλλίνη** είναι μείγμα θεοφυλλίνης (79-86%) και αιθυλενοδιαμίνης χορηγούμενη βραδέως ΕΦ μόνο, και χορηγείται σε σοβαρή ασθματική κρίση που δεν υποχωρεί με β-διεγέρτες. Η θεοφυλλινική χολίνη (σκεύασμα Choledyl) είναι μείγμα θεοφυλλίνης (64%) και χολίνης και δίνεται από το στόμα.

Η δοσολογία σε οξείες καταστάσεις (ΕΦ χορήγηση ή από το στόμα) προσαρμόζεται ανάλογα με τον ασθενή. Η ΕΦ χορήγηση γίνεται αργά σε 30 λεπτά. Αν ο ασθενής δεν έχει λάβει θεοφυλλίνη τότε χορηγείται μια δόση "φόρτισης" (loading dose) 5mg/kg (6mg/kg αμινοφυλλίνης) και μετά 30 λεπτά από ΕΦ χορήγηση μετρώνται τα επίπεδα στο αίμα και ανάλογα χορηγείται δόση συντήρησης ώστε τα επίπεδα να να είναι λίγο πάνω από 10mcg/ml. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεοφυλλίνη η δόση φόρτισης μπορεί να είναι 2,5mg/kg (ανεβάζει τα επίπεδα περίπου 5mcg/ml). Η δόση συντήρησης είναι ανάλογα με τον ασθενή από 2-4mg/kg κάθε 6-8 ώρες. Η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15mg/kg/ ημέρα σε ενήλικες. Για χρόνια χορήγηση η θεοφυλλίνη δίνεται σε δισκία η κάψουλες (Theo-Dur κ.ά.) βραδείας αποδέσμευσης (και μακράς διάρκειας) σε δόση 200-500mg κάθε 12 ώρες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3. ΑΝΤΙΜΟΥΣΚΑΡΙΝΙΚΑ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Περιλαμβάνονται το βρωμιούχο ***ιπρατρόπιο*** και ***οξιτρόπιο*** τα οποία έχουν βραδύτερη έναρξη δράσης από τους β2-διεγέρτες, αλλά η διάρκεια είναι μεγαλύτερη. Αποκλείουν τους χολινεργικούς υποδοχείς των βρόγχων. Αντίθετα με τα άλλα αντιμουσκαρινικά δεν αυξάνουν το ιξώδες των πτυέλων και δεν έχουν παρενέργειες στις θεραπευτικές δόσεις. Αντενδείκνυνται σε άτομα με αλλεργία στην ατροπίνη και σε παράγωγα της σόγιας. Σπάνια ξηροστομία, παράδοξος βρογχόσπασμος. Προσοχή απαιτείται (ειδικά όταν η χορήγηση γίνεται με νεφελοποιητή) σε γλαύκωμα και υπερτροφία προστάτη παρά το ότι είναι απίθανο με τις συνήθεις δόσεις να επιταθούν τα παραπάνω. Επίσης σε παιδιά ηλικίας <12 ετών δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία. Χορηγούνται με εισπνοές αν οι β-αδρενεργικοί διεγέρτες αποτύχουν, σε δόση 1 εισπνοή Χ 3-4/ημέρα. Επίβλεψη 1ης δόσης από γιατρό. Το βρωμιούχο ***ιπρατρόπιο*** *(Atrovent)* χρησιμοποιείται ως βρογχοδιασταλτικό σε μορφή εισπνοών από το στόμα (inhalation aerosol) ή σε ρινίτιδα αλλεργική ή από κοινό κρυολόγημα, σε μορφή ρινικών ψεκασμών (nasal spray, σκεύασμα *Rinatec*) . Υπάρχουν συνδυασμοί βρωμιούχο ιπρατρόπιου με σαλβουταμόλη (Combivent) ή με φαινοτερόλη (Berodual, Duovent).

Άλλα αντιασθματικά φάρμακα υπό έρευνα είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της λευκοτριένης D4 και οι αναστολείς της 5-λιποξυγονάσης.

FEV_1 = Ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο μετά βαθιά εισπνοή (είναι δηλαδή ο όγκος αέρα που εκπνέεται στο 1° sec της εκπνοής εθελοντικά μετά από βαθιά εισπνοή). Κατά τη διάρκεια της εξαναγκασμένης εθελοντικής εκπνοής (FVC, Forced Vital Capacity) που διαρκεί περίπου 15 sec ο εκπνεόμενος όγκος αέρα αυξάνει αρχικά φθάνοντας μια μέγιστη τιμή (peak) και στη συνέχεια μειώνεται σχεδόν γραμμικά. Η μέτρηση της μέγιστης αυτής εκπνευστικής ροής (PEFR, Peak Expiration Flow Rate) στο άσθμα σχετίζεται πολύ καλά με την FEV_1 και μπορεί να μετρηθεί με απλά σπιρόμετρα και από τον ίδιο τον ασθενή.
Η σχέση FEV_1 /FVC είναι >70%. Σε αποφρακτική νόσο των πνευμόνων η σχέση FEV_1 /FVC είναι <70%. Σε περιοριστικές παθήσεις επειδή ελαττώνεται τόσο ο FEV_1 όσο και ο FVC η σχέση FEV_1/FVC παραμένει φυσιολογική. Η PEFR μας δείχνει το μέγεθος της απόφραξης και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε οξεία και χρόνια νόσο. Φυσιολογικές τιμές είναι 400 L/λεπτό. Τιμή <125 L/λεπτό και FEV_1 <1L δείχνουν σοβαρή απόφραξη αεροφόρων οδών. Για παράδειγμα στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα (FEV_1) είναι το βασικό κριτήριο της νόσου. Αν ο FEV_1 είναι <70% του προβλεπόμενου τότε η ΧΑΠ είναι μέτριας βαρύτητας. Η θεραπεία με οξυγόνο, ιπρατρόπιο, β-διεγέρτες, θεοφυλλίνη.
Απλοί μετρητές για πρόχειρη καθημερινή χρήση (Peak flow meter) μετρούν 50-800L/λεπτό υπάρχουν σε χαμηλή τιμή στο ελεύθερο εμπόριο. Vitalograph ή Asmaplan , Mini-Wright κ.ά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- **Συσκευές εισπνοής, δοσιμετρικές** (metered dose inhalers, MDI) λαμβάνεται συγκεκριμένη δόση φαρμάκου με τη βοήθεια προωθητικού αερίου. Απαιτείται συγχρονισμός εισπνοής και εκτόξευσης του φαρμάκου.
- **Αεροθάλαμος** (spacer device). Παρεμβάλλεται μεταξύ της MDI και στόματος του ασθενούς επιτρέποντας περισσότερο χρόνο για την εξάτμιση του υγρού και μειώνοντας τη ταχύτητα προώθησης καθώς και το μέγεθος των σταγονιδίων, τα οποία έτσι φθάνουν ευκολότερα στο κατώτερο αναπνευστικό και σε μεγαλύτερη αναλογία. Αποφεύγεται επίσης ο συγχρονισμός εισπνοής και ενεργοποίησης της συσκευής και επομένως η συσκευή είναι κατάλληλη για άτομα που δεν συνεργάζονται καλά (ηλικιωμένοι, μικρά παιδιά κ.λ.π.).
- Οι **συσκευές εισπνοής ξηράς κόνεος** (Dry powder inhalers ,DPI), για εισπνοή ξηράς κόνεως, οι **νεφελοποιητές** με προωθητικό (αέρα ή οξυγόνο) και οι υπερηχητικοί (προώθηση μέσω πιεζοηλεκτρικού κρυστάλλου), Το φάρμακο εισπνέεται με ήρεμη εισπνοή. Χρησιμοποιείται σε άσθμα αλλά και σε κυστική ίνωση πνεύμονος ή χορήγηση ανταβιοτικών ή άλλων φαρμάκων (π.χ. χορήγηση πενταμιδίνης με νεφελοποιητή για προφύλαξη από πνευμονοκύστη C. Carnii σε ασθενείς θετικούς HIV.).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Β. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΒΡΟΧΟΣΠΑΣΜΟΥ

1. ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Προκαλούν μείωση του οιδήματος, της φλεγμονής και των βρογχικών εκκρίσεων.

Τα κυριότερα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι η **βεκλομεταζόνη** (beclomethazone, σκεύασμα Becotide κ.ά.), η **τριαμσινολόνη** (triamcinolone) και τα νεότερα **φλουνισολίδη** και **βουδεσονίδη** (budesonide, σκεύασμα Pulmicort), **φλουτικαζόνη** (fluticasone, σκεύασμα flixotide). Υπάρχουν σε διάφορες περιεκτικότητες και σε διάφορες μορφές (αεροσόλη, ξηρή σκόνη για εισπνοές, και διάλυμα για χορήγηση με νεφελοποιητή). Η χορήγηση μετά από β2-διεγέρτες διευκολύνει την βαθύτερη είσοδο στους πνεύμονες. Σε οξεία κατάσταση δίνονται ΕΦ, αν αποτύχουν οι β-διεγέρτες. Σε σοβαρή κρίση βρογχικού άσθματος (PEFR<100L/min) δίνεται ΕΦ μεθυλπρεδνιζολόνη. Αν η κρίση δεν είναι σοβαρή (PEFR >200L/min) δίνονται από το στόμα για μικρό χρονικό διάστημα συμπληρωματικά με β-διεγέρτες.

Ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή ορισμένων παραγόντων μεταγραφής (Nf-kB κ.ά.) καθώς και των κυτοκινών από τα φλεγμονώδη κύτταρα. Όταν υπάρχει υπερέκκριση των παραγόντων αυτών τότε τα κορτικοστεροειδή είναι λιγότερο δραστικά. Τα εισπνεόμενα από το στόμα κορτικοστεροειδή είναι σημαντικά συμπληρωματικά φάρμακα στη θεραπεία του άσθματος (και χρονίως) αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται πλήρως στους β-διεγέρτες. Βελτίωση επέρχεται σε 3-7 ημέρες. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν χρησιμοποιούνται σε σοβαρό οξύ άσθμα. Οι παρενέργειες των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών δεν είναι σημαντικές επειδή δεν απορροφούνται συστηματικά αλλά δρουν τοπικά.

Οι <u>παρενέργειες</u> είναι η καντιντίαση στόματος και φάρυγγος, βράγχος φωνής, πονόλαιμος. Συνιστάται η καλή πλύση του στόματος (και γαργαρισμοί) μετά από τις εισπνοές. Καταστολή των επινεφριδίων είναι πιθανή σε μακροχρόνια χρήση με μεγάλες δόσεις, ώστε δεν πρέπει να γίνεται απότομη διακοπή τους.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. *ΧΡΩΜΟΓΛΥΚΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ*

Χρησιμοποιείται για προφύλαξη από κρίσεις και μείωση της έξαρσης του άσθματος. Δεν είναι πολύ αποτελεσματικό στους περισσότερους ασθενείς. Ο αποδεκτός μηχανισμός δράσης είναι η σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης των μαστοκυττάρων, εμποδίζοντας έτσι την απελευθέρωση ουσιών που προάγουν τον βρογχόσπασμο. Κυκλοφορεί σε αεροσόλη, σκόνη για εισπνοές και διάλυμα για εισπνοή με νεφελοποιητή (Intal). Άλλα φάρμακα είναι νεδοκρομίλη με δράση όπως το χρωμογλυκικό και η κετοτιφένη (αντιϊσταμινικό, Zaditen) με υποτιθέμενο αποτέλεσμα παρόμοιο με χρωμογλυκικό.

Η **Νεδοκρομίλη** (Tilade) αναστέλλει την απελευθέρωση των μεσολαβητών (ισταμίνης, TNF_A, IL_4, IL_5, μειώνει τη συγκέντρωση των ηωσινοφίλων κ.ά.) και μειώνει την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών σε ερέθισμα και παρεμποδίζει επίσης την ενεργοποίηση των αισθητηρίων νεύρων και επομένως το βήχα. Στο άσθμα παίζουν ρόλο τα μαστοκύτταρα που οδηγούν στη φλεγμονή και τα Τ-λεμφοκύτταρα για τις βαρύτερες μορφές της νόσου. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι ο αποκλεισμός των διαύλων χλωρίου που ενεργοποιεί τα κύτταρα. Η νεδοκρομίλη χρησιμοποιείται για προφύλαξη από το άσθμα και εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, και σε οφθαλμικές σταγόνες για τη πρόληψη εκδηλώσεων αλλεργικής επιπεφυκίτιδας.

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι λευκοτριένες LTD_4, LTC_4 LTE_4 (παράγωγα του αραχιδονικού οξέος), γνωστές και ως ουσία βραδείας αναφυλακτικής αντίδρασης, συμμετέχουν στο βρογχικό άσθμα και γι΄ αυτό το λόγο ανταγωνιστές της LTD_4, όπως οι MK-0571, MK-0476 και άλλοι δοκιμάζονται στη θεραπεία του χρόνιου βρογχικού άσθματος.
Το Zileuton (σκεύασμα Leutrol) της Abbot είναι μία τέτοια ουσία η οποία δεν έχει λάβει ακόμη άδεια κυκλοφορίας μέχρι να μελετηθεί επαρκώς.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Γ. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΡΙΝΙΤΙΔΑ

Η ρινίτιδα από κοινό κρυολόγημα (ιογενής) δεν απαιτεί ιδιαίτερη θεραπεία. Τα ρινικά αποσυμφορητικά ίσως βοηθούν μερικές φορές. Η αλλεργική ρινίτιδα (hay fever) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για πολλά άτομα, και οφείλεται σε πολλά αίτια (γύρις, σπόροι φυτών, ακάρεα, οικιακά ζώα, επαγγελματικά, μόλυνση περιβάλλοντος-ιδιαίτερα καυσαέρια). Αποτέλεσμα είναι αντίδραση υπερευαισθησίας (τύπου 1, αντίδραση IgE- εξαρτώμενη) με έκλυση ισταμίνης, βραδυκινίνης, λευκοτριενών κ.ά. που είναι υπεύθυνες για τα συμπτώματα. Η θεραπεία εκτός από την ανεύρεση και αποφυγή του αλλεργιογόνου (και πιθανή απευαισθητοποίηση), γίνεται με κορτικοστεροειδή τοπικά, αντιϊσταμινικά, χρωμογλυκικό νάτριο κ.ά. Η αγγειοκινητική ρινίτιδα ομοιάζει με την αλλεργική και συνοδεύεται μερικές φορές από ρινικούς πολύποδες και ηωσινοφιλία. Άλλες αιτίες ρινίτιδας, όπως χρόνια ιγμορίτιδα, πολύποδες, φάρμακα κ.ά. αντιμετωπίζονται αιτιολογικά.

ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ

Είναι αποτελεσματικά σε αλλεργική και αγγειοκινητική ρινίτιδα και λιγότερο σε ρινική συμφόρηση. Τα νεότερα αντιϊσταμινικά υπερέχουν των παλαιοτέρων επειδή προκαλούν λιγότερη καταστολή. Μερικά από τα νεότερα έχουν βραδεία έναρξη δράσης και είναι κατάλληλα για χρόνια χρήση και όχι για αντιμετώπιση οξέος επεισοδίου. Μη κατασταλτικά αντιϊσταμινικά είναι η **ακριβαστίνη** (Semprex της Glaxo-Wellcome) που δίνεται 3 φορές την ημέρα, η **αστεμιζόλη** (Hismanal, 10mg / ημέρα), η **κετιριζίνη** (tabl Ζιρτέκ 10mg/ ημέρα, solution 10mg/1ml για ρινίτιδα και αλλεργική κνίδωση), η **λοραταδίνη** (Clarityn, 10mg / ημέρα και η **τερφεναδίνη** (Syneptin, Triludan 30-120mg 1-2 φορές την ημέρα). Η **φεξοφεναδίνη** (Fexofenadine) είναι ενεργός μεταβολίτης της τερφεναδίνης. Λοιπά βλέπε ΙΣΤΑΜΙΝΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ. Έχει βρεθεί ότι ορισμένα από τα νεότερα αντιϊσταμινικά μπορεί να προκαλέσουν καρδιακές αρρυθμίες ήπιες μέχρι σοβαρές. Να σημειωθεί ότι φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A (ισοένζυμο P450) αναστέλλουν τον μεταβολισμό (στο έντερο και ήπαρ) της αστεμιζόλης και τερφεναδίνης κ.ά. με αποτέλεσμα τα επίπεδα τους στο αίμα να ανέρχονται (λόγω μειωμένου μεταβολισμού) και να αυξάνεται η πιθανότητα καρδιακών αρρυθμιών.

Επίσης χρησιμοποιούνται **κορτικοειδή** με ρινικό ψεκασμό όπως η φλουτικαζόνη (Flixotide nasal spray 1X1) και η βουδεσονίδη (Pulmicort).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα ρινικά **αποσυμφορητικά** περιλαμβάνουν κυρίως συμπαθητικομιμητικά φάρμακα. Τα ρινικά αγγειοσυσπαστικά ή αποσυμφορητικά χρησιμοποιούνται γιά την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ρινικού κατάρρου και είναι ίσως χρήσιμα μερικές φορές, χωρίς όμως να είναι ακίνδυνα. Συνεχής χρήση αυτών των φαρμάκων οδηγεί στην πραγματικότητα σε συμφόρηση του ρινικού βλεννογόνου, ίσως γιατί η ισχαιμία προκαλεί αντιρροπιστική εξοίδηση. Υπέρβαση της δοσολογίας προκαλεί αδρενεργικές επιδράσεις, όπως υπέρταση, ζάλη, προκάρδιους παλμούς και διέγερση του Κ.Ν.Σ. Επί πλέον, παράγωγα της ιμιδαζολίνης, όπως η ναφαζολίνη και η τετραϋδροζολίνη, έχουν προκαλέσει ληθαργικότητα και κώμα σε παιδιά.

Τα ρινικά αποσυμφορητικά συχνά συνδυάζονται με αντισταμινικά. Ιδιαίτερα συνηθισμένος είναι ο συνδυασμός φαινυλεφρίνης και ενός αντισταμινικού. Βλέπε και ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ..

Δ. ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Δεν χρησιμοποιούνται παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις (αναπνευστική ανεπάρκεια με υπερκαπνία σε κωματώδεις ασθενείς όταν αντενδείκνυται η τεχνική υποστήριξη και για να μπορέσει ο ασθενής να συνεργαστεί για αποβολή εκκρίσεων και μετεγχειρητικά). Επειδή διεγείρουν και τους αναπνευστικούς μύες μπορεί να είναι επιβλαβή.

Η **δοξαπράμη** δίνεται με ΕΦ έγχυση ενώ παρακολουθούνται τα αέρια αίματος και το pH. Οι παρενέργειες είναι υπέρταση, ταχυκαρδία και ζάλη.

Τα παλαιότερα νικεταμίδη και εθαμιβάνη δεν χρησιμοποιούνται πλέον.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ε. ΑΝΤΙΒΗΧΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ο βήχας χρησιμεύει για την απομάκρυνση ξένων σωματιδίων και υπερβολικών εκκρίσεων που δυσχεραίνουν την αναπνευστική λειτουργία. Η συχνότερη αιτία του οξέος βήχα είναι οι ιογενείς λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού, και του χρόνιου βήχα συνηθέστερη αιτία είναι το κάπνισμα. Ακολουθούν η χρόνια βρογχίτιδα και ο καρκίνος του πνεύμονα κ.ά. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου ο υπερβολικός και επίμονος ξηρός βήχας ενοχλεί πολύ τον ασθενή και εμποδίζει τον ύπνο του, τη λήψη τροφής και την δραστηριότητα του γενικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις χορηγούνται αντιβηχικά μέχρι την απομάκρυνση του αιτίου (αν είναι δυνατή) που προκάλεσε το βήχα. Αν ο βήχας οφείλεται σε φάρμακα (π.χ. Α-ΜΕΑ) τότε γίνεται αλλαγή του φαρμάκου.
Τα αποτελεσματικότερα αντιβηχικά φάρμακα είναι τα οπιοειδή.

Κεντρικώς δρώντα αντιβηχικά

Κωδείνη Παρενέργειες κ.λ.π. βλέπε οπιοειδή. Δόση 10-30mg ανά 3-4 ώρες για ενήλικες και 5-15mg για παιδιά άνω των 5 ετών και 3mgX3-4/ημέρα για παιδιά 1-5 ετών.

Δεξτρομεθορφάνη (Dextromethorphan). Παρόμοια ισχύ με κωδείνη αλλά δεν δρα σε οπιοειδείς υποδοχείς και έχει πολύ λιγότερες παρενέργειες εκτός σε υψηλές δόσεις. Δόση 10-30mg/4-8 ώρες. Vicholex sirop.

Φολκοδίνη. Ισχύς όπως κωδείνη με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Παρενέργειες κλπ όπως κωδείνη. Δόση 5-10mg Χ 3/ημέρα. Παιδιά 2,5-5mg Χ 3/ημέρα. Pavacol-D κ.ά.

Άλλα φάρμακα είναι η **λεβοπροποξυφαίνη, η ισοαμινίλη και η νοσκαπίνη** (φυσικό αλκαλοειδές που μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση ισταμίνης). Η **βενζονατάτη** (Tessalon) σχετίζεται χημικά με την προκαΐνη και δρα στον πνεύμονα αλλά και κεντρικά. Νεότερα, δρώντα περιφερικά (όπως Levodropropizine=Levotuss sirop 30mg/5ml, Πεντοξυβεϊνη κιτρική= Tuclase για ξηρό βήχα) κυκλοφορούν.

ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΒΗΧΙΚΑ Τα διάφορα αποχρεμπτικά και μαλακτικά δεν έχουν αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του βήχα. Ίσως τα παιδιατρικά καταπραϋντικά για το λαιμό είναι χρήσιμα. Άλλα παρασκευάσματα με διάφορα συστατικά (αντιϊσταμινικά και άλλα) δεν φαίνεται να προσφέρουν κάτι το ιδιαίτερο και σε ορισμένες περιπτώσεις (εμφύσημα κλπ) μπορεί να είναι επιβλαβή.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΤ. ΑΠΟΧΡΕΜΠΤΙΚΑ

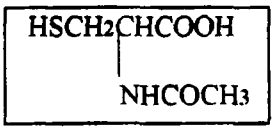
Αποτελεσματικό αποχρεμπτικό είναι η καλή ενυδάτωση του ασθενούς και η εισπνοή υδρατμών (περιβάλλον με υδρατμούς). Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα των διαφόρων αποχρεμπτικών.

Ζ. ΒΛΕΝΝΟΛΥΤΙΚΑ

Τα φάρμακα αυτά μειώνουν το ιξώδες των πτυέλων και διευκολύνουν την απόχρεμψη σε ασθενείς με χρόνιο άσθμα και χρόνια βρογχίτιδα. Ακετυλκυστεϊνη (σε κόκκους), καρβοκυστεϊνη (Mucothiol) σε κάψουλες και σιρόπι, μεθυλκυστεϊνη σε δισκία και βρωμεξίνη υδροχλωρική (Bisolvon) σε δισκία και σιρόπι (και ενέσιμο) όπως και η αμβροξόλη (Mucosolvan) Μπορεί να προκαλέσουν γαστρικό ερεθισμό. Νεότερο είναι η ερντοστεϊνη (Tusselin caps 300mg) η οποία δεν χορηγείται σε εγκύους και παιδιά ηλικίας <15 ετών.

ΑΚΕΤΥΛΟΚΥΣΤΕΙΝΗ

Διασπά τους δισουλφιδικούς δεσμούς των βλεννοπρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για το ιξώδες των βρογχικών εκκρίσεων. Η διάσπαση αυτή οφείλεται στη σουλφιδρυλική ομάδα που περιέχεται στο μόριο της ακετυλκυστείνης. Προστατεύει επίσης το ήπαρ από μεγάλη δόση ακεταμινοφαίνης (παρακεταμόλης) αποκαθιστώντας τα επίπεδα της γλουταθειόνης ή δρώντας ως υπόστρωμα για σύζευξη με παρακεταμόλη (βλέπε και ΑΝΤΙΔΟΤΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ). Οι παρενέργειες είναι σπάνια βρογχόσπασμος, στοματίτιδα, ρινόρροια. Σε μεγάλες δόσεις (ως αντίδοτο σε δηλητηριάσεις) ναυτία, έμετος και σπανιότατα αλλεργικό εξάνθημα και κνησμός.



Δοσολογία. 200mg σε νερό Χ3 /ημέρα. Εναιώρημα (oral susoension), δισκία, σκόνη. Δίνεται επίσης με νεφελοποιητή ή με απευθείας ενσταλάξεις. Ως αντίδοτο σε δηλητηρίαση από παρακεταμόλη

MESNA (2-Mercapto-Ethane-SulfoNic Acid). Είναι μια θειόλη, δότης σουλφυδρυλικών ομάδων και βλεννολυτικό. Αλλη χρήση είναι η αδρανοποίηση των τοξικών μεταβολιτών της ιφοφωσφαμίδης. Βλέπε ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ. Σκεύασμα Mucofluid.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η. ΟΞΥΓΟΝΟ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΑ

Η φυσιολογική PaO2 είναι 12,7kPa (95 mmHg). **Το οξυγόνο** είναι συχνά απαραίτητο σε ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή pO2. Όταν η αρτηριακή pCO2 είναι χαμηλή ή φυσιολογική, όπως σε πνευμονική θρομβοεμβολή η χορήγηση για βραχύ χρονικό διάστημα υψηλών συγκεντρώσεων (μέχρι 60%) O2 είναι ασφαλής. Σε περιπτώσεις όπου η pCO_2 είναι υψηλή (>>45mm Hg), θα χρειασθεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Συνεχής χορήγηση οξυγόνου (τουλάχιστον 15 ώρες/ημέρα) συνιστάται σε άτομα που έχουν, σε ανάπαυση, $PaO_2 \leq 55$ mm Hg ή κορεσμό οξυγόνου ≤ 88% ή σε PaO_2 56-59 mm Hg ή κορεσμό οξυγόνου 89% όταν συνυπάρχουν οίδημα καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονικό P στο ΗΚΓ (P > 3mm στις απαγωγές II, III ή AVF), ερυθραιμία με αιματοκρίτη > 56%. (Στην Αγγλία τα κριτήρια είναι PaO_2 < 7,3kPa (55 mmHg) και $PaCO_2$>6kPa, FEV_1 <1,5L και FVC<2L)

Διαλείπουσα χορήγηση (ορισμένες ώρες την ημέρα) δίνεται όταν κατά τη διάρκεια άσκησης μικρής προσπάθειας η PaO_2 είναι ≤ 55mm Hg ή ο κορεσμός οξυγόνου είναι ≤ 88% ή όταν κατά τη διάρκεια του ύπνου η PaO_2 είναι ≤ 55mm Hg ή κορεσμός οξυγόνου ≤ 88% με συνοδά συμπτώματα όπως πνευμονική υπέρταση, υπνηλία, καρδιακές αρρυθμίες κ.ά.

Άλλες καταστάσεις στις οποίες χορηγείται O_2:

<u>Σε θύματα πνιγμού</u> χορηγούνται υψηλές συγκεντρώσεις.

<u>**Σε δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα**</u>, χορηγείται 100% O_2 με προσωπίδα το οποίο μειώνει την ανθρακυλαιμοσφαιρίνη ταχύτατα.

<u>**Σε υποξία λόγω υψομέτρου**</u> (με αποτέλεσμα πνευμονικό οίδημα, οξεία εγκεφαλοπάθεια κ.λ.π.) χορηγείται μαζί με δεξαμεθαζόνη, και **σε νόσο των δυτών** (σε μεγάλο βάθος αυξάνεται η ποσότητα στο πλάσμα του διαλυμένου N_2 και η απότομη άνοδος στην επιφάνεια εμποδίζει την διάχυση και εκπνοή του N_2 με αποτέλεσμα το σχηματισμό φυσαλίδων και εμβολή αγγείων σε καρδιά, ΚΝΣ), όπου ο ασθενής τοποθετείται σε ειδικό θάλαμο με υψηλή ατμοσφαιρική πίεση και γίνεται βραδεία αποσυμπίεση, ενώ δίνεται O_2 ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάστασης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σε χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια χαμηλή συγκέντρωση O_2, 24% (προσωπίδα Ventura) ή 1-3 L/λεπτό ρινικά είναι αρκετή.

Σε οξεία ασθματική κρίση δίνεται O_2 1-3 L/λεπτό ρινικά.

Η διαλείπουσα χορήγηση είναι χρήσιμη σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια για μεγαλύτερη κινητικότητα στο σπίτι χωρίς το φόβο της έντονης δύσπνοιας.

Το υπερβαρικό οξυγόνο χρησιμοποιείται για αποσυμπίεση στη νόσο των δυτών, δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα και αεριογόνο γάγγραινα. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί σε βλάβες από ακτινοβολία (αιμορραγική ακτινική κυστίτιδα, οστεοακτινονέκρωση, εντερίτιδα από ακτινοβολία). Ο πιθανός μηχανισμός είναι η επαγωγή δημιουργίας νέων αγγείων με αποτέλεσμα αυξημένη τάση οξυγόνου τοπικά.

Τοξικότητα εμφανίζεται σε συνεχή χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων για αρκετές ώρες (αυξάνει κατά πολύ η μερική πίεση O_2 στην εισπνοή), με αρχικά συμπτώματα ερεθισμό τραχείας, βήχα και σφίξιμο στο στήθος και αργότερα μειωμένη πνευμονική λειτουργία, ναυτία και έμετο (p $O_2 \approx 2$ ατμόσφαιρες) . Ο θάνατος επέρχεται από πνευμονικό οίδημα. Αν η μερική πίεση είναι >2,5 3 ατμόσφαιρες τότε τα προέχοντα συμπτώματα είναι από το ΚΝΣ, οπτικές διαταραχές, σπασμοί, επιληψία και θανατηφόρος κατάληξη. Σε νεογνά η αυξημένη χορήγηση O_2 μπορεί να προκαλέσει τύφλωση (θόλωση υαλοειδούς σώματος, βλάβες αμφιβληστροειδούς).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Θ. ΔΙΑΦΟΡΑ

Η επιφανειοδραστική ουσία (surfactant) επαλείφει το εσωτερικό των κυψελίδων μειώνοντας την επιφανειακή τους τάση, διατηρώντας τις ανοικτές. Μειώνει επίσης την διαπερατότητα της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης.

Η έλλειψη επιφανειοδραστικής ουσίας στους πνεύμονες, η οποία εμποδίζει την σύμπτωση των κυψελίδων, είναι η αιτία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) των νεογνών.

Κολφοσερίλη παλμιτική (Colfosceril palmitate)

Η κολφοσερίλη είναι συνθετική επιφανειοδραστική ουσία χορηγούμενη ενδοτραχειακά σε νεογνά βάρους <700g με κίνδυνο ανάπτυξης ΣΑΔ ή που έχουν ΣΑΔ. Η χορήγηση γίνεται με το νεογνό υπό μηχανικό αερισμό, από έμπειρο άτομο με αυστηρούς κανόνες χορήγησης. **Παρενέργειες** πιθανές είναι, αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής αιμορραγίας και υπεροξαιμία λόγω της ταχείας βελτίωσης.

Παρόμοια ουσία είναι η **μπερακτάντη** (Beractant, σκεύασμα Survanta), η **πορακτάντη** (Poractant alfa, σκεύασμα Curosurf) και η **πουμακτάντη** (pumactant, σκεύασμα Alec).

Το **σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων** (ARDS) οφείλεται σε πολλά αίτια, είτε συστηματικά (σηψαιμία, τραύμα, πολλές μεταγγίσεις, εγκαύματα, φάρμακα κ.ά) είτε πνευμονικά (θρομβοεμβολή, αναρρόφηση γαστρικού περιεχομένου, διάχυτη πνευμονία από ιούς, λεγιονέλλα κ.ά. , από εισπνοή τοξικών αερίων κ.λ.π.). Πρόκειται για επεισόδιο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας που μπορεί να καταλήξει σε θάνατο (τα ποσοστά θανάτου κυμαίνονται γύρω στο 50%). Χαρακτηρίζεται από μείωση της διατασιμότητας των πνευμόνων και αυξημένη διαπερατότητα της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης (με έξοδο υγρού και πρωτεϊνών) με αποτέλεσμα δύσπνοια και πνευμονικό οίδημα. Η θεραπεία γίνεται στη μονάδα εντατικής θεραπείας και είναι υποστηρικτική και αντιμετώπιση του αιτίου που προκάλεσε το ARDS. Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης συνθετική επιφανειοδραστική ουσία (ενστάλαξη μέσω βρογχοσκοπίου) με καλά αποτελέσματα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Dornase alfa. Πρόκειται για δεοξυριβονουκλεάση (rhDNAase) που δίνεται με νεφελοποιητή σε *κυστική ίνωση όταν η μετά προσπάθεια ζωτική χωρητικότητα (FVC) είναι >40% της προβλεπομένης. Pulmozyme nebuliser solution.

Αναστολέας της αλφα-1 πρωτεϊνάσης δίνεται σε ανεπάρκεια αλφα-1 αντιθρυψίνης, μιας κληρονομικής νόσου βραδείας εξέλιξης που καταλήγει σε εμφύσημα στη 3η-4η δεκαετία της ζωής (συνήθως θανατηφόρα). Δίνεται μόνο σε ενήλικες.

Εμβόλια απευαισθητικοποιητικά αλλεργιογόνων εκχυλισμάτων δεν έχουν ιδιαίτερη αξία εκτός από εκείνα για σφήκες και μέλισσες. Ο κίνδυνος όμως αναφυλαξίας είναι πολύ σοβαρός. Αν είναι απαραίτητο να χορηγηθούν σε κάποιο άτομο θα πρέπει η χορήγηση να γίνεται σε ιατρικό κέντρο με όλες τις δυνατότητες ανάνηψης και ο εμβολιασθείς να παρακολουθείται για τουλάχιστον 2 ώρες μετά. Προσοχή. Αν ο ασθενής παίρνει αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (A-MEA) θα πρέπει να διακόψει τους A-MEA πριν τη χορήγηση του εμβολίου για αποφυγή κινδύνου αναφυλακτικής αντίδρασης.

Αρωματικές εισπνοές. Πρόκειται για σκευάσματα που περιέχουν αρωματικές ουσίες όπως ευκαλυπτόλη, μενθόλη, καρβόλη κ.ά. Διαλύονται σε ζεστό νερό και εισπνέονται οι αρωματικοί υδρατμοί. Διευκολύνουν την αναπνοή σε βρογχίτιδα και σε ρινική απόφραξη από βλέννες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Πολλά φάρμακα τα οποία χορηγούνται σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις είναι δυνατόν να προκαλέσουν πνευμονική αντίδραση, δρώντας σε διάφορες δομές του πνεύμονα.

Άσθμα. Αρκετά φάρμακα είναι δυνατόν να προκαλέσουν παρόξυνση βρογχικού άσθματος ή έξαρση συμπτωμάτων που αποκαλύπτουν προϋπάρχον βρογχικό άσθμα ή και σπανιότερα εμφάνιση βρογχικού άσθματος για πρώτη φορά. Αυτό οφείλεται είτε σε γνωστή φαρμακολογική ενέργεια είτε σε κάποια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, είτε ακόμη στο τρόπο χορήγησης του φαρμάκου, όπως για παράδειγμα εισπνεόμενα υπότονα διαλύματα που μπορεί να είναι ερεθιστικά για τις αεροφόρους οδούς ή και έκδοχα των διαλυμάτων αυτών.

Οι ***β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές*** είναι το πλέον κοινό φάρμακο που μπορεί να επιδεινώσει το βρογχικό άσθμα. Η μετοπρολόλη και η ατενολόλη είναι τα ασφαλέστερα.

Τα ***χολινεργικά*** επίσης μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμό όπως και φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν έκλυση ισταμίνης (οπιοειδή, θειοπεντάλη, πανκουρόνιο σουκινυλχολίνη, κ.ά.). Οι *ACE αναστολείς* επίσης επιδεινώνουν το βρογχικό άσθμα λόγω του βήχα που προκαλούν.

Ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις μπορεί να συμβούν *με πενικιλίνες, NSAID, κιπροφλοξακίνη, υδροκορτιζόνη κ.ά.* Η αντίδραση στην *ασπιρίνη* (και άλλα NSAID) οφείλεται πιθανόν στην εκτροπή προς παραγωγή λευκοτριενών. Πολλοί ασθενείς είναι ευαίσθητοι στη χρωστική ουσία ταρτραζίνη η οποία χρησιμοποιείται σε διάφορα φάρμακα (κυρίως τα έχοντα πορτοκαλί ή κόκκινο χρώμα). Γνωστή είναι επίσης η ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση στην *υδροκορτιζόνη*, η οποία οφείλεται στο μόριο της (η σουκινική μορφή μόνο προκαλεί αυτή την αντίδραση) και η οποία δεν είναι διασταυρούμενη με άλλα στεροειδή. Ένα άλλο φάρμακο το οποίο προκαλεί βρογχόσπασμο είναι η *πενταμιδίνη*, η οποία δίνεται με νεφελοποιητή σε ασθενείς για θεραπεία ή συχνότερα πρόληψη πνευμονίας από pneumocystis c. carinii σε ασθενείς με AIDS, και γι' αυτό το λόγο πρέπει να προηγηθεί η χορήγηση ενός εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού πριν τη χορήγηση της πενταμιδίνης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Κυψελιδική αντίδραση προκαλούν πολλά φάρμακα.

α. Σύνδρομο Löffler (ηωσινοφιλική αντίδραση-πνευμονική διήθηση) μπορεί να προκληθεί από σουλφοναμίδες, σουλφασαλαζίνη, τετρακυκλίνες, πενικιλίνες, ιμιπραμίνη, νιτροφουραντοϊνη κ.ά

β. Διάμεση πνευμονίτιδα μπορεί να προκληθεί από αμιωδαρόνη, νιτροφουραντοϊνη, κυτταροστατικά (κυκλοφωσφαμίδη, μελφαλάνη, χλωραμβουκίλη, βουσουλφάνη κ.ά), υπερβολική χορήγηση οξυγόνου.

γ. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS) προκαλούν συχνότερα η ασπιρίνη και η υδροχλωροθειαζίδη (όχι οι άλλες θειαζίδες). Επίσης ορισμένοι β-αδρενεργικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται ως χαλαρωτικά μυομητρίου (τοκολυτικά) όπως η ισοξουπρίνη και ριτοδρίνη. Πνευμονικό μη καρδιογενές οίδημα προκαλεί επίσης η μορφίνη, η ηρωίνη κ.ά.

Καταστολή αναπνοής προκαλούν κυρίως τα κατασταλτικά φάρμακα (οπιοειδή, βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες κ.ά.).

Υπεζωκοτικός ερεθισμός μπορεί να προκληθεί από μεθοτρεξάτη, μεθυσεργίδη, προκαϊναμίδη, βρωμοκρυπτίνη κ.ά.

Πνευμονία εξ εισροφήσεως από παραφινέλαιο μπορεί να συμβεί σε άτομα που λαμβάνουν συχνά το φάρμακο ή έχουν πρόβλημα κατάποσης. Επειδή το παραφινέλαιο δεν ερεθίζει το βλεννογόνο της τραχείας, δεν προκαλεί βήχα, και αναπτύσσεται λιποειδική πνευμονία.

Weinberger M. and L. Hendeles (1996). Theophylline in Asthma. N Engl J Med, 334, 1380-88

Moss M. et al (1996) The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respitory distress syndrome in adults. JAMA, 275, 50-54

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

9. ΠΕΠΤΙΚΟ

Υπάρχουν πολλές διαιρέσεις για την περιγραφή των φαρμάκων του πεπτικού συστήματος. Οι κυριότερες εντοπισμένες στο πεπτικό σωλήνα παθήσεις στις οποίες αναφέρονται τα φάρμακα που θα περιγραφούν είναι το πεπτικό έλκος (στομάχι, δωδεκαδάκτυλο, κατώτερος οισοφάγος) και οι γαστρίτιδες, οι δυσπεπτικές διαταραχές, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η διάρροια, η δυσκοιλιότητα, διαταραχές της κινητικότητας του εντέρου, και μπορεί να περιληφθεί και η χολολιθίαση. Μερικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για περισσότερες από μια από τις παραπάνω παθήσεις. Φάρμακα τα οποία αναφέρονται σε παθήσεις με συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα, όπως λοιμώξεις, καρκίνος κ.λ.π. αναφέρονται σε αντίστοιχα κεφάλαια.

- **Φάρμακα κατά του πεπτικού έλκους**
- **Αντισπασμωδικά (σπασμολυτικά)**
- **Αυξάνοντα τη κινητικότητα του γαστρεντερικού**
- **Αντιεμετικά**
- **Φάρμακα κατά της δυσκοιλιότητας**
- **Φάρμακα κατά της διάρροιας**
- **Αλλα φάρμακα του πεπτικού**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Α. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ

Αιτίες έλκους. Πολλές εργασίες αποδεικνύουν ότι ο μικροοργανισμός Helicobacter pylori είναι σε μεγάλο ποσοστό υπεύθυνος για την ανάπτυξη χρόνιας γαστρίτιδας και έλκους στομάχου, 12δακτύλου. Επίσης πιθανόν συνδέεται με καρκίνο του στομάχου. Άλλες αιτίες πεπτικού έλκους είναι η χρήση Μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAID), και σπανιότερα το γαστρίνωμα, η μαστοκύττωση κ.ά.

Το H. pylori αναγνωρίσθηκε το 1987 ως ιδιαίτερο γένος (προηγούμενη ονομασία Campylobacter pylori) και μολύνει το γαστρικό βλεννογόνο μεταδιδόμενο στόμα με στόμα και με τα κόπρανα. Ο ανθρώπινος οργανισμός αντιδρά με παραγωγή IgA και IgG. Το χαμηλό pH του στομάχου ευνοεί την ανάπτυξη του μικροβίου. Το μικρόβιο εγκαθίσταται στο γαστρικό επιθήλιο προκαλώντας οξεία φλεγμονή η οποία μεταπίπτει συνήθως σε χρόνια. Η χρόνια φλεγμονή προκαλείται από την παραγωγή ενζύμων που μειώνουν τη βλέννη και επιδρούν στα επαθηλιακά κύτταρα. Προκαλείται ατροφική γαστρίτιδα η οποία εξελίσσεται σε γαστρικό έλκος ή και σε καρκίνο. Η λοίμωξη ανευρίσκεται συχνότερα σε ασθενέστερες οικονομικά ομάδες (διαβίωση πολλών ατόμων σε στενό χώρο, όχι καλές συνθήκες υγιεινής). Η ανίχνευση μόλυνσης γίνεται με πολλούς τρόπους (κυρίως δείγματα στομάχου, καλλιέργειες, ανοσολογικές). όπως η μέθοδος ουρεάσης (το μικρόβιο παράγει ουρεάση που διασπά την ουρία σε CO_2 και NH_3 η οποία ανεβάζει το pH του μέσου που αναπτύσσεται το μικρόβιο), IgG, PCR ή ανίχνευση ειδικής πρωτεΐνης κ.ά. Διαγνωστική μέθοδος ουρεάσης. Χορήγηση από το στόμα ουρίας σεσημασμένης με ^{14}C η οποία υδρολύεται από την ουρεάση (η οποία παράγεται από το μικρόβιο σε μεγάλες ποσότητες σε περίπτωση λοίμωξης) σε αμμωνία και CO_2 το οποίο απορροφάται στο αίμα και ανιχνεύεται στον εκπνεόμενο αέρα). Όλες αυτές οι μέθοδοι , ανάλογα με το εργαστήριο, μπορεί να δώσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε 5-15% των περιπτώσεων. Άλλη ταχεία μέθοδος είναι η ανίχνευση αντισωμάτων IgG κατά του H. Pylori στον ορό με ανοσοχρωματική μέθοδο (FlexPack HP, της εταιρείας ABBOTT).

Το μικρόβιο συνδέεται με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα σε μεγάλο ποσοστό (κατάληξη της χρόνιας φλεγμονής) ή και δυσπλασία. Η ατροφική γαστρίτιδα ευνοεί την ανάπτυξη αναερόβιων μικροοργανισμών που διασπούν τα νιτρικά των τροφών και παράγεται NO_2^-. Το μικρόβιο διαθέτει αλκοολική αφυδρογονάση αλλά όχι αλδεϋδική με αποτέλεσμα μετά λήψη αιθανόλης να παράγεται ακεταλδεΰδη η οποία είναι τοξική και έχει χαρακτηρισθεί ως καρκινογόνος.

Η εκρίζωση του μικροβίου έδειξε πλήρη υποχώρηση του έλκους μέχρι και 4 χρόνια μετά την αντιμικροβιακή θεραπεία. Θα πρέπει να αποκλείεται η κακοήθης βλάβη με γαστροσκόπηση και βιοψία της βλάβης. Η θεραπεία είναι σχετικά δύσκολη κυρίως λόγω παρενεργειών και ταχείας ανάπτυξης αντίστασης.

Τα θεραπευτικά σχήματα κατά του H. pylori διακρίνονται σε 2 κατηγορίες:

Α. Εκείνα τα οποία αποτελούνται από υποκιτρικό βισμούθιο συν 2 αντιβιοτικά και
Β τα αποτελούμενα από ένα αντιεκκριτικό παράγοντα συν 2 αντιβιοτικά.

Στο **Α** σχήμα (**ΒΜΤ**) η θεραπεία είναι κολλοειδές υποκιτρικό **Β**ισμούθιο (125mg **Χ**4) +**Μ**ετρονιδαζόλη 400mgX3 (ή τινιδαζόλη 500mg X2), + **Τ**ετρακυκλίνη 500mgX4 /ημέρα, πριν το φαγητό για 1-2 εβδομάδες με ποσοστό επιτυχίας 85-90%. Σε αυτό το σχήμα αν προστεθεί ομεπραζόλη το ποσοστό ανέρχεται σε 94-98%. (Επίσης ρανιτιδίνη + βισμούθιο + κλαριθρομυκίνη).

Στο **Β** η θεραπεία είναι Ομεπραζόλη 20mg X2 + Αμοξυκιλλίνη 1 g X 2 (ή αμοξυκιλλίνη 500mg X4) ή Ομεπραζόλη και Κλαριθρομυκίνη 500mg X 3 για 14 ημέρες ή Ομεπραζόλη 20mg X 2 συν Μετρονιδαζόλη 500mg X2 συν Κλαριθρομυκίνη 250mg X2 για 7 ημέρες, με περίπου 90% επιτυχή εκρίζωση του μικροβίου.

Για πρόληψη επανεμφάνισης του έλκους (σε βαρείς καπνιστές, σε συχνές υποτροπές, σε γαστρορραγίες, σε διάτρηση πεπτικού έλκους, σε μη πλήρη εκρίζωση του μικροβίου) μπορεί να δοθεί θεραπεία συντήρησης με ανταγωνιστές H_2 υποδοχέων ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Αν το έλκος οφείλεται σε NSAID τότε το NSAID πρέπει να διακόπτεται και να αναζητείται τυχόν ύπαρξη H. Pylori. Το 50% περίπου των ασθενών με έλκος από NSAID είναι θετικοί στο H. Pylori. Αν το NSAID πρέπει να συνεχισθεί τότε δίνεται και ένα αντιεκκριτικό (ομεπραζόλη ή H_2-αναστολέας). Για πρόληψη πεπτικού έλκους σε ασθενείς που παίρνουν ήδη NSAID δίνεται η μισοπροστόλη ή η ομεπραζόλη (οι H_2-αναστολείς δεν είναι αποτελεσματικοί σε αυτή τη περίπτωση).

Γίνονται προσπάθειες για ανάπτυξη εμβολίου. Μερικοί κλινικοί εφαρμόζουν τη θεραπεία κατά του H. pylori σε όλους τους ασθενείς με πεπτικό έλκος λόγω της αυξημένης συχνότητας ανεύρεσης του, σε αυτούς τους ασθενείς. Θεραπεία εκλογής με βισμούθιο, μετρονιδαζόλη και τετρακυκλίνη για 1-2 εβδομάδες ή ομεπραζόλη + κλαριθρομυκίνη+ μετρονιδαζόλη για 2 επίσης εβδομάδες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Βισμούθιο. Προκαλεί λύση του βακτηριδίου και εμποδίζει την ενσωμάτωση του στο τοίχωμα του στομάχου.
Μετρονιδαζόλη. Μικρόβια με παραγωγή νιτροαναγωγάσης είναι ανθεκτικά. Το ποσοστό ανθεκτικών στελεχών στην Ευρώπη ανέρχεται σε 15-30%. Στην Αφρική το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 80-100%.
Τετρακυκλίνη. Δεν έχει αναφερθεί ακόμη αντίσταση του μικροβίου. Είναι δραστική σε χαμηλό pH.
Κλαριθρομυκίνη. Το ποσοστό ανθεκτικών στελεχών στην Ευρώπη ανέρχεται σε 5-10%.

1. ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ

Τα αντιόξινα ήταν τα πρώτα φάρμακα (για δεκαετίες) κατά του πεπτικού έλκους.

Ο μηχανισμός δράσης είναι η εξουδετέρωση του HCl του στομάχου και η αναστολή της πρωτεολυτικής δράσης της πεψίνης. Το HCl παράγεται από τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου (καλυπτήρια κύτταρα). Τα κύτταρα αυτά έχουν 3 διαφορετικούς υποδοχείς. Υποδοχείς H_2 για ισταμίνη, M_1 για ακετυλχολίνη και υποδοχείς για γαστρίνη. Η γαστρίνη εκκρίνεται από ενδοκρινικά κύτταρα στο άντρο και το 12/δάκτυλο. Το σύνδρομο Zollinger-Ellison οφείλεται σε υπερέκκριση γαστρίνης από αδένωμα. Η γαστρίνη επιδρά στα μαστοκύτταρα διεγείροντας την παραγωγή ισταμίνης η οποία με τη σειρά της δρα σε H_2 ισταμινικούς υποδοχείς. Η σύνδεση της ισταμίνης στους υποδοχείς έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης που επιδρά στο ένζυμο H^+/K^+-ATPάση (αντλία πρωτονίων) αυξάνοντας την έκκριση υδρογονοϊόντων. Οι άλλοι δύο υποδοχείς διεγειρόμενοι προκαλούν αύξηση της έκκρισης του HCl. Αδένες του στομάχου παράγουν βλέννη που επικαλύπτει την επιφάνεια του στομάχου προστατεύοντας το τοίχωμα από την επίδραση του HCl και πεψίνης. Τα αντιόξινα αυξάνουν το pH του στομάχου.

Η μαγειρική σόδα είναι αντιόξινο αλλά πρέπει να αποφεύγεται επειδή απορροφάται ταχέως με αποτέλεσμα αλκάλωση και υπερφόρτωση νατρίου.
Επίσης λόγω του παραγόμενου CO_2 προκαλεί αίσθηση πληρότητας ("φούσκωμα") στο στομάχι
$NaHCO_3 + HCl \Rightarrow NaCl + H_2O + CO_2$.
Το **ανθρακικό ασβέστιο** επίσης δεν χρησιμοποιείται χρονίως, επειδή απορροφάται.
Και τα δύο παραπάνω φάρμακα προκαλούν αντιδραστική υπερέκκριση HCl και επίσης το **σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος** (βλέπε παρενέργειες).
Το **υδροξείδιο του αργιλίου** [$Al(OH)_3$] και του μαγνησίου [$Mg(OH)_2$] και γενικά τα περιέχοντα αργίλιο ή μαγνήσιο είναι τα πλέον χρησιμοποιούμενα αντιόξινα, απορροφούμενα σε πολύ μικρό βαθμό.

$$Al(OH)_3 + 3\,HCl \rightarrow AlCl_3 + 3\,H_2O$$

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ενδείξεις αντιοξίνων. Καταστάσεις που υπάρχει αυξημένη οξύτητα (καύσος, όξινη αίσθηση ή "ξινίλες"), έλκος στομάχου, 12δακτύλου, δυσπεψία γενικά. Το $Al(OH)_3$ χρησιμοποιείται επίσης για παρεμπόδιση της απορρόφησης του φωσφόρου σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και υπερφωσφαταιμία. **Αντένδειξη** εδώ αποτελεί η υποφωσφαταιμία.

Οι **παρενέργειες** είναι για τα **περιέχοντα μαγνήσιο**, διάρροια και υπερμαγνησιαιμία σε νεφρική ανεπάρκεια. Τα **περιέχοντα αργίλιο** προκαλούν δυσκοιλιότητα, και σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, που δεν κάνουν αιμοκάθαρση, απορροφούμενα μπορεί να προκαλέσουν οστεοπόρωση και οστεομαλακία. Νευροτοξικότητα επίσης από το αργίλιο.

Τα αντιόξινα πρέπει να μη δίνονται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα επειδή μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση τους.

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, ναυτία, αδυναμία και εκνευρισμό και σε χρόνια μορφή με υπερασβεστιαιμία, ουραιμία και μεταβολική αλκάλωση. Αιτία είναι η μεγάλη κατανάλωση γάλακτος με αντιόξινα που μπορεί να προκαλέσουν αλκάλωση.

Προσοχή χρειάζεται στο περιεχόμενο νάτριο σε άτομα με υπέρταση κ.λ.π.

Δοσολογία. Δίνονται 1 ώρα μετά το φαγητό καθώς και μεταξύ των γευμάτων σε δόση 15ml (1 κουτάλι σούπας). Σε οξύ έλκος η δόση είναι 1 κουτάλι σούπας κάθε 1-2 ώρες για 48 ώρες. Το υδροξείδιο του αργιλίου χρησιμοποιείται στην υπερφωσφαταιμία σε δόση 1-3 κουτάλια γλυκού 3-6 φορές την ημέρα (αν το εναιώρημα περιέχει 600mg/5ml).
Σκευάσματα υπάρχουν πολλά. Τα κυριότερα είναι το υδροξείδιο του αργιλίου (Tabl Pepsamar) το υδροξείδιο του μαγνησίου (Milk of Magnesia) (γάλα μαγνησίας), το ανθρακικό μαγνήσιο, το τριπυριτικό μαγνήσιο (Neo-Elcosal) και συνδυασμοί τους (Tabl, suspension Aludrox, Maalox κ.ά.).

2. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ H_2-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Είναι συναγωνιστικοί ανταγωνιστές της ισταμίνης στους H_2 υποδοχείς ειδικά στα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Δεν δρουν στους H_1 υποδοχείς. Περιλαμβάνονται η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη κ.ά.. Η χημική τους δομή προσομοιάζει με της ισταμίνης και των H_1-ανταγωνιστών. Η σιμετιδίνη επειδή αναστέλλει το μεταβολισμό πολλών φαρμάκων δεν προτιμάται σε σχέση με τα νεότερα τα οποία δεν αλληλεπιδρούν κατά κανόνα με άλλα φάρμακα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Οι H_2- ανταγωνιστές αναστέλλουν την γαστρική έκκριση που προκαλείται από την ισταμίνη, γαστρίνη και μουσκαρινικούς παράγοντες και επίσης την προκαλούμενη από καφεΐνη, τροφή, ινσουλίνη, πενταγαστρίνη, βεταζόλη, την νυκτερινή καθώς και σε νήστεα άτομα γαστρική έκκριση. Προκαλούν επούλωση του έλκους στομάχου και του 12δακτύλου και μειώνουν την έκκριση του γαστρικού οξέος στο σύνδρομο *Zollinger-Ellison. Παρά ταύτα έχουν αναφερθεί θεραπευτικές αποτυχίες με όλους τους H_2 ανταγωνιστές. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ των έχουν δείξει ότι ο ρυθμός επούλωσης έλκους 12δακτύλου σε 4 εβδομάδες είναι 70-80% και σε 8 εβδομάδες 80-95%. Στο έλκος στομάχου ο αντίστοιχος ρυθμός επούλωσης είναι 60-70% και 80-90%. Η διακοπή της θεραπείας μετά το παραπάνω διάστημα μπορεί να προκαλέσει υποτροπή της βλάβης ειδικά σε ασθενείς με επανειλημμένα ενοχλήματα (>3 σε ένα έτος), όπου και απαιτείται δόση συντήρησης (το 1/2 της αρχικής). Η βιοδιαθεσιμότητα τους από το στόμα κυμαίνεται, ανάλογα με τον ανταγωνιστή, από 50-90% και ο T/2 από 1-3 ώρες. Η σύνδεση με πρωτεΐνες από 15-35%. Μεταβολίζονται κατά 30-40% (η ρανιτιδίνη και νιζατιδίνη σε πολύ μικρότερο ποσοστό) και απεκκρίνονται στα ούρα σε ποσοστό 30-60% αναλλοίωτοι.

Ενδείξεις είναι το καλόηθες έλκος στομάχου, έλκος 12δακτύλου, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και οισοφαγίτιδα εξ αυτής, σύνδρομο Zollinger Ellison, έλκος από NSAID, οξεία αιμορραγία ανωτέρου γαστρεντερικού, προφύλαξη από πνευμονική εισρρόφηση γαστρικού οξέος στην αναισθησία και σε παχύσαρκα άτομα κατά τη διάρκεια του τοκετού, προφύλαξη από έλκος stress, άλλες καταστάσεις με αυξημένη γαστρική έκκριση. Από πολλούς δεν θεωρείται σημαντική η δράση τους στην οξεία γαστρορραγία. Έχουν παρόμοιες **παρενέργειες** αν και η σιμετιδίνη προκαλεί εντονότερα συμπτώματα από το ΚΝΣ και έχει αντιανδρογόνο δράση. Γενικά είναι ασφαλή φάρμακα στη συνήθη δοσολογία. Η συχνότερη παρενέργεια (3%) είναι η κεφαλαλγία Σπανιότερα (<1%), ζάλη, αδιαθεσία, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, ναυτία, κοιλιακά άλγη, εξανθήματα. Σπανιότατα έχουν αναφερθεί κνησμός, βραδυκαρδία, γυναικομαστία, αιματολογικές διαταραχές, όπως λευκοπενία ή θρομβοπενία, ηπατίτιδα, αύξηση της γ-GT και κρεατινίνης του ορού.

Μια επιπλέον παρενέργεια είναι η πνευμονία, όταν δίνεται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για προφύλαξη από πεπτικό έλκος από stress. Σε υπερδοσολογία συμπτωματική αγωγή.

***ΡΑΝΙΤΙΔΙΝΗ** (Ranitidine) Αναλυτική παρουσίαση στα ΑΝΤΙΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ. **Tabl, inj Zantac, Bindazac** κ.ά.

Η ***ΝΙΖΑΤΙΔΙΝΗ*** είναι παρόμοια με ρανιτιδίνη και δίνεται στο έλκος στομάχου και 12/δακτύλου και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και οισοφαγίτιδα εξ αυτής, σε δόση 150mg Χ 2/ημέρα ή 300mg εφάπαξ/ημέρα. Παρενέργειες. Συχνότερη η κεφαλαλγία και σπανιότερα μυαλγίες, εξάνθημα, ρινίτιδα, βήχας. Επίσης σπάνια εφιδρώσεις, κοιλιακή ταχυκαρδία ασυμπτωματική, και υπερουριχαιμία. **Axid caps, inj.**

Η ***ΣΙΜΕΤΙΔΙΝΗ*** έχει εντονότερες παρενέργειες ιδιαίτερα από το ΚΝΣ καθώς και γυναικομαστία, αρθραλγία σπάνια και γαλακτόρροια. Αναστέλλει το μεταβολισμό πολλών φαρμάκων και μπορεί να αυξήσει τη δραστικότητα τους όπως των οπιοειδών, των αντιπηκτικών, των αγχολυτικών και υπνωτικών, των αντιαρρυθμικών, των αντικαταθλιπτικών, της μετρονιδαζόλης, των β-αναστολέων, των αντιψυχωσικών, της θεοφυλλίνης, των ανταγωνιστών ασβεστίου, των αντιεπιληπτικών κ.ά. Μειώνει τη δράση της διγοξίνης και της κετοκοναζόλης. Δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά <16 ετών. **Tagamet tabl, inj.**

Η ***ΦΑΜΟΤΙΔΙΝΗ*** έχει εντονότερες παρενέργειες από τη ρανιτιδίνη όσον αφορά το ΚΝΣ (κεφαλαλγία, ζάλη). Δίνεται σε δόση 40mg το βράδυ για 4-6 εβδομάδες και η δόση συντήρησης είναι 20mg μια φορά την ημέρα. **Peptan tabl, inj.** κ.ά.

Η ***ΡΟΞΑΤΙΔΙΝΗ*** έχει μεγαλύτερο Τ/2 (4-6 ώρες) και μπορεί να δοθεί 1-2 φορές την ημέρα (150mg το βράδυ ή 75mg πρωί και 75 mg το βράδυ). **Roxane tabl 75mg, 150mg**

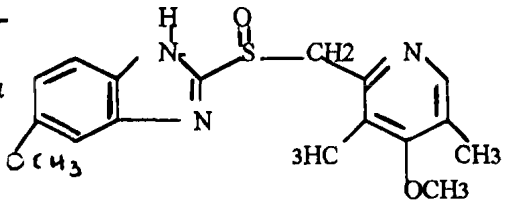
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ

Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν το ένζυμο H^+/K^+-ATPάση στην εκκριτική επιφάνεια των καλυπτηρίων κυττάρων (αντλία πρωτονίων, η οποίο εξάγει στον αυλό του στομάχου υδρογονοϊόντα με ανταλλαγή K+) μειώνοντας έτσι την έκκριση των υδρογονοϊόντων και τη παραγωγή HCl. Αποτελούν θεραπεία εκλογής σε στένωση οισοφάγου και διαβρωτική οισοφαγίτιδα. Σε πεπτικό έλκος δίνονται μόνο για βραχεία περίοδο ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για εκρίζωση του Helicobacter pylori. Επίσης είναι αποτελεσματικά στο σύνδρομο Zollinger-Ellison.

ΟΜΕΠΡΑΖΟΛΗ (Omeprazole)

Η ομεπραζόλη είναι ασταθής σε χαμηλό pH και χορηγείται σε εντερικά δισκία και ΕΦ. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 30-40% και συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες.



Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα (περίπου 70%) και στα κόπρανα. Ο T/2 είναι 0,5-1 ώρα αλλά σε χρόνια ηπατική νόσο η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνεται, λόγω μείωσης του μεταβολισμού κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ και ο T/2 επίσης μέχρι 3 ώρες. Η δράση της διαρκεί 3 ημέρες. Δίνεται σε περιπτώσεις όπου η αγωγή με H_2-ανταγωνιστές έχει αποτύχει.

Ενδείξεις. Καλόηθες έλκος στομάχου, έλκος 12δακτύλου, οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σύνδρομο Zollinger-Ellison, έλκος από NSAID, άλλες καταστασεις με αυξημένη γαστρική έκκριση.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Οι σημαντικότερες **παρενέργειες** είναι διάρροια και κεφαλαλγία. Σπανιότερα, γαστρεντερικές διαταραχές, δερματολογικές, από ΚΝΣ, μυοσκελετικές, περιφερικό οίδημα, γυναικομαστία, στοματίτιδα. Υποψία για οπτικές βλάβες σπάνια (σε ΕΦ χορήγηση).

Προφυλάξεις. Σε επίμυες έχει δειχθεί καρκινογόνο σε μακροχρόνια χορήγηση. Δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υποψία κακοήθους εξεργασίας. Καλό είναι να αποφεύγεται σε κύηση, γαλουχία, παιδιά, και σε ηπατική βλάβη (νε μειώνεται η δοσολογία).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αλληλεπιδράσεις. Μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται από το P450. Αυξάνει τη δράση της βαρφαρίνης, φαινυτοϊνης, διαζεπάμης, διγοξίνης και tacrolimus, ενώ μειώνει τη δράση της κετοκοναζόλης, και ίσως της ιτρακοναζόλης.

Δοσολογία. Σε έλκος στομάχου, από το στόμα 20mg/ημέρα για 8 εβδομάδες και σε έλκος 12δακτύλου για 4 εβδομάδες. Σε οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση 20mg για 4 εβδομάδες και επανάληψη για άλλες 4 εβδομάδες αν τα συμπτώματα επιμένουν. Σε σύνδρομο Zollinger Ellison 20-120mg/24ωρο μακροχρόνια. Δόσεις >80mg πρέπει να δίνονται διαιρεμένες, πρωί-βράδυ. Η ομεπραζόλη πρέπει να δίνεται 1/2 ώρα προ φαγητού. Losec tabl, inj.

Παρόμοιο φάρμακο με την ομεπραζόλη είναι η ***λανσοπραζόλη*** (lansoprazole).

Αντενδείξεις. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, θηλασμός. Είναι πιθανόν να μειώνει τη δράση των αντισυλληπτικών, Laprazol caps 30mg.

Άλλο παρόμοιο φάρμακο είναι η **παντοπραζόλη** για την οποία, μέχρι τώρα δεν αναφέρονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (Zurcazol tabl 40mg) κ.ά.

4. ΑΝΑΛΟΓΑ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΗΣ

ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗ (Misoprostol). Είναι συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E_1.

Η μισοπροστόλη συνδέεται σε ειδικούς υποδοχείς τοπικά, στους οποίους συνδέονται και οι προσταγλανδίνες Ε αλλά όχι οι F και I. Αναστέλλει τη γαστρική έκκριση προάγοντας την επούλωση του έλκους στομάχου και 12δακτύλου και προστατεύοντας τον γαστρικό βλεννογόνο από την επίδραση των NSAID τα οποία προκαλούν μείωση των διττανθρακικών και της έκκρισης βλέννης. Η μισοπροστόλη προκαλεί επίσης σύσπαση της μήτρας που μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την κύηση. Μετά την απορρόφηση της συνδέεται με πρωτεΐνες περίπου 90% και μετατρέπεται σε ελεύθερο οξύ μεταβολίτη (σε 12 λεπτά περίπου, με T/2 30 λεπτά) που απεκκρίνεται στα ούρα. Η μισοπροστόλη δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα αλλά μόνο ο μεταβολίτης της. Δεν επηρεάζει το κυτόχρωμα P-450.

Οι **ενδείξεις** είναι κυρίως η προφύλαξη από έλκος λόγω NSAID (περιλαμβανομένης της ασπιρίνης) σε άτομα με ιστορικό έλκους ή που έχουν υψηλές πιθανότητες να αναπτύξουν έλκος. Δευτερευόντως χρησιμοποιείται στο έλκος στομάχου και 12δακτύλου.

Αντενδείξεις. Κύηση, υπερευαισθησία στο φάρμακο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παρενέργειες. Η σημαντικότερη είναι η διάρροια, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή (η απλή δόση να μη υπερβαίνει τα 200mg), κοιλιακός πόνος, ναυτία, δυσπεψία, κολπική αιμορραγία ή και μηνορραγία, κεφαλαλγία, υπόταση.

Προφυλάξεις. Πριν χορηγηθεί σε θήλεα άτομα, αναπαραγωγικής ηλικίας, πρέπει να έχει προηγηθεί τεστ κύησης 15 ημέρες πριν την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Η ασθενής δεν πρέπει να μείνει έγκυος κατά την διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει την 3η ημέρα μετά την έναρξη της έμμηνης ρύσης. Δεν προλαμβάνει το έλκος 12δακτύλου σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν NSAID. Δεν χορηγείται σε παιδιά <18 ετών και στη γαλουχία. Η διάρροια μπορεί να αποφευχθεί ή να μειωθεί με τη μείωση της δόσης, την αποφυγή συγχορήγησης αντιόξινων με μαγνήσιο, και τη λήψη μετά τα γεύματα.

Προσοχή σε ασθενείς στους οποίους η υπόταση μπορεί να είναι επικίνδυνη (καρδιαγγειακούς κ.ά.)

Αλληλεπιδράσεις. Με αντιόξινα μαγνησίου αυξάνεται η πιθανότητα διάρροιας.

Δοσολογία. Από το στόμα 200mg X 4/ημέρα και για προφύλαξη από NSAID 200mg X2/ημέρα. Cytotec tabl.

5. ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ

ΕΚΛΕΚΤΙΚΑ ΑΝΤΙΜΟΥΣΚΑΡΙΝΙΚΑ

Η **πιρενζεπίνη** (pirenzepine) και **τελενζεπίνη** (telenzepine) είναι εκλεκτικά αντιμουσκαρινικά (M_1 ανταγωνιστές) και έχουν λιγότερες παρενέργειες από τα άλλα αντιμουσκαρινικά φάρμακα (βλέπε ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ). Είναι σχεδόν το ίδιο αποτελεσματικά με τους H_2 ανταγωνιστές στη θεραπεία του έλκους στομάχου και 12δακτύλου. Οι παρενέργειες είναι ήπιες (ξηροστομία και οπτικές διαταραχές) και σπάνια αιματολογικές.

Η δόση για την πιρενζεπίνη είναι 50mg X2 για 4-8 εβδομάδες από το στόμα (Tabl. Gasrozepin).

ΑΛΛΑ. Το *χηλικό βισμούθιο* (De-Nol) και η *σουκραλφάτη (Antepsin)*, η *καρβενοξολόνη* (Pyrogastrone) και η απογλυκυριζοποιημένη γλυκύριζα (Caved-S) χρησιμοποιούνται επίσης στο πεπτικό έλκος. Το χηλικό βισμούθιο (Tripotassium dicitratobismuthate) είναι διαφορετικό από τα αντιόξινα που περιέχουν βισμούθιο και με τα οποία μπορεί να συμβεί απορρόφηση βισμούθιου με νευροτοξικά αποτελέσματα. Είναι δραστικό κατά του ελικοβακτηριδίου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

(Helicobacter pylori) το οποίο ανευρίσκεται συχνά στο στομάχι ασθενών με έλκος 12δακτύλου. Η σουκραλφάτη είναι σύμπλοκο υδροξειδίου του αργιλίου με θειωμένη σακχαρόζη και δίνεται πριν το φαγητό. Η σουκραλφάτη προστατεύει τον βλεννογόνο από την επίδραση της πεψίνης και του HCl. Η καρβενοξολόνη (συνθετικό του γλυκυριζικού οξέος) είναι αποτελεσματικό φάρμακο αλλά έχει πολλές παρενέργειες (κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαιμία) ενώ η απογλυκυριζοποιημένη γλυκύριζα δεν έχει παρενέργειες αλλά η αποτελεσματικότητα της είναι αμφίβολη.

Β. ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ (ΣΠΑΣΜΟΛΥΤΙΚΑ)

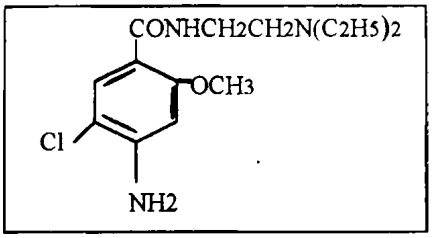
Περιλαμβάνονται τα αντιμουσκαρινικά υοσκίνη (Buscopan tabl, supp, inj), προπανθελίνη (Pro-Banthine tabl) κ.ά. (βλέπε και ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ), και άλλα αντισπασμωδικά που δρουν στις λείες μυικές ίνες με διάφορους τρόπους, όπως η μεμπεβερίνη (Mebeverine, tabl Gastromins, Duspatalin), η τριμεμπουτίνη (Trimebutine, tabl, caps Ibutin), το έλαιο μέντας (caps Colpermin της Pharmacia & Upjohn) κ.ά., τα οποία χρησιμοποιούνται περισσότερο ως βοηθητικά (συμπληρωματικά) φάρμακα στο ευερέθιστο έντερο και την εκκολπωματίτιδα.
Για υοσκίνη και μεμπεβερίνη προσοχή σε πορφυρία.

Γ. ΓΑΣΤΡΟΚΙΝΗΤΙΚΑ
ΑΥΞΑΝΟΝΤΑ ΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Περιλαμβάνονται η μετοκλοπραμίδη, η δομπεριδόνη, η σιζαπρίδη τα οποία αυξάνουν τον τόνο του οισοφαγικού σφιγκτήρα και την κινητικότητα του στομάχου και λεπτού εντέρου. Η μετοκλοπραμίδη και η σιζαπρίδη ανήκουν στις βενζαμίδες. Οι περισσότερες βενζαμίδες είναι ανταγωνιστές των 5-HT_3 υποδοχέων. Στον άνθρωπο φαίνεται ότι διεγείρουν τους νευρωνικούς 5-HT_4 υποδοχείς στο πεπτικό.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΕΤΟΚΛΟΠΡΑΜΙΔΗ (Metoclopramide)



Είναι **ανταγωνιστής** των D_2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Η δράση της στο πεπτικό οφείλεται πιθανώς στη **διέγερση των 5-HT_4 υποδοχέων στο πεπτικό**.

Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 60% περίπου και απεκκρίνεται στα ούρα. Ο T/2 είναι 3-6 ώρες και επιμηκύνεται σε νεφρική ανεπάρκεια.

Ενδείξεις. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ναυτία και έμετος από κυτταροστατικά ή άλλη αιτία (όχι όμως ναυτία ταξιδιωτών), γαστρική στάση από σακχαρώδη διαβήτη, και στην ακτινοδιαγνωστική για ταχεία διάβαση του βαρίου από το έντερο.

Αντενδείξεις. Όταν η αυξημένη κινητικότητα του εντέρου δεν είναι επιθυμητή (π.χ. μηχανική απόφραξη), υποψία φαιοχρωμοκυττώματος (κίνδυνος υπερτασικής κρίσης από έκλυση κατεχολαμινών) και σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που προκαλούν εξωπυραμιδικά φαινόμενα καθώς και σε επιληψία.

Παρενέργειες. Είναι σχετικά συχνές αλλά ήπιες (σχετίζονται και με τη δοσολογία). Από το ΚΝΣ υπνηλία, κούραση (8-10%), και λιγότερο συχνά διάρροια ή δυσκοιλιότητα, ζάλη, αϋπνία, διέγερση, εξωπυραμιδικά φαινόμενα, παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση προλακτίνης (γαλακτόρροια, γυναικομαστία σε άνδρες). Σπάνια αλλεργικές αντιδράσεις (εξάνθημα, περικογχικό οίδημα ή της γλώσσας). Τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν ευκολότερα τις παρενέργειες.

Η υπερδοσολογία εκδηλώνεται με εξωπυραμιδικά φαινόμενα (ραιβόκρανο, υπερτονία, διπλωπία, μορφασμούς προσώπου, πρόπτωση γλώσσας, τρισμό, νυσταγμό), περικογχικό οίδημα ή της γλώσσας κ.ά. και αντιμετωπίζεται με αντιχολινεργικά (βενζοτροπίνη 1-2mg ΕΦ) ή βενζοδιαζεπίνη ή και αντιϊσταμινικά φάρμακα. Η αιμοκάθαρση δεν είναι αποτελεσματική.

Προφυλάξεις. Σε νεαρά άτομα ηλικίας <20 ετών (ιδιαίτερα γυναίκες) μπορεί να εμφανισθεί εξωπυραμιδική συνδρομή. Προσοχή σε φαιοχρωμοκύττωμα (λόγω αύξησης αρτηριακής πίεσης), κύηση (αποφυγή χορήγησης το 1° τρίμηνο), γαλουχία, σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Προσοχή σε πορφυρία

Αλληλεπιδράσεις. Με *αλκοόλη* και άλλα *κατασταλτικά ΚΝΣ* προσθετικό ηρεμιστικό αποτέλεσμα. Τα *αντιχολινεργικά* και τα *οπιοειδή* ανταγωνίζονται τη δράση στο γαστρεντερικό. Με φάρμακα που προκαλούν εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις αυτές αυξάνονται. Αυξάνει την απορρόφηση της *ασπιρίνης* και της *παρακεταμόλης* (λόγω ταχύτερης προώθησης τους στο έντερο όπου απορροφώνται) ενώ μειώνει την απορρόφηση της *σιμετιδίνης* και άλλων H_2-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αναστολέων (οι οποίες δεν απορροφώνται καλά στο έντερο)..

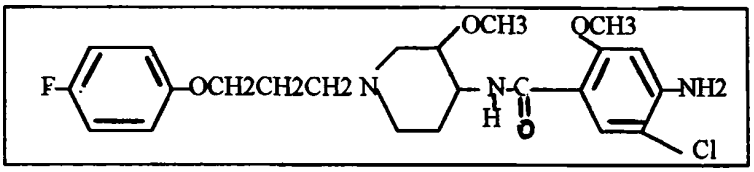
Μειώνει το αποτέλεσμα της *βρωμοκρυπτίνης* στην προλακτίνη (βλέπε παρενέργειες).

Δοσολογία. 10mg Χ 3/ημέρα και πάντως όχι παραπάνω από 0,5mg/kg/ημέρα (σε νέα άτομα <20 ετών δίνεται το ήμισυ της παραπάνω δοσολογίας). Primperan tabl.

Η *δομπεριδόνη* (domperidonne, tabl, solution Cilroton) έχει λιγότερες παρενέργειες από τη μετοκλοπραμίδη.

Η ***σιζαπρίδη*** (cisapride) είναι νεότερο φάρμακο που απελευθερώνει ακετυλχολίνη στο έντερο. Δεν είναι ανταγωνιστής της ντοπαμίνης. Ο Τ/2 είναι 7-10 ώρες.

Σιζαπρίδη



Ενδείκνυται κυρίως σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μειώνοντας τη νυκτερινή καυσαλγία. Επιταχύνει τη γαστρική κένωση. Έχει ηπιότερες παρενέργειες από τα δυο προηγούμενα φάρμακα κυρίως ναυτία, διάρροια και κοιλιακές κράμπες, συχνουρία, κεφαλαλγία και συμπτώματα από το ΚΝΣ (εξωπυραμιδικό κ.λ.π.). Όχι σε κύηση και γαλουχία. **Αλληλεπιδράσεις**. Δεν πρέπει να συγχορηγείται με φάρμακα που αναστέλλουν το μεταβολισμό της επειδή τα επίπεδα της αυξάνονται και μπορεί να προκληθεί κοιλιακή αρρυθμία. Φάρμακα που έχουν αναφερθεί είναι η *ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, μικοναζόλη*. Επίσης δεν πρέπει να δίνεται σε καταστάσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε επιμήκυνση του QT στο ΗΚΓ (ειδικά υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και φάρμακα όπως κινιδίνη, αλοφαντρίνη).

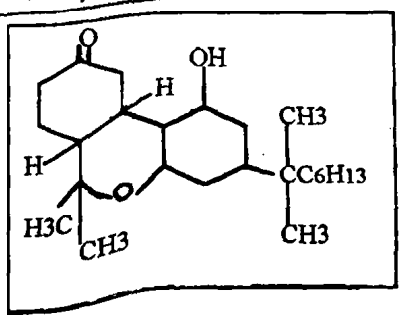
Δόση σε άτομα >12 ετών, αρχικά δισκία 10mgX 3-4/ημέρα και στη συνέχεια 10mg Χ 1-2/ημέρα. Alimix tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δ. ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ

Περιλαμβάνονται οι ανταγωνιστές ντοπαμίνης (μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη, φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες), τα αντιϊσταμινικά (διφαινυδραμίνη, κυκλιζίνη κ.ά.) οι ανταγωνιστές σεροτονίνης (οντανσετρόνη, τροπισετρόνη, γρανισετρόνη), τα κανναβινοειδή (ναμπιλόνη). Βλέπε αντίστοιχα κεφάλαια.

ΝΑΜΠΙΛΟΝΗ (Nabilone) Δίνεται σε ναυτία και εμέτους από κυτταροστατικά, αν αποτύχουν τα άλλα αντιεμετικά. Οχι σε κύηση, γαλουχία, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Οι παρενέργειες είναι κυρίως από το ΚΝΣ, όπως νωθρότητα, ευφορία ή δυσφορία, αδυναμία συγκέντρωσης, διαταραχές ύπνου, οπτικές διαταραχές, κεφαλαλγία, ανορεξία κ.ά., αλλά και σύγχυση, ψευδαισθήσεις, ψυχωτικές διαταραχές, υπόταση, ξηροστομία κ.ά. **Caps Nabilone 1mg**.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ε. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑΣ

Η θεραπεία της δυσκοιλιότητας προϋποθέτει την άρση του αιτίου (νόσος, φάρμακα), διαιτητικά μέτρα (δίαιτα με υψηλό ποσοστό φυτικών ινών, φρούτα-ιδιαίτερα αποτελεσματικά είναι τα δαμάσκηνα-, υγρά- βλέπε πίνακα 16), και συχνή άσκηση (π.χ. βάδισμα) ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα. Επί αποτυχίας των μέτρων αυτών μπορεί να χρησιμοποιηθούν φάρμακα κατά της δυσκοιλιότητας. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται επίσης σε ειδικές περιπτώσεις καθημερινά (πρόληψη ή θεραπεία δυσκοιλιότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή αναλγητικά χρονίως, στο έμφραγμα μυοκαρδίου για αποφυγή έντονης προσπάθειας κατά κένωση του εντέρου, καθαρισμός εντέρου πριν τη χειρουργική επέμβαση ή για ακτινολογικό έλεγχο, αιμορροΐδες κ.ά.).

Τα φάρμακα αυτά διαιρούνται ανάλογα με τον κύριο τρόπο δράσης τους σε

- **Αυξάνοντα τον όγκο του εντερικού περιεχομένου**
- **Ερεθιστικά καθαρτικά**
- **Μειώνοντα την σκληρότητα (μαλακτικά) και**
- **Οσμωτικά καθαρτικά.**

Αντενδείξεις. Εντερική απόφραξη, συμπτώματα σκωληκοειδίτιδας, οξεία χειρουργική κοιλία, ατονία παχέος εντέρου, ενσφήνωση κοπράνων (να δίνεται έλαιο αραχίδος).

Ι. Φάρμακα που αυξάνουν τον όγκο του εντερικού περιεχομένου

Περιλαμβάνονται το πίτυρο των σιτηρών, υδρόφιλα κολλοειδή φυτικά όπως το ψύλλιο, ο φλοιός ισπάγκουλας ή συνθετικά όπως η μεθυλκυτταρίνη και άλλα. Αυξάνουν το όγκο του εντερικού περιεχομένου με αποτέλεσμα διέγερση της περίσταλσης του εντέρου. Είναι κατάλληλα για ασθενείς με κολοστομία, αιμορροΐδες, χρόνια διάρροια από εκκολπωματίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, ευερέθιστο έντερο. Το ψύλλιο και ο φλοιός ισπάγκουλας είναι χρήσιμα και για τη μείωση της χοληστερόλης. Θα πρέπει να λαμβάνονται αρκετά υγρά, προσεκτική κατάποση και ο ασθενής να αποφεύγει την κατάκλιση για λίγη ώρα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΙ. Ερεθιστικά καθαρτικά

Τα ερεθιστικά καθαρτικά αυξάνουν την κινητικότητα του εντέρου προκαλώντας συχνά κοιλιακο πόνο. Διεγείρουν τα νεύρα στο πλέγμα του Auerbach και αναστέλλουν την Na^+/K^+ ATP-άση αυξάνοντας την απώλεια υγρών. Σε μακροχρόνια χρήση μπορεί να προκαλέσουν ατονία του εντέρου και υποκαλιαιμία. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα καθαρτικά της ανθρακινόνης (σέννα, δανθρόνη κ.ά), η **δισακοδύλη** (Bisacodyl) και το **πικοθειϊκό νάτριο** (σκεύασμα Guttalax), το **καστορέλαιο**, η **γλυκερίνη** σε υπόθετα. Η **οξυφαινισατίνη** προκαλεί ηπατίτιδα σε χρόνια χρήση και χρησιμοποιείται μόνο διαγνωστικά ή στη χειρουργική. Η **δανθρόνη** (danthron) έχει συνδεθεί με καρκινογόνο δράση σε ζώα και δίνεται μόνο σε γηριατρικούς ασθενείς και σε ασθενείς τελικού σταδίου. Δρα σε 6-12 ώρες.

Η **δισακοδύλη** (σκεύασμα. Dulcolax) δίνεται από το στόμα και σε υπόθετα. Λαμβάνεται τη νύκτα από το στόμα και δρα σε 6-10 ώρες. Τα υπόθετα δρουν σε 0,5-1 ώρα.

Η σέννα είναι γλυκοσίδιο η οποία στο έντερο διασπάται σε σεννοσίδη Α και σεννοσίδη Β. Τα σεννοσίδια απορροφώνται στο λεπτό έντερο και απεκκρίνονται στο παχύ έντερο γι' αυτό και δρουν 8 ώρες περίπου μετά τη λήψη από το στόμα. Η σέννα είναι πολύ χρήσιμη στη προετοιμασία του εντέρου για ακτινολογικό ή ενδοσκοπικό έλεγχο, καθώς και στη χειρουργική, αλλά και στη δυσκοιλιότητα για βραχύ χρονικό διάστημα. Λοιπά όπως δισακοδύλη. Η δοσολογία είναι 2 δισκία των 7,5mg ή 10ml (15mg) σιρόπι. Σε υπερήλικες η δοσολογία πρέπει να είναι μειωμένη. Όταν δίνεται για διαγνωστικούς λόγους η δόση είναι μεγαλύτερη. Senocot tabl, X-PREP liquid.

Άλλα ερεθιστικά καθαρτικά όπως φαινολοφθαλεΐνη, αλόη κ.ά. καλό είναι να αποφεύγονται είτε επειδή προκαλούν εξάνθημα, δερματίτιδα κ.λ.π., είτε έντονη καθαρτική δράση.

ΙΙΙ Μαλακτικά κοπράνων

Ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι το ***παραφινέλαιο*** (σκευασμα **Nyjol**). Μετά παρατεταμένη χρήση μπορεί να προκαλέσει λιποειδική πνευμονία (εισρρόφηση), κοκκιώματα γαστρεντερικού και παρεμπόδιση απορρόφησης λιποδιαλυτών βιταμινών. Η πνευμονία εξ εισρροφήσεως από παραφινέλαιο μπορεί να συμβεί σε άτομα που λαμβάνουν συχνά το φάρμακο ή έχουν πρόβλημα κατάποσης. Επειδή το παραφινέλαιο δεν ερεθίζει το βλεννογόνο της τραχείας, και ως εκ τούτου δεν προκαλεί βήχα, αναπτύσσεται λιποειδική πνευμονία. Δεν χορηγείται σε παιδιά <3 ετών.

Το ***έλαιο αραχίδος*** (φιστικιού), σε υποκλυσμό, δίνεται σε ενσφήνωση κοπράνων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Το **διοκτυλο-σουλφοσουκινικό νάτριο** (ducasate) δρα και ως καθαρτικό και ως μαλακτικό. Δίνεται μόνο από το στόμα. Παρενέργειες κ.λ.π. βλέπε κατηγορία ΙΙ. Απαγορεύεται η χρήση μαζί με παραφινέλαιο.

IV. Οσμωτικά καθαρτικά

Δρουν προκαλώντας κατακράτηση ύδατος ή αλλάζοντας την κατανομή του στα κόπρανα. Περιλαμβάνονται

- το *υδροξείδιο μαγνησίου, το κιτρικό και θειικό μαγνήσιο*. Η έναρξη δράσης είναι 1-3 ώρες και δρουν στο λεπτό και παχύ έντερο. Αντενδείξεις (βλέπε εισαγωγή) και επίσης νεφρική ανεπάρκεια (κίνδυνος υπερμαγνησιαιμίας). Μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό πόνο.
- Η *λακτουλόζη* (σκεύασμα Duphalac) είναι χρήσιμη και για ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Είναι ημισυνθετικός δισακχαρίτης ο οποίος δεν απορροφάται. Έναρξη δράσης 1-2 ημέρες. Αντένδειξη επιπλέον είναι η γαλακτοζαιμία. Παρενέργειες είναι κοιλιακός πόνος. Σε δυσκοιλιότητα η δόση είναι 10mg (15ml) ελιξιρίου 2 φορές την ημέρα και σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια 30-50ml Χ3/ημέρα.
- Η *λακτιτόλη* (σκεύασμα Importal) είναι παρόμοια με λακτουλόζη.
- Τα *φωσφορικά άλατα* (Carbalax) *και το κιτρικό νάτριο* (Micralax, Relaxit) σε υποκλυσμό δίνονται για διαγνωστικούς λόγους και για δυσκοιλιότητα.

Πίνακας 16

ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΟΦΩΝ ΣΕ ΦΥΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ (παραδείγματα)

ΦΡΟΥΤΑ (χωρίς φλούδα) 1 μήλο, πορτοκάλι κ.ά. 2,5-3,5γρ ΚΗΠΕΥΤΙΚΑ 1 πατάτα 2,5γρ 1 μερ. κουνουπίδι 3-4γρ 1 τομάτα (ωμή) 1,5γρ 1 μαρούλι 2-4 γρ 1 αγγούρι <0,5γρ	ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΑΛΕΥΡΟΥ 1 φέτα ψωμί ολικής αλέσεως 1,5 γρ 1 πιάτο ζυμαρικά 1-1,5 γρ ΟΣΠΡΙΑ 1 μερίδα (1 μεγάλο πιάτο) 12-16 γρ ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ 10 αμύγδαλα 1 γρ 10 φιστίκια 1,5 γρ

ΑΝΑΓΚΑΙΑ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΦΥΤΙΚΩΝ ΙΝΩΝ 15-20g

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΤ. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ

Η θεραπεία της **οξείας διάρροιας** απαιτεί ακριβή διάγνωση και, αν είναι σοβαρή, η πρώτη μέριμνα είναι η αποκατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών με τη χορήγηση είτε ΕΦ είτε από το στόμα των καταλλήλων διαλυμάτων (βλέπε κεφάλαιο ΥΓΡΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ).

Αν η διάρροια δεν είναι σοβαρή αντιμετωπίζεται με αφέψημα τεΐου, ρυζόνερο και περιορισμό τροφών ερεθιστικών για το έντερο ή έτοιμα διαλύματα ηλεκτρολυτών τα οποία είναι ειδικά για αυτές τις περιπτώσεις. Οι απώλειες ηλεκτρολυτών στις εκκρίσεις του εντέρου είναι κατά μέσον όρο, Na^+ 120-140 mmol/L, K^+ 5-15mmol/L, HCO^{3-} 20-40mmol/L, Cl^- 90-130mmol/L. Τα αντιδιαρροϊκά φάρμακα χορηγούνται, αν είναι απαραίτητα, ως συμπλήρωμα της θεραπείας αποκατάστασης υγρών και ηλεκτρολυτών. Σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται παράλληλα και καταπολέμηση του αιτίου (λοίμωξη, φλεγμονώδης νόσος εντέρου κ.ά.), όπως σε ψευδομεμβρανώδη εντεροκολίτιδα, σιγκέλωση, σαλμονέλλωση κ.ά. Σε ειδικές περιπτώσεις όπως διάρροια από ελκώδη κολίτιδα, χορηγούνται κορτικοστεροειδή ή και σουλφασαλαζίνη, σε νόσο του Crohn κορτικοστεροειδή ή και μετρονιδαζόλη, σε εντεροπάθεια εκ γλουτένης συνιστάται δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, σε παγκρεατική ανεπάρκεια δίνονται παγκρεατικά ένζυμα, σε ευερέθιστο κόλον συνιστάται δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα φυτικών ινών και ψυχολογική υποστήριξη και λοπεραμίδη. Σε εκκολπωμάτωση του εντέρου εκτός από δίαιτα φυτικών ινών ίσως απαιτηθούν αντισπασμωδικά ή αντιβιοτικά κατά περίπτωση.

ΔΙΦΑΙΝΟΞΥΛΑΤΗ (Diphenoxylate)

Είναι παράγωγο της μεπεριδίνης χωρίς αναλγητική δράση. Μετά απορρόφηση από το στόμα μεταβολίζεται σε διφαινοξίνη (διφαινοξυλικό οξύ) η οποία είναι δραστική με T/2 12-14 ώρες. Απεκκρίνεται κυρίως στα κόπρανα. Σε μεγάλες δόσεις έχει δράση οπιοειδών. Κυκλοφορεί σε συνδυασμό με ατροπίνη για αποφυγή κατάχρησης (διφαινοξυλάτη 2,5mg και ατροπίνη 0,025mg).

Ενδείκνυται σε χρονία διάρροια (ήπια ελκώδη κολίτιδα, εκκολπωματίτιδα) Βλέπε και εισαγωγή. **Αντενδείξεις**. Διάρροια από ψευδομεμβρανώδη εντεροκολίτιδα λόγω χρήσης αντιβιοτικών ή από εντεροτοξίνες (σαλμονέλα, σιγκέλλα, εσερίχια κ.ά.), παιδιά <4 ετών.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές, υπνηλία, ζάλη. Σε μεγάλες δόσεις (υπερδοσολογία) συμπτώματα ατροπινισμού και λήψης οπιοειδών. Καταστολή αναπνευστικού μπορεί να εμφανισθεί μετά από 15-30 ώρες. Σε παιδιά ηλικίας <5 ετών εκδηλώνονται ευκολότερα συμπτώματα δηλητηρίασης και πρέπει να παρακολουθούνται για 48 ώρες σε υποψία υπερδοσολογίας. Εάν ο ασθενής προσέλθει εντός 1 ώρας από τη λήψη του φαρμάκου, προτού εμφανισθούν τοξικά συμπτώματα, η γαστρική πλύση και η χορήγηση ενεργού άνθρακα βοηθούν σημαντικά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις Κύηση, ηπατοπάθεια. Στη συνήθη δοσολογία δεν προκαλεί εξάρτηση.

Αλληλεπιδράσεις. Με *αναστολείς της ΜΑΟ* πιθανή υπερτασική κρίση.

Με *καταστολτικά του ΚΝΣ* αύξηση της καταστολής.

Δίνεται σε δόση 5-10mg (2-4 δισκία) αρχικά και στη συνέχεια 5mg/6ωρο μέχρι έλεγχο της οξείας διάρροιας. Παιδιά 4-8 ετών 1 δισκίο Χ 3 /ημέρα.Σκεύασμα tabl Reasec, Lomotil κ.ά.

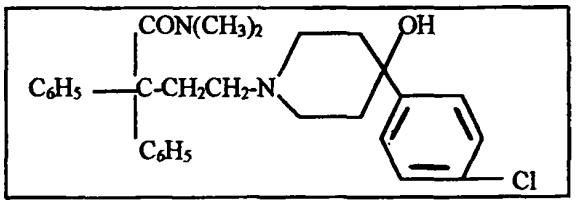
ΔΙΦΑΙΝΟΞΙΝΗ HCl (Diphenoxine HCL + atropine sulphate)

Είναι ο ενεργός μεταβολίτης της διφαινοξυλάτης. Είναι 5 φορές ισχυρότερη από τη διφαινοξυλάτη και κυκλοφορεί μαζί με ατροπίνη σε δισκία 1mg +0,025mg ατροπίνης. Η δόση είναι 2 δισκία αρχικά και μετά 1 δισκίο ανά 3-4 ώρες. Λοιπά βλέπε διφαινοξυλάτη.

ΚΩΔΕΙΝΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ (Codeine phosphate) Βλέπε ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ. Ως αντιδιαρροϊκό δίνεται σε δόση 15-60mgX3/ ημέρα. Κυκλοφορεί σε δισκία φωσφορικής κωδεΐνης και σε υγρό 5mg/5ml μαζί με δικυκλομίνη (σπασμολυτικό) και ηλεκτρολύτες.

**ΛΟΠΕΡΑΜΙΔΗ* HCl (Loperamide HCl)

Είναι παράγωγο της μεπεριδίνης χωρίς αναλγητική δράση. Αναστέλλει την κινητικότητα του εντέρου δρώντας στις



κυκλοτερείς και επιμήκεις λείες μυϊκές ίνες του εντέρου και μειώνει την απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών. Η λοπεραμίδη απορροφάται από το πεπτικό κατά ένα μέρος (περίπου 40%) και απεκκρίνεται στα κόπρανα. Ο Τ/2 είναι 11 ώρες.

Ενδείκνυται σε οξεία διάρροια (βλέπε εισαγωγή) και σε χρόνια διάρροια από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Αντενδείξεις. Αιματηρή διάρροια, πυρετός πάνω από 38°C. Διάρροια από ψευδομεμβρανώδη εντεροκολίτιδα λόγω χρήσης αντιβιοτικών ή από εντεροτοξίνες, παιδιά <2 ετών.

Παρενέργειες. Στις συνήθεις δόσεις σπάνια παρατηρούνται ή είναι πολύ ήπιες όπως κοιλιακός πόνος, ζάλη, ξηροστομία, σπανιότερα αλλεργική αντίδραση κυρίως από το δέρμα (εξάνθημα, κνησμός) και παραλυτικός ειλεός σε μεγαλύτερη δόση ή ευαίσθητα άτομα. Σε υπερδοσολογία τα κύρια συμπτώματα είναι η δυσκοιλιότητα, η καταστολή του ΚΝΣ και γαστρεντερικές διαταραχές. Η θεραπεία είναι γενικά μέτρα (βλέπε ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ) και χορήγηση ναλοξόνης αν υπάρχουν συμπτώματα από το ΚΝΣ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις. Κύηση, ηπατοπάθεια. Στη συνήθη δοσολογία δεν προκαλεί εξάρτηση.

Αλληλεπιδράσεις. Με άλλα φάρμακα που προκαλούν δυσκοιλιότητα συνεργική δράση.

Σε μεγάλες δόσεις συνέργεια με κατασταλτικά ΚΝΣ.

Δοσολογία. Σε οξεία διάρροια 4mg (2 κάψουλες) αρχικά και μετά 2mg (1 κάψουλα) μετά από κάθε κένωση του εντέρου και μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 16mg (συνήθης δόση 8-12mg). Αν δεν υπάρχει ικανοποιητικό αποτέλεσμα σε 48 ώρες το φάρμακο διακόπτεται. Σε παιδια από 4-8 ετών 1mg X 4/ημέρα.
Σε χρόνια διάρροια η δόση είναι 2-4mg X 2/ ημέρα. Σκεύασμα Imodium caps.

ΜΟΡΦΙΝΗ. Βλέπε ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ.

Η διάρροια των ταξιδιωτών οφείλεται σε εντεροπαθογόνα βακτηρίδια μη "οικεία" στον ταξιδιώτη. Η χορήγηση τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης είναι αποτελεσματική . Επίσης η δοξυκυκλίνη προλαμβάνει συχνά την διάρροια.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ζ. ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Το ***χηνοδεοξυ-χολικό οξύ*** (chenodiol) και το *ουρσοδεοξυ-χολικό οξύ* (ursodiol) χρησιμοποιούνται σε επιλεγμένους ασθενείς για τη διάλυση λίθων χοληστερόλης στη χοληδόχο σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα στους οποίους αντενδείκνυται η γενική αναισθησία ή αρνούνται χειρουργική επέμβαση. Η ουρσοδιόλη έχει πολύ λιγότερες παρενέργειες. Το *διϋδροχολικό οξύ* δίνεται μετά χειρουργική επέμβαση για απομάκρυνση μικρών λίθων από τον χοληδόχο πόρο.

Η ***παγκρεατίνη*** δίνεται σε καταστάσεις έλλειψης εξωκρινούς έκκρισης από το πάγκρεας όπως ινοκυστική νόσος, ολική γαστρεκτομή, παγκρεατεκτομή και χρόνια παγκρεατίτιδα, αλλά και δυσπεπτικά ενοχλήματα, μετεωρισμό. Παρέχει λιπάση, πρωτεάση και αμυλάση. Βοηθά στην πέψη του αμύλου, λίπους και πρωτεϊνών. Δίνεται συνήθως λίγο προ του φαγητού επειδή αδρανοποιείται από το γαστρικό οξύ. Η παγκρεατίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους βλεννογόνους (στο στόμα από θραύση των επικαλυμμένων δισκίων με τους οδόντες ή στον πρωκτικό δακτύλιο από υπερβολική δόση). Σπάνια αλλεργική αντίδραση. Creon caps, Pancrex.

<u>Σε αιμορροΐδες</u> η δίαιτα και η χειρουργική επέμβαση είναι τα καταλληλότερα. Προσωρινή ανακούφιση μπορεί να προκαλέσουν αλοιφές ή κρέμες ή υπόθετα με ηπαρινοειδές, τοπικά αναισθητικά (λιδοκαΐνη), και κορτικοστεροειδή (υδροκορτιζόνη, βηταμεθαζόνη) συνδυαζόμενα με τοπικά αναισθητικά και άλλους παράγοντες (όπως βισμούθιο κ.ά.) κατάλληλα και για πρωκτίτιδες και ραγάδες δακτυλίου.

Σε **αιμορραγία κιρσών οισοφάγου** δίνονται η οκτρεοτίδη (σωματοστατίνη) και η βαζοπρεσσίνη ή άλλο ανάλογο.

Σε **ελκώδη κολίτιδα** δίνονται η *σουλφασαλαζίνη*, η *ολσαλαζίνη*, η *μεσαλαζίνη*, *Βλέπε* ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ (ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ). Η *μεσαλαζίνη* (mesalazine) είναι μόνο 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (Asacol) και η *ολσαλαζίνη* (olsalazine) αποτελείται από 2 "μόρια" 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (Dipentum). Η συνηθέστερη παρενέργεια τους είναι η διάρροια σε 15% των ασθενών περίπου

Σε **χρόνια ηπατίτιδα** (HBV, HCV) δίνεται η α-ιντερφερόνη (βλέπε ιοστατικά).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Briejer M. R. et al.(1995) Gastrointestinal Prokinetic Benzamides: The Pharmacology Underlying Stimulation of Motility. Pharmacological Reviews, V47, 631-651

Falk Per. (1966). Helicobacter pylori-can the mechanisms of pathogenesis guide us toward novel strategies for treatment and prevention?. Journal of Internal Medicine, 240, 319-332.

Gibaldi Milo (1995). Helicobacter pylori and Gastrointestinal Disease. The Journal of Clinical Pharmacology, 35, 647-654

Lewis J. H. (1995) Peptic ulcer disease: Update and Management in the H. pylori Era. Consultant V35, 91-106.

Ofman J., A. H. Soll (1994). Dealing with H. Pylori-induced ulceration. Consultant, 34, 987-994.

Sung J.J.Y. et al.(1995) Antibacerial treatment of gastric ulcers associated with Helicobacter pylori. N Engl J Med, 332, p139).

Tytgat G. N. J. (1992). Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer disease (review), Journal of Internal Medicine, 231, 199-203.

Walsh J. H. and W. L. Peterson (1995). The role of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease.

Soll A.H. (1996) Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. JAMA, 275, 8, 622-629

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

10. ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ

Περιλαμβάνονται φάρμακα για τη κατακράτηση ούρων, την ακράτεια, την αλλαγή του pH των ούρων, τις διαταραχές στύσης κ.ά. Φάρμακα για λοιμώξεις, νεοπλάσματα, ορμονικές διαταραχές, διουρητικά, νεφρικές και άλλες διαταραχές του ουροποιογεννητικού περιγράφονται σε αντίστοιχα κεφάλαια.

1. Η κατακράτηση των ούρων οφείλεται σε διάφορα αίτια, όπως φάρμακα (μορφίνη, αντιμουσκαρινικά κ.ά.), υπερτροφία προστάτη, στενώματα ουρήθρας, λίθοι, μετεγχειρητικά κ.ά. Η οξεία κατακράτηση ούρων είναι επώδυνη και αντιμετωπίζεται με καθετηριασμό της ουρήθρας και άρση του αιτίου που την προκάλεσε. Η χρόνια κατακράτηση των ούρων αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά ή χειρουργικά, ανάλογα με το αίτιο.

Α. ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ

Η βετανεχόλη και καρβαχόλη στο ουροποιητικό κάνουν εκλεκτική διέγερση.
Οι εστέρες της χολίνης αυξάνουν τον περισταλτισμό των ουρητήρων, συστέλλουν το θόλο της ουροδόχου κύστης, ενώ το ουρητηρικό τρίγωνο και ο έξω σφιγκτήρας εμφανίζουν χάλαση.

Η *βετανεχόλη* είναι το παρασυμπαθητικομιμητικό εκλογής γιά την μετεγχειρητική αντιμετώπιση του τυμπανισμού και της επίσχεσης των ούρων. Η βετανεχόλη δεν καταστρέφεται από χολινεστεράσες και έτσι εμφανίζει παρατεταμένη ενέργεια. Δίνεται κυρίως για διέγερση της ουροδόχου κύστης. Βλέπε και ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ.

Αντενδείξεις. Υπερθυρεοειδισμός (μπορεί να οδηγήσει σε κολπική μαρμαρυγή), βρογχικό άσθμα, ανεπάρκεια στεφανιαίων (λόγω υπότασης και μείωσης ροής αίματος), έλκος πεπτικό, μηχανική απόφραξη του πεπτικού ή ουροποιητικού.

Παρενέργειες. Ερυθρότης προσώπου, ιδρώτες, υπόταση, κρίση άσθματος, επιγαστρικός πόνος, κράμπες κοιλίας, σιελόρροια, πονοκέφαλος, ανωμαλίες προσαρμογής.

Διστιγμίνη. Βλέπε και Νεοστιγμίνη στα ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Β. α-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Οι α-αδρενεργικοί αναστολείς χρησιμοποιούνται ως αντιυπερτασικά και περιφερικά αγγειοδιασταλτικά. Οι α_1-αναστολείς ανταγωνίζονται τη δράση της νορεπινεφρίνης στους α_1-υποδοχείς στον αυχένα της κύστης, της ουρήθρας και του στρώματος του προστάτη (περιέχει μεγάλο ποσοστό λείων μυϊκών ινών). Αποτέλεσμα της δράσης των α-αναστολέων είναι η χάλαση των λείων μυϊκών ινών και η ευκολότερη σύρηση.

Εκλεκτικοί α-αδρενεργικοι αναστολείς χρησιμοποιούνται στη καλοήθη υπερτροφία του προστάτη αλλά έχουν αρκετές παρενέργειες, όπως ζάλη, υπόταση, ταχυκαρδία κ.ά.(Βλέπε ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ).

Οι χρησιμοποιούμενοι α-αδρενεργικοι αναστολείς είναι η Αλφουζοσίνη Δοξαζοσίνη, Ινδοραμίνη, Πραζοσίνη, Τεραζοσίνη και Ταμσουλοσίνη.

Στο προστάτη ο αριθμός των α_1A υποδοχέων είναι περίπου 70% των α1 αδρενεργικών υποδοχέων. Αναφέρεται ότι η Ταμσουλοσίνη δρα εκλεκτικά στους α_1A υποδοχείς εντονότερα από τους άλλους αναστολείς και έχει λιγότερο έντονες παρενέργειες.

Γ. *ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ* (Finasteride)

Η φιναστερίδη είναι συνθετική ουσία, αναστολέας της 5α-αναγωγάσης των στεροειδών (ενδοκυττάριο ένζυμο που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT) στον προστάτη, ήπαρ και δέρμα). Η DHT είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του προστάτη. Άτομα που έχουν ανεπάρκεια του ενζύμου αυτού έχουν μικρό προστάτη και δεν εμφανίζουν καλοήθη υπερτροφία του προστάτη. Η φιναστερίδη προκαλεί αναστολή του ενζύμου και ταχεία πτώση της DHT. Η χρόνια χορήγηση της σε δόση 5mg/ημέρα από το στόμα προκαλεί μείωση του μεγέθους του προστάτη σε άτομα με καλοήθη υπερτροφία του προστάτη

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. Η ακράτεια των ούρων (αδυναμία κατακράτησης) οφείλεται σε πολλά αίτια Είναι συνηθης σε ηλικιωμένα άτομα με νευρολογικά ή ψυχολογικά νοσήματα, συνηθέστερη στις γυναίκες. Επίσης κυστίτις ή όγκοι που πιέζουν την ουροδόχο κύστη προκαλούν έντονη συχνουρία. Η λειτουργική αστάθεια του εξωστήρα μυός, και η ανεπάρκεια του έσω σφιγκτήρα είναι άλλες αιτίες. Η νυκτερινή ακράτεια μπορεί να οφείλεται και σε επιληψία τη νύκτα.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται (πέραν της αντιμετώπισης νευρολογικών ή ψυχολογικών προβλημάτων ή λοιμώξεων) είναι κυρίως τα αντιχολινεργικά και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Από τα αντιχολινεργικά **η οξυβουτινίνη** (σκεύασμα Ditropan tabl, elixir) δίνεται σε ακράτεια ούρων, σε νευρογενή κύστη και νυκτερινή ενούρηση σε παιδιά μεγαλύτερα των 5 ετών . Οι αντενδείξεις, παρενέργειες κ.λ.π. των αντιχολινεργικών. Βλέπε και ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ.

Η ***δεσμοπρεσσίνη*** (desmopressin) είναι συνθετικό παράγωγο της ADH και έχει κυρίως αντιδιουρητική ενέργεια. Έχει διάρκεια δράσης 8-20 ώρες και ενδείκνυται σε πρωτοπαθή νυκτερινή ενούρηση και νυκτουρία τη συνοδεύουσα πολλαπλή σκλήρυνση.

3. Φάρμακα που επιδρούν στο pH των ούρων

ΑΛΚΑΛΟΠΟΙΗΤΙΚΑ. Το κιτρικό κάλιο και το διττανθρακικό νάτριο καθώς και το κιτρικό νάτριο χρησιμοποιούνται κυρίως για την ανακούφιση από το πόνο σε κυστίτιδα. Το κιτρικό νάτριο χρησιμοποιείται επίσης για πλύσεις ουροδόχου κύστης, όπως και ο φυσιολογικός ορός (0,9% NaCl).

ΟΞΙΝΟΠΟΙΗΤΙΚΑ. Χλωριούχο αμμώνιο ή ασκορβικό οξύ

Το χλωριούχο αμμώνιο δίνεται ΕΦ σε υποχλωραιμία και βαριά μεταβολική αλκάλωση (όχι σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια). Το ασκορβικό οξύ δεν είναι αποτελεσματικό και έχει αρκετές παρενέργειες στια απαιτούμενες δόσεις.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε παθήσεις του ουροποιητικού είναι για ισχυρό πόνο (κωλικός ουρητήρων κ.ά.) η πεθιδίνη ή η μορφίνη ή η δικλοφενάκη. Σε φλεγμονώδη κύστη ή για αντισηψία γίνονται πλύσεις με 0,9% χλωριούχο νάτριο, ή υδατικό διάλυμα DMSO (Dimethylsulfoxide) 50%, ή διάλυμα χλωρεξιδίνης κ.ά. Σε καθετηριασμό της ουρήθρας χρησιμοποιείται γέλη (gel) ξυλοκαΐνης για τοπική αναισθησία και εύκολη εισαγωγή του καθετήρα.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού παρατηρούνται συχνότερα στις γυναίκες, σε συχνή αλλαγή ερωτικών συντρόφων, στους διαβητικούς, στην κύηση, στη ανεπαρκή κένωση της ουρήθρας και σε ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού (ιδιαίτερη προσοχή στα παιδιά).

Προκαλούν πυελονεφρίτιδα, κυστίτιδα, προστατίτιδα και ουρηθρίτιδα.

Η διάγνωση γίνεται με τα κλινικά ευρήματα, εξέταση ούρων, πυελογραφία, υπερήχους, καλλιέργεια ούρων. Αν υπάρχει πυουρία χωρίς να ανευρίσκονται μικροοργανισμοί τότε ερευνούμε για φυματίωση, όγκους ουροδόχου κύστης, νεφροπάθεια εξ αναλγητικών ή σκωληκοειδίτιδα.

Το συχνότερο αίτιο ουρολοίμωξης είναι η E. coli (σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς) και ακολουθούν ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος και ο εντερόκοκκος (επιπλέκουν καθετηριασμούς και μικροεπεμβάσεις) και η ψευδομονάδα και πρωτέας που συνδέονται περισσότερο με ανατομικές ανωμαλίες. Σπάνιο αίτιο είναι η κλεμπσιέλλα.

Θεραπεία. Χορηγούνται άφθονα υγρά. Σε **μη επιπλεγμένες λοιμώξεις** του κατωτέρου ουροποιητικού σε άνδρες, η χορήγηση αμοξυκιλλίνης 500mg Χ3/ημέρα για 7 ημέρες ή συνδυασμός τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης (160mg+800mg) Χ 2 για 7 ημέρες επαρκεί (σε γυναίκες η ίδια αγωγή για 3-4 ημέρες). Σε **ανθιστάμενες περιπτώσεις** δίνονται αντιβιοτικά μετά καλλιέργεια ούρων και αντιβιόγραμμα (TMP-SMZ, συνδυασμός αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος, κεφαλοσπορίνες ή φθοριοκινολόνες τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα). Σε **ψευδομονάδα ή πρωτέα** δίνεται καρφεκιλίνη ή ανάλογα με το αντιβιόγραμμα, ενώ για πρόληψη μπορεί να δοθεί TMP-SMZ.

Στην έγκυο δίνονται αμοξυκιλλίνη, αμπικιλίνη και κεφαλοσπορίνες.

Σε άτομα με έντονη ερωτική δραστηριότητα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο συνύπαρξης σεξουαλικώς μεταδιδόμενου νοσήματος.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με επαναλαμβανόμενες ουρολοιμώξεις, η χρήση οιστριόλης 0,5μg, σε κολπική κρέμα, κάθε βράδυ για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια 2 φορές/εβδομάδα για 8 μήνες, μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των ουρολοιμώξεων (Razz and Stamn, N Engl J Med, 1993).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μετά την ηλικία των 60 ετών η συχνότητα ουρολοιμώξεων στα ηλικιωμένα άτομα αυξάνει κατακόρυφα. Οι **ουρολοιμώξεις στα ηλικιωμένα άτομα** αποτελούν τη συχνότερη αιτία σηψαιμίας, ιδιαίτερα από Gram⁻ μικρόβια που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο περίπου το 50%. Τα συχνότερα ανευρισκόμενα μικρόβια είναι το κολοβακτηρίδιο και ο εντερόκοκκος.

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΚΥΡΙΟ ΤΡΟΠΟ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΝ ΕΡΩΤΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Τα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα αποτελούν σοβαρό πρόβλημα υγείας σε όλο το κόσμο, είτε επειδή δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία (π.χ. AIDS, ηπατίτιδα), είτε επειδή οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί έχουν αναπτύξει αντοχή στα αντιμικροβιακά. Παρά ταύτα πολλές λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού αντιμετωπίζονται επιτυχώς, όπως τριχομονάδωση, σύφιλη, διάφορες ουρηθρίτιδες κ.ά.

Συχνές είναι οι μυκητιάσεις αιδοίου και κολπικές από candida οι οποίες αντιμετωπίζονται με αντιμυκητικά (βλέπε αντίστοιχο κεφάλαιο στη ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ). Για αντισηψία χρησιμοποιούνται επίσης σκευάσματα ιωδίου (π.χ. ιωδιούχος ποβιδόνη 10%- Betadin για κολπικές πλύσεις).

Άλλα φάρμακα για ορμονικές διαταραχές, επαγωγή τοκετού, μυοχαλαρωτικά μυομητρίου και αντισυλληπτικά περιγράφονται στο ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ. Αφορά κυρίως τις διαταραχές στύσης (στον άνδρα) και λιγότερο την έλλειψη επιθυμίας για ερωτική συνεύρεση. Οι διαταραχές στύσης οφείλονται σε

α. **ψυχολογικά αίτια** (συχνότερο αίτιο, με χαρακτηριστικό τη πρωινή στύση)

β **Άλλα αίτια** είναι

Ενδοκρινικά, κυρίως ο σακχαρώδης διαβήτης (λόγω νευροπάθειας), ο υπογοναδισμός και η υπερπρολακτιναιμία (λόγω πτώσης της τεστοστερόνης συνοδευόμενη και από απώλεια επιθυμίας),

Νευρολογικά, κυρίως βλάβη στη σπονδυλική στήλη ή στον εγκέφαλο

Αγγειακά νοσήματα

Χειρουργικές επεμβάσεις (βλάβη νεύρων)

Φάρμακα, όπως αντικαταθλιπτικά, αντιχολινεργικά, αδρενεργικοί αναστολείς, οιστρογόνα κ.ά.

Αλκοολισμός

Τα ψυχολογικά αίτια διορθώνονται ευκολότερα σε σχέση με άλλες καταστάσεις (διαβητική νευροπάθεια, νευρολογικές βλάβες κ.λ.π.). Τα προβλήματα που δημιουργούνται ειδικά σε ζευγάρια νέας ηλικίας είναι συχνά αξεπέραστα και είναι αναγκαία η φαρμακευτική και ψυχολογική υποστήριξη. Η θεραπεία είναι αιτιολογική, όπου είναι δυνατόν (π.χ. υπογοναδισμός) ή υποστηρικτική με φάρμακα τα οποία προκαλούν στύση είτε ενιέμενα στα σηραγγώδη σώματα του πέους είτε δρώντας από το στόμα. Φάρμακα που ενίενται στα σηραγγώδη σώματα του πέους είναι η παπαβερίνη και η αλπροσταδίλη

ΠΑΠΑΒΕΡΙΝΗ Προέρχεται από το φυτό μήκων η υπνοφόρος. Ενίεται στα σηραγγώδη σώματα 1 ώρα πριν τη συνεύρεση και διαρκεί ανάλογα από 1-4 ώρες. Δόση 7,5mg-30mg.

ΑΛΠΡΟΣΤΑΔΙΛΗ (προσταγλανδίνη Ε1) χορηγείται όπως και η παπαβερίνη για δυσλειτουργία (μειωμένη) στύσης (σκεύασμα Caverject inj.), αλλά και με ενδοουρηθρική εφαρμογή (σκεύασμα MUSE της Astra με applicator μιας χρήσης, 0,125-1 mg). Προσοχή χρειάζεται αν η στύση παραταθεί πέραν των 4 ωρών ή είναι έντονη μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (πριαπισμός), οπότε θα πρέπει να γίνει αναρρόφηση του αίματος από τα σηραγγώδη σώματα (20-50 ml) και σε αποτυχία να ενεθεί σε αυτά αγγειοδιασταλτικό συμπαθητικομιμητικό (φαινυλεφρίνη 0,5-1ml από διάλυμα 200μg / ml κάθε 5-10 λεπτά μέχρι

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

συνολική μέγιστη δόση 1mg ή εναλλακτικά αδρεναλίνη 10-20μg -μικρογραμμάρια- κάθε 5-10 λεπτά μέχρι συνολική μέγιστη δόσης 100μg). Αν και αυτό το μέτρο αποτύχει τότε απαιτείται χειρουργική παρέμβαση

Η αλπροσταδίλη χρησιμοποιείται και για διατήρηση ανοικτού του αρτηριακού πόρου σε νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια πριν την άμεση χειρουργική διόρθωση (σκεύασμα Prostin VR, solution iv 500μg).

ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗ (Sildenafil) Σκεύασμα Viagra. Προκαλεί αγγειοδιαστολή. Αναστέλλει το ένζυμο φωσφοδιεστεράση V το οποίο διασπά το cGMP που προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών (βλέπε και οξείδιο του αζώτου στο ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ) με αποτέλεσμα την αθρόα είσοδο αίματος στα σηραγγώδη σώματα, τα οποία διογκώνονται και επέρχεται στύση. Μπορεί να ληφθεί από 0,5-4 ώρες πριν την ερωτική επαφή. Η διάρκεια δράσης εξαρτάται και από το άτομο και τη δόση. Ουσιαστικά αυξάνει την ανταπόκριση στη σεξουαλική διέγερση.

Επειδή το φάρμακο γενικά προκαλεί αγγειοδιαστολή απαγορεύεται η χρήση του ταυτόχρονα με νιτρώδη διότι μπορεί να συμβεί οξεία πτώση της πίεσης με απρόβλεπτα αποτελέσματα. Οι **παρενέργειες** γενικά είναι ήπιες, κυρίως πονοκέφαλος, ερυθρότητα και διαταραχές όρασης (περίπου 3%) που αφορούν θόλωση της όρασης μέχρι εμφάνισης των αντικειμένων με μπλε χρώμα (ή πράσινο).

Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση αν λαμβάνονται και άλλα αντιυπερτασικά. Δεν είναι γνωστές οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Δυστυχώς η ευρεία χρήση του φαρμάκου ως αφροδισιακού και η χορήγηση του χωρίς συνταγή και σε περιπτώσεις ψυχολογικών αιτίων διαταραχής της στύσης, έχει προκαλέσει θανάτους.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

11. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ

Α. ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος πρέπει να διατηρούνται μέσα σε ορισμένα όρια (65-110mg/100ml ή 3,5-6mmol/L). Η μείωση της γλυκόζης του αίματος κάτω των 65mg/100ml καλείται υπογλυκαιμία και η αύξηση της άνω των 110mg/100ml υπεργλυκαιμία. Η γλυκόζη στο αίμα προέρχεται από τις τροφές και από γλυκογονόλυση και νεογλυκογένεση. Η μείωση της στο αίμα οφείλεται σε καταβολισμό της και αποθήκευση ως γλυκογόνο (κυρίως στους μύες) και λίπος. Η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο πλάσμα εντός ορισμένων ορίων επιτυγχάνεται με τη δράση της ινσουλίνης (εμποδίζει υπεργλυκαιμία) και της γλυκαγόνης και άλλων ορμονών (αδρεναλίνη, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη κ.ά.) που αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης. Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί για τις ενεργειακές του ανάγκες το 60% περίπου της ενδογενώς παραγόμενης γλυκόζης και σε παρατεταμένη νηστεία χρησιμοποιεί τις παραγόμενες κετόνες. Τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_1) >10% υποδηλούν διαταραχή της γλυκόζης.

Ο **σακχαρώδης διαβήτης** οφείλεται σε ανεπαρκή σύνθεση και έκκριση ινσουλίνης από τα νησίδια του παγκρέατος ή μείωση της δραστικότητας της ή και στα δύο. Η ινσουλίνη βρίσκεται μέσα σε ειδικούς σχηματισμούς στα β κύτταρα, στο πάγκρεας, τα οποία αποτελούν το 70% των κυττάρων των νησιδίων. Υπάρχουν 2 τύποι σακχαρώδη διαβήτη, ο **τύπος Ι** (ινσουλινοεξαρτώμενος ή IDDM) και ο **τύπος ΙΙ** (μη-ινσουλινοεξαρτώμενος ή NIDDM). Για την εμφάνιση ινσουλινοεξαρτώμενου ή IDDM διαβήτη απαιτείται μείωση 80% του όγκου των β κυττάρων. Ο διαβήτης στον τύπο Ι είναι σοβαρότερης μορφής από τον ΙΙ και απαιτεί τη χορήγηση ινσουλίνης εξωγενώς. Παρατηρείται κυρίως σε νέα άτομα.
Στον τύπο ΙΙ ανήκει η πλειοψηφία των διαβητικών στην οποία η κυκλοφορούσα μικρή ποσότητα ινσουλίνης ή αντίσταση σε αυτήν αδυνατεί να καλύψει τις ανάγκες του ασθενούς. Ο τύπος ΙΙ δεν συνδέεται με αντιγόνα HLA και αντισώματα (μέχρι στιγμής τουλάχιστον), δεν προκαλεί κέτωση και δεν είναι ινσουλινοεξαρτώμενος, αν και συχνά προτιμάται η ρύθμιση του με ινσουλίνη, και στα παχύσαρκα άτομα οφείλεται περισσότερο σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Είναι πιθανό ότι υπάρχει κάποιο γενετικό υπόστρωμα σε ένα αριθμό ασθενών. Ο τύπος ΙΙ διαιρείται περαιτέρω σε διαβήτη παχύσαρκων και μη. Μεγάλο ποσοστό διαβητικών στον τύπο ΙΙ είναι υπέρβαρα άτομα.

Ο τύπος Ι συνδέεται με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA-DQ8, HLA-DQ2, HLA-DR3 ή HLA-DR4) που ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση σε ξένα και ίδια αντιγόνα και ο οργανισμός δεν μπορεί να αναγνωρίσει δικά του αντιγόνα. Υπάρχουν αυτοαντισώματα κυτταροπλασματικά και κατά της ινσουλίνης. Τα αυτοαντισώματα κατά της ινσουλίνης ανευρίσκονται στο 50% περίπου των διαβητικών πριν εμφανισθεί κλινικά διαβήτης. Έχουν ευρεθεί και άλλα αντιγόνα στα β-κύτταρα (καρβοξυπεπτιδάση, πρωτεΐνες κ.ά) κατά των οποίων δρουν τα αυτοαντισώματα. Επίσης έχουν βρεθεί αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GAD). Η GAD υπάρχει στον εγκέφαλο και μετατρέπει το γλουταμικό σε GABA, αλλά υπάρχει και στα β κύτταρα του παγκρέατος απελευθερώνοντας GABA το οποίο δρα σε GABA Α υποδοχείς των α κυττάρων του παγκρέατος αναστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Τα αντισώματα αυτά ανευρίσκονται πριν την εμφάνιση του IDDM και καταστρέφουν τα β-κύτταρα. (Αυτοαντισώματα κατά της GAD, διαφορετικά όμως ανευρίσκονται και στο

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

σύνδρομο stiff-man, το οποίο χαρακτηρίζεται από μυϊκή υπερτονία κορμού και κεντρικών μυών κάτω άκρων και το οποίο ανταποκρίνεται στη θεραπεία με διαζεπάμη). Τα αυτοαντισώματα κατά των β κυττάρων θα μπορούσαν να δημιουργηθούν είτε μετά από ανοσολογική απάντηση κατά μιας ιϊκής πρωτεΐνης η οποία έχει δομική ομοιότητα με κάποια πρωτεΐνη των β-κυττάρων (και επομένως κατευθύνονται και κατά αυτής της πρωτεΐνης) είτε μετά ιογενή μόλυνση των β κυττάρων ή υπεραντιγόνου των β-κυττάρων με εμφάνιση μεσολαβητών φλεγμονής (κυτοκίνες κ.λ.π.), βλάβη του ενδοθηλίου, εξαγγείωση λευκοκυττάρων και παρουσίαση των αντιγόνων των β κυττάρων στα λεμφοκύτταρα.

Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι στο μέλλον η κατάλληλη ανοσοθεραπεία ή η γονιδιακή θεραπεία θα αποτελέσουν το κύριο όπλο κατά της νόσου.

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ. Το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία και διαταραχές λιπιδίων συνιστά την αντίσταση στην ινσουλίνη ή σύνδρομο Χ ή φονική τετράδα ή CHAOS (από τα αρχικά των Coronary artery disease, Hypertension, Atherosclerosy, Obesity, Stroke), το οποίο αν δεν αντιμετωπισθεί σωστά οδηγεί σε καρδιαγγειακή νόσο. Όταν η φυσιολογικά εκκρινόμενη ποσότητα ινσουλίνης δεν είναι επαρκής να προκαλέσει φυσιολογική απάντηση (π.χ. η είσοδος της γλυκόζης στο μυϊκό κύτταρο είναι μειωμένη) το πάγκρεας παράγει αυξημένο ποσό ινσουλίνης για να επιτευχθούν φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Το αποτέλεσμα είναι τα επίπεδα ινσουλίνης να αυξάνονται και με τη πάροδο του χρόνου τα β κύτταρα ανεπαρκούν και εμφανίζεται μόνιμη υπεργλυκαιμία. Υπεργλυκαιμία συμβαίνει και όταν παρά την αυξημένη ποσότητα ινσουλίνης το σάκχαρο δεν επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα.

Αίτια αντίστασης στην ινσουλίνη.

α. Γενετικοί παράγοντες. Μεταλλάξεις γονιδίων ινσουλίνης και υποδοχέων ινσουλίνης, διαταραχές αποθήκευσης και μεταβολισμού γλυκόζης, διαταραχές β-κυττάρων και εναποθέσεις αμυλοειδούς στα β κύτταρα (η εκκρινόμενη αμυλίνη μπορεί να επηρεάσει την έκκριση ινσουλίνης, να αναστείλει την σύνθεση του γλυκογόνου)

β Μεταβολικοί παράγοντες. Η θεωρία της εκλεκτικής αντίστασης στην ινσουλίνη αναφέρεται στην εκλεκτική δράση της ινσουλίνης να μη καταστέλλει την παραγωγή του γλυκογόνου στο ήπαρ επιτρέποντας όμως τη σύνθεση και αποθήκευση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων. Φυσιολογικά η ινσουλίνη καταστέλλει τη δράση της λιπάσης, ενώ η θυροξίνη, κατεχολαμίνες, γλυκοκορτικοειδή ενισχύουν τη δράση της. Η υπερινσουλιναιμία αποτυγχάνει να καταστείλει τη λιπόλυση στις λιπαποθήκες (δεν αναστέλλει τη δράση της λιπάσης πλέον) με αποτέλεσμα αύξηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων (F.F.A.) τα οποία δρώντας ως υπόστρωμα για την ηπατική και περιφερική νεογλυκογένεση οδηγούν σε περαιτέρω υπεργλυκαιμία και επίσης συνεισφέρουν στην αύξηση των τριγλυκεριδίων. Τελικά η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε μία προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων της ινσουλίνης.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί **υπέρταση** με διάφορους μηχανισμούς:

α. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης προκαλούν κατακράτηση νατρίου.

β Η ινσουλίνη προκαλεί αύξηση δραστηριότητας του συμπαθητικού, με επακόλουθη αύξηση παραγωγής γλυκόζης και τη πρόσληψη τους από τους μυς.

γ Η υπερινσουλιναιμία προκαλεί διαταραχή της μεταφοράς ιόντων στη μεμβράνη (αντλία νατρίου).

δ. Άλλη αιτία είναι η αναστολή της ασβεστιο-ΑΤΡ-άσης με αποτέλεσμα η συγκέντρωση του ασβεστίου στο κύτταρο να αυξάνει.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη διεγείρει την αθηροσκλήρωση (αυξάνει η εναπόθεση κολλαγόνου, τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης και διεγείροντας άλλους αυξητικούς παράγοντες). Φυσιολογικά η ινσουλίνη ελέγχει τη σύνθεση και αποθήκευση του γλυκογόνου και λίπους στους μυς, ήπαρ και λιπώδη ιστό. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι ικανό ποσοστό υπερτασικών ατόμων παρουσιάζουν "αντίσταση στην ινσουλίνη". Η υπερινσουλιναιμία από μόνη της δεν προκαλεί υπέρταση.

Όπως αναφέρθηκε το **σύνδρομο Χ** χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναιμία, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, και διαταραχές λιπιδίων. Σε περίπτωση υποψίας συνδρόμου Χ πρέπει να αποφεύγονται τα διουρητικά και οι β-αναστολείς που μπορεί να αυξήσουν το σάκχαρο, να μειώσουν την απελευθέρωση της ινσουλίνης και να διαταράξουν τη σχέση HDL/LDL. Προτιμότερα αντιϋπερτασικά είναι ACE αναστολείς και ανταγωνιστές ασβεστίου. Οι σουλφονυλουρίες ή η εξωγενής ινσουλίνη μειώνουν την υπεργλυκαιμία (που επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη) και τα τριγλυκερίδια.

Άτομα που έχουν σοβαρή έλλειψη ινσουλίνης χρειάζονται, εκτός από τη δίαιτα και θεραπεία με ινσουλίνη η οποία χορηγείται με ένεση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

* ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (Insoulin)

Είναι πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 5734 και αποτελείται από 51 αμινοξέα σε δυο πεπτιδικές αλυσίδες Α και Β. Η προϊνσουλίνη, πρόδρομος ουσία της ινσουλίνης συντίθεται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και μετά από διάφορες εξεργασίες αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία της μεμβράνης όπου διασπάται σε ινσουλίνη και C πεπτίδιο. Η ινσουλίνη αποθηκεύεται σε κρυστάλλους μαζί με ψευδάργυρο. Το πιο σημαντικό ερέθισμα για την έκκριση της είναι η γλυκόζη. Η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης μέσω α-αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ η διέγερση των β υποδοχέων προκαλεί απελευθέρωση της.

Μηχανισμός δράσης. Η ινσουλίνη συνδέεται σε ειδικούς υποδοχείς (γλυκοπρωτεΐνες) στη πλασματική μεμβράνη με αποτέλεσμα μετατόπιση προς τη πλασματική μεμβράνη των μεταφορέων γλυκόζης και στη συνέχεια στο εξωκυττάριο υγρό. Η πτώση της ινσουλίνης ενδοκυττάρια προκαλεί μετατόπιση των μεταφορέων γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου. Πιθανώς με αυτό το τρόπο η ινσουλίνη διευκολύνει την είσοδο της γλυκόζης στους μυς, το μυοκάρδιο, τον λιπώδη ιστό και τα λευκοκύτταρα, ενώ δεν είναι απαραίτητη για την είσοδο της γλυκόζης στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα νευρικά κύτταρα και τα ηπατικά κύτταρα. Άλλες ενέργειες είναι η ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του λιπώδους ιστού (η οποία διασπά VLDL και χυλομικρά), και η αναστολή της ορμονοευαίσθητης λιπάσης των λιπωδών κυττάρων. Στο σακχαρώδη διαβήτη, **η μείωση της δράσης της ινσουλίνης** διαταράσσει την αποδόμηση των χυλομικρών και της VLDL με αποτέλεσμα αύξηση των χυλομικρών και της VLDL και λόγω της μειωμένης αναστολής της ορμονοευαίσθητης λιπάσης προκαλεί μία αυξημένη ροή στο ήπαρ των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) υφίστανται β-οξείδωση. Τα FFA και οι παραγόμενες κετόνες χρησιμοποιούνται από το μυϊκό ιστό και μειώνουν τις απαιτήσεις του σώματος σε γλυκόζη. Ο διαβητικός ασθενής επομένως παρουσιάζει κυρίως μια αύξηση της VLDL και μείωση της HDL που επιστρέφουν σχεδόν στα φυσιολογικά επίπεδα με τη ρύθμιση του σακχάρου. Άλλη ενέργεια της ινσουλίνης είναι η αύξηση της πρόσληψης αμινοξέων και της σύνθεσης πρωτεϊνών από τους ιστούς.
Οι ινσουλίνες του εμπορίου είναι συνήθως μείγματα βοείου και χοιρείου ινσουλίνης.

Τελευταία παρασκευάζεται ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη, με χημική δομή όμοια με αυτή που παράγει το ανθρώπινο πάγκρεας. Η παρασκευή γίνεται με ανασυνδυασμό DNA (με E. coli) ή από χοίρειο ινσουλίνη αντικαθιστώντας το αμινοξύ αλανίνη της χοιρείου στη θέση 30 της αλυσίδας Β με το αμινοξύ θρεονίνη στο οποίο και μόνο διαφέρουν η χοίρειος με την ανθρώπινη. Η ανθρώπινη ινσουλίνη είναι λιγότερο αντιγονική και επιφυλάσσεται σε ασθενείς

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

με αλλεργία στις άλλες ινσουλίνες ή που εμφανίζουν αντίσταση, και σε όλες τις εγκύους με σακχαρώδη διαβήτη. Μια νεότερη ινσουλίνη (ανάλογο της ανθρώπινης) η οποία έχει μικρότερη διάρκεια δράσης και δεν προκαλεί σοβαρή υπογλυκαιμία είναι η ινσουλίνη Lispro.

Ενδείξεις της ινσουλίνης είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η διόρθωση της υπερκαλιαιμίας.

Αντενδείξεις. Υπογλυκαιμία.

Οι **παρενέργειες** είναι υπογλυκαιμία, τοπική αντίδραση στο σημείο ΥΔ ένεσης (λιποδυστροφία). Σκευάσματα που περιέχουν πρωταμίνη μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Η θεραπεία της υπογλυκαιμίας γίνεται με γλυκόζη 50% ΕΦ ή γλυκαγόνη 1mg (ΕΦ, ΥΔ, ΕΜ). Σε υπερδοσολογία προσοχή στην υποκαλιαιμία.

Αλληλεπιδράσεις. Η δράση της ινσουλίνης αυξάνεται με *αλκοόλη*. *Οι β-αναστολείς* αυξάνουν το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα (και μπορεί να καλύψουν επίσης τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας, όπως τρόμος κ.ά.), καθώς και οι *αναστολείς ΜΑΟ*, η ομάδα *κλοφιβράτης*. ενώ τα *κορτικοειδή, αντισυλληπτικά p.os, θειαζιδικά διουρητικά, θυρεοειδικές ορμόνες* ανταγωνίζονται την υπογλυκαιμία.

Η *αδρεναλίνη* και η *νοραδρεναλίνη* αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης μέσω α αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ η διέγερση των β υποδοχέων προκαλεί απελευθέρωση της.

Η *διαζοξίδη* αναστέλλει επίσης την έκκριση της ινσουλίνης

Προφυλάξεις. Να γίνεται διαφορική διάγνωση μεταξύ διαβητικού κώματος και υπογλυκαιμίας. Σε μεταφορά από ένα τύπο ινσουλίνης σε άλλο απαιτείται μεγάλη προσοχή. Συνήθως η μεταφορά από ζωική ινσουλίνη σε ανθρώπινη απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση ή και μείωση της δόσης κατά 10%. Σε υπογλυκαιμία από ανθρώπινη ινσουλίνη τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι αρκετά εμφανή ώστε να ανησυχήσουν τον ασθενή.

Η ανθρώπινη ινσουλίνη δρα γρήγορα και έχει μικρότερη διάρκεια δράσης. Επειδή η ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία χρειάζεται προσοχή όταν συγχορηγούνται καρδιακές γλυκοσίδες προς αποφυγή τοξικών ενεργειών τους.

Επειδή η ινσουλίνη αδρανοποιείται από το γαστρικό υγρό δίνεται υποδόρια, ενώ η κρυσταλλική ινσουλίνη δίνεται και ΕΦ.

Η ΥΔ ένεση πρέπει κάθε φορά να γίνεται σε διαφορετικό μέρος του σώματος (συνήθως κοιλιά, μηροί) και να απέχει από την προηγούμενη θέση κατά 3cm τουλάχιστον αν δεν έχει περάσει μήνας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Επισης προσοχή χρειάζεται στην περιεκτικότητα μονάδων ινσουλίνης/ml (IU/ml). Κυκλοφορούν σκευάσματα ινσουλίνης 40 IU/ml και 100 IU/ml. Σε μερικές χώρες (και στην Ελλαδα) το πρόβλημα αυτό έχει λυθεί με την κυκλοφορία ινσουλίνης μόνο 100 IU/ml.

Επιδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Πιθανή άνοδος αλκαλικής φωσφατάσης και τρανσαμινασών. Μειώνει γλυκόζη και ουρικό οξύ.

Μορφές ινσουλίνης

Οι διάφορες μορφές ινσουλίνης διακρίνονται ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τους σε τρεις κατηγορίες: βραχείας, ενδιάμεσης και μακράς δράσης (Πίνακας 17)

Ινσουλίνη βραχείας δράσης. Διαλυτή, κρυσταλλική ινσουλίνη. Είναι η μόνη που χορηγείται ενδοφλέβια. Ενδείκνυται σε διαβητική οξέωση, χειρουργικές επεμβάσεις σε διαβητικούς, υπερκαλιαιμία (μαζί με διάλυμα γλυκόζης) και απλή ρύθμιση διαβήτη. Humulin, Actrapid HM.

Ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης. Για ρύθμιση διαβήτη. Όχι ΕΦ.

Η ισοφανική ινσουλίνη είναι εναιώρημα διαλυτής ινσουλίνης και πρωταμίνης. Inulin Protaphane HM, Humulin NPH.

Η διφασική ισοφανική ινσουλίνη είναι μείγμα ισοφανικής και κρυσταλλικής.

Το άμορφο εναιώρημα της ψευδαργυρούχου ινσουλίνης επίσης ενδιάμεσης δράσης. Δίνονται μόνο ΥΔ 1-2 φορές την ημέρα. Actraphane HM. Humulin M1-M5 (δείχνει αναλογία διαλυτής ανθρώπινης ινσουλίνης από 10%-50%).

Ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης. Για ρύθμιση διαβήτη. Όχι ΕΦ.

Η πρωταμινική ψευδαργυρούχος ινσουλίνη δίνεται 1 φορά την ημέρα.

Insulin ultratard HM, Humulin ultralente.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

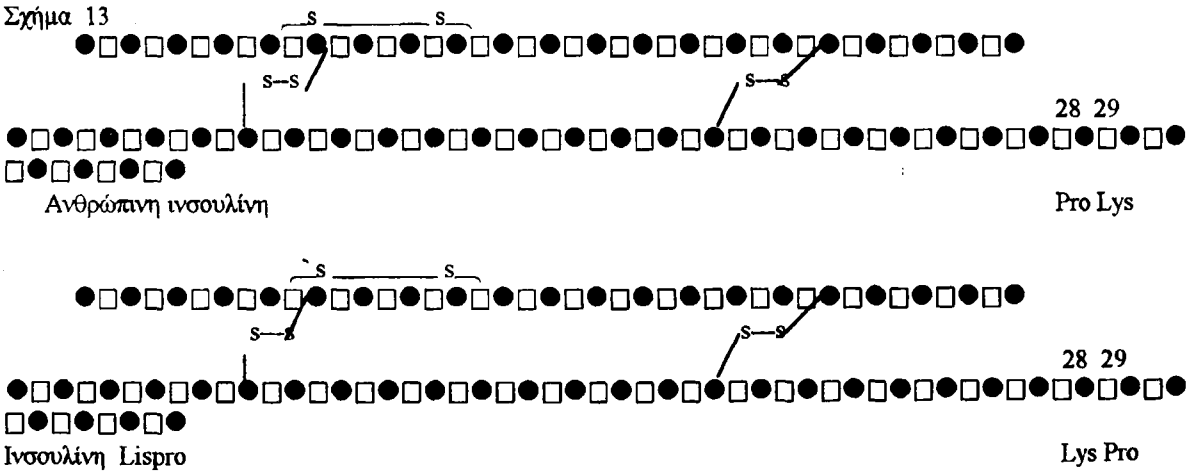
Πίνακας 17

Κατηγορία ινσουλίνης	Έναρξη δράσης (ώρες)	Χρόνος μέγιστης δράσης (ώρες)	Συνολική διάρκεια (ώρες)
Βραχείας διάρκειας ΥΔ	0.5-1	2-4	6-8
κρυσταλλική ΕΦ	5 λεπτά		0,5
Ενδιάμεσης δράσης ΥΔ (εναιώρημα)	1-2	4-12	24
Παρατεταμένης δράσης ΥΔ	4-8	12-24	36

Όλες οι ινσουλίνες περιέχουν μικρά ποσά προϊνσουλίνης. Οι κεκαθαρμένες λιγότερο και η εξ ανασυνδυασμού ανθρώπινη ινσουλίνη καθόλου. Όλες οι ινσουλίνες κυκλοφορούν και σε ειδική μορφή αυτοφερόμενης έτοιμης ένεσης (ειδική συσκευή) 150 UI/ml (εκτός των παρατεταμένης δράσης οι οποίες περιέχουν λιγότερες μονάδες) ρυθμισμένες να παρέχουν συγκεκριμένη δόση. Η συνήθης δοσολογία κυμαίνεται από 20-60 μονάδες/ημέρα. Σε σπάνιες περιπτώσεις απαιτούνται δόσεις >200 UI σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη (ανεπαρκής λειτουργία υποδοχέων, αιμοχρωμάτωση, κίρρωση ήπατος ή άγνωστη αιτία.

Ινσουλίνη Lispro. Είναι βιοσυνθετικό ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης. Διαφέρει από την ενδογενή ινσουλίνη στις θέσεις 28 και 29 της αλυσίδας των αμινοξέων όπου υπάρχει αντιστροφή της αλληλουχίας των αμινοξέων. Αυτό της προσδίδει τη δυνατότητα να μη σχηματίζει εύκολα πολυμερές και να διασπάται εύκολα σε μονομερές με αποτέλεσμα ταχύτερη έναρξη δράσης και βραχύτερη διάρκεια. Μειώνει την μετά το γεύμα υπεργλυκαιμία καθώς και τη νυκτερινή υπογλυκαιμία. Γενικά ομαλοποιεί τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Humalog 100U/mL (της εταιρείας Lilly)

Σχήμα 13



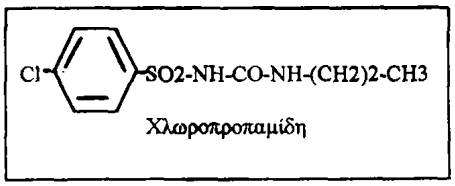
●= Αμινοξέα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Είναι οι **σουλφονυλουρίες** και τα **διγουανίδια**. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται σε μη ινσουλινοεξαρτωμενο σακχαρώδη διαβήτη (τύπος ΙΙ) ως συμπληρωματικά της κατάλληλης δίαιτας περιορισμού υδατανθράκων, αν η δίαιτα για 4-6 εβδομάδες μόνη της αποτύχει. Αρχικά δίνεται η μικρότερη δυνατή δόση και, αν είναι απαραίτητο, η δόση αυξάνεται βαθμηδόν (ανά εβδομάδα). Αν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι σταθερά >200mg/100ml (11.1 mmol/L) η μείωση της σε φυσιολογικά επίπεδα δεν είναι πάντα ικανοποιητική με τα παραπάνω φάρμακα.

1 ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ



Χλωροπροπαμίδη

Προέρχονται από τις σουλφοναμίδες με κατάλληλη τροποποίηση. Είναι η *τολβουταμίδη, τολαζαμίδη, χλωροπροπαμίδη* και τα νεότερα *γλιβενκλαμίδη, γλικλαζίδη, γλιπιζίδη και γλυκιδόνη*. Προάγουν την έκλυση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος (αυξάνοντας την ευαισθησία των β κυττάρων στην υπεργλυκαιμία και πιθανώς κλείνοντας τα κανάλια καλίου με αποτέλεσμα εκπόλωση και αυξημένη είσοδο ασβεστίου στα κύτταρα που προάγει την έκκριση της ινσουλίνης), αυξάνουν τον αριθμό ή και την ευαισθησία των υποδοχέων της ινσουλίνης και μειώνουν την έκκριση της γλυκαγονης. Όλες οι σουλφονυλουρίες συνδέονται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες, μεταβολίζονται στο ήπαρ και εκκρίνονται στα ούρα ή στα κόπρανα. Συνδέονται με πρωτεΐνες κατά 90-99% και μπορεί να αντικατασταθούν από άλλα φάρμακα που συνδέονται ισχυρότερα, αυξάνοντας έτσι το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα. Η διάρκεια δράσης ποικίλλει ανάλογα με το φάρμακο. Η **χλωροπροπαμίδη** έχει τη μεγαλύτερη διάρκεια (1,5-3 ημέρες) και μπορεί να προκαλέσει ευκολότερα υπογλυκαιμία. Το 20-30% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτο και σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να αθροισθεί και να προκαλέσει παρατεταμένη υπογλυκαιμία. Η χλωροπροπαμιδη έχει και αντιδιουρητική ενέργεια (διεγείρει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης). Η **τολβουταμίδη** έχει τη μικρότερη διάρκεια δράσης (6-12 ώρες). Τα άλλα υπογλυκαιμικά έχουν διάρκεια δράσης από 12-24 ώρες. Μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα. Η **γλιπιζίδη** δεν έχει ενεργούς μεταβολίτες και μπορεί να δοθεί σε νεφρική ανεπάρκεια. Είναι 100 φορές και πλέον ισχυρότερη της τολβουταμίδης και χορηγείται 1-2 φορές την ημέρα. Αντίθετα η παρόμοια **γλιβενκλαμίδη** απεκκρίνεται σε ικανό ποσοστό στα ούρα και σε νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αθροισθεί προκαλώντας παρατεταμένη υπογλυκαιμία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η μέγιστη δράση των σουλφονυλουριών παρατηρείται ανάλογα με το φάρμακο σε 1-4 ώρες. Η τολαζαμίδη ενεργεί βραδύτερα (4-8 ώρες).

Ενδείξεις. Σακχαρώδης διαβήτης μη ινσουλινοεξαρτώμενος. Η χλωροπροπαμίδη δίνεται και σε πρωτοπαθή άποιο διαβήτη (δηλαδή ανεπαρκή έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή σύρων) για μείωση της πολυουρίας.

Αντενδείξεις Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης. διαβητική οξέωση και κώμα, κύηση, χειρουργικές επεμβάσεις, ηπατική βλάβη, οξείες καταστάσεις (έμφραγμα μυοκαρδίου, σοβαρές λοιμώξεις ή βαρείς τραυματισμοί), πορφυρία (πλην γλιπιζίδης).

Παρενέργειες. Γενικά δεν είναι συχνές και είναι ήπιες. Παρατεταμένη υπογλυκαιμία (ιδιαίτερα με χλωροπροπαμίδη και γλιβενκλαμίδη), γαστρεντερικές διαταραχές, αντίδραση τύπου δισουλφιράμης (με χλωροπροπαμίδη), ήπιες νευρολογικές διαταραχές, σπάνια αντιδράσεις υπερευαισθησίας <3% (εξάνθημα, δερματίτιδα) και αιματολογικές αλλοιώσεις <0,1% (αιμολυτική αναιμία, μυελική απλασία). Σε υπερδοσολογία τα συμπτώματα είναι λήθαργος έως κώμα, συσπάσεις, μειωμένα αντανακλαστικά άκρων, υπέρπνοια, ταχυκαρδία, κυκλοφορική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό οίδημα, υπογλυκαιμία. Η αντιμετώπιση γίνεται με ΕΦ γλυκόζη (50ml από διάλυμα 50%), διαζοξίδη (εμποδίζει την απελευθέρωση ινσουλίνης και αυξάνει τις κατεχολαμίνες).

Προφυλάξεις. Σε ηλικιωμένους, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια (τολβουταμίδη πιο κατάλληλη σε νεφρική βλάβη), γαλουχία. Η χλωροπροπαμίδη (και η τολβουταμίδη) μπορεί να αυξήσει την έκκριση ADH και να προκαλέσει σπάνια υπονατριαιμία.

Αλληλεπιδράσεις. Η δράση των σουλφονυλουριών αυξάνεται με *αλκοόλη*, *β-αναστολείς* (που μπορεί να καλύψουν τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας, η προπρανολόλη επιτείνει τη δράση των από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων, επειδή η ίδια προκαλεί μικρού βαθμού υπογλυκαιμία με έμμεση μεταβολική επίδραση.), *φαινυλβουταζόνη*, *αζαπροπαζόνη*, *σουλφινπυραζόνη*, *σουλφοναμίδες*, *μικοναζόλη* (δεν χρησιμοποιείται σήμερα συστηματικά παρά μόνο τοπικά), *φλουκοναζόλη*, *χλωραμφαινικόλη* και *αναστολείς ΜΑΟ* (μειώνουν τον ηπατικό μεταβολισμό), ομάδα *κλοφιβράτης* και μειώνεται με *κορτικοειδή*, *αντισυλληπτικά* p.os, *θειαζιδικά* διουρητικά, *διαζοξίδη*, *ριφαμπικίνη*, *θυρεοειδικές ορμόνες*. Οι *γλιπιζίδη* και η *γλιβενκλαμίδη* δεν αντικαθίστανται από τη *βαρφαρίνη*, τη *φαινυλβουταζόνη* ή την *ασπιρίνη*.

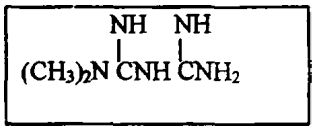
Η ημερήσια δόση είναι: χλωροπροπαμιδη 125-500mg, τολβουταμιδη 500mg X1-2, γλιβενκλαμίδη 2,5-20mg, γλικλαζίδη 40-80mg, γλιπιζίδη 2,5-5mg X1-4, γλυκιδόνη 15mg X2-3.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2 ΔΙΓΟΥΑΝΙΔΙΑ

Η προέλευση των είναι από το φυτό *Galega officinalis* που πρωτοχρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη και του οποίου το δραστικό συστατικό είναι η γουανιδίνη από την οποία και προέρχονται τα διγουανίδια *μετφορμίνη και φαινφορμίνη*. Επειδή μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση δεν χρησιμοποιούνται ως πρώτης εκλογής φάρμακα.

Η **μετφορμίνη** εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στην Ευρώπη επειδή παρουσιάζει την παρενέργεια αυτή σπανιότερα από τη φαινφορμίνη και είναι μια εναλλακτική λύση σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται σε σουλφονυλουρίες. Η μετφορμίνη έχει διαφορετικό τρόπο δράσης από τις σουλφονυλουρίες. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης αλλά μειώνει την νεογλυκογένεση και προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς (ενισχύει την δράση της ινσουλίνης) και ελαττώνει την εντερική της απορρόφηση. Η παρουσία έστω και μικρών ποσοτήτων ινσουλίνης είναι απαραίτητη για τη δράση της. Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία σε μη διαβητικούς. Η μετφορμίνη μειώνει επίσης την υπερτριγλυκεριδαιμία, την LDL και την ολική χοληστερόλη. Η βιοδιαθεσιμότητα της είναι 50% και δεν συνδέεται με πρωτεΐνες. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς αναλλοίωτη και έχει χρόνο ημιζωής 2,5 ώρες κατά μέσον όρο.



Ενδείξεις. Βλέπε σουλφονυλουρίες. Δίνεται επί αποτυχίας θεραπείας με σουλφονυλουρίες, σε άτομα που δεν ανέχονται τις σουλφονυλουριες, σε συνδυασμό με σουλφονυλουρίες καθώς και σε παχύσαρκα άτομα όπου μπορεί να δοθεί ως φάρμακο πρώτης εκλογής.

Αντενδείξεις. Σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και σε ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσημα, αναπνευστική ανεπάρκεια, λοιμώξεις, αλκοολισμό, κύηση, γαλουχία, ηπατική ή νεφρική βλάβη (κρεατινίνη >1.5mg/100ml), ιστορικό γαλακτικής οξέωσης.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές (ανορεξία, ναυτία, εμετος, διάρροια) σε ποσοστό μέχρι 20% στην αρχή της θεραπείας οι οποίες συνήθως παρέρχονται, γαλακτική οξέωση σπάνια (υπεραερισμός, σύγχυση, κώμα), μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης B_{12}.

Η θνησιμότητα από γαλακτική οξέωση είναι υψηλή. Με το οινόπνευμα αυξάνεται ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης. Δοσολογία. 500-850mg Χ 1-3/ημέρα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ένα νέο αντιδιαβητικό για μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη είναι η **ακαρβόζη** (Acarbose), ένας αναστολέας των α-γλυκοσιδο-υδρολασών, η οποία δρα καθυστερώντας την απορρόφηση του αμύλου και της σουκρόζης αλλά όχι της γλυκόζης (σκεύασμα Glucobay, Precose κ.ά.). Το φάρμακο αναστέλλει την υδρόλυση της σουκρόζης σε φρουκτόζη και γλυκόζη. Οι μη απορροφούμενοι υδατάνθρακες προκαλούν παραγωγή αερίων με πόνο, διάταση της κοιλίας και μερικές φορές διάρροια. Σπάνια ηπατικές διαταραχές Οι παρενέργειες αυτές συνήθως παρέρχονται μετά θεραπεία μερικών εβδομάδων. Δεν πρέπει να συγχορηγείται με προσροφητικές ουσίες που δρουν στο έντερο (π.χ. ενεργό άνθρακα) ή πεπτικά ένζυμα (αμυλάση, παγκρεατίνη) επειδή το αποτέλεσμα της μειώνεται. Με χολεστυραμίνη το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα αυξάνεται. Μπορεί να συνδυασθεί με σουλφονυλουρίες. Στη περίπτωση αυτή ενισχύεται το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα των σουλφονυλουριών και η πιθανή σοβαρή υπογλυκαιμία αντιμετωπίζεται με ενέσιμη γλυκαγόνη ή γλυκόζη από το στόμα ή ΕΦ και <u>όχι με κοινή ζάχαρη (σουκρόζη) η οποία δεν απορροφάται</u>. Δίνεται στην αρχή των γευμάτων, αρχίζοντας με 1 δισκίο των 50mg και αυξάνοντας προοδευτικά σε 1Χ3 ημερησίως. Μέγιστη δόση 300mg. Όχι σε νέα άτομα <18 ετών.

Νεότερο επίσης είναι η **τολρεστάτη** (Tolrestate), αναστολέας της ρεδουκτάσης της αλδόζης.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

Οι αιτίες της υπογλυκαιμίας είναι πολλές, όπως όγκος των β-κυττάρων ή εξωπαγκρεατικός, μετά γαστρεκτομή, η αιμοκάθαρση, το οινόπνευμα, οι ενδοκρινικές διαταραχές (Adisson, μυξοίδημα κ.ά.), η θεραπεία πνευμονοκύστης Carinii με πενταμιδίνη, και σπανιότερα αντισώματα υποδοχέων ινσουλίνης με δράση ινσουλίνης, κ.ά. Η συνηθέστερη αιτία είναι η χορήγηση ινσουλίνης ή υπογλυκαιμικών φαρμάκων από το στόμα. Η αντιμετώπιση της τελευταίας γίνεται με χορήγηση **γλυκόζης** (50mL ΕΦ διαλύματος 50%, ampules. 25mL).

ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ (Glucagon)

Είναι ορμόνη που παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και έχει αντι-υπογλυκαιμική δράση. Διασπά το γλυκογόνο του ήπατος και αυξάνει το σάκχαρο του αίματος. Είναι αυξημένη στο διαβήτη τύπου Ι, σε όγκους παγκρέατος που παράγουν γλυκαγόνη και σε stress (τραύματα, λοιμώξεις κ.ά.). Ο Τ/2 είναι 5 λεπτά. **Ενδείκνυται** στην οξεία υπογλυκαιμία και διαγνωστικά στην ακτινολογική εξέταση του πεπτικού, αλλά και σε σοβαρή δηλητηρίαση από β- αδρενεργικούς αναστολείς.. Δεν είναι αποτελεσματική σε υπογλυκαιμία από νηστεία,

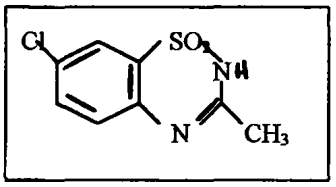
επινεφριδιακή ανεπάρκεια και σε χρόνια υπογλυκαιμία.

Αντενδείξεις αποτελούν το φαιοχρωμοκύττωμα, το ινσουλίνωμα και γλυκαγόνωμα.

Παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές και σπανιότερα αντίδραση υπερευαισθησίας.

Προφυλάξεις. Κύηση, γαλουχία. Η δόση είναι 0,5-1mg (1mg=1 μονάδα) ΕΦ, ΕΜ, ΥΔ.

ΔΙΑΖΟΞΙΔΗ (Diazoxide)



Είναι βενζοθειαζίδη της οποίας η **κύρια ένδειξη** είναι η υπερτασική κρίση (ΕΦ). (Βλέπε και θειαζιδικά διουρητικά).Η διαζοξίδη αναστέλλει επίσης την έκκριση της ινσουλίνης.

Χορηγείται από το στόμα. Συνδέεται με πρωτεΐνες σε υψηλό βαθμό και απεκκρίνεται στα ούρα. Ο Τ/2 είναι 20-36 ώρες. Η υπεργλυκαιμική δράση αρχίζει σε 1 ώρα και διαρκεί περίπου 8 ώρες.

Ενδείξεις είναι η υπογλυκαιμία από αδένωμα ή όγκο που παράγει ινσουλίνη (και εξωκρινή όγκο). Δεν χορηγείται στην οξεία υπογλυκαιμία. Χορηγούμενη από το στόμα προκαλεί κατακράτηση NaCl και ύδατος. Επίσης δίνεται για αντιμετώπιση υπερτασικής κρίσης.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στις θειαζίδες, κύηση.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές, υπεργλυκαιμία, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, υπόταση, υπέρταση, οίδημα, θρομβοπενία, εξωπυραμιδικό σύνδρομο, νευρολογικές διαταραχές και υπερτρίχωση σε μακροχρόνια θεραπεία.

Προσοχή σε ισχαιμία μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κύηση, γαλουχία. Έλεγχος αίματος, σακχάρου, αρτηριακής πίεσης, ανάπτυξης και οστών στα παιδιά.

Αλληλεπιδράσεις. Με *θειαζίδες*, *φαινοθειαζίνες* αύξηση υπεργλυκαιμίας. Μειώνει τη δράση των *σουλφονυλουριών*, *ινσουλίνης* και *φαινυτοΐνης*. Αυξάνει τη δράση των *αντιϋπερτασικών*.

Η δοσολογία (ως αντι-υπογλυκαιμικό) είναι από το στόμα (δισκία, κάψουλες, εναιώρημα) 5mg/kg/ημέρα σε 2-3 δόσεις. Proglycem caps. Σε υπερτασική κρίση δίνεται 150-300mg ΕΦ. Hyperstat inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Β. ΥΠΟΦΥΣΗ

1. ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΛΟΒΟΥ ΥΠΟΦΥΣΗΣ ΚΑΙ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ

Οι ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης μπορούν να διακριθούν σε 3 ομάδες με βάση τις δομικές τους ιδιότητες.

- Στην **1η** ομάδα (σωματομαμμοτροπίνες) ανήκουν η αυξητική ορμόνη και η προλακτίνη.
- Στην **2η** ομαδα (γλυκοπρωτεΐνες) οι ωχρινοτρόπος (LH) και η θυλακιοτρόπος (FSH) ορμόνη και η θυρεοτροπίνη (TSH).
- Στην **3η** ομάδα η κορτικοτροπίνη (ACTH), οι α και β μελανοτροπίνες (MSH) και οι β και γ λιποτροπίνες.

Οι αναφερθείσες ορμόνες περιγράφονται παρακάτω ως φάρμακα και επίσης περιγράφονται και οι ουσίες που αναστέλλουν τη δράση τους.

ΟΜΑΔΑ 1

ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (Growth hormone, GH)

Ο υποθάλαμος διεγείρει την έκκριση της GH εκκρίνοντας την ορμόνη απελευθέρωσης της GH (GH-RH) και την αναστέλλει εκκρίνοντας σωματοστατίνη. Η GH είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική σωματική ανάπτυξη. Διεγείρει τη σύνθεση και παραγωγή σωματομεδινών (ταυτόσημες με τα πολυπεπτίδια insulin-like growth factors, IGF 1 και 2). Η υπερέκκριση της GH οφείλεται κυρίως σε αδένωμα και οδηγεί σε ακρομεγαλία, γιγαντισμό. Ανεπάρκεια της GH παρατηρείται σε ανεπάρκεια υπόφυσης των ενηλίκων (Sheehan's syndrome) που οδηγεί σε υπογλυκαιμία ή εστιακή ως αποτέλεσμα κρανιοφαρυγγιώματος ή ιδιοπαθής. Γενικά οι δράσεις της είναι, θετικό ισοζύγιο αζώτου, ανακατανομή του σωματικού λίπους, μειωμένη χρησιμοποίηση υδατανθράκων χωρίς ανάπτυξη διαβήτη. Δίνεται σε περιπτώσεις ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης.

Σε ανεπάρκεια έκκρισης αυξητικής ορμόνης χρησιμοποιείται η αυξητική ορμόνη από ανασυνδυασμό DNA (**σωματροπίνη**). Δίνεται μακροχρόνια. **Αντενδείξεις** αποτελούν η σύγκλειση των επιφύσεων και η παρουσία όγκου. Προσοχή σε συνυπάρχουσα ανεπάρκεια άλλων υποφυσιακών ορμονών. **Παρενέργειες** είναι η τοπική αντίδραση στην ΥΔ ένεση και η παραγωγή αντισωμάτων. Έχει αναφερθεί ενδοκρανιακή υπέρταση και ήπια υπεργλυκαιμία. Δίνεται ΕΜ και ΥΔ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σε υπερέκκριση GH χορηγείται η οκτρεοτίδη. Η **οκτρεοτίδη** έχει T/2 50 λεπτά και ενδείκνυται σε ακρομεγαλία (καθώς και συμπτωματική αντιμετώπιση όγκων γαστροεντεροπαγκρεατικών όπως καρκινοειδές, VIP-ώματα (VIP= Vasoactive Intestinal Peptide) και γλυκαγόνωμα, μειώνοντας τη διάρροια και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τους συνοδεύουν. Ειδικά στο γλυκαγόνωμα είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία του εξανθήματος που συνοδεύει τον όγκο.

Η **σωματοστατίνη** δεν χρησιμοποιείται λόγω μικρού T/2 (3 λεπτά), επίδρασης στην έκκριση και άλλων ορμονών και υπερέκκρισης GH σε διακοπή της σωματοστατίνης.

ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ **(Prolactine)**

Προάγει τη σύνθεση και έκκριση γάλακτος από τους μαστούς. Δεν χρησιμοποιείται κλινικά. Αντίθετα χρησιμοποιούνται φάρμακα που καταστέλλουν την υπερέκκριση της όπως η βρωμοκρυπτίνη. Υπερέκκριση παρατηρείται σε θεραπεία με ανταγωνιστές ντοπαμίνης, διηθητικά νοσήματα υποθαλάμου ή υπόφυσης, υποθυρεοειδισμό, αντισυλληπτικά από το στόμα, όγκους που εκκρίνουν προλακτίνη. Η υπερπρολακτιναιμία προκαλεί αμηνόρροια συνοδευόμενη από ανεπάρκεια οιστρογόνων.

Η ***βρωμοκρυπτίνη*** είναι D_2 αλλά και D_1 αγωνιστής της ντοπαμίνης. Παράγωγο της ερυσιβώδους όλυρας. **Ενδείκνυται** για καταστολή της γαλουχίας, γαλακτόρροια και προλακτίνωμα, στειρότητα. Επίσης στη νόσο του Parkinson, και επειδή αναστέλλει σε κάποιο βαθμό την έκκριση της GH έχει χρησιμοποιηθεί σε ακρομεγαλία. Χρησιμοποιείται σε κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο*. Οι παρενέργειες είναι υπόταση (τις πρώτες ημέρες ή και με την 1η δόση που μπορεί να είναι σοβαρότατη), γαστρεντερικές διαταραχές και νευροψυχικές (σε υψηλές δόσεις), κράμπες σκελών, πλευριτικό υγρό, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση. Προσοχή σε πορφυρία. Σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη βρωμοκρυπτίνη, εναλλακτική λύση αποτελούν άλλοι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, όπως περγολίδη, λυσουρίδη, μετεργολίνη κ.ά.

Παρόμοιο φάρμακο με τη βρωμοκρυπτίνη είναι η *γκαρμπεγολίνη* (garbegoline) με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (δίνεται σε υπερπρολακτιναιμική αμηνόρροια) και η *κιναγολίδη* (quinagolide).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΟΜΑΔΑ 2η

Η θυλακιοτρόπος **(FSH)** και η **ωχρινοτρόπος (LH)** ορμόνες μαζί με τη **χοριονική γοναδοτροπίνη** αποτελούν τις γοναδοτροπίνες. Η δράση της τελευταίας ομοιάζει με τη δράση της LH Η FSH και η LH όπως και η TSH είναι γλυκοπρωτεΐνες με μία κοινή α-υποομάδα, ενώ διαφέρουν στη β-υποομάδα η οποία και καθορίζει την ξεχωριστή δράση εκάστης. Στο πρώτο ήμισυ του κύκλου της εμμηνορρυσίας (ωοθυλακική φάση) τα επίπεδα της LH και FSH αυξάνουν με αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες. Η προγεστερόνη εκκρίνεται από το ωοθυλάκιο λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία. Μετά την ωοθυλακιορρηξία παρατηρείται υπερπλασία του βλεννογόνου της μήτρας. Αν δεν συμβεί κύηση τότε τα επίπεδα μειώνονται και αρχίζει η έμμηνη ρύση (μετά 14 ημέρες).

Οι κύριες **ενδείξεις** των γοναδοτροπινών είναι η στειρότητα γυναικών καθώς και η ολιγοσπερμια οι οφειλόμενες σε ανεπάρκεια υπόφυσης. Οι γοναδοτροπίνες που χρησιμοποιούνται κλινικά είναι:

η **μενοτροφίνη** που προέρχεται (απομονώνεται) από τα ούρα γυναικών μετά την εμμηνόπαυση και περιέχει FSH και LH. Δίνεται σε γυναίκες για την προαγωγή ωοθυλακιορρηξίας (όχι σε πρωτοπαθή βλάβη) και σε άνδρες για επαγωγή της σπερματογένεσης. Οι κύριες παρενέργειες είναι υπερδιέγερση ωοθηκών (διόγκωση ωοθηκών και ασκίτης) μέσα σε 2 εβδομάδες από τη θεραπεία, πολλαπλή κύηση (80% ένα κύημα), τοπική αντίδραση. Παρόμοιο η νορμοτροφίνη (Humegon)

Η ***ουροφολιτροπίνη*** (ουροθυλακιοτροπίνη) προέρχεται επίσης από τα ούρα γυναικών μετά την εμμηνόπαυση και περιέχει FSH. Προκαλεί ανάπτυξη και ωρίμανση του ωοθυλακίου. Ένδειξη η πολυκυστική νόσος ωοθηκών. Βλέπε και μενοτροφίνη.

Η ***χοριογοναδοτροπίνη*** εκκρίνεται από τον πλακούντα και απομονώνεται από τα ούρα εγκύων γυναικών. Ενδείξεις όπως μενοτροφίνη. Αντενδείξεις καρκίνος προστάτη ή εξαρτώμενος από ανδρογόνα. Κύριες παρενέργειες είναι οίδημα, κεφαλαλγία, κόπωση, γυναικομαστία σε άνδρες, αλλαγή διάθεσης, πρόωρη εφηβεία (σε κρυπτορχέωση).

Επειδή διεγείρει την έκκριση τεστοστερόνης η οποία προκαλεί κατακράτηση υγρών προσοχή σε καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, επιληψία και ημικρανία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Gn-RH (Ορμόνη απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών)

Η σύνθεση και έκκριση των FSH και LH ρυθμίζεται από την ορμόνη απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών (Gn-RH) η οποία συντίθεται στον υποθάλαμο. Χρησιμοποιείται το συνθετικό ανάλογο της Gn-RH η οξική *γοναδορελίνη* (gonadorelin acetate). Χρησιμοποιείται στην πρωτοπαθή υποθαλαμική αμηνόρροια και στειρότητα και διαγνωστικά για την εκτίμηση της λειτουργίας της υπόφυσης. Παρενέργειες όπως η μενοτροφίνη. Τα συνθετικά ανάλογα της γοναδορελίνης όπως η *βουσερελίνη* (buserelin), *γκοσερελίνη* (goserelin) και η *λιουπρορελίνη* (leuprorelin) ενδείκνυνται στον καρκίνο του προστάτη και η *ναφαρελίνη* (nafarelin) στην ενδομητρίωση.

Η *ναφαρελίνη* σε επανειλημμένες δόσεις προκαλεί μια "προς τα κάτω" ρύθμιση της έκκρισης των FSH και LH και τελικά μειωμένη έκκριση στεροειδών από ωοθήκες.

Οι αντενδείξεις είναι κύηση, γαλουχία, κολπική αιμορραγία αδιάγνωστη. Οι κύριες παρενέργειες είναι εξάψεις, μείωση σεξουαλικής επιθυμίας, ξηρός (στεγνός) κόλπος, κεφαλαλγία, συναισθηματική αστάθεια, μυαλγίες, μείωση μεγέθους στήθους, και σπανιότερα κύστεις ωοθηκών, υπερτρίχωση, κνησμός, εξάνθημα.

Αναστολείς γοναδοτροπινών

Η *δαναζόλη* (danazol) είναι συνθετικό ανδρογόνο το οποίο αναστέλλει τις γοναδοτροπίνες και τη σύνθεση και σύνδεση των οιστρογόνων και προγεσταγόνων με τους υποδοχείς τους. Ενδείξεις είναι η ενδομητρίωση, η μηνορραγία, ινοκυστική νόσος του μαστού, καλοήθεις κύστεις μαστού και γυναικομαστία. Οι παρενέργειες είναι εκείνες των ανδρογόνων και της έλλειψης οιστρογόνων (βλέπε και ναφαρελίνη), διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, νευρολογικές, σπασμός σκελετικών μυών, λευκοπενία, θρομβοπενία. Προσοχή σε πορφυρία. Δίνεται από το στόμα. Η *γεστρινόνη* είναι παρόμοια με δαναζόλη.

Η **TRH** (Tyrotrophin Release Hormone) εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και διεγείρει την απελευθέρωση της TSH. Οι θυρεοειδικές ορμόνες Τ3 και Τ4 ρυθμίζουν την έκκριση της TSH δρώντας ανασταλτικά στην έκκριση της TRH στον υποθάλαμο και άμεσα στην υπόφυση. Αντίθετα η μείωση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών προκαλεί αυξημένη απελευθέρωση TRH και TSH. Σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς που παίρνουν θυροξίνη η Τ3 σχετίζεται καλύτερα με τα επίπεδα της TSH. Η TSH δεν χρησιμοποιείται κλινικά.

Η TRH χρησιμοποιείται διαγνωστικά στον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Η TRH (protirelin) φυσιολογικά προκαλεί αύξηση της TSH. Μειωμένη απάντηση υπάρχει σε

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

περίπτωση υπερθυρεοειδισμού και σε μερικούς ασθενείς με ενδοκρινικό εξόφθαλμο ή αδένωμα θυρεοειδούς και βραδεία άνοδος TSH σε ανεπάρκεια υπόφυσης. Οι παρενέργειες είναι τάση για ούρηση, ναυτία, έμετος, ζάλη και παράξενη γεύση, υπέρταση και οπτικές διαταραχές.

ΟΜΑΔΑ 3η

Στην 3η ομάδα ανήκουν η αδρενοκορτικοτροπίνη (ACTH), οι α και β μελανοτροπίνες (MSH) και οι β και γ λιποτροπίνες.

Η υποθαλαμική ορμόνη απελευθέρωσης της ACTH (CRH ή CRF) ρυθμίζει την έκκριση της ACTH και χρησιμοποιείται διαγνωστικά σε υποφυσιογενή νόσο του Cushing*.

Η ACTH διεγείρει την παραγωγή γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια (καθώς και επινεφριδιακών ανδρογόνων και αλατοκορτικοειδών). Η αύξηση των γλυκοκορτικοειδών στο αίμα επιδρά ανασταλτικά στην έκκριση της CRH (Corticotrophin Release Hormone) από τον υποθάλαμο. Η ACTH χρησιμοποιείται ΕΦ διαγνωστικά για εκτίμηση της φλοιοεπινεφριδιακής λειτουργίας. Σε υποφυσιογενή (δευτεροπαθή) επινεφριδιακή ανεπάρκεια τα επίπεδα της είναι μειωμένα στο πλάσμα και η εξωγενής χορήγηση ACTH προκαλεί άνοδο των γλυκοκορτικοειδών (θετική δοκιμασία) ενώ στην πρωτοπαθή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος του Adisson) όπου υπάρχει δυσλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων τα επίπεδα της ACTH είναι αυξημένα με πτωχή ανταπόκριση από τα επινεφρίδια (αρνητική δοκιμασία). Η εξωγενής χορήγηση γλυκοκορτικοειδών καταστέλλει τόσο την ACTH όσο και την CRH. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της ACTH μπορεί να είναι αυξημένα και σε κακοήθεις όγκους με έκτοπη παραγωγή ορμόνης όπως άλλωστε συμβαίνει και με άλλες ορμόνες. Θεραπευτικά δεν χρησιμοποιείται λόγω του μικρού T/2 (20 λεπτά) και της απαιτούμενης ΕΜ ή ΥΔ χορήγησης. Πρέπει να σημειωθεί ότι η έκκριση της ACTH υπόκειται σε διακυμάνσεις μέσα στο 24ωρο (αυξάνει κατά τη διάρκεια της νύκτας και μειώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας) και κατ' ακολουθία και τα γλυκοκορτικοειδή. Διάφοροι παράγοντες διαταράσσουν αυτό το ρυθμό (πυρετός, υπό ή υπεργλυκαιμία, εγκαύματα κ.ά.) όπως επίσης γρήγορες μετακινήσεις σε μέρη με μεγάλη διαφορά ώρας (υπερατλαντικά ταξίδια).

Η τετρακοσακτρίνη χρησιμοποιείται από πολλούς αντί της ACTH τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά. Παρενέργειες είναι η απρόβλεπτη απάντηση (υπέρμετρη άνοδος γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών) με τις ανάλογες επιπτώσεις. Βλέπε κορτικοειδή.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η MSH (Melanocyte releasing Hormone) διεγείρει τα μελανοκύτταρα και οι λιποτροπίνες τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα.

2. ΟΡΜΟΝΕΣ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΛΟΒΟΥ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

Είναι η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) και η ωκυτοκίνη ή οξυτοκίνη

ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (ADH, Vasopressin)

Η ADH δρα κυρίως στα μικρά αγγεία (αρτηρίδια και φλεβίδια) μέσω V1 υποδοχέων και προκαλεί αγγειοσύσπαση και στο νεφρό μέσω V2 υποδοχέων μειώνοντας την παραγωγή των ούρων (δράση στα άπω και αθροιστικά νεφρικά σωληνάρια). Τα κύρια ερεθίσματα έκκρισης της ADH είναι η ωσμοτικότητα (>280 mOsm/kg) και η μείωση του εξωκυττάριου όγκου. Η ADH προκαλεί κατακράτηση υγρών μέχρις αποκατάστασης της διαταραχής.

Η μειωμένη έκκριση ADH (ιδιοπαθής ή τραύμα) έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ούρων (από 4-20 L/ημέρα) η οποία υποχρεώνει τον ασθενή να λαμβάνει τις αντίστοιχες ποσότητες υγρών (πολυδιψία). Η κατάσταση αυτή ονομάζεται **πρωτοπαθής (κεντρικός) άποιος διαβήτης** και απαντά στη χορήγηση ADH και σε ήπιες περιπτώσεις βοηθά η χλωροπροπαμίδη (βλέπε ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΑ). Υπάρχει και ο **νεφρογενής άποιος διαβήτης** (ιδιοπαθής, από λοιμώξεις, άλλα νοσήματα, φάρμακα) όπου η έκκριση της ADH είναι φυσιολογική αλλά τα νεφρικά σωληνάρια δεν απαντούν στην ADH αλλά απαντούν στα θειαζιδικά διουρητικά υδροχλωροθειαζίδη και χλωροθαλιδόνη.

Στην περίπτωση που η έκκριση είναι συνεχής (χωρίς να υπάρχει ανάγκη ομοιοστασίας) τότε έχουμε το σύνδρομο της "απρόσφορης" έκκρισης ADH (SIADH). Το σύνδρομο αυτό παρατηρείται σε διάφορες καταστάσεις όπως νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, λοιμώξεις, κυτταροστατικά φάρμακα και ιδιαίτερα κακοήθη νοσήματα με συμπτώματα ⇒ υπονατριαιμία, υποοσμωτικότητα, συνεχή νεφρική απέκκριση νατρίου, όχι μείωση όγκου αίματος, φυσιολογική νεφρική και επινεφριδιακή λειτουργία.

Οι **ενδείξεις** της ADH (βαζοπρεσσίνη) είναι ο πρωτοπαθής άποιος διαβήτης (δράση στους υποδοχείς V2) και η αιμορραγία κιρσών του οισοφάγου (δράση στους υποδοχείς V1). Δεν χορηγείται από το στόμα επειδή αδρανοποιείται γρήγορα.

Αντενδείξεις είναι αγγειακά νοσήματα (ιδιαίτερα στεφανιαία ανεπάρκεια) και χρόνια νεφρίτιδα. Οι κύριες **παρενέργειες** είναι αλλεργικές αντιδράσεις, ωχρότητα, ναυτία, κράμπες, σπασμός μήτρας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις. Προσαρμογή λήψης υγρών για αποφυγή δηλητηρίασης από νερό και υπονατριαιμία (την ανταγωνίζεται η δεμεκλοκυκλίνη), κύηση, γαλουχία

Προσοχή σε καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, άσθμα, επιληψία και ημικρανία που μπορεί να επιταθούν λόγω κατακράτησης υγρών. Δίνεται ΕΜ, ΥΔ, ΕΦ και ρινικά.

Η ***δεσμοπρεσσίνη*** και η ***λυπρεσσίνη*** είναι συνθετικά παράγωγα της ADH και έχουν κυρίως αντιδιουρητική ενέργεια. Η *δεσμοπρσσίνη* (desmopressin) έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (8-20 ώρες). Αυξάνει τον παράγοντα VIII του αίματος και ενδείκνυται (ρινική χορήγηση) σε υποφυσιογενή άποιο διαβήτη διαγνωστικά και θεραπευτικά (θεραπεία εκλογής), σε πρωτοπαθή νυκτερινή ενούρηση και νυκτουρία τη συνοδεύουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Με ΕΜ ή ΕΦ χορήγηση σε υποφυσιογενή άποιο διαβήτη και αιμορροφιλία (επίπεδα παράγοντα VIII >5%) και νόσο του von Willebrand ήπιας μορφής. Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο (η νυκτουρία αποτελεί αντένδειξη). Βλέπε και βαζοπρεσσίνη. *Η **λυπρεσσίνη*** δίνεται ρινικά στον υποφυσιογενή άποιο διαβήτη σε περίπτωση εντόνων παρενεργειών στην δεσμοπρεσσίνη. Η *τερλυπρεσσίνη* δίνεται σε αιμορραγία κιρσών οισοφάγου με ΕΦ ένεση 1-2mg κάθε 4-6 ώρες μέχρι έλεγχο της αιμορραγίας (έως 72 ώρες).

ΩΚΥΤΟΚΙΝΗ ή ΟΞΥΤΟΚΙΝΗ (Oxytocin)

Η ωκυτοκίνη (από το ωκύς=ταχύς και τοκετός) διαφέρει χημικά από την ADH στην θέση 3 και 8 της ακολουθίας των αμινοξέων. Προκαλεί συστολή του μυομητρίου (η ευαισθησία των μυοϊνιδίων στην ωκυτοκίνη αυξάνει απότομα λίγο πριν τον τοκετό), και συστολή των μυοεπιθηλιακών κυττάρων που εξωθούν το παραγόμενο από την προλακτίνη γάλα, στον αυλό των γαλακτοφόρων οδών. Έχει επίσης ασθενή αντιδιουρητική δράση. Η συνθετική οξυτοκίνη έχει Τ/2 1-6 λεπτά και η δράση της αρχίζει αμέσως σε ΕΦ χορήγηση (3-5 λεπτά σε ΕΜ), η μέγιστη δράση στη μήτρα (συστολή) παρατηρείται σε 40 λεπτά περίπου.

Ενδείξεις είναι η επαγωγή τοκετού (αν υπάρχουν ιατρικοί λόγοι), η αύξηση συστολής της μήτρας στη διάρκεια του τοκετού (ατονική μήτρα), η αιμορραγία μετά τον τοκετό, σε διακοπή της κύησης για κένωση της μήτρας από υπολείμματα.

Αντενδείξεις. Υπέρτονη μήτρα, κακή θέση του εμβρύου (απαιτούνται προηγουμένως κατάλληλοι χειρισμοί για διόρθωση), επείγουσες καταστάσεις που απαιτούν χειρουργική επέμβαση για τη διάσωση του εμβρύου ή της μητέρας, τοξιναιμία και καταστάσεις όπου ο φυσιολογικός τοκετός αντενδείκνυται, πρόδρομος πλακούς.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

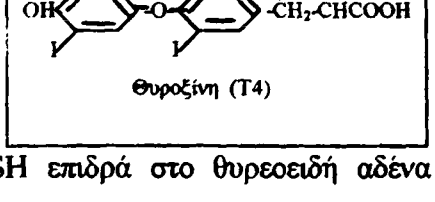
Οι παρενέργειες είναι στη μητέρα υπερτασική κρίση, υπαραχνοειδής αιμορραγία, αρρυθμίες και σε υψηλές δόσεις έντονη συστολή της μήτρας που μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη μήτρας και θάνατο του κυήματος, και από το έμβρυο κυρίως αρρυθμίες.

Προσοχή χρειάζεται σε υπέρταση, πολλαπλή κύηση, αναμνηστικό καισαρικής τομής. Στον τοκετό δίνεται πάντα αργά ΕΦ.

Παρατεταμένη χρήση (>24 ώρες)μπορεί να οδηγήσει σε κατακράτηση υγρών και δηλητηρίαση από νερό. Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που αυξάνουν τον όγκο υγρών και την αρτηριακή πίεση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Γ. ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ



Θυροξίνη (T4)

Οι ορμόνες του θυρεοειδούς χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική και είναι, η θυροξίνη (T4), η τριϊωδοθυρονίνη (T3) και η καλσιτονίνη. Η TRH (Tyrotrophin Release Hormone) εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και διεγείρει την απελευθέρωση της TSH από την υπόφυση. .Η TSH επιδρά στο θυρεοειδή αδένα ρυθμίζοντας τη σύνθεση και έκκριση της T3 και T4.

Η θυροξίνη από το στόμα έχει βιοδιαθεσιμότητα 50-80% και η T3 95%. Συνδέονται με πρωτεΐνες 99%. Συνδέεται με υποδοχέα στο πυρήνα του κυττάρου και το σύμπλεγμα ορμόνη-υποδοχέας δρα σε καθορισμένη περιοχή του DNA με αποτέλεσμα πολλαπλές δράσεις σε όλο τον οργανισμό (λεπτομέρειες σε συγγράμματα Φυσιολογίας, Ενδοκρινολογίας). Η T4 απομακρύνεται συνδεόμενη με γλυκουρονικό οξύ. Ο T/2 της T4 είναι 7 ημέρες. Η T4 ενδείκνυται στον υποθυρεοειδισμό (και νεογνικό), στη διάχυτη μη-τοξική βρογχοκήλη (μερικοί δεν την χορηγούν), στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και στο καρκίνο θυρεοειδούς. Άλλες ενδείξεις είναι ο υπερθυρεοειδισμός όπου χορηγείται μαζί με τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα (για πρόληψη βρογχοκήλης από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα).

Η T3 είναι δραστικότερη (5-πλάσια ισχύ) και ενδείκνυται στη θεραπεία του υποθυρεοειδικού κώματος.

Παρενέργειες. Εκείνες του υπερθυρεοειδισμού (ταχυκαρδία, αρρυθμίες, τρόμος χειρών, υπερδιέγερση, απώλεια βάρους, δυσανεξία στη ζέστη, εφιδρώσεις, διάρροια, μυϊκές κράμπες, υπερασβεστιαιμία). Σε υπερδοσολογία από T3 τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται σε λίγες ώρες ενώ σε υπερδοσολογία από T4 εμφανίζονται μετά από 3-6 ημέρες. Αν ο ασθενής προσέλθει εντός 1-2 ωρών από τη λήψη, γίνεται γαστρική πλύση και χορηγείται ενεργός άνθρακας. Τα συμπτώματα αντιμετωπίζονται με β-αδρενεργικό αναστολέα (προπρανολόλη για λίγες ημέρες)

Προφυλάξεις σε ηλικιωμένους (μειωμένη δοσολογία), σε καρδιαγγειακά νοσήματα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια (απαιτείται διόρθωση της), μακροχρόνιο υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα).

Αλληλεπιδράσεις. Η θυροξίνη αυξάνει το αποτέλεσμα των αντιπηκτικών. Η χολεστυραμινη, η ριφαμπικίνη και τα αντιεπιληπτικά μειώνουν το αποτέλεσμα της θυροξίνης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

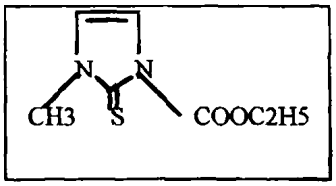
Η φαινοβαρβιτάλη επάγει το μεταβολισμό της Τ4 με αποτέλεσμα ταχύτερη απομάκρυνση της και πιθανή υπερπλασία θυρεοειδούς.

Η δοσολογία σε υποθυρεοειδισμό ή απλή βρογχοκήλη είναι 0.1-0.2mg/ημέρα θυροξίνης από το στόμα.
Σε υποθυρεοειδικό κώμα δίνεται η Τ3 ΕΦ σε δόση 5-20mcg (μικρογραμμάρια) επαναλαμβανόμενη κάθε 4 ή 8 ή 12 ώρες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

ΑΝΤΙΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Περιλαμβάνονται η καρβιμαζόλη, η μεθιμαζόλη, η προπυλθειουρακίλη και το ιώδιο.

ΚΑΡΒΙΜΑΖΟΛΗ (Carbimazole) και *μεθιμαζόλη*



Αναστέλλει τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών στο β στάδιο σχηματισμού των. Εμφανίζει και ανοσοκατασταλτική δράση με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των θυρεοδιεγερτικών αυτοαντισωμάτων, που αποτελούν το παθογενετικό υπόβαθρο της νόσου Graves-Basedow. Απορροφάται πλήρως χορηγούμενη από το στόμα και μετατρέπεται στον οργανισμό σε μεθιμαζόλη και συσσωρεύεται στον θυρεοειδή αδένα. Ο Τ/2 είναι 9 ώρες κατά μέσον όρο. Δεν συνδέεται με πρωτεΐνες.

Ενδείξεις είναι η θεραπεία υπερθυρεοειδισμού μόνιμα ή πρόσκαιρα ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση.

Αντένδειξη αποτελεί η υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες εμφανίζονται σε μικρό ποσοστό. Η σοβαρότερη παρενέργεια είναι η **ουδετεροπενία** (ποσοστό περίπου 0,3%) που μπορεί να συμβεί και χωρίς προειδοποίηση απειλώντας τη ζωή του ασθενούς. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί και να αναφέρει αμέσως στον ιατρό οποιοδήποτε σύμπτωμα σχετίζεται με ουδετεροπενία (συνήθως πονόλαιμο ή πυρετό, εξάνθημα ή άλλη δερματική βλάβη κ.λ.π.). Απαιτείται άμεση εξέταση λευκών αιμοσφαιρίων. Επίσης μπορεί να συμβούν θρομβοπενία, αλλεργικές αντιδράσεις, δερματολογικές αντιδράσεις (μέχρι αποφολιδωτική δερματίτιδα), γαστρεντερικές διαταραχές, περιφερική νευροπάθεια, αλωπεκία, ίκτερος, ορονοσία, νεφρωτικό σύνδρομο και υπογλυκαιμία (αυτοάνοσο σύνδρομο ινσουλίνης). Σε υπερδοσολογία έχουμε επίταση των ανωτέρω συμπτωμάτων, η θεραπεία των οποίων είναι συμπτωματική.

Προφυλάξεις. Παρακολούθηση θυρεοειδικής λειτουργίας και λευκών αιμοσφαιρίων (αριθμός, τύπος) ανά 4-6 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες και αραιότερα μετά. Μείωση της δοσολογίας όταν επιτευχθεί ευθυρεοειδισμός. Προσοχή σε κύηση (η καρβιμαζόλη διέρχεται ευκολότερα τον πλακούντα από την προπυλθειουρακίλη) όπου πρέπει να δίνονται οι

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

μικρότερες δυνατές δόσεις για αποφυγή κρετινισμού ή και βρογχοκήλης στο έμβρυο. Η γαλουχία καλό είναι να αποφεύγεται επειδή το φάρμακο διέρχεται στο γάλα. Σε περίπτωση εξανθήματος μπορεί να χορηγηθούν αντιϊσταμινικά χωρίς να διακοπεί το φάρμακο με στενή παρακολούθηση για σημεία ουδετεροπενίας. Η μη συχνή παρακολούθηση και η μη προσαρμογή της δοσολογίας μπορεί να καταλήξει σε υποθυρεοειδισμό.

Δοσολογία. Από το στόμα 30mg (μέχρι 60mg) ημερησίως σε 2-4 διαιρεμένες δόσεις μέχρις ότου επιτευχθεί ευθυρεοειδισμός (συνήθως σε 4-8 εβδομάδες) μειούμενη βαθμηδόν (π.χ κατά 5-10mg) ανά 6-8 εβδομάδες μέχρι δόση συντήρησης 5-15mg/ημέρα. Η θεραπεία για μόνιμο αποτέλεσμα διαρκεί από 12-18 μήνες. Η προσθήκη Τ4 όταν ο/η ασθενής σταθεροποιηθεί προλαμβάνει την βρογχοκήλη. Ποσοστό 50% περίπου (από 30%-70%) παραμένει σε ευθυρεοειδική κατάσταση μόνιμα (ίαση) ενώ το υπόλοιπο υποτροπιάζει (υπερθυρεοειδισμός). Σε θυρεοτοξική κρίση χορηγείται 20mg/6ωρο. Thyrostat tabl

ΠΡΟΠΥΛΘΕΙΟΥΡΑΚΙΛΗ (Propylthiuracil)

Οι διαφορές με την καρβιμαζόλη είναι ότι δρα και περιφερικά εμποδίζοντας τη μετατροπή της Τ4 σε Τ3 και ότι διέρχεται σε μικρότερο βαθμό τον πλακούντα. Προτιμάται σε εγκύους.

ΙΩΔΙΟ (Iodine)

Όπως είναι γνωστό το ιώδιο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση της Τ3 και Τ4 και την ομαλή λειτουργία του θυρεοειδούς. Η εξωγενής χορήγηση του έχει πολλές διαφορετικές ενέργειες στον θυρεοειδή αδένα. Σε περιοχές ιωδοπενικές μπορεί να προλάβει τη βρογχοκήλη και τον υποθυρεοειδισμό. Σε αυτές τις περιοχές ο θυρεοειδής δεν προσλαμβάνει αρκετό ιώδιο με την τροφή το οποίο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών με αποτέλεσμα υπερπλασία του θυρεοειδούς (βρογχοκήλη) και τελικά υποθυρεοειδισμό (συνιστάται ιωδίωση του νερού ή πρόσληψη ιωδίου μέσω άλλων πηγών π.χ. ιωδιωμένο αλάτι κ.ά.). Το ιώδιο μπορεί επίσης να προκαλέσει υπερθυρεοειδισμό σε ορισμένα άτομα, υποθυρεοειδισμό σε ευθυρεοειδικούς ή ευθυρεοειδισμό σε υπερθυρεοειδικά άτομα.

Ενδείξεις. Συμπληρωματική θεραπεία υπερθυρεοειδισμού ως προετοιμασία για θυρεοειδεκτομή, έκθεση σε ραδιενεργό ιώδιο όπως π.χ. το ατύχημα του Chernobyl (το σταθερό ιώδιο μειώνει την πρόσληψη του ραδιενεργού από τον θυρεοειδή), θυρεοτοξική κρίση.

Παρενέργειες. Εξάνθημα και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (από το δέρμα, αρθρώσεις, οίδημα, πυρετός), διόγκωση και πόνος σιελογόνων αδένων, κεφαλαλγία, επιπεφυκίτιδα, λαρυγγίτιδα, βρογχίτιδα, διαταραχές λειτουργίας θυρεοειδούς ή βρογχοκήλη. Σε υπερδοσολογία γαστρεντερικές διαταραχές με πιθανή διάβρωση στομάχου, οίδημα γλωττίδας ή λάρυγγος. Θεραπεία υπερδοσολογίας. Πλύση στομάχου με διάλυμα αλεύρου (15g σε 500ml νερό). Ειδικό αντίδοτο είναι το θειοθειϊκό νάτριο 1% διάλυμα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις. Κύηση (να δίνεται για μικρό διάστημα, <10 ημέρες, αν είναι ανάγκη), παιδιά, μακροχρόνια χρήση. Το γάλα προφυλάσσει από τον ερεθισμό του στομάχου.

Δοσολογία.

Προετοιμασια θυρεοειδεκτομής. Υδατικό διάλυμα (Lugol, περιέχει 5% ιώδιο και 10% ιωδιούχο κάλιο, ολικό ιώδιο 130mg/ml) σε δόση 0,1-0,3ml X 3/ημέρα σε νερό ή γάλα για 10 ημέρες.
Σε θυρεοτοξική κρίση δίνεται διάλυμα Lugol 0,5ml/8ωρο (1 ώρα μετά από χορήγηση καρβιμαζόλης 15-20mg, με πρώτη ενέργεια τη χορήγηση φυσιολογικού ορού NaCl 0,9%, προπρανολόλης από το στόμα 40mg/8ωρο και γλυκοκορτικοειδών). Η θεραπεία για 10 ημέρες.
Έκθεση από ατύχημα σε ραδιενεργό ιώδιο. Ένα δισκίο (130mg)/ημέρα για 10 ημέρες. Νεογνά το 1/2 της δόσης.

ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟ ΙΩΔΙΟ (Radioactive iodine, radioiodine)

Το ραδιενεργό ιώδιο ^{123}I έχει T/2 13 ώρες και χρησιμοποιείται για διαγνωστικό έλεγχο του θυρεοειδούς. Εκθέτει το σώμα σε μικρότερο ποσό ακτινοβολίας. Η απορροφώμενη ακτινοβολία οφείλεται 90% σε β σωματίδια και 10% σε γ ακτινοβολία. Το ^{131}I απορροφάται από το πεπτικό και κατανέμεται στο εξωκυττάριο υγρό.

Συσσωρεύεται στον θυρεοειδή αδένα καταστρέφοντας τα υπερλειτουργούντα κύτταρα. Έχει T/2 8 ημέρες. Η απέκκριση του ιωδίου γίνεται με τα ούρα.

Ενδείξεις. Το ^{131}I στον καρκίνο του θυρεοειδούς (αφού προηγηθεί χειρουργική αφαίρεση) και στον υπερθυρεοειδισμό. Το ^{123}I διαγνωστικά.

Αντενδείξεις αποτελούν η νεαρά ηλικία (< 25-30 ετών), η κύηση.

Παρενέργειες για το ^{131}I είναι η ακτινική νόσος με ναυτία, παροδική καταστολή μυελού και επώδυνη διόγκωση τραχηλικών και σιελογόνων αδένων, εξάνθημα, δυσκαταποσία, και ακτινική κυστίτιδα. Σε καρκίνο θυρεοειδούς όπου οι δόσεις είναι μεγάλες αυξάνει ο κίνδυνος λευχαιμίας, πνευμονικής ίνωσης (αν υπάρχουν πνευμονικές μεταστάσεις) αλλά η ωφέλεια υπερβαίνει τον κίνδυνο (το ραδιενεργό ιώδιο προσλαμβάνεται από τις μεταστατικές εστίες).
Σε υπερθυρεοειδισμό μπορεί να συμβεί ακτινική θυρεοειδίτιδα. Ο κίνδυνος καρκινογένεσης ή και γενετικής βλάβης δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς. Μετά από μερικά χρόνια μεγάλο ποσοστό εμφανίζει υποθυρεοειδισμό.

Προφυλάξεις. Παρακολούθηση λειτουργίας θυρεοειδούς και θεραπεία με θυροξίνη σε περίπτωση υποθυρεοειδισμού. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να προειδοποιούνται για πιθανή γενετική βλάβη. Η υπάρχουσα αντιθυρεοειδική θεραπεία να διακόπτεται 4-5 ημέρες πριν τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου.

Δοσολογία. Σε καρκίνο θυρεοειδούς συνήθης δόση 100-150mC ^{131}I από το στόμα.
Σε υπερθυρεοειδισμό η δόση είναι 5-20mC (mC=millicuries) ^{131}I.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Άλλες χρήσεις του ιωδίου, βλέπε σελίδα

ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ (Calcitonin) . Βλέπε σελίδα 169

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δ. ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΕΙΣ

Η καλσιτονίνη και η παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) συμμετέχουν στην ομοιοστασία του ασβεστίου μαζί με την βιταμίνη D. Το εξωκυττάριο ασβέστιο βρίσκεται σε ισορροπία με το ανταλλάξιμο ασβέστιο των οστών το οποίο κινητοποιείται σε περίπτωση ελάττωσης του ασβεστίου του αίματος. Το 99% του ασβεστίου του σώματος είναι στα οστά, το 1% περίπου ενδοκυττάρια και 0,1% εξωκυττάρια. Το ασβέστιο του ορού είναι 2,12-2,60mmol/L (8,5-10,6mg/100ml).

Η **παραθορμόνη** ρυθμίζει τη συγκέντρωση του ασβεστίου και του φωσφόρου στο εξωκυττάριο υγρό. Αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο (με τη βοήθεια της βιταμίνης D). Κινητοποιεί το ασβέστιο των οστών (μέσω οστεοκλαστών) και αυξάνει τη νεφρική απέκκριση του φωσφόρου (αυξάνει το ασβέστιο στο αίμα και ελαττώνει τον φωσφόρο) καθώς αυξάνει και την παραγωγή της 1,25 (OH)2 D3 στους νεφρούς. Σε υπασβεστιαιμία η έκκριση της παραθορμόνης αυξάνεται ενώ σε υπερασβεστιαιμία η έκκριση της παραθορμόνης μειώνεται και αυξάνεται η έκκριση της καλσιτονίνης. Ο T/2 της PTH είναι 2-5 λεπτά.

Η **καλσιτονίνη** προκαλεί μείωση του ασβεστίου και του φωσφόρου του αίματος.

Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D, η 1,25 $(OH)_2$ ή **D_3**, ρυθμίζει την ομοιοστασία τού ασβεστίου και του φωσφόρου. Αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από τους νεφρούς και διευκολύνει τη δράση της παραθορμόνης στα οστά και νεφρούς.

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός οφείλεται σε υπερλειτουργία ή αδένωμα των παραθυρεοειδών με κύρια συμπτώματα χρόνιας μορφής την υπερασβεστιουρία, τη μυϊκή αδυναμία και τη δυσκοιλιότητα.

Ο υποπαραθυρεοειδισμός οφείλεται κυρίως στην κατά λάθος αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων κατά τη θυρεοειδεκτομή και αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες υπασβεστιαιμίας της οποίας τα οξέα συμπτώματα είναι παραισθησίες άκρων, τετανία, πιθανός λαρυγγόσπασμος, διέγερση και μυϊκός σπασμός. Η θεραπεία γίνεται με ασβέστιο και βιταμίνη D.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ εκδηλώνεται σε επίπεδα 15mg/100mL πλάσματος (πάνω από 12mg/100ml, χρειάζεται στενή παρακολούθηση ή και θεραπεία) με ανορεξία, ναυτία, εμέτους, διάρροια, δίψα, πολυουρία, αδυναμία, υπόταση, θόλωση διανοίας, ανακοπή της καρδιάς, νεφρολιθίαση και ασβεστοποίηση διαφόρων ιστών και απαιτεί άμεση θεραπεία με διάλυμα NaCl 0,9% και φουροσεμίδη ή και με φάρμακα τα οποία μειώνουν το ασβέστιο αίματος.

Η ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ (επίπεδα <8mg/100mL) εκδηλώνεται με παραισθησίες, τετανία και σπανιότερα σύγχυση, σπασμούς και παράταση του διαστήματος Q-T στο ΗΚΓ.

Η ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ Οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται στη συνυπάρχουσα υπασβεστιαιμία και στην έκτοπη ασβέστωση μαλακών ιστών.

Η ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ, όταν τα επίπεδα είναι <1mg/100mL, εμφανίζεται με μυϊκή αδυναμία, ραβδομυόλυση, καρδιακή ανεπάρκεια, νευρολογικές διαταραχές και αιμόλυση. Η χρόνια μορφή προκαλεί ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλακία σε ενήλικες

Πίνακας 18

ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ	
Υπερφωσφαταιμία	Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια
Υπερθυρεοειδισμός	Πολλαπλούν μυέλωμα
Αυξητική ορμόνη άνοδος	Οστικές μεταστάσεις
Υποπαραθυρεοειδισμός + χαμηλό ασβέστιο	Σαρκοείδωση
Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός + "	Σύνδρομο γάλακτος αλκάλεος
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	Αυξημένο HCO3-
Οξεία " "	Αφυδάτωση
Stress	Υπερπρωτεϊναιμία
Υπερβιταμίνωση D	Υπερβολική πρόσληψη
Λανθασμένος τρόπος λήψης αίματος	Οικογενής

ΑΙΤΙΑ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ	
Οστεομαλακία (ανεπάρκεια βιτ D)	Υποφωσφαταιμία
Υποπαραθυρεοειδισμός ± αυξημένος φωσφόρος	Υποπρωτεϊναιμία
Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός ± "	Υπερυδάτωση
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια + "	Παγκρεατίτιδα
Οικογενής	

Αίτια Υπερφωσφαταιμίας	
Υπερθυρεοειδισμός	Αυξητική ορμόνη άνοδος
Υποπαραθυρεοειδισμός + χαμηλό ασβέστιο	Υπερβιταμίνωση D
Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός + "	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Stress, Υπερβολική πρόσληψη	Οξεία " "

Αίτια Υποφωσφαταιμίας	
Υπερπαραθυρεοειδισμός	Εμετοί, διάρροια, δυσαπορρόφηση
Θειαζιδικά διουρητικά	Αναπνευστική αλκάλωση
Αντιόξινα Al ή Mg	Χορήγηση ινσουλίνης
Ανδρογόνα, οιστρογόνα	Σύνδρομο Fanconi, αλκοολισμός κ.ά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Οι κυριότερες αιτίες υπερασβεστιαιμίας είναι οστικές μεταστάσεις και υπερπαραθυρεοειδισμός (επίσης σαρκοείδωση, υπερθυρεοειδισμός κ.ά.).

Η πρώτη ενέργεια για την αντιμετώπιση της είναι η χορήγηση διαλύματος NaCl 0,9% και φουροσεμίδη. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι η καλσιτονίνη, τα διφωσφονικά και λιγότερο συχνά τα κορτικοστεροειδή και η μιθραμυκίνη (πλικαμυκίνη). Το αποτέλεσμα της καλσιτονίνης είναι εμφανές σε 2 ώρες αλλά δεν είναι δραστική μετά 2-3 ημέρες. Τα διφωσφονικά δίνονται αρχικά ΕΦ αργά και το αποτέλεσμα είναι εμφανές μετά 2 ημέρες με μέγιστο 5-7 ημέρες, σε δόση 15-30mg. Το νιτρικό γάλλιο θεωρείται ισοδύναμο με τα διφωσφονικά. Σε υπερασβεστιαιμία από σαρκοείδωση (πιθανή αιτία η έκτοπη παραγωγή βιταμίνης D3, βλέπε βιτ. D) η χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη αποδίδουν καλύτερα. Αν η υπερασβεστιαιμία οφείλεται σε υπερβιταμίνωση D, δίνεται υδροκορτιζόνη ΕΦ.

ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ (Calcitonin)

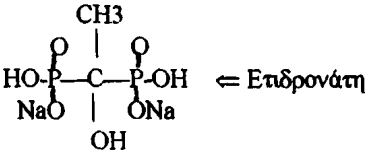
Προέρχεται από τα C κύτταρα του θυρεοειδούς και προκαλεί πτώση του ασβεστίου και φωσφόρου στο πλάσμα. Απλή πολυπεπτιδική άλυσος από 32 αμινοξέα. Αναστέλλει τη δράση των οστεοκλαστών. Η αύξηση της στο αίμα αποτελεί ένδειξη μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς αν δεν υπάρχει υπερπαραθυρεοειδισμός. **Ενδείξεις** είναι η υπερασβεστιαιμία, η νόσος του Paget και η μετά την εμμηνόπαυση οστεοπόρωση.

Παρενέργειες είναι ναυτία/έμετος/αλλοίωση γεύσης. Προσοχή σε κύηση, γαλουχία.

Χρησιμοποιείται η συνθετική καλσιτονίνη του σολωμού η οποία είναι λιγότερο αντιγονική. Δίνεται ΕΦ, ΕΜ, ΥΔ και με ρινικό ψεκασμό. (Calsynar, Miacalcic κ.ά)

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Τα πολυφωσφορικά έχουν μεγάλη τάση σύνδεσης με το ασβέστιο. Τα διφωσφονικά είναι μη-υδρολυόμενα πολυφωσφορικά τα οποία αποτελούνται από βραχεία άλυσο υδρογονανθράκων με ένα δεσμό P-C-P όπως στο σχήμα (απεικονίζεται η ετιδρονάτη.)



⇐ Ετιδρονάτη

Περιλαμβάνονται η δινατριούχος ***ετιδρονάτη*** και ***παμιδρονάτη*** καθώς και η νατριούχος ***κλοδρονάτη***. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι επακριβώς γνωστός.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η δράση ασκείται στους οστεοκλάστες (πρόδρομα κύτταρα) και είναι ανασταλτική (αναστέλλουν την αποδόμηση του υδροξυαπατίτη, σταθεροποιώντας τα οστά). Αναστέλλουν επίσης την λειτουργία των μακροφάγων και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Απορροφώνται σε μικρό βαθμό από το στόμα και απεκκρίνονται στα σύρα. Χρησιμοποιούνται σε υπερασβεστιαιμία από κακοήθη νόσο και νόσο του Paget των οστών.

Οι παρενέργειες είναι όπως καλσιτονίνη και επίσης παροδική άνοδος θερμοκρασίας (πυρετός) τις πρώτες 2-3 ημέρες, και παροδική λευκοπενία και αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων. Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια, φλεγμονώδη νόσο του γαστρεντερικού.

Η ***παμιδρονάτη*** είναι ίσως η καλύτερα ανεκτή και εφάπαξ δόση 30-60mg σε βραδεία ΕΦ έγχυση (σε φυσιολογικό ορό NaCl 0,9%) ελέγχει την υπερασβεστιαιμία για 2-3 εβδομάδες. Έχει χρησιμοποιηθεί από το στόμα στην οστεοπόρωση για μακρό χρονικό διάστημα.

ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ δίνεται γλυκονικό ασβέστιο 10% ΕΦ (10-20mL σε 10 λεπτά και στη συνέχεια αργά μέσα σε 500mL ορό γλυκόζης 5% (βλέπε ΥΓΡΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ).

Σε χρόνια υπασβεστιαιμία δίνεται ασβέστιο από το στόμα 1-2g/ημέρα με τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα. Σε σοβαρή υπασβεστιαιμία πρέπει να μετράται το μαγνήσιο επειδή η υπομαγνησιαιμία (αιτίες αλκοολισμός, διαβητική κετοξέωση, παρατεταμένη θεραπεία με διουρητικά ή αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη, cisplatin κ.ά.) προκαλεί υπολειτουργία των παραθυρεοειδών και ως εκ τούτου υπασβεστιαιμία. Επίσης η υπασβεστιαιμία μπορεί να είναι οικογενής και να μη οφείλεται σε υποπαραθυρεοειδισμό.

ΣΕ ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ απαιτείται καταπολέμηση του αιτίου και ανάλογα με το αίτιο (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια) μπορεί να δοθεί από το στόμα υδροξείδιο του αργιλίου ή ανθρακικό ασβέστιο.

ΣΕ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ δίνεται φωσφόρος από το στόμα ή και ΕΦ με προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στο αίμα, καθώς και του ασβεστίου και της κρεατινίνης.

ΥΠΕΡΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν αντιόξινα ή υπακτικά που περιέχουν μαγνήσιο (π.χ. γάλα μαγνησίας) και σε έγκυες με προεκλαμψία που λαμβάνουν θειικό μαγνήσιο ΕΦ. Τα συμπτώματα είναι νευρομυϊκές διαταραχές, βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Η αντιμετώπιση γίνεται με αύξηση της διούρησης (με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού), ή γλυκονικό ασβέστιο 10% (10-20mL ΕΦ) ή αιμοκάθαρση.

Η **ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ** εμφανίζεται με καρδιακές αρρυθμίες και συμπτώματα από το ΚΝΣ (καθώς και εκείνες που συνδέονται με την υπασβεστιαιμία και υποκαλιαιμία που συνήθως συνοδεύουν την υπομαγνησιαιμία) και αντιμετωπίζεται με μαγνήσιο από το στόμα ή ΕΦ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ε. ΦΛΟΙΟΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Από το φλοιό των επινεφριδίων παράγονται τα γλυκοκορτικοειδή, τα αλατοκορτικοειδή και τα επινεφριδιακά ανδρογόνα. Η ρύθμιση των γλυκοκορτικοειδών (κορτιζόλη) ελέγχεται από την ACTH, των αλατοκορτικοειδών (αλδοστερόνη) από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και των επινεφριδιακών ανδρογόνων κυρίως από την ACTH. Η πρόδρομη ουσία και των τριών είναι η χοληστερόλη η προερχόμενη από την LDL- λιποπρωτεΐνη.

ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

Οι στεροειδείς ορμόνες έχουν παρόμοια δομή και μηχανισμό δράσης.

Ταξινόμηση

- **Προγεσταγόνα**
- **Οιστρογόνα**
- **Ανδρογόνα**
- **Γλυκοκορτικοειδή**
- **Αλατοκορτικοειδή**

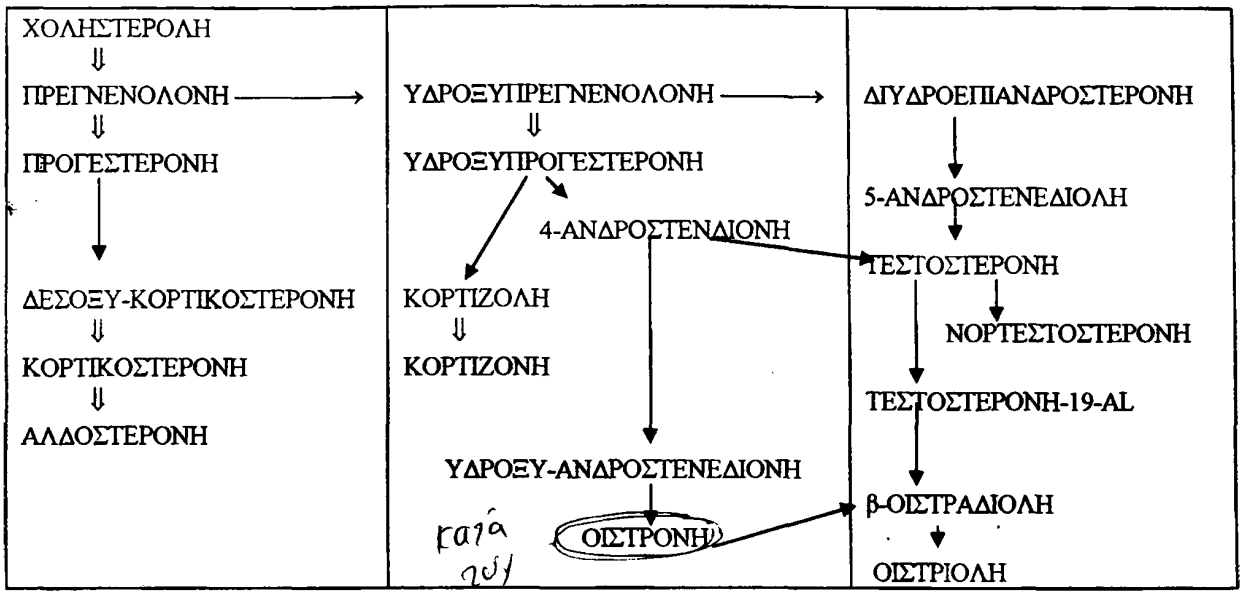
Η σύνθεση των στεροειδών ορμονών γίνεται

1. **Φλοιός επινεφριδίων.** Σύνθεση της αλδοστερόνης και κορτιζόνης από τη χοληστερόλη και σε μικρότερο βαθμό των ανδρογόνων.
2. **Όρχεις**. Σύνθεση της τεστοστερόνης από τη χοληστερόλη.
3. **Ωοθήκες.** Σύνθεση β-οιστραδιόλης ή οιστριόλης από τη χοληστερόλη.
4. **Λευκός λιπώδης ιστός**. Σύνθεση οιστρόνης μέσω μιας αρωματάσης από διάφορες ενδιάμεσες στεροειδείς ορμόνες και μεταβολίτες (γλυκοκορτικοειδή, ανδρογόνα).

Η δράση τους ασκείται μέσω σύνδεσης με ενδοκυττάριους υποδοχείς που συνδέονται στην ορμόνη και στη συνέχεια το σύμπλεγμα ορμόνη-υποδοχέας αντιδρά με το χρωμοσωμιακό DNA επάγοντας ή αναστέλλοντας την παραγωγή ειδικών πρωτεϊνών. Μια δεδομένη ορμόνη μπορεί να προκαλέσει αντίθετο αποτέλεσμα σε διαφορετικούς ιστούς ανάλογα με τον αριθμό των υποδοχέων και την παρουσία διαφορετικά αντιδρώντων πυρηνικών πρωτεϊνών σε διαφορετικές θέσεις στο DNA. Υπάρχει μια αλληλοεπικάλυψη στη δράση τους.

Οι στεροειδείς ορμόνες είναι λιποδιαλυτές και διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπου ανευρίσκονται και υποδοχείς τους. Απεκκρίνονται κύρια από τους νεφρούς.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



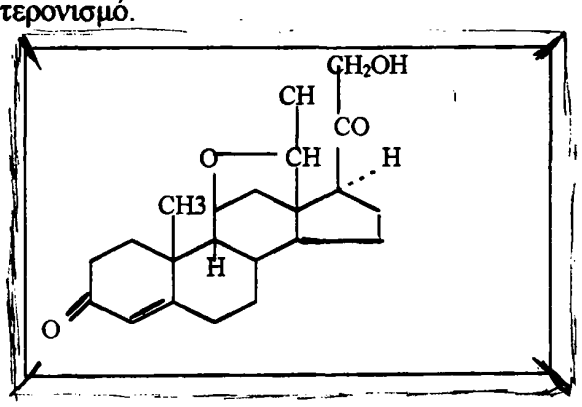
Σχήμα 14

ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ

Η μείωση της αιμάτωσης του νεφρού ή του όγκου αίματος προκαλεί έκλυση ρενίνης ή οποία ρυθμίζει την παραγωγή αγγειοτενσίνης Ι από το αγγειοτενσινογόνο.

Η αγγειοτενσίνη Ι υδρολύεται από το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης στο οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη ΙΙ που διεγείρει (μαζί με την αγγειοτενσίνη ΙΙΙ) την απελευθέρωση της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Η αλδοστερόνη προκαλεί έκκριση καλίου και υδρογονοϊόντων κατακρατώντας νάτριο. Η αλδοστερόνη δρα στα άπω σωληνάρια όπου συνδέεται με υποδοχέα και το σύμπλεγμα αλδοστερόνη-υποδοχέας αντιδρά στη συνέχεια με τον πυρήνα προκαλώντας τη σύνθεση πρωτεΐνης η οποία κατακρατεί το νάτριο σε ανταλλαγή καλίου, υδρογόνου. Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης χρησιμοποιούνται ως διουρητικά φάρμακα καθώς και σε υπεραλδοστερονισμό.

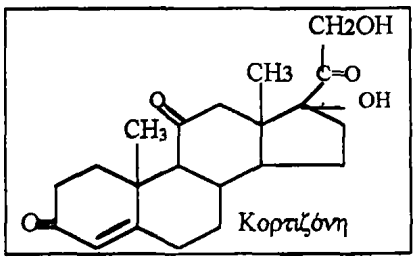
Αλδοστερόνη



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

*ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Ο υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών είναι συνδεδεμένος με μια πρωτεΐνη Hsp90 (heat shock protein). Όταν το γλυκοκορτικοειδές συνδεθεί με τον υποδοχέα στο κυτταρόπλασμα, τότε αποχωρίζεται η πρωτεΐνη (Hsp90) και το σύμπλεγμα υποδοχέα-γλυκοκορτικοειδούς μεταβαίνει στον πυρήνα όπου σχηματίζει ένα διμερές που συνδέεται στο DNA σε μια θέση (στοιχείο απάντησης στα γλυκοκορτικοειδή, GRE) στο γονίδιο-στόχο. Αυτό αλλάζει το ρυθμό μεταγραφής με αποτέλεσμα επαγωγή ή αναστολή του γονιδίου (π.χ. αναστολή γονιδίου για κυτοκίνες, φωσφολιπάση A_2 κ.ά.) .



Η κορτιζόλη (υδροκορτιζόνη), κορτιζόνη και άλλα συνθετικά γλυκοκορτικοειδή έχουν γενικά καταβολική δράση αυξάνοντας την αποδόμηση των πρωτεϊνών και μειώνοντας την σύνθεση τους (αρνητικό ισοζύγιο αζώτου), αυξάνοντας τη λιπόλυση, την ηπατική νεογλυκογένεση και γλυκογονόλυση και μειώνοντας τη πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (υπεργλυκαιμια). Επίσης έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μεταβάλλουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού (μείωση αντισωμάτων, φαγοκυττάρωσης, αντίστασης σε ιούς, βακτηρίδια, μύκητες), αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα, μειώνουν την επούλωση πληγών, προκαλούν οστεοπόρωση, μυοπάθεια, μειώνουν την απορρόφηση ασβεστίου, τη μετατροπή της Τ4 σε Τ3 στην περιφέρεια και την έκκριση της TSH. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν και ασθενείς ιδιότητες αλατοκορτικοειδών. Από τα συνθετικά γλυκοκορτικοειδή η τριαμσινολόνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη, η βηταμεθαζόνη και η δεξαμεθαζόνη έχουν μόνο γλυκοκορτικοειδή δράση. Η φθοριοϋδροκορτιζόνη έχει ιδιαίτερα αλατοκορτικοειδή δράση. Οι ισοδύναμες αντιφλεγμονώδεις δόσεις των γλυκοκορτικοειδών και ο Τ/2 παρατίθενται στον πίνακα 19.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 19

Κορτικοειδές	Ισοδύναμη δόση	Τ/2 (λεπτά)	Διάρκεια δράσης
Κορτιζόλη	25	90	Βραχεία
Κορτιζόνη	20	30	"
Πρεδνιζόνη	5	60	Μέση
Πρεδνιζολόνη	5	120-200	"
Μεθυλπρεδνιζολόνη	4	80-180	"
Τριαμσινολόνη	4	250+	"
Βηταμεθαζόνη	0,75	300	
Δεξαμεθαζόνη	0,75	100-200+	"
Φθοριοϋδροκορτιζόνη	2	200	Βραχεία

Απορροφώνται από το στόμα (από 45-80%), συνδέονται με πρωτεΐνες κατά 90%, μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται στα σύρα. Η κορτιζόνη δρα αφού προηγουμένως μεταβολισθεί σε υδροκορτιζόνη με αποτέλεσμα να προτιμάται η υδροκορτιζόνη. Το ίδιο επίσης συμβαίνει με την πρεδνιζόνη η οποία πρέπει να μεταβολισθεί σε πρεδνιζολόνη στο ήπαρ για να είναι δραστική. Η υδροκορτιζόνη έχει και ικανοποιητική αλατοκορτικοειδή δράση και προτιμάται στη θεραπεία της οξείας φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας (μόνη ΕΦ) και της χρόνιας μαζί με φθοριοϋδροκορτιζόνη από το στόμα. Για χρόνια χρήση σε άλλες καταστάσεις δεν προτιμάται λόγω της επιπρόσθετης αλατοκορτικοειδούς δράσης (κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαιμία, υπέρταση). Για χρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδούς δράσης και όταν απαιτούνται μεγάλες δόσεις προτιμώνται τα αμιγή γλυκοκορτικοειδή όπως πρεδνιζολόνη (ελάχιστη αλατοκορτικοειδή δράση), τριαμσινολόνη, βηταμεθαζόνη, δεξαμεθαζόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη.

Οι ενδείξεις είναι αλλεργικές καταστάσεις, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, νοσήματα κολλαγόνου κ.ά. Βλέπε ιδιαίτερα κάθε φάρμακο.

Αντενδείξεις. Ενεργό έλκος στομάχου και 12δακτύλου, απλός οφθαλμικός έρπητας, αμέσως πριν και μετά προφυλακτικό εμβολιασμό, συστηματική μυκητίαση, οστεοπόρωση.

Παρενέργειες. Κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαιμία, υπέρταση (παρενέργειες αλατοκορτικοειδούς δράσης), πεπτικό έλκος, ψυχωσικές εκδηλώσεις, ευαισθησία σε λοιμώξεις και εξάπλωση των (κάλυψη συμπτωμάτων σηψαιμίας ή φυματίωσης), μυοπάθεια, γλαύκωμα, ευφορία, καταστολή σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά. Μακροχρόνια χορήγηση προκαλεί ιατρογενές σύνδρομο Cushing*, νέκρωση κεφαλής μηριαίου, καταρράκτη (δόση >15mg/ημέρα πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμες για αρκετά χρόνια), οστεοπόρωση (καταστολή δράσης οστεοβλαστών), σακχαρώδη διαβήτη (επάγει ηπατική νεογλυκογένεση, μειώνει την πρόσληψη και χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα κύτταρα).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προσοχή. Η μακροχρόνια κυρίως χορήγηση καταστέλλει την κορτικοτροπίνη και μπορεί να προκληθεί ατροφία επινεφριδίων, ώστε η απότομη διακοπή των κορτικοστεροειδών θα προκαλέσει συμπτώματα οξείας φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας (μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους κ.ά.). Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και τον χρόνο χορήγησής του στη διάρκεια του 24ώρου, τον Τ/2 και την διάρκεια της θεραπείας.

Η κατασταλτική δράση των γλυκοκορτικοστεροειδών στον άξονα υπόφυση-επινεφρίδια είναι εντονότερη όταν χορηγούνται τις νυχτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα δόση 1mg δεξαμεθαζόνης, χορηγούμενη τη νύκτα, αναστέλλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης γιά 24 ώρες. Γι' αυτό το λόγο πρέπει να χορηγούνται πρωί, πριν την 9.00 ώρα. Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να διακόπτονται βαθμιαία (σε εβδομάδες ή μήνες ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας).

Επειδή η ατροφία των επινεφριδίων μπορεί να διαρκέσει για μήνες καλόν είναι οι ασθενείς να έχουν μαζί τους ειδική κάρτα ότι λαμβάνουν ή ελάμβαναν κορτικοστεροειδή.

Προφυλάξεις. Να χρησιμοποιούνται οι μικρότερες δυνατές δόσεις. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή και δεν έχουν περάσει ανεμευλογιά κινδυνεύουν, σε περίπτωση που νοσήσουν από ανεμευλογιά, να αναπτύξουν βαρείας μορφής ανεμευλογιά με πνευμονία, ηπατίτιδα και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Γι' αυτό το λόγο σε περίπτωση που έλθουν σε επαφή με άτομα που πιθανόν έχουν ανεμευλογιά ή έρπητα ζωστήρα, θα πρέπει να λάβουν ανοσοσφαιρίνη σε 3-10 ημέρες από την έκθεση στον ιό. Το ίδιο ισχύει και για την ιλαρά. Επίσης θα πρέπει να αποφεύγονται εμβόλια με εξασθενημένους ιούς διότι δεν επιτυγχάνεται παραγωγή αντισωμάτων.

Προσοχή σε σακχαρώδη διαβήτη, ψυχώσεις, υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, φυματίωση, βαριά νεφροπάθεια, γλαύκωμα, οξεία χειρουργική κοιλία. Όχι απότομη μείωση της δόσης. Μεγάλες δόσεις στην κύηση μπορεί να επηρεάσουν τα επινεφρίδια του εμβρύου.

Αλληλεπιδράσεις. Με *αντιεπιληπτικά* (φαινυτοίνη, φαινοβαρβιτάλη κ.λ.π.), *ριφαμπικίνη*, μειώνεται η δραστικότητά τους. Με *οινόπνευμα, ασπιρίνη* και λοιπά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ενισχύεται η ελκογόνος δράση τους. Με φάρμακα που προκαλούν *υποκαλιαιμία* (διουρητικά, καρβενοξολόνη) αυξάνει ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας (και με β2-αδρενεργικούς διεγέρτες), με *δακτυλίτιδα* αυξάνεται ο κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από υποκαλιαιμία). Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα της *ινσουλίνης* και *αντιδιαβητικών* από του στόματος και την υποτασική δράση των αντιϋπερτασικών.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Αυξάνουν επίπεδα κρεατινοκινάσης και μειώνουν ουρικού οξέος.

ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ (Cortisol)

Η κορτιζόλη ή υδροκορτιζόνη ενδείκνυται σε οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, αγγειοοίδημα ανωτέρου αναπνευστικού, αναφυλακτικό shock και από το στόμα στη χρόνια φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια μαζί με φθορισϋδροκορτιζόνη.

ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ (Prednisolone)

Σε νοσήματα κολλαγόνου, χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, σαρκοείδωση, αλλεργικές καταστάσεις, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn και τοπικά. Η τριαμσινολόνη όπως πρεδνιζολόνη. Η μεθυλπρεδνιζολόνη δίνεται επίσης στο εγκεφαλικό οίδημα.

ΒΗΤΑΜΕΘΑΖΟΝΗ (Betamethazone)

Έχει μεγάλη διάρκεια δράσης με ενδείξεις όπως μεθυλπρεδνιζολόνη και επιπλέον είναι κατάλληλη στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων (καταστέλλει την ACTH).

ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ (Dexamethazone)

Χρησιμοποιείται όπως και η βηταμεθαζόνη και επιπλέον διαγνωστικά στη νόσο του Cushing.

ΒΕΚΛΟΜΕΘΑΖΟΝΗ και νεότερα για χρήση στο χρόνιο βρογχικό άσθμα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ

Η *μετυραπόνη* (μετοπιρόνη) είναι αναστολέας της β-υδροξυλίωσης και αναστέλλει την παραγωγή κορτιζόλης οδηγώντας έτσι σε αυξημένη έκκριση ACTH και επακόλουθα αυξημένη έκκριση προδρόμων ουσιών της κορτιζόλης (11-δεοξυκορτιζόλη κ.ά.). Χρησιμοποιείται διαγνωστικά για υποφυσιακή ανεπάρκεια ACTH. Υπάρχει όμως κίνδυνος σε ασθενείς με οριακή λειτουργία των επινεφριδίων να προκληθεί κρίση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας. Θεραπευτικά χρησιμοποιείται σε σύνδρομο Cushing* από μικροκυτταρικό καρκίνωμα βρόγχων όπου υπάρχει αυξημένη παραγωγή έκτοπης ACTH.

Η *τριλοστάνη* αναστέλλει επίσης την σύνθεση των γλυκοκορτικοειδών αλλά και των αλατοκορτικοειδών και δίνεται στο σύνδρομο Cushing και στον υπεραλδοστερονισμό. Η αμινογλουτεθιμίδη, η οποία δίνεται σε καρκίνο μαστού και μεταστατικό καρκίνο προστάτη, αναστέλλει την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα και επίσης μειώνει την παραγωγή της κορτιζόλης και ολιγότερο των αλατοκορτικοειδών. Η κετοκοναζόλη (αντιμυκητικό) επίσης έχει χρησιμοποιηθεί σε υπερπαραγωγή κορτιζόλης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

UNIVERSITÄTSBIBLIOTHEK JOHANNES GUTENBERG

ΣΤ. ΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

Διακρίνονται στις ορμόνες του άρρενος (ανδρογόνα) και του θήλεος (οιστρογόνα και προγεσταγόνα).

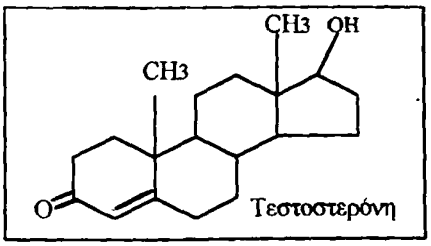
1Α. ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Η δράση τους ασκείται μέσω ειδικών υποδοχέων (το σύμπλεγμα ανδρογόνο-υποδοχέας μεταβαίνει στον πυρήνα και δρα στο κύτταρο). Είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων του άρρενος και τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του. Επίσης έχουν αναβολική δράση (αυξάνουν τον αναβολισμό και μειώνουν τον καταβολισμό των πρωτεϊνών), επιταχύνουν την σωματική ανάπτυξη, οστεοποίηση και σύγκλειση των επιφύσεων, διεγείρουν την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλούν κατακράτηση νατρίου, καλίου, φωσφόρου και μείωση έκκρισης ασβεστίου. Η ανεπάρκεια στην πρώιμη εμβρυϊκή ζωή προκαλεί ψευδοερμαφροδιτισμό (από υποσπαδία μέχρι εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος). Σε άρρενες (προεφηβική ηλικία) η ανεπάρκεια προκαλεί καθυστέρηση ήβης. Σε άρρενες με υποφυσιακή ανεπάρκεια αποκαθιστούν τη φυσιολογική σεξουαλική συμπεριφορά αλλά όχι και την γονιμότητα.

Ενδείξεις. Υπογοναδισμός πρωτοπαθής (νόσος όρχεων) και δευτεροπαθής (βλάβη πρόσθιου λοβού της υπόφυσης), καθυστέρηση της ήβης, καρκίνος μαστού. Επίσης απλαστική αναιμία και καταστάσεις με αρνητικό ισοζύγιο αζώτου (προτιμώνται τα αναβολικά στεροειδή). Κύριος εκπρόσωπος των ανδρογόνων είναι η τεστοστερόνη. Χορήγηση ανδρογόνων σε δευτερογενή υπογοναδισμό, από λειτουργική ή οργανική βλάβη του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, προκαλεί αρρενοποίηση, όχι όμως και φυσιολογική σπερματογένεση. Γιά την τελευταία απαιτείται θεραπεία με χοριονική γοναδοτροπίνη.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ (Testosterone)



Η δράση της ασκείται απευθείας στα όργανα στόχους ή έμμεσα με αναγωγή της (ένζύμο 5α-αναγωγάση) σε διϋδροτεστοστερόνη (ειδικά στα εξωτερικά γεννητικά όργανα και προστάτη, δέρμα, τρίχες). Η δράση στους μύες, ήπαρ, οστά καλείται αναβολική. Μεταβολίζεται στο έντερο και απαιτούνται μεγάλες δόσεις για θεραπεία υποκατάστασης. Συνδέεται στις πρωτεΐνες πλάσματος κατά 98% και ο T/2 ποικίλλει σε διάφορες μετρήσεις. Αδρανοποιείται στο ήπαρ. Τα συνθετικά παράγωγα έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και μερικά έχουν κυρίως αναβολική δράση.

Ενδείξεις. Σε άρρενα άτομα. Υπογοναδισμός πρωτοπαθής (νόσος όρχεων) και δευτεροπαθής (βλάβη πρόσθιου λοβού της υπόφυσης), καθυστέρηση της ήβης.

Σε θήλεα μεταστατικός καρκίνος μαστού.

Αντενδείξεις. Καρκίνος του προστάτη, καρκίνος του μαστού σε άνδρες, κύηση, γαλουχία, νεφρωσικό σύνδρομο.

Παρενέργειες. Κατακράτηση νατρίου με οίδημα. Σε ανηλίκους επιτάχυνση οστικής ωρίμανσης (κατά μήκος) και πρώιμη σύγκλειση των επιφύσεων, με αποτέλεσμα αναστολή της σωματικής ανάπτυξης, πρώιμη αρρενοποίηση. Στους άνδρες γυναικομαστία, συχνές και παρατεταμένες στύσεις (πριαπισμός) με μειωμένο όγκο εκσπερμάτισης και σε μεγάλες δόσεις ολιγοσπερμία και καταστολή της σπερματογένεσης, υπερτροφία προστάτη, ακμή, ευερέθιστη συροδόχο κύστη. Στις γυναίκες αμηνόρροια και άλλες διαταραχές της έμμηνης ρύσης, αναστολή έκκρισης γοναδοτροπίνης, ακμή, δασυτριχισμό προσώπου και σώματος, βαθιά φωνή, υπερτροφία κλειτορίδας (δεν υποχωρεί με τη διακοπή της θεραπείας), αύξηση μυικής μάζας, αλωπεκία (φαλάκρα) ανδρικού τύπου.

Προφυλάξεις. Νεφρική, ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια, επιληψία, ημικρανία (λόγω κατακράτησης ύδατος και νατρίου), ισχαιμία μυοκαρδίου, υπέρταση, οστικές μεταστάσεις (κίνδυνος υπερασβεστιαιμίας). Επίσης, σε ασθενείς με καλοήθη υπερτροφία του προστάτη, σε γυναίκες με διάσπαρτο καρκίνο του μαστού γιά το ενδεχόμενο υπερασβεστιαιμίας (οπότε επιβάλλεται η διακοπή των ανδρογόνων). Παρακολούθηση χοληστερόλης του αίματος. Δίνεται από το στόμα (τα αλκυλιωμένα παράγωγα ή η μεστερολόνη), ΕΜ, διαδερμικά ή με υποδόρια εμφυτεύματα (διάρκεια δράσης 4-5 μήνες).

Η ***μεστερολόνη*** δίνεται σε ανεπάρκεια ανδρογόνων και δεν επηρεάζει την σπερματογένεση. Είναι λιγότερο τοξική για το ήπαρ από τη μεθυλτεστοστερόνη. Pro-Viron tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΑΒΟΛΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Προέρχονται από την τεστοστερόνη αλλά έχουν πολύ μικρότερη ανδρογόνο δράση. Χρησιμοποιούνται σε οστεοπόρωση στις γυναίκες, σε έντονη καχεξία, σε απλαστικές αναιμίες και ανακουφίζουν από τον χρόνιο κνησμό λόγω χολικής απόφραξης σε ασθενείς τελικού σταδίου. Η χρήση τους σε αθλητές δεν δικαιολογείται. Εκτός από τις αναφερθείσες παρενέργειες των ανδρογόνων η μακροχρόνια χρήση τους συνδέεται με όγκους τους ήπατος (συνήθως καλοήθεις). Μπορεί να εκλύσουν κρίση πορφυρίας. Η *νανδρολόνη* (Deca-Durabolin) δίνεται στην οστεοπόρωση μετά την εμμηνόπαυση και σε απλαστική αναιμία (προτιμάται η οξυμεθολόνη βλέπε ΑΝΑΙΜΙΕΣ). Η *στανοζόλη* δίνεται σε αγγειακές επιπλοκές της νόσου Behcet και σε σοβαρής μορφής κληρονομικό αγγειοοίδημα.

1Β. ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Τα αντιανδρογόνα αναστέλλουν τη δράση των ανδρογόνων στα όργανα στόχους.

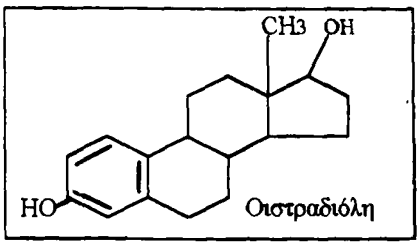
Η *κυπροτερόνη* (Androcur tabl) χρησιμοποιείται στην υπέρμετρη σεξουαλική δραστηριότητα στους άνδρες. Το αντιανδρογόνο αυτό αναστέλλει την φυσιολογική σπερματογένεση και προκαλεί αντιστρεπτή στείρωση. Επίσης χρησιμοποιείται στην ακμή και υπερτρίχωση στις γυναίκες και στον καρκίνο του προστάτη. Σε πειραματόζωα μπορεί να προκαλέσει νεοπλάσματα στο ήπαρ και θα πρέπει λαμβάνεται υπόψη η σχέση κίνδυνος/ωφέλεια.

Η *φλουταμίδη* (Flucinom tabl) δίνεται στον καρκίνο του προστάτη και η φιναστερίδη στη καλοήθη υπερτροφία του προστάτη (βλέπε ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΡΜΟΝΩΝ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Η παραγωγή των οιστρογόνων (οιστραδιόλη και οιστρόνη) στις γυναίκες γίνεται κυρίως από τις ωοθήκες και λιγότερο (25%) από την περιφερική μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη.



Αντίθετα στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και στους άνδρες προέρχονται από τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης (στους άνδρες μικρά ποσά παράγονται και από τους όρχεις). Στη διάρκεια της κύησης η παραγωγή οιστρογόνων ανέρχεται σε υψηλά επίπεδα. Η δράση τους ασκείται μέσω ειδικών υποδοχέων (το σύμπλεγμα οιστρογόνο υποδοχέας μεταβαίνει στον πυρήνα και δρα στο κύτταρο). Τα πρώτα αποτελέσματα είναι η σύνθεση πρωτεϊνών και η διαίρεση του κύττάρου με αποτέλεσμα σε μακροχρόνια χορήγηση την ανάπτυξη των ιστών. Οι υποδοχείς οιστραδιόλης χαρακτηρίζουν τους ορμονοεξαρτώμενους όγκους (απαντούν καλύτερα στην ορμονοθεραπεία).

Τα οιστρογόνα είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και λειτουργία των γεννητικών οργάνων και των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του θήλεος και συμμετέχουν στη ρύθμιση γενικών λειτουργιών (ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών, μεταβολισμός αζώτου, ανάπτυξη οστών, ελαστικότητα δέρματος κλπ). Τα οιστρογόνα απορροφώνται από το πεπτικό, μεταβολίζονται από το ήπαρ και απεκκρίνονται στα σύρα.

Στη θεραπευτική χρησιμοποιούνται φυσικά, ημισυνθετικά ή συνθετικά οιστρογόνα καθώς και παράγωγα του στιλβενίου (μη στεροειδείς ουσίες, που όμως έχουν ισχυρή οιστρογονική δράση).

Ενδείξεις. Πρωτοπαθής αμηνόρροια, αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, ατροφική κολπίτιδα, κραύρωση του αιδοίου, οστεοπόρωση, γυναικείος υπογοναδισμός, πρωτοπαθής ανεπάρκεια των ωοθηκών, ωοθηκεκτομή, λειτουργικές μητρορραγίες, καρκίνος μαστού (για ανακουφιστική θεραπεία σε επιλεγμένες περιπτώσεις γυναικών και ανδρών και μεταστάσεις και προχωρημένο καρκίνο προστάτη), διόγκωση μαστών μετά τον τοκετό (σε αποτυχία αναλγητικών, κλπ). Δεν συνιστώνται για διακοπή γαλουχίας (προτιμάται η βρωμοκρυπτίνη). Τα από του στόματος αντισυλληπτικά περιέχουν μικρή ποσότητα οιστρογόνων και προγεσταγόνου.

Αντενδείξεις. Κύηση, οιστρογονοεξαρτώμενος καρκίνος, αδιάγνωστη αιμορραγία γεννητικών οργάνων, ιστορικό σοβαρής θρομβοεμβολικής νόσου, ενδομητρίωση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παρενέργειες. Ναυτία, εμετοί, ανορεξία, αύξηση βάρους, υπέρταση, κεφαλαλγία, διόγκωση μαστών, μαστωδυνία, θρομβοφλεβίτιδα, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, ίκτερος, αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης, εξάνθημα και χλόασμα, κατάθλιψη, αιμορραγία μετά τη διακοπή τους, επιδείνωση πορφυρίας, αυξημένος κίνδυνος καρκίνου ενδομητρίου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (η προσθήκη προγεσταγόνων προστατεύει), υπερασβεστιαιμία (σε γυναίκες με καρκίνο μαστού και μεταστάσεις), φωτοευαισθησία, κατάθλιψη, νευρολογικές και οφθαλμολογικές διαταραχές.

Προφυλάξεις. Σε γυναίκες η παρατεταμένη χορήγηση αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου.

Προσοχή σε διαβήτη, άσθμα, επιληψία, ημικρανία, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, πορφυρία, φακούς επαφής (προκαλεί ερεθισμό), ενδομητρίωση, υπερασβεστιαιμία. Σε γυναίκες που διατηρούν τη μήτρα απαιτείται η προσθήκη ενός προγεσταγόνου κυκλικά προς αποφυγή υπερπλασίας του ενδομητρίου (και κίνδυνου μετατροπής σε καρκίνο). Σε νεαρά θήλεα η θεραπεία υποκατάστασης με μικρές δόσεις 100ng/kg/ ημέρα δεν επηρεάζει τη σύγκλειση των επιφύσεων.

Αλληλεπιδράσεις. Ανταγωνίζονται τη δράση των από του στόματος *αντιπηκτικών* και *αντιδιαβητικών*, των *αντιϋπερτασικών*, των *διουρητικών*, των *αντιλιπιδαιμικών*. Η *μεπροβαμάτη*, *φαινοβαρβιτάλη* και *ριφαμπικίνη* μειώνουν ή αναστέλλουν τη δραστικότητα των οιστρογόνων. Με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα μειώνεται η μητροσυσταλτική δράση της ωκυτοκίνης.

ΑΙΘΙΝΥΛΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ. Είναι ισχυρό οιστρογόνο και χρησιμοποιείται για αντιμετώπιση συμπτωμάτων εμμηνόπαυσης, πρωτοπαθή αμηνόρροια, καρκίνο μαστού και κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία. Η ***στιλβεστρόλη*** δίνεται σε μεταστατικό καρκίνο προστάτη. Η *οιστραδιόλη* και *οιστρόλη* για συμπτώματα εμμηνόπαυσης και ανεπάρκεια οιστρογόνων.

Άλλα οιστρογόνα είναι η ***μεστρανόλη***, ***η πιπεραζίνη οιστρόνη***, ***η πολυοιστραδιόλη*** κ.ά. (Βλέπε και ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ). Η ***τιμπολόνη*** συνδυάζει δράση οιστρογόνου, προγεσταγόνου και ασθενή ανδρογόνο και χρησιμοποιείται στα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης σε συνεχή χορήγηση (χωρίς προγεσταγόνο κυκλικά). Livial tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3. ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ

Υπάρχουν δύο ομάδες προγεσταγόνων. Η φυσική προγεστερόνη και τα ανάλογα της και τα ανάλογα της τεστοστερόνης. Η προγεστερόνη εκκρίνεται από το ωοθυλάκιο λίγο πριν την ωορρηξία (και σε ελάχιστα ποσά από τα επινεφρίδια και όρχεις). Αν δεν συμβεί κύηση τότε τα επίπεδα μειώνονται και αρχίζει η έμμηνη ρύση. Στην κύηση η προγεστερόνη εκκρίνεται από τον πλακούντα στον 2ο-3ο μήνα. Η δράση της ασκείται στη μήτρα και τον μαστό που προηγουμένως έχουν ευαισθητοποιηθεί από τα οιστρογόνα. Αναστέλλει την LH και FSH. Έχει νατριοδιουρητικό αποτέλεσμα (ανταγωνίζεται την αλδοστερόνη). Η προγεστερόνη (τα νεότερα σκευάσματα) απορροφάται καλά από το πεπτικό και μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Ενδείξεις. Αμηνόρροια, λειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας, ενδομητρίωση, σε συνδυασμό με οιστρογόνα στην αντισύλληψη. Επίσης σε χαμηλές δόσεις δίνονται σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση που παίρνουν οιστρογόνα (η προσθήκη προγεσταγόνων προλαμβάνει την υπερπλασία του ενδομητρίου). Σε μεγάλες δόσεις χορηγούνται σε επιλεγμένες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και ενδομητρίου (φάρμακα 3ης εκλογής). Επίσης για υπερνέφρωμα.

Αντενδείξεις. Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία, θρομβοφλεβίτιδα ή ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου ή σοβαρής αρτηριακής νόσου, υψηλή χοληστερόλη, καρκίνος μαστού, ατελής έκτρωση.

Παρενέργειες. Διαταραχές του κύκλου (αιμορραγία, αμηνόρροια), ναυτία, ακμή, εξάνθημα, κνίδωση, προεμμηνορυσιακά συμπτώματα, οίδημα, αύξηση βάρους.

Προφυλάξεις. Υπέρταση, καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτης, γαλουχία. Διακοπή σε οφθαλμικές διαταραχές, ημικρανία, θρόμβωση.

Αλληλεπιδράσεις. Με αντιεπιληπτικά και φαινυλβουταζόνη μειώνεται η δραστικότητά τους.

Η ***διϋδρογεστερόνη*** (Duphaston tabl) δίνεται στην ενδομητριωση από την 5η-25η ημέρα του κύκλου ή συνεχώς. Σε ανωμαλίες του κύκλου δίνεται από 11η-25η ημέρα για 6 ή περισσότερους κύκλους. Για λειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας (μαζί με οιστρογόνο) και αμηνόρροια από την 11η-25η ημέρα του κύκλου για πρόληψη και για θεραπεία για 5-7 ημέρες. Στη δυσμηνόρροια από 5η-25η ημέρα του κύκλου. Ως θεραπεία υποκατάστασης δίνεται τις τελευταίες 12-14 ημέρες του κύκλου. Η ***μεδροξυπρογεστερόνη*** σε δευτεροπαθή αμηνόρροια, λειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας, ενδομητρίωση, καρκίνο μαστού, υπερνέφρωμα. Depo-provera inj, Provera tabl, Neolut tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η *μεγεστρόλη* σε καρκίνο μαστού και ενδομητρίου. Megace tabl.

Η *νορεθιστερόνη* (Fortilut tabl.) σε ενδομητρίωση, μηνορραγία, δυσμηνόρροια και καρκίνο μαστού. Πολλά άλλα προγεσταγόνα χρησιμοποιούνται ως αντισυλληπτικά μόνα ή σε συνδυασμό με οιστρογόνα.

ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ

Στην κατηγορία αυτή περιγράφονται τα αντισυλληπτικά από το στόμα, ενέσιμα και εμφυτεύματα, τα σπερματοκτόνα και τα ενδομήτρια αντισυλληπτικά. Άλλες μέθοδοι αντισύλληψης είναι η μηχανική προφύλαξη με ελαστικά προφυλακτικά για τον άνδρα ή για τη γυναίκα (Femidom κ.ά.)

Αντισυλληπτικά από το στόμα

Τα αντισυλληπτικά δισκία είναι συνδυασμός οιστρογόνου και προγεσταγόνου ή μόνο προγεσταγόνο. Ο μηχανισμός δράσης του προγεσταγόνου ως μόνου παράγοντα αντισύλληψης δεν είναι γνωστός (προκαλεί πάχυνση βλέννης τραχήλου, επηρεάζει τη φυσιολογική ανάπτυξη του ενδομητρίου και την εμφύτευση του κυήματος). Ο συνδυασμός με οιστρογόνο αναστέλλει τις LH και FSH, τη διείσδυση των σπερματοζωαρίων προστιθέμενης της δράσης της προγεσταγόνης. Ως οιστρογόνο χρησιμοποιείται η αιθινυλοιστραδιόλη και η μεστρανόλη και ως προγεστερονοειδές τα 19-νορ-παράγωγα της τεστοστερόνης (συνήθως νορεθιστερόνη αλλά και άλλα). TriNovum tabl, Gynera tabl, Minulet tabl.

Συνδυασμός οιστρογόνου-προγεσταγόνου

Η περιεκτικότητα σε οιστρογόνο κυμαίνεται από 20-50 μg/δισκίο. Η λήψη των αντισυλληπτικών δισκίων αρχίζει την 1η ημέρα και συνεχίζεται για 21 ημέρες.
Ακολουθεί διακοπή 7 ημερών στις οποίες εμφανίζεται η έμμηνη ρύση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα περίπου κάθε ημέρα. Αν η γυναίκα καθυστερήσει πάνω από 12 ώρες να πάρει το δισκίο πρέπει να συνεχίσει κανονικά τη λήψη (λαμβάνοντας και εκείνο που έχει παραλειφθεί) αλλά δεν προστατεύεται για τις επόμενες 7 ημέρες. Τα περιέχοντα αιθινυλοιστραδιόλη >35μg/δισκίο είναι αποτελεσματικότερα (συχνότητα ανεπιθύμητων κυήσεων <1%).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Οι παρενέργειες είναι εκείνες των οιστρογόνων και προγεσταγόνων. Οι κίνδυνοι θρόμβωσης (συχνότεροι σε ομάδα αίματος Α, Β και ΑΒ παρά σε 0) και καρδιαγγειακών επεισοδίων αυξάνουν ιδιαίτερα με την ποσότητα του οιστρογόνου, την ηλικία, το κάπνισμα, διαβήτη, υπέρταση και οικογενή υπερλιπιδαιμία. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης που μπορεί να παρατηρηθεί μετά από χρήση αντισυλληπτικών επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή τους. Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων με τη μικρότερη δυνατή περιεκτικότητα σε οιστρογόνο και προγεσταγόνο έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό των παρενεργειών. Ταυτόχρονη χορήγηση αμπικιλίνης, βαρβιτουρικών, φαινυτοΐνης, ριφαμπικίνης και σπειρονολακτόνης αυξάνουν τον κίνδυνο αποτυχίας της αντισύλληψης.

Τα προγεσταγόνα μόνα τους χρησιμοποιούνται σε άτομα που δεν είναι επιθυμητή η χρήση οιστρογόνων (μεγάλη ηλικία, βαριές καπνίστριες, έντονες παρενέργειες) αλλά έχουν μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας (περίπου 3%). Πρέπει να λαμβάνονται συνεχώς από την 1η ημέρα του κύκλου χωρίς διακοπή και την ίδια ώρα (καθυστέρηση >3 ωρών αυξάνει την πιθανότητα αποτυχίας της αντισύλληψης). Η μεδροξυπρογεστερόνη ΕΜ κάθε 3 μήνες και η νορεθιστερόνη ΕΜ (σε ελαιώδες διάλυμα) κάθε 2 μήνες είναι εναλλακτικές λύσεις σε άτομα που για διάφορους λόγους δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν άλλες αντισυλληπτικές μεθόδους. Τα εμφυτεύματα προγεστερόνης έχουν αντισυλληπτική δράση για 5 χρόνια. Ένα τέτοιο σκεύασμα είναι το Norplant το οποίο περιέχει 6 κάψουλες λεβορνογεστρέλη 36mg, οι οποίες εμφυτεύονται στο άνω άκρο. Η κύρια παρενέργεια είναι η ανώμαλη έμμηνη ρύση.

Σπερματοκτόνα. Τα κολπικά σπερματοκτόνα αποτελούν εναλλακτική αντισυλληπτική μέθοδο που δεν φθάνει την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών ή των ενδομήτριων διαφραγμάτων. Χρησιμοποιούνται επιπρόσθετα με άλλα μηχανικά αντισυλληπτικά. Τα ελαιώδη παρασκευάσματα μπορεί να προκαλέσουν βλάβη σε προφυλακτικά και διαφράγματα από latex και να τα κάνουν λιγότερα αποτελεσματικά στην αντισύλληψη ή την προστασία (ελαστικά προφυλακτικά) από το AIDS. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα ελαστικά προφυλακτικά δεν προστατεύουν από μεταδοτικά νοσήματα του περινέου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα ενδομήτρια αντισυλληπτικά-"συσκευές" (devices) αποτελούνται από ένα φορέα και χάλκινο σύρμα και τοποθετούνται στη μήτρα όπου παραμένουν και αλλάζονται κάθε 3-5 χρόνια. Δεν συνιστώνται σε νεαρές γυναίκες λόγω του κινδύνου φλεγμονώδους νόσου της πυέλου και του κινδύνου στείρωσης. Αντενδείξεις είναι η αναιμία, έκτοπες κυήσεις, μικρή μήτρα, φλεγμονή, ανοσοκαταστολή, νόσος του Wilson. **Οι παρενέργειες** είναι διάτρηση μήτρας ή τραχήλου, αιμορραγία, δυσμηνόρροια, αλλεργία, λοιμώξεις.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΡΜΟΝΩΝ

Είναι η ταμοξιφένη, η αμινογλουτεθιμίδη κ.ά. Βλέπε ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΑΙΜΙΩΝ καθώς και ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ζ. ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ

Περιλαμβάνονται οι προσταγλανδίνες και τα ωκυτόκια φάρμακα.

1. Επαγωγή έκτρωσης (διακοπή κύησης) όταν υπάρχει ένδειξη. Φάρμακο εκλογής είναι οι προσταγλανδίνες. Η **δινοπροστόνη** χορηγείται εξωαμνιακά (μεταξύ των υμένων και του ενδομητρίου με πλαστικό καθετήρα) και η **γεμεπρόστη** (gemeprost) με τοπική εφαρμογή στον τράχηλο.

ΔΙΝΟΠΡΟΣΤΟΝΗ (Dinoprostone) PGE_2

Είναι προσταγλανδίνη Ε2. Αντενδείκνυται σε υπερτονική αδράνεια της μήτρας και σε καταστάσεις όπου δεν είναι επιθυμητή υπερβολική σύσπαση μήτρας. Οι παρενέργειες είναι υπέρτονη μήτρα, γαστρεντερικες διαταραχές, ρίγος, κεφαλαλγία, πυρετός. Υπερβολική δόση μπορεί να προκαλέσει ρήξη μήτρας.

Η ***γεμεπρόστη*** (προσταγλανδίνη) δίνεται σε κολπικά δισκία με σκοπό να μαλακώσει και διαστείλει τον τράχηλο πριν την έκτρωση ειδικά σε πρωτότοκες.

2. Επαγωγή τοκετού. Χρησιμοποιούνται η οξυτοκίνη και η δινοπροστόνη.

3. Για πρόληψη και θεραπεία αιμορραγίας της μήτρας μετά από τοκετό ή ατελή έκτρωση δίνονται η οξυτοκίνη και η εργομητρίνη. Σε περίπτωση αποτυχίας των σε αιμορραγία λόγω ατονίας της μήτρας μετά τον τοκετό δοκιμάζεται η καρβοπρόστη.

Η ***καρβοπρόστη*** μπορεί να κάνει βρογχόσπασμο, υπερθερμία, υπέρταση και πνευμονικό οίδημα. Δίνεται ΕΜ.

Η ***εργομητρίνη*** δίνεται μόνο στο 3ο στάδιο το τοκετού (κατά τη διάρκεια ή μετά την έξοδο των ώμων του εμβρύου) και σε αιμορραγία μετά τον τοκετό. Οι παρενέργειες είναι ναυτία, έμετος, αγγειοσύσπαση και παροδική υπέρταση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η ***αλπροσταδίλη*** (προσταγλανδίνη Ε1) χρησιμοποιείται για διατήρηση ανοικτού του αρτηριακού πόρου σε νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια πριν την άμεση χειρουργική διόρθωση. Σκεύασμα Prostin VR, solution iv 500μg. Επίσης χρησιμοποιείται για δυσλειτουργία (μειωμένη) στύσης. Βλέπε ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ.

Η ***μιφεπριστόνη*** χρησιμοποιείται για έκτρωση σε ενδομήτρια κύηση μέχρι 2 μηνών (εναλλακτικό της χειρουργικής διακοπής) αλλά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή κολπική αιμορραγία, γαστρεντερικές διαταραχές και έντονο πόνο της μήτρας. Αντενδείκνυται σε κύηση >63 ημερών, έκτοπη κύηση, γυναίκες >35 ετών, αιμορραγικά νοσήματα, θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή ή αντιπηκτικά και επινεφριδιακή ανεπάρκεια, κάπνισμα, πορφυρία. Σκεύασμα Mifegyne tabl.

Χαλαρωτικά του μυομητρίου

Χρησιμοποιούνται σε ορισμένες περιπτώσεις για αναστολή του πρόωρου τοκετού.

Η ***ισοξουπρίνη*** παρεντερικά με παρενέργειες υπόταση, ταχυκαρδία, ναυτία, έμετο. Σκεύασμα Duvadilan amp., tabl.

Η ***ριτοδρίνη*** (β-αδρενεργικός διεγέρτης) δίνεται για αναστολή πρώιμου τοκετού και σε εμβρυϊκή ασφυξία λόγω υπέρτονης μήτρας. Αντενδείξεις είναι η υπέρταση, προεκλαμψία, αιμορραγία και παρενέργειες ναυτία, έμετος, εφίδρωση, υποκαλιαιμία και ταχυκαρδία σε μεγάλες δόσεις. Σκεύασμα Yutopar amp., tabl

Η σαλβουταμόλη και η τερβουταλίνη επίσης χρησιμοποιούνται σε πρώιμο τοκετό.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Atkinson M.A., and N.K. Maclaren (1994) The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engll J Med., 331, 1428-36.

Bailey C.J., M.R.C. Path and R.C. Turner (1996) Metformin. N Engll J Med., 334, 574-8

Ελισάφ Μ.Σ. και Κ.Χ. Σιαμόπουλος (1996). Παθοφυσιολογία, κλινική εικόνα και αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών. Εκδοση Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Heath D. (1996) Familial Hypocalcemia-Not Hypoparathyroidism. N Engll J Med 335, 1144-45

Kaufman D. L. and A. J. Tobin (1993). Glutamate decarboxylase and autoimmunity in insulin-dependent diabetes. Trends in Pharmacological Sciences, 14, 107-109.

Lamberts S. W. J. et al (1996) Octreotide. N Engll J Med., 334, 246-254

Lernmark A. et al. (1993). Islet cell autoimmunity (Minisymposium-Autoimmune endocrinopathy). Journal of Internal Medicine. 234, 361-69.

Mediratta S, A. Fozailoff and W. Frishman (1995). Insulun Resistance in Systemic Hypertension: Pharmacotherapy Implications. J. Clin. Pharmacol. 35, 943-956.

Reaven G.M. , H. Lithell and L. Landsberg (1996) Hypertension and associated metabolic abnormalities- The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engll J Med 334, 374-380

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

12. ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Αναιμία καλείται η μείωση της Hb κάτω από 13,5gr/100ml (ή Ht<41,5%) στους άρρενες και <11,5gr/100ml (Ht<37%) στα θήλεα, στο επίπεδο της θάλασσας. Στην οξεία απώλεια αίματος ή σημαντικού όγκου πλάσματος, και μέχρι την αποκατάσταση του όγκου αίματος, υπάρχει αιμοσυμπύκνωση με αποτέλεσμα η τιμές της αιμοσφαιρίνης να φαίνονται φυσιολογικές. Οι αιτίες της αναιμίας μπορεί να διαχωριστούν σε δυο κύριες κατηγορίες ήτοι μειωμένη (ή ελαττωματική) παραγωγή ή αυξημένη καταστροφή ερυθροκυττάρων (Πίνακας 20).

Πίνακας 20 **ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ**

ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΠΟΥ ΑΦΟΡΑ

1. ΣΥΝΘΕΣΗ Hb
- Έλλειψη σιδήρου
- Σιδηροβλαστική αναιμία (αλκοολισμός, φάρμακα)
- Θαλασσαιμία
- Χρόνια νοσήματα
- Ανεπάρκεια B_6;

2. ΣΥΝΘΕΣΗ DNA --> Μεγαλοβλαστική αναιμία
(ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος ή και των δύο).

3. ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΚΥΤΤΑΡΑ
- Απλαστική αναιμία, μυελουπερπλαστική ⇒λευχαιμία
  (πολυερυθραιμία, χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία, θρομβοκυττάρωση, μυελοσκλήρυνση)
- Διήθηση μυελού (καρκίνωμα, λέμφωμα)
- Γνήσια απλασία ερυθρών (ιοί, ερυθηματώδης λύκος, λευχαιμία κ.ά)

ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ή ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ

1. ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ (τραύμα, εσωτερική αιμορραγία. έμμηνη ρύση κ.ά.)

2. ΑΙΜΟΛΥΣΗ ενδογενής	ΑΙΜΟΛΥΣΗ εξωγενής
Μεμβράνη Κληρονομική. σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία	Αυτοάνοση Φάρμακα Κρυοσφαιριναιμία
Hb : Δρεπανοκυτταρική αναιμία, ασταθής αιμοσφαιρίνη	Μικροαγγειοπάθειες (θραύση ερυθρών) Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο, καρδιακές βαλβίδες (πρόσθετες)
Οξείδωση: Ανεπάρκεια G6PD, μεθαιμοσφαιριναιμία	
Γλυκόλυση: Έλλειψη πυρουβικής κινάσης, υποφωσφαταιμία	Λοιμώξεις Κλωστηρίδια, ελονοσία, αιμορραγικοί πυρετοί

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Α. ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την ερυθροποίηση και για ενδοκυττάριες εξεργασίες. Ο ολικός σίδηρος ορού σε ενήλικες είναι 3-5g. Μετά την απορρόφηση του από το γαστρεντερικό συνδέεται με την τρανσφερίνη από όπου χρησιμοποιείται για τη σύνθεση της αίμης κ.ά. και η περίσσεια αποθηκεύεται στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ), ήπατος και αλλού, κυρίως στη πρωτεΐνη φεριτίνη, αλλά και στην αιμοσιδηρίνη (σχήμα 15). Επειδή δεν υπάρχει φυσιολογική οδός απομάκρυνσης του σιδήρου από τον οργανισμό, η υπερβολική πρόσληψη ή η μη χρησιμοποίηση του σιδήρου (υπερφόρτωση σιδήρου) προκαλεί συσσώρευση του και βλάβη των ιστών. Καθημερινά προσλαμβάνεται 1mg σιδήρου και χάνεται επίσης 1mg (από απόπτωση επιφανειακών κυττάρων, μικροαπώλεια αίματος από πεπτικό κ.ά).

Fe^{3+}+Fe^{2+} ⇒ Τρανσφερίνη ⟶ Αίμη 2g σίδηρος

Αποθήκευση (0,5-2g) ⟶ ΔΕΣ, ΗΠΑΡ, ΦΕΡΙΤΙΝΗ, ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΙΝΗ

Σχήμα 15

1ml ερυθρών (όχι ολικό αίμα) έχει 1mg σιδήρου.
Ο όγκος των ερυθρών είναι 30ml/kg (περιέχονται 30mg σιδήρου).
Άτομο 70kg έχει 70 X 30=2100mg ή 2 gr σιδήρου στο αίμα.

Σιδηροπενική αναιμία προκαλείται όταν υπάρχει ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου με τις τροφές (σπάνιο για τις ανεπτυγμένες χώρες), κακή απορρόφηση σιδήρου από το γαστρεντερικό (σύνδρομο δυσαπορρόφησης) και συχνότερα σε απώλεια αίματος κυρίως από το γαστρεντερικό και επιπλέον στις γυναίκες και από αυξημένη απώλεια αίματος στην έμμηνη ρύση. Εργαστηριακά υπάρχει χαμηλός σίδηρος ορού (<50μg/100ml, πτώση φεριτίνης (<20 ng/ml) και αυξημένη η TIBC (ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα, Φ.Τ. 250-400μg/100ml) δηλαδή μέτρηση της ικανότητας της τρανσφερίνης να συνδέει σίδηρο. Αν υπάρχει σιδηροπενία θα υπάρχει και αυξημένη διαθέσιμη τρανσφερίνη (ή αυξημένη TIBC). Απλός τρόπος για την εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου είναι ο κορεσμός της τρανσφερίνης.

Κορεσμός της τρανσφερίνης % = Fe ορού X 100 / TIBC (Φ.Τ. 35%).

Σε σιδηροπενική αναμία το ποσοστό κορεσμού της τρανσφερίνης μειώνεται <16% . Η ακριβέστερη διαγνωστική μέθοδος έλλειψης σιδήρου είναι η εξέταση του μυελού των οστών. Η θεραπεία είναι εκείνη της υποκείμενης νόσου και χορήγηση σιδήρου. Δεν επιτρέπεται η χορήγηση σιδήρου αν δεν διαγνωσθεί η αιτία της σιδηροπενικής αναμίας. Σε αυξημένο όγκο αίματος (κύηση, υπερυδάτωση) ο Ht είναι ψευδώς χαμηλός ενώ σε οξεία απώλεια αίματος ή αφυδάτωση είναι ψευδώς υψηλός.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα σκευάσματα του σιδήρου είναι διάφορα άλατα ή σύμπλοκες ενώσεις του, που διαφέρουν στην περιεκτικότητα σε στοιχειακό σίδηρο. Το στοιχείο αυτό είναι απαραίτητο στον καθορισμό της δόσης. Ο σίδηρος πρέπει να χορηγείται από το στόμα εκτός από ειδικές περιπτώσεις όπου η χορήγηση από το στόμα είναι αδύνατη (σύνδρομο δυσαπορρόφησης, έντονες γαστρεντερικές διαταραχές, συνεχής απώλεια αίματος, μη συνεργασία του ασθενούς). Σε περίπτωση που ο ασθενής μπορέσει να λάβει σίδηρο από το στόμα σταματά η παρεντερική χορήγηση.

ΣΙΔΗΡΟΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Η δόση σε στοιχειακό σίδηρο είναι 100-200mg/ημέρα. Ο ξηρός θειικός σίδηρος αποτελεί το σκεύασμα πρώτης εκλογής γιά θεραπεία από το στόμα. Αν εμφανισθούν παρενέργειες μπορεί να μειωθεί η δόση ή να γίνει αλλαγή σε άλλο άλας σιδήρου. Τα διάφορα άλατα του σιδήρου δεν εμφανίζουν αξιόλογες διαφορές στην απορρόφησή τους. Οι τρισθενείς όμως και ορισμένες σύμπλοκες ενώσεις του χορηγούμενες από το στόμα είναι λιγότερο δραστικές από τις δισθενείς. Τα σκευάσματα βραδείας απορρόφησης δεν έχουν κανένα πλεονέκτημα από πλευράς απορρόφησης. Τα 200mg άνυδρου (ξηρού) θειικού σιδήρου περιέχουν 60-65mg στοιχειακού σιδήρου. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για 3 τουλάχιστον μήνες μετά την επιστροφή της αιμοσφαιρίνης στα φυσιολογικά επίπεδα με σκοπό την πλήρωση των αποθηκών σιδήρου.

Αντενδείξεις. Αδιάγνωστη αναιμία. Ειδικότερα χορήγηση σιδήρου αντενδείκνυται σε αναιμίες με μεγάλα αποθέματα σιδήρου (αιμοσφαιρινοπάθειες, σιδηροβλαστικές αναιμίες, αναιμίες χρόνιων νοσημάτων, ηπατική κίρρωση με συνύπαρξη αιμοσιδήρωσης κλπ).

Παρενέργειες. Οι συνηθέστερες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, εμετοί, κοιλιακά άλγη, διάρροια ή δυσκοιλιότητα και αιμοσιδήρωση σε χρόνια λήψη. Σε μακροχρόνια λήψη σιδήρου ή χορήγηση του σε κάθε μορφής αναιμία ή απλά μικροκυτταρικής (όπως α- ή β-θαλασσαιμία) μπορεί να προκαλέσει υπερφόρτωση σιδήρου που αντιμετωπίζεται με δεσφερριοξαμίνη.

Υπερδοσολογία. Οξεία δηλητηρίαση συμβαίνει κυρίως σε παιδιά τα οποία παίρνουν κατά λάθος τα δισκία όταν το φιαλίδιο με τα δισκία δεν φυλάσσεται μακριά τους. Τα συμπτώματα είναι κοιλιακός πόνος, διάρροια, έμετος χρώματος μαύρου ή αιματέμεση εμφανιζόμενα από μία ως λίγες ώρες μετά τη λήψη. Μικρό ποσοστό εμφανίζει μετά από 1-2 ημέρες μεταβολική οξέωση, νεφροσωληναριακή βλάβη και ηπατική και κώμα. Στα άτομα που πεθαίνουν υπάρχουν διάχυτες αιμορραγικές βλάβες του πεπτικού και ηπατοκυτταρική βλάβη. Μετά 2-6

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

εβδομάδες μπορεί να εμφανισθεί ιδιαίτερα στα παιδιά εντερική απόφραξη (λεπτό έντερο) λόγω στένωσης στο σημείο της βλάβης στο τοίχωμα του εντέρου. Τα δισκία σιδήρου είναι ορατά σε ακτινογραφία της κοιλίας. Η αντιμετώπιση γίνεται με δεσφερριοξαμίνη (δες ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ στα ΑΝΤΙΔΟΤΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ). Άτομα που δεν εμφανίζουν συμπτώματα δηλητηρίασης σε διάστημα 6 ωρών από τη λήψη "μεγάλης ποσότητας" σιδήρου δεν χρειάζονται θεραπεία.

Προσοχή στη χορήγηση. Συνιστάται διακοπή του σιδήρου σε εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων δυσανεξίας. Οι υγρές μορφές μπορεί να προκαλέσουν υπέρχρωση των οδόντων. Συνιστάται η λήψη τους με χυμούς φρούτων. Άτομα που λαμβάνουν σίδηρο εμφανίζουν συνήθως κόπρανα σκούρα-μαύρα.

Αλληλεπιδράσεις. Η *βιταμίνη C* αυξάνει την απορρόφηση του σιδήρου.

Τα *αντιόξινα* οι *τετρακυκλίνες* και το *γάλα* μειώνουν την απορρόφησή του.

Ο σίδηρος εμποδίζει την απορρόφηση των *τετρακυκλινών*, των *κινολονών* (κιπροφλοξακίνη, νορφλοξακίνη, οφλοξακίνη), της *λεβοντόπα*, της *πενικιλλαμίνης* και του *ψευδαργύρου*.
Δοσολογία. Θεραπευτικά 120-180mg στοιχειακού σιδήρου την ημέρα κατά τη διάρκεια ή μετά τα γεύματα. Προφυλακτικά 60mg την ημέρα. Παιδιά.36-120mg/ ημέρα ανάλογα με τη ηλικία σε διαιρεμένες δόσεις.
Σκευάσματα. Microfer, Ferrum hausmann, Legofer κ.ά.

ΣΙΔΗΡΟΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η παρεντερική χορήγηση γίνεται σπάνια.
Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται είναι σίδηρος-δεξτράνη για ΕΜ μόνο χορήγηση (περιέχει 0,5% φαινόλη) που ενίεται βαθιά στη γλουτιαία χώρα και σίδηρος-δεξτράνη για ΕΜ και ΕΦ χορήγηση και επίσης σίδηρος-σορβιτόλη.
Αντενδείξεις είναι καρδιακές ανωμαλίες, σοβαρή ηπατοπάθεια, οξεία νεφρική λοίμωξη και ΕΦ χορήγηση σε ασθματικούς ασθενείς.
Παρενέργειες. Αναφυλακτικό shock μπορεί να συμβεί ιδιαίτερα σε ΕΦ χορήγηση γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται πρώτα δοκιμαστική δόση 0,1-0,2ml σε 5 λεπτά και αν δεν υπάρχουν σημεία αλλεργικής αντίδρασης ενίεται το υπόλοιπο αργά (διάρκεια 5-10 λεπτά). Άλλες παρενέργειες είναι πόνος στις αρθρώσεις, κεφαλαλγία και πυρετός, παροδική ναυτία και έμετος, σπάνια αρρυθμίες. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μέχρι και μια ώρα μετά την ΕΦ έγχυση.

Δοσολογία. 1 ένεση/ημέρα (αμπούλα 2ml περιέχει 100mg σιδήρου) για 20 ημέρες συνήθως.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΙΔΗΡΟΣ + ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ (Ferrus and folic acid)

Μόνη ένδειξη είναι η προφυλακτική λήψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (100mg σιδήρου και 200-500μg (0,2-0,5mg) φυλλικού οξέος ημερησίως). Όχι για θεραπεία μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Χορήγηση σε αδιάγνωστη μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νευροπάθειας.

ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

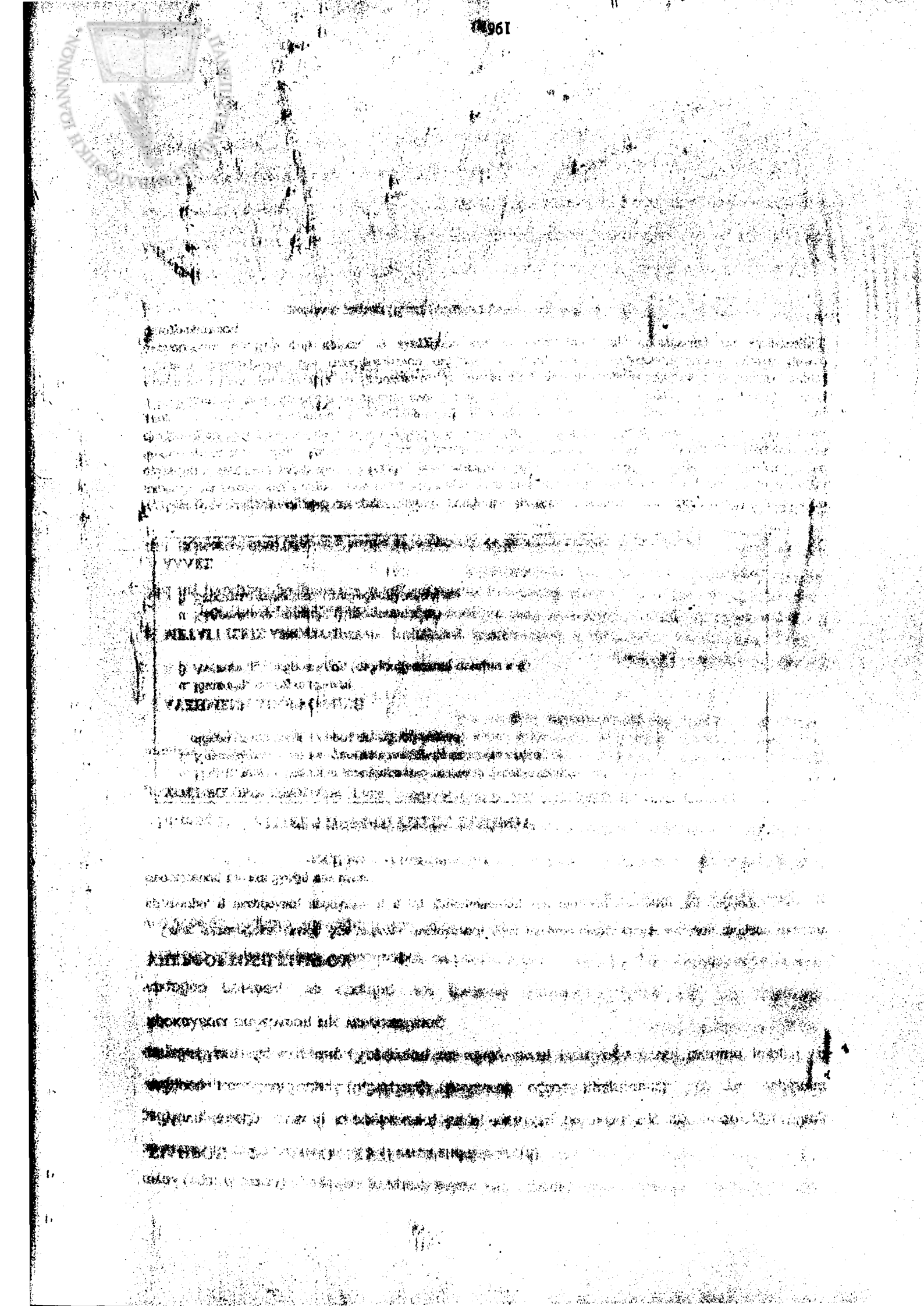
Όπως αναφέρθηκε, επειδή δεν υπάρχει φυσιολογική οδός απομάκρυνσης περίσσειας του σιδήρου από τον οργανισμό, η υπερβολική πρόσληψη ή η μη χρησιμοποίηση του σιδήρου (υπερφόρτωση σιδήρου) προκαλεί συσσώρευση του και βλάβη των ιστών.

Πίνακας 21 **ΑΙΤΙΕΣ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ**

ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ
α. Παρατεταμένη θεραπεία με σίδηρο από το στόμα ή παρεντερικά
β. Κατανάλωση αλκοολούχων ποτών υψηλής περιεκτικότητας σε σίδηρο (παρασκευή μπύρας σε σιδηρά δοχεία)
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ
α. Ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση
β. Ανεπαρκής ερυθροποίηση (σιδηροβλαστική αναιμία κ.ά)
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ
α. Κληρονομικές αναιμίες (μεσογειακή κ.ά.)
β. Επίκτητες ανθεκτικές (μυελοδυσπλασία κ.ά.)
ΑΛΛΕΣ
Παθήσεις ήπατος (κίρρωση, πυλαία αναστόμωση), ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση

Όταν δεν υπάρχουν σημεία και εργαστηριακά ευρήματα ηπατικής νέκρωσης τιμές φεριτίνης >500μg/l είναι απόδειξη υπερφόρτωσης σιδήρου ενώ τιμές >1000μg/l είναι συνήθεις στην αιμοχρωμάτωση. Αν η φεριτίνη είναι αμφισβητούμενη τότε χορηγούνται 15mg/kg ΕΜ δεσφερριοξαμίνη και μετράται ο σίδηρος 24ωρου στα ούρα. Φυσιολογικές τιμές <2mg. Απέκκριση >5mg σημαίνει υπερφόρτωση σιδήρου. Αν ο ασθενής έχει υπερφόρτωση σιδήρου χωρίς ιστορικό πολλαπλών μεταγγίσεων ή λήψης σιδήρου ή χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας τότε η αιτία μπορεί να είναι η κληρονομική αιμοχρωμάτωση ή ο αλκοολισμός. Η αφαίρεση 500ml αίματος στους αλκοολικούς προκαλεί προοδευτικά αναιμία ενώ η αφαίμαξη στη κληρονομική αιμοχρωμάτωση προκαλεί μικρή πτώση του Ht που στη συνέχεια σταθεροποιείται. Η συνέχιση της αγωγής μέχρι πτώσης της φεριτίνης στα 10μg/l σημαίνει απομάκρυνση του αποθηκευμένου σιδήρου. Η αυτή αγωγή (αφαίρεση 500ml αίματος/3μηνο) ακολουθείται ΙΣΟΒΙΑ ενώ πρέπει να ελεγχθούν και τα άλλα μέλη της οικογένειας για κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Β. ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Μεγάλο ποσοστό των μεγαλοβλαστικών αναιμιών οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης B_{12} ή φυλλικού οξέος ή και των δύο. Η έλλειψη τους παραβλάπτει τη σύνθεση του DNA οδηγώντας σε ανώμαλη ωρίμανση του πυρήνα. Η συνηθέστερη αιτία ανεπάρκειας βιταμίνης B_{12} είναι η ανεπάρκεια ενδογενούς παράγοντα στο στομάχι λόγω αυτοάνοσης γαστρίτιδας. Η κατάχρηση αλκοόλ είναι μια άλλη αιτία που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και μακροκυττάρωση. Επίσης φάρμακα όπως κυτταροστατικά (μεθοτρεξάτη, 6-μερκαπτοπυρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κ.ά.), αντισυλληπτικά, πυριμεθαμίνη, AZT, βαρβιτουρικά, κ.ά. μπορούν να οδηγήσουν σε μεγαλοβλαστική αναιμία.

***ΒΙΤΑΜΙΝΗ B_{12}.**

Πηγή της βιταμίνης B_{12} είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά και οι ζωικές πρωτείνες. Η απαιτούμενη ημερήσια ποσότητα βιταμίνης B_{12} είναι περίπου 1μg.

Η βιταμίνη B_{12} συνδέεται στο πλάσμα με τις τρανσκοβαλαμίνες I, II και III αλλά μόνο η II μεταφέρει την B_{12} στα κύτταρα. Μικρά ποσά απεκκρίνονται στη χολή και επαναρροφώνται στο έντερο (ειλεό). Απορροφάται στο έντερο μόνο αν είναι συνδεδεμένη με τον "ενδογενή παράγοντα" μία γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα κύτταρα του στομάχου (καρδιακή μοίρα).

B_{12} + "ενδογενής παράγων" ⇒ +τρανσκοβαλαμίνες I, II και III ⇒ B_{12} στα κύτταρα.

Σε αυτοάνοση γαστρίτιδα (ατροφική γαστρίτιδα) υπάρχει μειωμένη ή καθόλου σύνθεση ενδογενούς παράγοντα με αποτέλεσμα αδυναμία απορρόφησης της βιταμίνης B_{12} και ανάπτυξη μεγαλοβλαστικής αναιμίας (κακοήθης αναιμία). Άλλα αίτια είναι η αφαίρεση στομάχου ή τελικού ειλεού, το σύνδρομο της τυφλής έλικας, η νόσος του Crohn, ελμινθίαση από Διφυλλοβόθριο το πλατύ και σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Σπάνια αιτία αποτελεί η ανεπάρκεια τρανσκοβαλαμίνης II. Η παρατεταμένη αναισθησία από οξείδιο του αζώτου αδρανοποιεί τη βιταμίνη B_{12}. Η έλλειψη της B_{12} προκαλεί εκτός από αναιμία η οποία είναι αναστρέψιμη και βλάβες στο νευρικό σύστημα ακόμη και αν δεν υπάρχει έκδηλη αναιμία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Οι βλάβες αφορούν απομυελινοποίηση και νέκρωση των νευρικών κυττάρων στη σπονδυλική στήλη και το φλοιό του εγκεφάλου με παραισθησίες χειρών, ποδών και γλώσσας, κινητικές και αντίληψη στάσης του σώματος. Οι βλάβες είναι αναστρέψιμες εκτός σε σοβαρές περιπτώσεις καθώς και σε μακράς διάρκειας νόσο. Η υδροξυκοβαλαμίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής στη θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας από έλλειψη βιταμίνης B_{12}, αλλά και για προφύλαξη σε όλες τις περιπτώσεις που οδηγούν σε ανεπάρκεια B_{12} (γαστρεκτομή κ.λ.π.). Παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι παραμένει περισσότερο χρόνο στο σώμα και μπορεί να δοθεί σε θεραπεία συντήρησης κάθε 3 μήνες.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο, B_{12} ή στο κοβάλτιο. Σοβαρές παρενέργειες δεν υπάρχουν. Σπάνια κνησμός, αλλεργική αντίδραση.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Δεν αναφέρεται.

Δοσολογία. Η υδροξυκοβαλαμίνη χορηγείται ΕΜ σε δόση 1mg επαναλαμβανόμενη ανά 2-3 ημέρες μέχρι 5 φορές για θεραπεία. Η δόση συντήρησης είναι 1mg κάθε 3 μήνες. Προφυλακτικά σε άτομα που έχουν υποστεί γαστρεκτομή ή εύλεοεκτομή δίνεται 1mg κάθε 3 μήνες.

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ (Folic acid)

Πηγή του φυλλικού οξέος είναι κυρίως τα πράσινα λαχανικά. Ο παρατεταμένος βρασμός (παρασκευή φαγητού) καταστρέφει σχεδόν το 90% του φυλλικού οξέος. Η απορρόφηση του γίνεται από το δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα. Το μεθυλτετραυδροφυλλικό ($CH_3H_4PteGlu$) είναι η κύρια μορφή φυλλικού που παρέχεται στα κύτταρα και η κύρια πηγή παροχής μεθυλίου για σχηματισμό μεθυλ-κοβαλαμίνης. Το απομένον τετραϋδρο-φυλλικό ($H_4PteGlu$) συμμετέχει (μαζί και άλλες μορφές του φυλλικού) σε πολλές μεταβολικές αντιδράσεις (σύνθεση θυμιδυλικού, πουρινών κ.ά.). Έτσι το φυλλικό οξύ χρησιμοποιείται για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και η έλλειψη του προκαλεί μεγαλοβλαστική αναιμία η οποία προκαλεί βλάβες στο βλεννογόνο του εντέρου ανάλογες με αυτές στο μυελό των οστών που οδηγούν σε μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης B_{12} η οποία αποκαθίσταται μετά χορήγηση φυλλικού οξέος. Αιτίες έλλειψης φυλλικού είναι η κύηση (όπου οι ανάγκες αυξάνονται), σύνδρομο δυσαπορρόφησης, βαρύς αλκοολισμός (ανεπαρκής πρόσληψη και ηπατοκυτταρική βλάβη), αιμολυτική αναιμία (οι ανάγκες αυξάνονται) και θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (μεγάλες δόσεις ή για μακρό χρονικό διάστημα) και αντιεπιληπτικά. Η μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B12 και η από έλλειψη φυλλικού οξέος δεν διαχωρίζονται μεταξύ τους αλλά τα επίπεδα της βιταμίνης B_{12} στο αίμα κατευθύνουν στη διάγνωση. Το φυλλικό οξύ δεν πρέπει να χορηγείται σε μεγαλοβλαστική αναιμία

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αδιευκρίνιστης αιτιολογίας γιατί θα προκαλέσει επιδείνωση των νευρολογικών εκδηλώσεων αν πρόκειται γιά αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B_{12}, επειδή η προσωρινή διόρθωση της αναιμίας θα επιτρέψει την συνέχιση της νευρικής βλάβης. Γι αυτό το λόγο το φυλλικό οξύ δεν περιέχεται σε πολυβιταμινούχα σκευάσματα. Το φυλλικό οξύ χορηγείται επίσης προφυλακτικά από το στόμα για πρόληψη ανάπτυξης αναιμίας στην κύηση, στη χρόνια αιμολυτική αναιμία και στην αιμοκάθαρση. Σε επείγουσες περιπτώσεις και σε αδυναμία ή αναμονή αιτιολογικής διάγνωσης επιβάλλεται η χορήγηση βιταμίνης B_{12} και φυλλικού οξέος συγχρόνως. Το φυλλινικό οξύ ($CHOH_4PteGlu$), αντίδοτο των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος μπορεί να χορηγηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις μεγαλοβλαστικών αναιμιών αντί του φυλλικού οξέος. Παρενέργειες. Δεν παρατηρούνται μετά χορήγηση από το στόμα.

Δοσολογία. Θεραπευτικά από το στόμα 5mg/ημέρα για 4 μήνες. Προφυλακτικά σε αιμοκάθαρση ή χρόνια αιμολυτική αναιμία 5mg/ημέρα ή αραιότερα ανάλογα με την δίαιτα ή τη συχνότητα αιμόλυσης. Σε κύηση η δόση είναι 0,2-0,5mg/ημέρα.

Γ. ΑΠΛΑΣΤΙΚΕΣ, ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Οι <u>απλαστικές αναιμίες</u> χαρακτηρίζονται από υπολειτουργία ή αναστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών, είτε από γνωστή αιτία (δευτεροπαθείς), όπως γενετικά αίτια (αναιμία Fanconi), φάρμακα (χημειοθεραπεία, χλωραμφαινικόλη, φαινυλβουταζόνη κ.ά.), τοξίνες, χημικές ουσίες (βενζίνη και παράγωγα της), ακτινοβολία, λοιμώξεις (ηπατίτιδα Α, λοιμώδης μονοπυρήνωση), κ.ά., είτε ιδιοπαθής. Σε νεαρά άτομα η θεραπεία εκλογής είναι η μεταμόσχευση μυελού από άλλο άτομο. Σε μεγαλύτερα άτομα χορηγείται **αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη** (ATG) με πολύ καλά αποτελέσματα. Από τα ανδρογόνα δίνεται η οξυμεθολόνη από το στόμα σε δόση 2-3mg/kg/ημέρα για 3-6 μήνες. Οι παρενέργειες είναι ακμή, οίδημα, ανδρογενετισμός (γυναίκες, παιδιά), δυσλειτουργία ήπατος, υπερασβεστιαιμία και ανωμαλίες της έμμηνης ρύσης. Χρησιμοποιούνται επίσης αυξητικοί παράγοντες (φιλγραστίμη κ.ά.), η ιντερλευκίνη κ.ά.

Οι <u>αιμολυτικές αναιμίες</u> είναι μια ομάδα νοσημάτων, κληρονομικών ή επίκτητων στις οποίες η επιβίωση των ερυθροκυττάρων μειώνεται είτε οξέως είτε χρόνια, ποικίλης αιτιολογίας και δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπισθούν φαρμακευτικά σαν σύνολο. Τα κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη) χρησιμοποιούνται στην αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η πυριδοξίνη χρησιμοποιείται στην ιδιοπαθή, επίκτητο (αλκοολισμός, φάρμακα) και κληρονομική σιδηροβλαστική αναιμία που ανταποκρίνονται στη χορήγησή της (πάνω από το 50%).

Το κυανού του μεθυλενίου αποτελεί αναγωγική ουσία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις κληρονομικής μεθαιμοσφαιριναιμίας.

Στην ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα δίνεται ΕΦ ανοσοσφαιρίνη ή κορτικοστεροειδή (από το στόμα ή ΕΦ). Στην ουδετεροπενία δίνονται η φιλγραστίμη ή η λενογραστίμη, ή η μολγραμοστίμη.

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

ΕΠΟΗΤΙΝΗ (Epoetin alfa και epoetin beta). Είναι συνθετική ανθρώπινη ερυθροποιητίνη για διόρθωση αναιμίας σε χρόνιους νεφροπαθείς υπό αιμοκάθαρση. Στόχος είναι η άνοδος της Hb στα 10-11g/100ml. Μεγαλύτερη άνοδος ενέχει τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης και απόφραξης της παράκαμψης για αιμοκάθαρση (haemodialysis shunt). Άλλη ένδειξη είναι η αναιμία από AZT. Η ερυθροποιητίνη έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σε αναιμία χρόνιων νοσημάτων (όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα). Η ερυθροποιητίνη συνδέεται σε μεμβρανικούς υποδοχείς των προδρόμων ερυθροειδών κυττάρων στο μυελό των οστών και το σύμπλεγμα ερυθροποιητίνη-υποδοχέας δρα διεγερτικά στα γονίδια της συνθετάσης του δ-αμινολεβουλενικού οξέος και της αποκαρβοξυλάσης του πορφοχολινογόνου που είναι απαραίτητα για τη βιοσύνθεση της αίμης και επίσης προκαλείται ταχύτερη ωρίμανση των προδρόμων κυττάρων. Η ερυθροποιητίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και ο T/2 της είναι περίπου 5-7 ώρες. **Αντένδειξη** αποτελεί η μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση.

Παρενέργειες. Αύξηση αρτηριακής πίεσης, συμπτώματα γρίπης, σπασμοί, θρομβώσεις, αλλεργικές αντιδράσεις. Έχουν αναφερθεί σπάνια εργαστηριακές ανωμαλίες νεφρών, έμφραγμα μυοκαρδίου, ακμή.

Δοσολογία. ΕΦ ή ΥΔ 40-60 μονάδες/kg Χ 3 φορές την εβδομάδα με στόχο την άνοδο της αιμοσφαιρίνης μέχρι 2g/100ml ανά μήνα. Δόση συντήρησης 30-100mg/kg 3 φορές την εβδομάδα.
Σκευάσματα Εποητίνη Α (Eprex inj) και Εποητίνη Β (Recormon inj).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ

ΦΙΛΓΡΑΣΤΙΜΗ (Filgrastim)

Είναι γλυκοπρωτεΐνη που διεγείρει την παραγωγή των κοκκιοκυττάρων.

Χρησιμοποιείται για τη μείωση της ουδετεροπενίας που προκαλείται κατά τη χημειοθεραπεία των κακοήθων νόσων (μη μυελοειδούς κακοήθειας) και από τη χρήση AZT, σε απλαστική αναιμία, μεταμόσχευση μυελού οστών. Οι **παρενέργειες** είναι μυοσκελετικοί πόνοι, υπόταση, διαταραχές ήπατος και νεφρών, άνοδος ουρικού οξέος, κεφαλαλγία, εμετος.

Δίνεται υποδόρια (ΥΔ) ή με ΕΦ έγχυση σε δόση 500.000 μονάδων/kg κάθε ημέρα, αρχίζοντας τη θεραπεία 24 ώρες μετά το χημειοθεραπευτικό και για 2 εβδομάδες. Granulokine, Φιαλίδια των 1ml (30 εκατομ. μονάδες) και 1,6ml.

Η ***μολγραμοστίμη*** συνδέεται στα μυελοειδή κύτταρα και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση όλων των προδρόμων κυττάρων αυξάνοντας τα λευκά αιμοσφαίρια στο περιφερικό αίμα. Leucomax inj.

Η **λενογραστίμη** (lenograstim) βοηθά στην αποκατάσταση των ουδετερόφιλων σε περιπτώσεις ουδετεροπενίας. Granocyte inj.

Η ***αμιφοστίνη*** (amifostine) είναι νέο φάρμακο για μείωση της ουδετεροπενίας που προκαλείται κατά τη χημειοθεραπεία του προχωρημένου καρκίνου ωοθηκών από την σισπλατίνη και την κυκλοφωσφαμίδη. Ethyol inj IV.

ΤΕΧΝΗΤΟ ΑΙΜΑ (από J. Fricker. Artificial blood (1996) LANCET 347, p 322)

Οι μεγάλες ανάγκες αίματος λόγω αιφνίδιας απώλειας (τροχαία ατυχήματα, πόλεμοι κ.λ.π.) αλλά και ιδιαίτερα η αποφυγή μετάδοσης νόσων (ηπατίτιδες, HIV) από μετάγγιση, οδήγησαν στην έρευνα για ασφαλή υποκατάστατα του αίματος. Το τεχνητό αίμα θα πρέπει να έχει ορισμένα πλεονεκτήματα όπως να μη περιέχει λοιμώδεις παράγοντες (ιδιαίτερα θανατηφόρους ιούς), να μη χρειάζεται διασταύρωση και να έχει μεγάλη διάρκεια ζωής. Τέτοια διαλύματα που μεταφέρουν O_2 είναι στη φάση I και II κλινικών δοκιμών.

Πολλά από τα υποκατάστατα αυτά βασίζονται στην αιμοσφαιρίνη, η οποία όμως έξω από τα ερυθρά διασπάται σε διμερή. Η εταιρεία Baxter Health Care Corporation με προσθήκη ενός παραγώγου της ασπιρίνης το οποίο εμποδίζει το διαχωρισμό της Hb, δοκιμάζει το προϊόν αυτό (DCLHb) σε ασθενείς με θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο (φάση II κλινικές δοκιμές) και σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (φάση III κλινικές δοκιμές). Η εταιρεία Somatogen δημιούργησε μια Hb εξ ανασυνδυασμού (dialpha-globin). Η North Field Laboratories με μια τεχνική δημιούργησε "μονάδες" από 3-4 τετραμερή μόρια Hb που εδόθησαν σε ασθενείς με μεγάλη αιμορραγία λόγω τραύματος ή επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις με πολύ καλά αποτελέσματα και χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες.

Στα υποκατάστατα αίματος 2ης γενεάς (υπό έρευνα) η Hb περιβάλλεται από στρώμα φωσφολιπιδίων. Είναι πιθανό ότι ανάλογα με τη κλινική ανάγκη θα υπάρχουν διαφορετικά υποκατάστατα αίματος κατάλληλα για κάθε περίπτωση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

13. ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

Οι βιταμίνες είναι ουσίες που δεν συντίθενται από τον οργανισμό αλλά είναι απαραίτητες για τη λειτουργία του. Διαχωρίζονται σε λιποδιαλυτές και υδατοδιαλυτές.

Α. ΛΙΠΟΔΙΑΛΥΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

Είναι οι βιταμίνες Α, D, Ε και Κ.

1. Βιταμίνη Α (Vitamin A)

Η βιταμίνη Α είναι ουσιαστικά μια ομάδα ρετινοειδών και καροτενοειδών. Κύρια πηγή βιταμίνης Α για τον άνθρωπο αποτελούν οι ζωικές τροφές. Απαντάται ως προβιταμίνη Α (β-καροτένιο), ρετινόλη, ρετινάλη και ρετινοϊκό οξύ. Τα δύο τελευταία αντιπροσωπεύουν οξειδωμένα παράγωγα της ρετινόλης. Η βιολογική σημασία της βιταμίνης Α προσδιορίζεται και από τις τρεις αυτές μορφές. Η ρετινόλη, η μορφή με την οποία αποθηκεύεται στο ήπαρ, είναι απαραίτητη για την σωματική ανάπτυξη, την προστασία και ακεραιότητα του επιθηλιακού ιστού και την αναπαραγωγή. Το ρετινοϊκό οξύ διαθέτει την βιολογική δράση της ρετινόλης πλην εκείνης της αναπαραγωγής. Η ρετινάλη, μαζί με την ρετινόλη, εξασφαλίζουν την όραση στο ημίφως, με την παραγωγή της ροδοψίνης από την ένωση ρετινόλης-ρετινάλης με την οψίνη (στα ραβδία), μία ερυθρά χρωστική του αμφιβληστροειδούς. Στα κωνία σχηματίζουν 3 διαφορετικές ιωδοψίνες για απορρόφηση μπλε, πράσινου και κόκκινου.

Ανεπάρκεια βιταμίνης Α μπορεί να συμβεί σε κίρρωση του ήπατος, παγκρεατοπάθειες, κοιλιοκάκη, χολόσταση, έλλειψη λευκωμάτων κ.ά. Σημεία υποβιταμίνωσης Α είναι η νυκταλωπία και ακολουθούν ξηροφθαλμία με ξηρότητα επιπεφυκότος και κερατοειδούς, εξελκώσεις του κερατοειδούς (που μπορούν να οδηγήσουν σε τύφλωση), (υπεύθυνη για τα "στεγνά" μάτια είναι αλλοίωση γλυκοπρωτεΐνης στα δάκρυα) και υπερκεράτωση της επιδερμίδας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Υπερβιταμίνωση συμβαίνει μετά από λήψη μεγάλων δόσεων βιταμίνης Α με τη μορφή διαφόρων σκευασμάτων ή για παρατεταμένο χρόνο με αποτέλεσμα τοξικές εκδηλώσεις (βλέπε παρενέργειες). Η κατανάλωση πολλών καρότων προκαλεί συνήθως σαν μόνη εκδήλωση κίτρινη χροιά του δέρματος που υποχωρεί με τη διακοπή της πρόσληψης.

Ενδείξεις. Υποβιταμίνωση Α, κύηση, γαλουχία.

Αντενδείξεις. Υπερβιταμίνωση Α, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Παρενέργειες. **Υπερβιταμίνωση Α**. Τραχύ δέρμα (ξηρότητα, ευθραυστότητα, απολέπιση και υπέρχρωση), ξηρότητα τριχών, διόγκωση ήπατος, αύξηση ασβεστίου, αλκαλικής φωσφατάσης και ΤΚΕ, κόπωση, ανορεξία, εμετός, νυκτερινοί ιδρώτες, κεφαλαλγία, ίλιγγος, λήθαργος, ευερεθιστότητα, αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης με οίδημα της θηλής, εξόφθαλμο, κνησμό, γλωσσίτιδα, χειλίτιδα, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, οστικοί πόνοι, αρθραλγία, διαταραχές της έμμηνης ρύσης, οιδήματα των άκρων.

Προσοχή. Να αποφεύγονται οι μεγάλες δόσεις (και η διατροφή με ήπαρ που περιέχει μεγάλες ποσότητες βιταμίνης Α). Κύρια οδός χορήγησης είναι η από του στόματος, ενώ η ενδομυϊκή επιφυλάσσεται για περιπτώσεις όπου η από του στόματος χορήγηση είναι ανέφικτη, σε προεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές καταστάσεις και σε σύνδρομα δυσαπορρόφησης. Η χολεστυραμίνη και το παραφινέλαιο εμποδίζουν την απορρόφησή της. Τα αντισυλληπτικά αυξάνουν τα επίπεδά της στο αίμα.

Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 2250 μονάδες και σε εγκύους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8.000-10.000 μονάδες λόγω πιθανότητας γενετικών ανωμαλιών στο έμβρυο. ΕΜ 100.000 μονάδες μια φορά τον μήνα, και σε ηπατική νόσο 1.000.000 μονάδες κάθε 2-4 μήνες. Παιδιά κάτω του 1 έτους 50.000 μονάδες/μήνα ΕΜ.

ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗ (Isotretinoin)

Συνθετικό παράγωγο της βιταμίνης Α. Για την θεραπεία της ακμής όταν η συστηματική θεραπεία με αντιβιοτικά αποτύχει. Αποτελεί το αποτελεσματικότερο φάρμακο με υψηλό ποσοστό επιτυχίας. **Αντενδείξεις**. Κύηση (έχει τερατογόνο δράση).

Παρενέργειες. Ξηρότητα δέρματος, ρινικού βλεννογόνου, επιπεφυκότος, κόπωση, ανορεξία, εμετός, ιδρώτες, κεφαλαλγία, ίλιγγος, λήθαργος, ευερεθιστότητα, αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης, οίδημα της θηλής, κνησμός, γλωσσίτιδα, χειλίτιδα, μυικοί πόνοι, αρθραλγία, άνοδος χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, αλλεργική αγγειίτιδα.

Προφυλάξεις. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση της 1 μήνα πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης για το κίνδυνο τερατογένεσης. Δοσολογία. Από το στόμα 0,5mg/kg/ημέρα για 3-4 μήνες

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΤΡΕΤΙΝΑΤΗ. Συνθετικό ρετινοειδές χρησιμοποιούμενο στην ψωρίαση. Έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, περίπου 4 μήνες (λόγω εναποθήκευσης στο λιπώδη ιστό) και ανευρίσκεται στον οργανισμό μέχρι 2-3 χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν μέχρι και 3 χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας. **Απόλυτη αντένδειξη αποτελεί η κύηση**. Προσοχή σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. **Παρενέργειες**. Είναι συχνές και σημαντικές. Είναι παρόμοιες με της υπερβιταμίνωσης Α

ΑΚΙΤΡΕΤΙΝΗ, ΕΤΡΕΤΙΝΗ (Acitretin)

Όπως η ετρετινάτη αλλά με μικρότερο χρόνο ημιζωής.

ΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗ (Tretinoin). Παράγωγο της βιταμίνης Α για τοπική εφαρμογή.

2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (Vitamin D)

Είναι ομάδα ουσιών που προλαμβάνουν τη ραχίτιδα. Περιλαμβάνονται η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη. D2), η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη. D_3), η διϋδροταχυστερόλη, η αλφακαλσιδόλη και η καλσιτριόλη (1,25 διϋδροξυ-χοληκαλσιφερόλη). Κύρια πηγή για τον άνθρωπο αποτελσύν οι προβιταμίνες εργοστερόλη και dehydro-χοληστερόλη των τροφών. Η έκθεση στο ηλιακό φως (υπεριώδης μήκους 300-320nm) προκαλεί φωτοχημική μετατροπή της προδρόμου μορφής 7-διϋδροχοληστερόλης σε χοληκαλσιφερόλη ή D_3, ενώ η D_2 (εργοκαλσιφερόλη) προέρχεται από την επίδραση του υπεριώδους στη εργοστερόλη των μυκήτων. Η βιταμίνη D_1 είναι μείγμα της D_2 και άλλων στερολών. Στη φύση λίγες τροφές περιέχουν βιταμίνη D, ώστε η ομοιοστασία της βιταμίνης D στα σπονδυλωτά διατηρείται με την έκθεση στον ήλιο. Η βιταμίνη D μετά την απορρόφηση από το έντερο μεταβολίζεται στο ήπαρ με 25-υδροξυλίωση και μετά στους νεφρούς με α-υδροξυλίωση. Ο προκύπτων ηπατικός μεταβολίτης 25-υδροξυ-χοληκαλσιφερόλη [25(OH)D] ή D_2 κυκλοφορεί στο αίμα με μια σφαιρίνη και μεταφερόμενη στους νεφρούς υφίσταται α-υδροξυλίωση προς 1,25-διϋδροξυχοληκαλσι-φερόλη [1,25$(OH)_2$D] ή D_3 η οποία επανακυκλοφορεί στο αίμα και δρα στα κύτταρα. Η D_3, συνδέεται με υποδοχείς μέσα στον πυρήνα και το σύμπλεγμα σε ρυθμιστικές ακολουθίες στο DNA επάγοντας την μεταγραφή ειδικού mRNA με αποτέλεσμα παραγωγή λειτουργικών

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

πρωτεϊνών με τις οποίες ασκείται η δράση της βιταμίνης. Ρυθμίζει την ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου. Αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο και την αποβολή του φωσφόρου από τους νεφρούς και διευκολύνει τη δράση της παραθορμόνης στα οστά και νεφρούς (Βλέπε και παραθορμόνη). Τα κορτικοστεροειδή και η καλσιτονίνη αναστέλλουν τη δράση της βιταμίνης D. Άλλες δράσεις είναι η επίδραση στη διαφοροποίηση μυελοκυττάρων προς μονοπύρηνα ή μακροφάγα και η μείωση της ανάπτυξης ορισμένων νεοπλασιών.

Ο χρόνος ημιζωής μπορεί να είναι μήνες, ειδικά όταν έχουν δοθεί φαρμακολογικές δόσεις για μεγάλο χρονικό διαστημα.

Έλλειψη βιταμίνης D παρατηρείται σε εντερική δυσαπορρόφηση και χρόνια ηπατική νόσο καθώς και σε ανεπαρκή έκθεση στον ήλιο, σε νεφρική ανεπάρκεια. Στα παιδιά η έλλειψη προκαλεί ραχίτιδα και στους ενήλικες οστεομαλάκυνση. Η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου στα ζώα προκαλεί αυξημένη μετατροπή της D_2 προς D_3 και άρα μείωση της στο αίμα.

Η αυξημένη D_3 δρα στο ήπαρ αυξάνοντας την αποδόμηση της D_2 (όπως συμβαίνει στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό όπου αυξάνεται η D_3). Τελικό αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της βιταμίνης D.

Συμπεραίνεται επομένως ότι η καλύτερη θεραπεία είναι η χορήγηση ασβεστίου μάλλον και έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και όχι η χορήγηση βιταμίνης D (αν και μικρές ποσότητες βοηθούν στην αρχή της θεραπείας). Από την άλλη πλευρά σε ενήλικες ανευρίσκεται συχνά χαμηλή D, και είναι απαραίτητο να δίνεται μια χαμηλή δόση από το στόμα (10μg /ημέρα).

Σε ενήλικες η ανεπάρκεια της βιταμίνης D προκαλεί συσσώρευση οστεοειδούς (αμέταλλου) δηλαδή οστεομαλάκυνση. από το άλλο μέρος φαίνεται ότι η εμφάνιση οστεοπόρωσης στη μεγάλη ηλικία είναι γενετικά προκαθορισμένη. Έχει βρεθεί ότι το σύμπλεγμα βιτ. D_3-υποδοχέας δρα στους οστεοβλάστες και ο υποδοχέας της D_3 είναι πρωτεΐνη με γενετικά καθορισμένο πολυμορφισμό ποικιλία του οποίου σχετίζεται με αυξημένο μεταβολικό ρυθμό των οστών σε ηλικιωμένους, και αυτό σημαίνει ότι είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποία άτομα κινδυνεύουν να αναπτύξουν οστεοπόρωση κλινικά σε μεγάλη ηλικία. Η οστεοκαλσίνη είναι μία πρωτεΐνη που αυξάνει σε αυξημένη μεταβολική ανακύκλωση στα οστά και επάγεται από τη D_3 μέσω της σύνδεσης του συμπλέγματος D_3-υποδοχέα στο στοιχείο απόκρισης στη D (vitamin-D- responsive element) στο γονίδιο της οστεοκαλσίνης. Η ανεπάρκεια επίσης της βιταμίνης D προκαλεί μυϊκή αδυναμία και πιθανώς επιδρά και στο ανοσολογικό (λόγω του ρυθμιστικού ρόλου της D_3 στα κύτταρα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στην οστεοπόρωση).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D προκαλεί καθυστέρηση της ανάπτυξης, υπασβεστιαιμία και υποφωσφαταιμία και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης των οστών, υπερπαραθυρεοειδισμό. Σε ηλικιωμένους η χαμηλή βιταμίνη συνδέεται με μυϊκή αδυναμία ή ως δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Η ανεπάρκεια διορθώνεται με μικρές δόσεις βιτ D_3

Ενδείξεις. Πρόληψη και θεραπεία αβιταμίνωσης D (ραχίτιδα, μετεγχειρητικός ή ιδιοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός, ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, νεφρική ή ηπατική οστεοδυστροφία, μακροχρόνια λήψη αντιεπιληπτικών, εγκυμοσύνη, θηλασμός). Ένα παράγωγο, η καλσιποτριόλη η οποία έχει ασθενή δράση στην ομοιόσταση του ασβεστίου, χορηγείται στην ψωρίαση τοπικά.

Αντενδείξεις. Υπερβιταμίνωση D, υπερασβεστιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια (αν υπάρχει ανάγκη δίνονται τα υδροξυλιωμένα παράγωγα αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη).

Παρενέργειες. Συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ανορεξία, ναυτία, εμετοί, διάρροια, δίψα, πολυουρία, ιδρώτες, κεφαλαλγία, αύξηση φωσφόρου και ασβεστίου, νεφρολιθίαση και ασβεστοποίηση διαφόρων ιστών. Βλέπε και υπερασβεστιαιμία. Πρέπει να σημειωθεί ότι η υπερβολική έκθεση στον ήλιο δεν προκαλεί αυξημένη παραγωγή βιταμίνης D (λόγω μειωμένης πρόσβασης στο δέρμα της 7-διυδροχοληστερόλης, της βραδείας διάχυσης της βιταμίνης από το δέρμα, και φωτοχημικών αλλαγών). Η τοξικότητα της D οφείλεται χορήγηση υψηλών δόσεων συνθετικής βιταμίνης ή σε φαρμακολογικές δόσεις από το στόμα για εβδομάδες ή μήνες. Παρόλο ότι η τοξικότητα της βιταμίνης D αποδίδεται σε διαταραχή της ομοιοστασίας του ασβεστίου, σε ποντίκια με οξεία τοξικότητα (θάνατο) από βιταμίνη D δεν ανευρίσκεται υπερασβεστιαιμία. Η τοξικότητα αποδίδεται περισσότερο στη D_3 (όπως φαίνεται από τα συμπτώματα μετά λήψη D_3 ή σε ζώα που τρώνε φυτά που περιέχουν γλυκοσίδιο της D_3). Μια εξήγηση είναι ότι σε υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης D υπάρχει αυξημένη παραγωγή από τα ηπατικά κύτταρα της D_2 η οποία συνδέεται με πρωτείνη στο αίμα ισχυρότερα από την παραγόμενη στους νεφρούς D_3, δηλαδή την εκτοπίζει και επομένως η μη συνδεδεμένη (ελεύθερη) D_3 αυξάνεται στο αίμα και επειδή έχει μεγαλύτερη χημική συγγένεια στους ενδοκυττάριους υποδοχείς από την D_2, συνδέεται ενδοκυττάρια και δρα τοξικά.

Αλληλεπιδράσεις. Η *φαινυτοΐνη* και τα *βαρβιτουρικά* αυξάνουν τη μεταβολική αδρανοποίηση της βιταμίνης D και μειώνουν τη δράση της (κίνδυνος πρόκλησης ραχίτιδας στα παιδιά και οστεομαλακίας στους ενήλικες). Οι *θειαζίδες* αυξάνουν τον κίνδυνο υπερασβεστιαιμίας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η *χολεστυραμίνη* και το *παραφινέλαιο* μειώνουν την απορρόφησή της. Η βιταμίνη D αποβάλλεται στο γάλα. Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο μπορεί να προκαλέσουν υπερμαγνησιαιμία (αυξάνεται η απορρόφηση του μαγνησίου).

Δοσολογία. Χορηγείται πάντα από το στόμα. Σε σοβαρή αβιταμίνωση η δόση είναι 40.000-100.000/ημέρα εργοκαλσιφερόλης (D2). Η άλφα καλσιδόλη (ONE-ALPHA, drops, caps) και καλσιτριόλη (Calcitriol caps) έχουν βραχύτερη διάρκεια δράσης και τυχόν υπερασβεστιαιμία διαρκεί λιγότερο και θεραπεύεται ευκολότερα. Υπάρχει και ενέσιμη μορφή της άλφα καλσιδόλης.

3. ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε (Vitamin E ή tocopherols)

Ανευρίσκεται στα σιτηρά (σπόροι), φυτικά έλαια, λαχανικά και σε πολλές τροφές.

Αποτελεί ομάδα από 8 και πλέον τοκοφερόλες από τις οποίες η δραστικότερη είναι η α-τοκοφερόλη. Ο μηχανισμός δράσης και η λειτουργία δεν είναι ακριβώς γνωστά. Θεωρείται ότι είναι αντιοξειδωτικό προστατεύοντας από τις ελεύθερες ρίζες. Προλαμβάνει το σχηματισμό της λιποφουσκίνης. Άλλες αναφερόμενες δράσεις είναι η μείωση σύνθεσης προσταγλανδίνης και θρομβοξάνης, προστασία πνεύμονος από διοξείδιο του αζώτου και όζον.

Έλλειψη της παρατηρείται σε παιδιά με χρόνια χολόσταση, ατρησία χοληφόρων, κυστική ίνωση και στη αβηταλιποπρωτεϊναιμία. Τα συμπτώματα είναι από το ΚΝΣ (απώλεια αντανακλαστικών, διαταραχές ομιλίας, βάδισης κ.ά.) και σε νεογνά αιμολυτική αναιμία και αιμορραγίες. Τα επίπεδα της βιταμίνης στο αίμα μετρώνται και βοηθούν στη διάγνωση και θεραπεία. Οι παρενέργειες ακόμη και σε πολύ μεγάλες δόσεις είναι γαστρεντερικές διαταραχές. Σε πολύ μεγάλες δόσεις μπορεί να αυξήσει τις απαιτήσεις σε βιταμίνη Κ, και για αυτό το λόγο χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς που παίρνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Χρησιμοποιείται η οξική α-τοκοφερόλη σε δόση 100-200mg/ημέρα από το στόμα. Σε παιδιά η δόση είναι το 1/2 της δόσης των ενηλίκων. Ephynal, Eviol, Evit, 100mg-200mg caps, tabl.

4. ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ (Vitamin K)

Περιλαμβάνονται η βιταμίνη K_1 (φυλοκινόνη) από φυτά, η βιταμίνη K_2 (μενακινόνη) από βακτηρίδια και η βιταμίνη K_3 (μεναδιόνη) συνθετική. Απορροφάται από το έντερο και μεταφέρεται σε χυλομικρά και αργότερα στις λιποπρωτεϊνες VLDL και LDL. Απεκκρίνεται από τη χολή με Τ/2 2-3 ώρες. Σημαντικό ποσοστό των αναγκών σε βιταμίνη Κ παράγεται από μικρόβια στο έντερο. Διάφορες καταστάσεις (βλέπε βιταμίνη Α) μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της. Το πρώτο εύρημα της μείωσης είναι η παράταση του χρόνου προθρομβίνης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η βιταμίνη Κ είναι παράγων απαραίτητος για την πήξη του αίματος συμμετέχων στη γ-καρβοξυλίωση της θρομβίνης και των παραγόντων VII, IX και X στο ήπαρ που μπορούν έτσι να συνδέονται στα αιμοπετάλια ενεργοποιώντας τις αντιδράσεις πήξης. Το φάρμακο βαρφαρίνη (ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ) προλαμβάνει τη δράση της επί των ανωτέρω παραγόντων της πήξης. **Παρενέργειες** παρατηρούνται κυρίως μετά από ΕΦ χορήγηση και είναι η κεφαλαλγία, κνησμός, αίσθημα καύσου, ταχυκαρδία, δύσπνοια. Σε καταστάσεις έλλειψης βιταμίνης Κ χορηγείται από το στόμα η μεναδιόλη (νατριούχος φωσφορική) σε δόση 10mg/ημέρα. Σε νεογνά δίνεται η φυτομεναδιόνη 1mg ΕΜ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Β. ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

1. ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (Vitamin C, ascorbic acid)

Περιέχεται στα εσπεριδοειδή, πατάτες κ.ά. Η βιταμίνη C οξειδώνεται εύκολα σε νερό παρουσία οξυγόνου. Είναι ευαίσθητη στη θερμοκρασία και "χάνεται" πιο εύκολα από τις άλλες βιταμίνες. Τα αποθέματα στον οργανισμό διαρκούν για 3 περίπου μήνες.

Η απορρόφηση της από το έντερο αυξάνει σε μικρές δόσεις και μειώνεται σε μεγάλες δόσεις (2g). Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις παρατηρούνται στα επινεφρίδια και την υπόφυση. Οι κυριότεροι μεταβολίτες είναι το οξαλικό και θρεονικό οξύ. Η απέκκριση γίνεται στα ούρα με κύριο μεταβολίτη (όταν λαμβάνονται μικρές δόσεις) το οξαλικό ενώ σε μεγάλες δόσεις (>1g) το οξαλικό δεν αποτελεί πρόβλημα και δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένη νεφρολιθίαση σε αυτές τις δόσεις. Η βιταμίνη C είναι αντιοξειδωτικό μετατρέποντας το Fe^{3+} σε $Fe^{2}+$ και επιδρώντας στο μεταβολισμό του σιδήρου γενικά (σχηματίζει διαλυτό σύμπλοκο και διευκολύνει την απορρόφηση του σιδήρου), στο σχηματισμό κολλαγόνου, στη σύνθεση της καρνιτίνης και των βιογενών αμινών (ντοπαμίνη προς νοραδρεναλίνη κ.ά.) καθώς και των χολικών οξέων και επιδρά επίσης και στον μεταβολισμό φαρμάκων. Μεγάλες δόσεις (πάνω από 1g) επιδρούν στο ανοσολογικό σύστημα και πιθανώς στον καρκίνο σύμφωνα με την γνώμη πολλών (οι μέχρι τώρα όμως μελέτες δεν το έχουν επιβεβαιώσει). Μεγάλες δόσεις 1-2g έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για προφύλαξη από "κρυολόγημα" αλλά δεν έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα τους. Προστατεύει από νιτροσαμίνες που είναι καρκινογόνες στο στομάχι και παχύ έντερο και προκύπτουν από την μετατροπή των νιτρικών σε νιτρώδη. Η βιταμίνη C εμποδίζει αυτή τη μετατροπή, οι απαιτούμενες όμως δόσεις είναι πολύ μεγάλες. Άλλες ενέργειες είναι η μείωση της υπερλιπιδαιμίας και προστασία από τη δράση βαρέων μετάλλων. **Ανεπάρκεια βιταμίνης** μπορεί να προκύψει από αυξημένες ανάγκες και μειωμένη πρόσληψη (κακοήθη νοσήματα, εγκαύματα, χρόνιος αλκοολισμός, ηλικιωμένοι και κάπνισμα). Σε πραγματική έλλειψη εκδηλώνονται συμπτώματα σκορβούτου, δηλαδή κόκκινα, αιμορραγικά και εξοιδημένα ούλα, υποδόριες αιμορραγίες και διόγκωση αρθρώσεων. Σε μεγάλες δόσεις για μακρό χρονικό διάστημα ο νεφρός αποβάλλει τη βιταμίνη C με υψηλό ρυθμό ώστε η απότομη διακοπή πρόσληψης της θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπάρκεια

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

βιταμίνης C. Σε βαριά χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπάρχει υπεροξαλαιμία και η λήψη βιταμίνης θα επιδεινώσει την υπεροξαλαιμία με εναπόθεση οξαλικού στους ιστούς και δυσμενή επίδραση στη λειτουργία τους. **Αντενδείξεις.**. Βαριά νεφρική ανεπάρκεια

Οι παρενέργειες σε μεγάλες δόσεις είναι κυρίως η διάρροια και η αυξημένη διούρηση. Δοσολογία. Προφύλαξη από σκορβούτο 25-75mg/ημέρα και για θεραπεία όχι λιγότερο από 300-1000mg/ημέρα.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ B_1 (Vitamin B_1, thiamin)

Είναι ανθεκτική στη θερμοκρασία. Απορροφάται από το έντερο και αποθηκεύεται κυρίως στους μυς και στον εγκέφαλο. Είναι απαραίτητη για βιοχημικές αντιδράσεις στην οξείδωση των υδατανθράκων και συμμετέχει στην νευρική αγωγή στα περιφερικά νεύρα. Έλλειψη μπορεί να παρουσιασθεί σε άτομα τρεφόμενα κυρίως με ρύζι (αποφλοιωμένο), σε βαρύ αλκοολισμό, σε ηλικιωμένους. Τα συμπτώματα είναι ανορεξία, κράμπες, παραισθησίες, ευερεθιστότητα, πνευματική σύγχυση. Σε μεγαλύτερη έλλειψη εκδηλώνονται συμπτώματα από το καρδιαγγειακό (υγρή beri-beri) ή από το νευρικό σύστημα (ξηρή μορφή beri-beri) με περιφερική νευροπάθεια ή και συμπτώματα από ΚΝΣ. Η υγρή μορφή εκδηλώνεται σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης και έντονη φυσική άσκηση συνοδευόμενη από μεγάλη πρόσληψη υδατανθράκων. Η ξηρή μορφή εκδηλώνεται σε μειωμένη δραστηριότητα και χαμηλή πρόσληψη θερμίδων. Η εγκεφαλοπάθεια του Wernicke και η ψύχωση Korsakoff ανήκουν στην ξηρή μορφή με διαταραχή μεταβολισμού των υδατανθράκων στους νευρώνες. Η εγκεφαλοπάθεια του Wernicke εμφανίζεται με οφθαλμοπληγία (προσβολή 6ου νεύρου) ⇒ σύγχυση ⇒ κώμα ⇒ θάνατο.

Πρέπει να διαγνωσθεί έγκαιρα και θεραπεύεται με ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης B1.

Παρενέργειες. Σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση μπορεί να συμβεί με παρεντερική χορήγηση μεγάλων δόσεων. **Αλληλεπιδράσεις**. Ασταθής σε αλκαλικά διαλύματα.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Δεν αναφέρεται.

Δοσολογία. Σε μέτρια έλλειψη 1η δόση είναι 0-25mg/ημέρα από το στόμα. Σε σοβαρή έλλειψη η δόση είναι 200-300mg. Σε εγκεφαλοπάθεια Wernicke η δόση είναι 50mg ΕΦ (αργά, σε περισσότερο απο 10 λεπτά) και τις επόμενες ημέρες ΕΜ μέχρι ο ασθενής να είναι σε θέση να λάβει από το στόμα. Δεν πρέπει να χορηγείται ΕΦ γλυκόζη πριν την ΕΦ θειαμίνη γιατί καθιζάνει το φάρμακο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΙΤΑΜΙΝΗ B_2 (Vitamin B_2, rivoflavin)

Είναι ανθεκτική στη θερμοκρασία. Στα κύτταρα σχηματίζει φλαβοπρωτεϊνη. Η λειτουργία της είναι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις στο μεταβολισμό και στην οξειδωτική φωσφορυλίωση, δρα στο κύκλο του Krebs στη σύνθεση και οξείδωση λιπαρών οξέων, οξείδωση αμινοξέων, στην ξανθινοξειδάση, αναγωγάση γλουταθειόνης, αφυδρογονάση του γαλακτικού οξέος. Σε καταστάσεις έλλειψης (και άλλων βιταμινών) δίνονται σκευάσματα που περιέχουν σύμπλεγμα βιταμινών **Β**. Η έλλειψη εκδηλώνεται με πόνο στο στόμα, χειλίτιδα, γλωσσίτιδα, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, αγγείωση κερατοειδούς, αναιμία. Η θεραπεία με βιταμίνη B_2 5-15mg από το στόμα. Κυκλοφορεί σε συνδυασμούς με άλλες βιταμίνες.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ B_6 (Vitamin B_6, pyridoxine)

Αποτελείται από πυριδοξίνη, πυριδοξάλη και πυριδοξαμίνη. μετά την απορρόφηση η πυριδοξίνη μετατρέπεται στο ήπαρ σε πυριδοξάλη. Οι λειτουργίες της είναι πολλές και σημαντικές (απαμίνωση, αποκαρβοξυλίωση, σχηματισμός ταυρίνης από κυστεϊνη, σύνθεση αίμης, κ.ά.).

Τα συμπτώματα έλλειψης της είναι όπως και στη βιταμίνη B_2 (συνυπάρχει έλλειψη).

<u>Ενδείξεις</u>. Προφυλακτικά σε θεραπεία με ΙΝΗ και αντιμετώπιση υπερδοσολογίας από ΙΝΗ, σιδηροβλαστική αναιμία, και σε καταστάσεις ανεπάρκειας. Επίσης σε οξαλική λιθίαση (υπεροξαλουρία).

Παρενέργειες σε συνήθη δοσολογία δεν παρατηρούνται. Σε μεγαλύτερη δοσολογία υπνηλία, κνησμός.

<u>Προφυλάξεις</u>. Σε ασθενείς με νόσο του Parkinson που λαμβάνουν l-Dopa η βιταμίνη B_6 εμποδίζει τη δράση της l-Dopa επιτείνοντας την περιφερική αποκαρβοξυλίωση της.

<u>Δοσολογία</u>. Προφυλακτικά σε θεραπεία με ΙΝΗ, η δόση είναι 10mg και θεραπευτικά (νευρολογικά συμπτώματα) 50mg X 2/ημέρα.
Σιδηροβλαστική αναιμία 100-400mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις.
Σε καταστάσεις ανεπάρκειας 20-50mg X 3/ημέρα για 3 μήνες. Σκεύασμα Besix, Benadon κ.ά.

ΒΤΑΜΙΝΗ B_{12}, ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ. Βλέπε φάρμακα μεγαλοβλαστικών αναιμιών

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΗ (Nicotinamide)

Έχει αντικαταστήσει το νικοτινικό οξύ το οποίο έχει περισσότερες παρενέργειες.

Αιτία έλλειψης της στο παρελθόν ήταν η σχεδόν αποκλειστική κατανάλωση αραβοσίτου (καλαμποκιού) που περιέχει ελάχιστη νιασίνη και τρυπτοφάνη με συμπτώματα δερματίτιδα, διάρροια και άνοια. Η χαρακτηριστική αυτή τριάδα των συμπτωμάτων συνιστά τη νόσο πελλάγρα της οποίας η θεραπεία αντιμετωπίζεται με νικοτιναμίδη σε δόση 10-100mg/ημέρα.

Μεταβολικά νοσήματα. Περιλαμβάνονται η *πενικιλλαμίνη* και η *τριεντίνη* για τη νόσο του Wilson (βλέπε ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ καθώς και ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ), η *καρνιτίνη* για πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης και η *αλγλυκεράση* για τη νόσο του Gaucher.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

14. ΥΓΡΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ

Σε πολλούς ασθενείς απαιτείται η χορήγηση υγρών με ή χωρίς άλλα στοιχεία για την αποκατάσταση ισορροπίας σε διάφορες διαταραχές της ομοιοστασίας του οργανισμού.

Οι διαταραχές καλίου περιγράφονται με τα διουρητικά, του ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου περιγράφονται με τις διαταραχές λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων.

Η **υπονατριαιμία** οφείλεται συνήθως στα διουρητικά, την υπερέκκριση ADH, την υπερβολική λήψη ύδατος κ.ά. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι σύγχυση, ναυτία, εμετός, σπασμοί, λήθαργος, κώμα. Σε βαριές οξείες καταστάσεις δίνεται υπέρτονο διάλυμα NaCl με ή χωρίς φουροσεμίδη (η φουροσεμίδη αυξάνει την κάθαρση του ελεύθερου ύδατος). Αντίθετα σε χρόνια υπονατριαιμία η διόρθωση του ελλείμματος γίνεται με βραδύ ρυθμό, επειδή η απότομη αύξηση των επιπέδων του νατρίου μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο ΚΝΣ (σύνδρομο κεντρικής γεφυρικής μυελυνόλυσης). Κύριο μέλημα είναι η αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Η **υπερνατριαιμία** οφείλεται συνήθως σε απώλειες ύδατος (εγκαύματα, εφίδρωση, άποιος διαβήτης, οσμωτικά διουρητικά κ.ά.) ή υπερβολική πρόσληψη (κυρίως ιατρογενής).

Τα συμπτώματα οξείας υπερνατριαιμίας είναι από το ΚΝΣ (πονοκέφαλος, σύγχυση, διέγερση, σπασμοί, λήθαργος) και αντιμετωπίζονται με χορήγηση υγρών χωρίς νάτριο (γλυκόζη 5%) ή και υπότονο διάλυμα NaCl.

Τα κυριότερα διαλύματα που χορηγούνται για την αποκατάσταση της ισορροπίας υγρών είναι:

Πίνακας 22 Συγκέντρωση ηλεκτρολυτών σε χορηγούμενα υγρά ΕΦ

Φυσιολογικές τιμές πλάσματος mEq/L mmol/L	Na^+ 136-145 "	K^+ 3,5-5 "	Cl^- 96-106 "	HCO_3^- 24-28 "	Ca^{++} (ολικό) 8,5-10,6mg/100ml 2,1-2,6mmol/L
NaCl 0,9% σε νερό mmol/L	150	-	150	-	-
Δεξτρόζη 5%	-	-	-	-	-
Ringer διάλυμα	147	4	156	-	-
1/6M Γαλακτ νάτριο (ως γαλακτικό)	167	-	167	-	-

Υπάρχουν επίσης διαλύματα NaCl υπότονο (0.45%) και υπέρτονα 2% και 5%, καθώς και γλυκόζης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Νερό για ενέσεις. Για παρασκευή ενέσιμων διαλυμάτων.

Διάλυμα KCl 20mmol/10ml. Προστίθεται σε 500ml φυσιολογικού διαλύματος 0,9% NaCl ή γλυκόζης για διόρθωση υποκαλιαιμίας.

Διττανθρακικό νάτριο 1,26% (περιέχει Na^+ και $HCO3^-$ από 150mmol) μέχρι και 8,4% για διόρθωση μεταβολικής οξέωσης.

Χλωριούχο αμμώνιο. Δίνεται ΕΦ σε υποχλωραιμία και βαριά μεταβολική αλκάλωση (όχι σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια).

Ασβέστιο γλυκονικό. Δίνεται σε υπασβεστιαιμία και σε υπομαγνησιαιμία (βλέπε παραθυρεοειδείς αδένες). Amp 10mL (περιεκτικότητα 9,8%).

Μαγνήσιο χλωρισύχο ή θειικό. Δίνεται ΕΦ σε προεκλαμψία/εκλαμψία, υπέρταση και εγκεφαλοπάθεια σε οξεία νεφρίτιδα παιδιών, υπομαγνησιαιμία από παρατεταμένη διάρροια ή εμετό, ολική παρεντερική διατροφή κ.ά..

ΤΡΟΜΕΘΑΜΙΝΗ. Οργανική αμίνη, ισχυρά αλκαλική, δέκτης πρωτονίων. Δίνεται αργά ΕΦ. Χρησιμοποιείται για πρόληψη ή διόρθωση μεταβολικής οξέωσης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και διόρθωση οξύτητας διατηρημένου αίματος. Έχει επίσης διουρητική δράση.

ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ

Χλωριούχο κάλιο. Κυκλοφορεί σε διάφορες περιεκτικότητες με ή χωρίς διττανθρακικό κάλιο. Συνήθως περιέχονται από 13,4mmol/gr K. Χρησιμοποιείται για πρόληψη ή διόρθωση υποκαλιαιμίας. Για πρόληψη η δόση είναι 2-4 gr από το στόμα και για διόρθωση υποκαλιαιμίας (<3,5 mmol/L) η δόση είναι 10-15 gr μέχρι αποκατάστασης φυσιολογικών τιμών. Kloref tabl 500mg (6.7mmol).

Κιτρικό κάλιο και διττανθρακικό κάλιο για αλκαλοποίηση σύρων.

Διττανθρακικό νάτριο (Σε συραιμική ή νεφροσωληναριακή οξέωση) και χλωριούχο νάτριο σε δισκία (απώλεια από έντερο κ.ά.) σε χρόνιες καταστάσεις.

Διάλυμα επανυδάτωσης (σε διάρροια). Περιέχει νάτριο 35-60mmol/L, κάλιο 13-25mmol/L, χλώριο 30-50mmol/L, διττανθρακικά 18-30mmol/L και γλυκόζη 4-8gr (200mmol/L). Κυκλοφορεί σαν έτοιμο διάλυμα ή σε δισκία ή φακελίσκους (σκόνη) που διαλύονται σε νερό (Diocalm junior, Dioralyte, Rapolyte, Rehidrat κ.ά.). Υπάρχει επίσης σύνθεση που περιέχει προμαγειρευμένο ρύζι με ηλεκτρολύτες. Το διάλυμα επανυδάτωσης που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας είναι πυκνότερο σε νάτριο και αραιότερο (110mmol/L) σε γλυκόζη. Δίνεται από το στόμα ανάλογα με τις απώλειες, συνήθως 200-400ml μετά από κάθε κένωση του εντέρου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΣΒΕΣΤΙΟ. Άλατα ασβεστίου δίνονται από το στόμα σε ένδεια ασβεστίου και οστεοπόρωση και ΕΦ σε τετανία από υπασβεστιαιμία. Κυκλοφορούν σε δισκία 1gr (25mmol Ca^{++}) καθώς και μικρότερες περιεκτικότητες και σε ενέσιμο περίπου 100mg (2,4mmol)/10ml διαλύματος.

ΜΑΓΝΗΣΙΟ (glycerophosphate). Δίνεται από το στόμα για πρόληψη υπομαγνησιαμίας.

ΦΩΣΦΟΡΟΣ. Σπάνια απαιτείται σε καταστάσεις ένδειας φωσφόρου (ολική παρεντερική διατροφή, μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση).

ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ θειικός. Σπάνια απαιτείται σε καταστάσεις ένδειας (ολική παρεντερική διατροφή, υποπρωτεϊναιμία, δυσαπορρόφηση κ.ά.)

ΦΘΟΡΙΟΥΧΟ ΝΑΤΡΙΟ. Για αντίσταση των οδόντων στη τερηδόνα. Για εμπλουτισμό του πόσιμου νερού περιεκτικότητας σε φθόριο <1mg/L (1ppm=1 μέρος ανά εκατομμύριο). Σε σπάνιες περιπτώσεις όπου το νερό περιέχει φθόριο <0,7mg/L μπορεί να δοθεί φθόριο σε παιδιά ηλικίας > 6 μηνών από το στόμα σε δόση (δισκία) 250μg-1mg/ημέρα ανάλογα με την ηλικία ή σε διάλυμα για στοματικές πλύσεις. Σύμφωνα με πρόσφατη αναθεώρηση από την American Dental Association και την American Academy of Pediatrics συνιστάται ανάλογα με την ηλικία συμπλήρωμα φθορίου (Πίνακας 23). Παρόμοιες οδηγίες δίνονται από τη British Dental Association, τη British Society of Paediatric Dentistry και τη British Association of Community Dentistry (1997) με τη διαφορά ότι αναφέρεται σε περιεκτικότητες <0.3 ppm, 0.3-0.7 ppm και >0.7 ppm. Σκεύασμα FluoriGard tabl, drops, mouthwash (της Colgate-Palmolive).

Πίνακας 23 Περιεκτικότητα φθορίου στο πόσιμο νερό σε ppm (1ppm=1mg/L)

Ηλικία	<0.3	0.3-0.6	>0.6
	Δοσολογία (mg/L)		
Μέχρι 6 μηνών	Ουδέν	Ουδέν	Ουδέν
6-36 μηνών	0.25mg/L	Ουδέν	Ουδέν
3-6 ετών	0.5mg/L	0.25mg/L	Ουδέν
6-16 ετών	1mg/L	0.5mg/L	Ουδέν

Consultant (1995), 35, p.1856

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΛΑΣΜΑ και ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Πλάσμα και διαλύματα λευκωματίνης παρασκευάζονται από ολικό αίμα αλλά δεν περιέχουν παράγοντες πήξης, αντισώματα ομάδων αίματος ή ψευδοχολινεστεράση. Χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις υποπρωτεϊναιμιας και μειωμένο όγκο πλάσματος (π.χ. εγκαύματα). Το ισοτονικό διάλυμα πρωτεΐνης πλάσματος (Plasma protein fraction, PPF) περιέχει 4-5% πρωτείνες (φιάλες 250-500-1000ml). Το διάλυμα λευκωματίνης ισοτονικό (4-5% πρωτεΐνης) ή συμπυκνωμένο (20-25% πρωτεΐνης) χρησιμοποιείται σε απώλεια όγκου πλάσματος καθώς και αλλαγή (αφαίρεση και μετάγγιση) πλάσματος σε υπερχολερυθριναιμία νεογνών. Αντίθετα το φρέσκο πλάσμα περιέχει όλους τους παράγοντες της πήξης και χρησιμεύει για διόρθωση πήξης σε ανεπάρκεια παραγόντων και για θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Επίσης υπάρχει η κρυοϊζηματίνη η οποία παρασκευάζεται από φρέσκο πλάσμα και χρησιμοποιείται σε ανεπάρκεια παράγοντος VIII και συμπληρωματικά ως ινωδογόνο σε συγγενή ανεπάρκεια ινωδογόνου ή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (1 μονάδα κρυοϊζηματίνης περιέχει 250mg ινωδογόνου).

Η ανεπάρκεια του παράγοντα VIII ονομάζεται **αιμορροφιλία Α** και η ανεπάρκεια του παράγοντα IX ονομάζεται **αιμορροφιλία Β.** Η χορήγηση των παραγόντων VIII ή IX σε περίπτωση ανεπάρκειας των προλαμβάνει την αιμορραγία, αλλά ένα ποσοστό 5% έως 15% αναπτύσσει αντισώματα κατά των παραγόντων αυτών. Ο ενεργοποιημένος παράγων VII φαίνεται ότι διορθώνει την αιμοφιλία Α και Β. Κυκλοφορεί επίσης ο εξ ανασυνδυασμού παράγων VIIa για θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν αντισώματα κατά των παραγόντων VIII ή IX. Όλα τα παράγωγα του αίματος μπορούν να μεταδώσουν ιογενείς νόσους. Παρά τους ελέγχους ρουτίνας που γίνονται υπάρχει κάποια μικρή πιθανότητα μετάδοσης ηπατίτιδας (1% ανά μονάδα αίματος) και μικρότερη για HIV (<1:1.000.000) ανά φιάλη αίματος που μεταγγίζεται.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Είναι μεγαλομοριακές ουσίες που χρησιμοποιούνται για αύξηση του όγκου αίματος σε απότομη μείωση (οξεία σοβαρή αιμορραγία όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο αίμα, σε σοβαρά εγκαύματα με απώλεια πλάσματος κ.ά.) και για προφύλαξη από θρομβοεμβολή μετεγχειρητικά. Χορηγούνται ΕΦ. Πρέπει να λαμβάνεται αίμα πριν τη χορήγηση δεξτράνης για καθορισμό της ομάδας αίματος, επειδή οι δεξτράνες μπορεί να αντιδράσουν με τη διαδικασία προσδιορισμού ομάδας αίματος. Σπάνια οι δεξτράνες προκαλούν αναφυλακτική αντίδραση, αιμορραγική διάθεση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

ΔΕΞΤΡΑΝΕΣ

ΔΕΞΤΡΑΝΗ 40. Μοριακό βάρος 40.000, 10% σε 5% διάλυμα γλυκόζης ή σε 0,9% διάλυμα NaCl για ΕΦ χορήγηση. Δίνεται σε καταστάσεις βραδείας κυκλοφορίας αίματος ή μετεγχειρητικά για πρόληψη θρομβοεμβολής. Reomacrodex

ΔΕΞΤΡΑΝΗ 70. Μοριακό βάρος 70.000. Δίνεται ΕΦ σε συγκέντρωση 6% σε ισότονο διάλυμα γλυκόζης ή NaCl όπως παραπάνω κυρίως για βραχείας διάρκειας αύξησης του όγκου αίματος ή μετεγχειρητικά για πρόληψη θρομβοεμβολής. Macrodex

ΔΕΞΤΡΑΝΗ 110. Μοριακό βάρος 110.000. Όπως δεξτράνη 70.

ΔΕΞΤΡΑΝΗ 110. Μοριακό βάρος 110.000. Όπως δεξτράνη 70.

ΖΕΛΑΤΙΝΗ. Για αύξηση όγκου αίματος. Haemaccel, (φιάλη για ΕΦ έγχυση)

ΑΙΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΑΜΥΛΟ (ΕΦ)

Hetastarch. Δίνεται σε υποογκαιμία σε δόση 500-1000ml.

Pentastarch. Δίνεται σε υποογκαιμία σε δόση 500-2000ml

Σε όλα τα παραπάνω υποκατάστατα απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, θρομβοπενία και ινωδογονοπενία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει τροφή από το στόμα είναι δυνατόν να χορηγηθεί συμπληρωματική ή ολική διατροφή μέσω καθετήρος που τοποθετείται σε μια κεντρική φλέβα ή ακόμη και σε περιφερική φλέβα (για διάστημα <1 μηνός).Τα χορηγούμενα διαλύματα περιέχουν αμινοξέα, γλυκόζη, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες, κατάλληλα διαλύματα ελαίων σόγιας κ.ά.

ΑΛΛΑ. Υπάρχουν ειδικά παρασκευάσματα ελεύθερα γλουταθειόνης (Advera κ.ά.) ή ελεύθερα φαινυλαλανίνης (Aminigran κ.ά.) και άλλα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

15. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χημειοθεραπεία μπορεί να θεωρηθεί ως συνώνυμο της εκλεκτικής τοξικότητας, δηλαδή της καταστροφής ή της αναστολής του πολλαπλασιασμού των μικροοργανισμών ή νεοπλασματικών κυττάρων σε δόσεις που το αποτέλεσμα τους είναι επωφελές για τον άνθρωπο. Αυτό επιτυγχάνεται με φάρμακα που δρουν σε δομές του κυττάρου ή μεταβολικές οδούς που διαφέρουν από του ανθρώπου.

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων και των νεοπλασμάτων.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

- **Αντιβακτηριακά**
- **Αντιμυκητικά**
- **Ιοστατικά**
- **Αντιπρωτοζωϊκά**
- **Ανθελμινθικά**

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Όταν ένας μικροοργανισμός έλθει σε επαφή με υγιή ανθρώπινο οργανισμό το αποτέλεσμα της επαφής εξαρτάται αφενός μεν από τη λοιμογόνο δύναμη και τον αριθμό των μικροβίων και αφετέρου από την άμυνα του ανθρώπινου οργανισμού.

Στον υγιή άνθρωπο ο μικροοργανισμός μπορεί να παρασιτεί στο δέρμα ή να εισέλθει στο πεπτικό και να πολλαπλασιασθεί (αποικίες) χωρίς να προκαλεί νόσο. Ανάλογα με τον μικροοργανισμό ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να αντιδράσει παράγοντας αντισώματα. Σε αυτή τη τελευταία περίπτωση έχουμε λοίμωξη. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ο πολλαπλασιασμός των μικροβίων και η εμφάνιση συμπτωμάτων τοπικών (π.χ. απόστημα, εντόπιση στον οφθαλμό, στο δέρμα κ.λ.π.) ή γενικευμένων, οπότε έχουμε εμφανή ή κλινική λοίμωξη . Η εξέλιξη της εμφανούς λοίμωξης μπορεί να είναι δραματική με αποτέλεσμα αναπηρία ή θάνατο η μπορεί να είναι η ίαση (με θεραπεία ή και χωρίς θεραπεία) και η εκρίζωση του μικροβίου ή η παραμονή του στον οργανισμό χωρίς να προκαλεί συμπτώματα (φορέας). Στη περίπτωση που ο ανθρώπινος οργανισμός αντιδράσει αποτελεσματικά καταστρέφοντας το μικρόβιο ή έστω το μικρόβιο επιβιώσει χωρίς να εξαπλωθεί στον οργανισμό, τότε δεν υπάρχουν συμπτώματα και η λοίμωξη είναι αφανής ή υποκλινική καθιστώντας τον άνθρωπο πάλι απλό φορέα (παροδικά ή μόνιμα)

Άμυνα του φυσιολογικού οργανισμού.

1. **Μηχανικός φραγμός** δέρματος και βλεννογόνων καθώς και έκκριση μικροβιοκτόνων ουσιών (δέρμα) ή χαμηλό pH στομάχου.
2. **Φαγοκυττάρωση.**

   Τα πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα προσελκύονται στο σημείο βλάβης (εισβολής των μικροβίων) από ουσίες που παράγουν τα μικρόβια ή λόγω ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Κατά τη διάρκεια της φαγοκυττάρωσης προσλαμβάνονται μεγάλα ποσά οξυγόνου από τα οποία μέσω μίας οξειδάσης παράγονται ενεργείς ρίζες οξυγόνου που φονεύουν τα μικρόβια. Ασθενείς με ουδετεροπενία ή ελαττωμένη λειτουργία των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων είναι ευαίσθητοι σε πολλά μικρόβια.

   Τα μακροφάγα αθροίζονται από ουσίες που παράγουν τα μικρόβια ή ενεργοποιούνται από λεμφοκίνες ως αποτέλεσμα της κυτταρικής ανοσίας. Τα μακροφάγα του σπλήνα προστατεύουν από πνευμονιόκοκκο (για αυτό το λόγο σε περίπτωση σπληνεκτομής ενδείκνυται ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου), ελονοσία, βαβεσίωση.

3. **Αντισώματα.** Παράγονται μετά από έκθεση στον μικροοργανισμό μέσα σε 7-10 ημέρες, και βοηθούν στην εξουδετέρωση του μικροοργανισμού ή στην προστασία του ανθρώπου σε μελλοντική επαφή με τον μικροοργανισμό.

4. **Συνεργασία κυττάρων** (πολυμορφοπύρηνα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα) **με αντισώματα**.

5. **Συμπλήρωμα**. Ο μηχανισμός του συμπληρώματος θυμίζει το μηχανισμό της πήξης όπου διάφορα ερεθίσματα (ανοσοσυμπλέγματα, μικροβιακά προϊόντα κ.ά.) ενεργοποιούν C1, C4, C2, και τελικά το C3 το οποίο συνδέεται με το αίτιο και όλο το σύμπλεγμα αναγνωρίζεται από τα φαγοκύτταρα τα οποία και φαγοκυταρώνουν το σύμπλεγμα. Στη συνέχεια ακολουθεί ενεργοποίηση των C5, C6, C7 και μαζί με το C8, C9 καταστρέφουν τη μεμβράνη με αποτέλεσμα θάνατο του μικροβίου ή του κυττάρου

6. **Ειδική κυτταρική ανοσία**. Ευαισθητοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα (συνήθως CD8) φονεύουν μικροοργανισμούς καταστρέφοντας συνήθως το κύτταρο μέσα στο οποίο ζουν. Ασθενείς με μειωμένη κυτταρική ανοσία είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις από μικρόβια, ιούς, μύκητες.

7. **Λεμφοκύταρα NK** (Natural killer). Καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα και μολυσμένα κύτταρα από διάφορα μικρόβια.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ

Πριν από το 1935 δεν ήταν δυνατή η φαρμακευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Τα διάφορα αντισηπτικά και απολυμαντικά που υπήρχαν, ήταν κατάλληλα μόνο για τοπική εφαρμογή και όχι για συστηματική χορήγηση. Μόνο η θεραπεία ορισμένων παρασιτώσεων, όπως η ελονοσία και η αμοιβάδωση και των λοιμώξεων από σπειροχαίτες ήταν εφικτή με τη χορήγηση φαρμάκων.

Η ανακάλυψη της σουλφανιλαμίδης (1935) και η σύνθεση διαφόρων παραγώγων της κατέστησε δυνατή την αντιμετώπιση πολλών λοιμώξεων. Παράλληλα, η μελέτη αυτών των ενώσεων οδήγησε στην κατανόηση πολλών πτυχών του μικροβιακού μεταβολισμού και στην ανακάλυψη πολλών νέων φαρμάκων. Η ανακάλυψη του Fleming (1928) ότι οι σταφυλόκοκκοι σταματούν να πολλαπλασιάζονται όταν στην καλλιέργεια προστεθεί ένας μύκητας του γένους Penicillium ή διηθήματα από καλλιέργεια του μύκητα οδήγησε στην πενικιλίνη (1939) και στη συνέχεια στα άλλα αντιβιοτικά.

Με την παραγωγή ημισυνθετικών παραγώγων ο όρος αντιβιοτικά (σήμερα λέγονται και "αντιμικροβιακά") περιλαμβάνει φυσικές, ημισυνθετικές ή συνθετικές ουσίες ικανές να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων και να τα καταστρέφουν.

Η ανάπτυξη των αντιμικροβιακών χημειοθεραπευτικών οδήγησε στην επιτυχή αντιμετώπιση πολλών μικροβιακών λοιμώξεων με υψηλή μέχρι τότε θνησιμότητα, όπως η επιλόχειος σήψη, η μηνιγγίτιδα και η φυματίωση. από την άλλη πλευρά η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών των μικροβίων, λόγω της συχνά αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών, απαιτεί πολλές φορές περισσότερο πολύπλοκη θεραπεία ή νέα φάρμακα (βλέπε ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ). Η εξέλιξη επίσης της ιατρικής (π.χ. μεταμοσχεύσεις) ή η εμφάνιση νέων ασθενειών (AIDS) έχουν δημιουργήσει ένα ανθρώπινο πληθυσμό ευαίσθητο σε μικροοργανισμούς κατά τεκμήριο μη παθογόνους.

Ανάλογα με το παθογόνο αίτιο, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία των λοιμώξεων διακρίνονται σε "αντιβακτηριακά", αντιμυκητικά, αντιϊικά, αντιπρωτοζωικά και ανθελμινθικά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η διάγνωση του παθογόνου αιτίου δεν αρκεί για την επιλογή του φαρμάκου και της δοσολογίας. Θα πρέπει παράλληλα να ληφθεί υπόψη η γενική κατάσταση του ασθενούς, η ηλικία, η νεφρική λειτουργία, κ.ά. Επομένως, το αντιβιόγραμμα δεν υποδεικνύει αναγκαστικά το αντιβιοτικό που πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

- Το **αντιμικροβιακό φάσμα** περιγράφει την αποτελεσματικότητα ενός χημειοθεραπευτικού φαρμάκου έναντι των διαφόρων παθογόνων μικροοργανισμών.
  Τα αντιμικροβιακά φάρμακα ευρέως φάσματος είναι αποτελεσματικά για πολλά μικρόβια, τόσο Gram-θετικά όσο και Gram-αρνητικά.
- Η **αντιμικροβιακή ισχύς** σημαίνει τη δραστικότητα ενός φαρμάκου, σε σχέση με τη δόση, εναντίον ενός συγκεκριμένου παθογόνου μικροοργανισμού.
- Η **μικροβιοστατική** δράση σημαίνει αναστολή του πολλαπλασιασμού των μικροβίων, ενώ η **μικροβιοκτόνα** δράση σημαίνει την πλήρη καταστροφή των μικροβίων.

Συνέργια και ανταγωνισμός αντιμικροβιακών φαρμάκων

Οι όροι συνέργια και ανταγωνισμός αναφέρονται στο αποτέλεσμα που προκύπτει από το συνδυασμό δύο ή περισσότερων χημειοθεραπευτικών ουσιών.

Τα φάρμακα με μικροβιοκτόνο δράση εμφανίζουν **δυναμική** συνέργια (π.χ. πενικιλίνη και γενταμικίνη), δηλαδή το τελικό αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο από ότι θα αναμενόταν από το άθροισμα της ενέργειας των δύο φαρμάκων ξεχωριστά.

Αθροιστική συνέργια προκύπτει από το συνδυασμό των μικροβιοστατικών φαρμάκων, όπου το τελικό αποτέλεσμα είναι όσο το άθροισμα της ενέργειας τους. Σε συνδυασμό μικροβιοκτόνων και μικροβιοστατικών μπορεί να συμβεί **ανταγωνισμός** στη δράση τους (π.χ. πενικιλίνες και τετρακυκλίνες). Σε άλλες περιπτώσεις όμως μπορεί να υπάρχει συνεργικό αποτέλεσμα (αμπικιλίνη+ χλωραμφαινικόλη σε μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο ινφλουέντσας).

Ο συνδυασμός αντιμικροβιακών φαρμάκων χρησιμοποιείται συχνά είτε επειδή έχουν
1. συνδυασμένη δράση κατά των μικροβίων (συνδυασμός τριμεθοπρίμης και σουλφοναμιδών)
2. είτε για διεύρυνση του αντιμικροβιακού φάσματος (σηψαιμία από Gram⁻ μικρόβια) ή όταν δεν
3. γνωρίζουμε τον υπεύθυνο μικροοργανισμό και γενικά όταν ο υπαίτιος μικροοργανισμός είναι
4. ανθεκτικός στη μονοθεραπεία ή υπάρχει περίπτωση να συμβεί ανάπτυξη ανθεκτικών
5. στελεχών.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Εμπειρική χημειοθεραπεία και χημειοπροφύλαξη

Η εμπειρική χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται όταν δεν γνωρίζουμε τον υπεύθυνο μικροοργανισμό σε μια λοίμωξη και δεν υπάρχει δυνατότητα εργαστηριακής ανίχνευσης του (απομακρυσμένες περιοχές) ή εν αναμονή των μικροβιολογικών εξετάσεων ανίχνευσης του μικροοργανισμού, για να μη χάνεται πολύτιμος χρόνος. Λοιμώξεις που κατά μεγάλο ποσοστό οφείλονται σε γνωστό μικροοργανισμό (π.χ. αμυγδαλίτιδα από στρεπτόκοκκο) θεραπεύονται επίσης εμπειρικά με βάση την κλινική διάγνωση (για αποφυγή απώλειας χρόνου και κόστους των μικροβιολογικών εξετάσεων).

Συχνά συμβαίνει κακή χρήση ή και κατάχρηση των αντιμικροβιακών φαρμάκων διότι ο γιατρός θέλει να καλύψει τον ασθενή από πιθανά αίτια, επειδή δεν είναι βέβαιος για τον υπεύθυνο μικροοργανισμό (π.χ. ιογενής βρογχίτιδα ή αμυγδαλίτιδα) ή ακόμη επειδή θέλει να συμπεριλάβει ευρύ φάσμα μικροβίων ή ακόμη μετά από "τηλεφωνική εξέταση" του ασθενούς.

Επίσης συχνά ο ασθενής πιέζει το γιατρό να του δώσει αντιβιοτικό επειδή θέλει να είναι σίγουρος και ακόμη επειδή η επίσκεψη στο ιατρείο συνδέεται από τον ασθενή με τη χορήγηση κάποιου φαρμάκου. Η μεγάλη επίσης μείωση των θανάτων μετά την ανακάλυψη των αντιβιοτικών συνέτεινε στην ευρεία χρήση τους σε κάθε εμπύρετο νόσημα. Άλλη αιτία, σπάνια ευτυχώς, είναι η εντατική προπαγάνδα των φαρμακευτικών εταιρειών για τις ενδείξεις κάποιου αντιβιοτικού όταν υπάρχουν ήδη αποτελεσματικότερα και δοκιμασμένα αντιβιοτικά. Η κακή χρήση ή και κατάχρηση των αντιβιοτικών αποτελεί στην πραγματικότητα "προνόμιο" του μη καλά ενημερωμένου γιατρού.

Είναι από χρόνια γνωστός ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών εξ αιτίας της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών. Χαρακτηριστικό είναι ότι ενώ το 1946 όλα σχεδόν τα στελέχη του σταφυλόκοκκου ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη σε πυκνότητες 0.04 IU/ml, τρία χρόνια αργότερα μόνο το 25% από αυτά ήσαν ευαίσθητα στις ίδιες πυκνότητες. Σήμερα το μέγιστο ποσοστό είναι ανθεκτικό.

Η "αντιβίωση" που εμπειρικά δοκιμάζουν πολλά άτομα, με δική τους πρωτοβουλία και χωρίς ιατρική συνταγή ή παρακολούθηση αποτελεί σφάλμα τόσο των ασθενών όσο και των φαρμακοποιών που τυχόν χορηγούν αντιβιοτικά χωρίς ιατρική συνταγή.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η εμπειρική χρήση φαρμάκων επιβάλλεται, με την έννοια της χημειοπροφύλαξης:

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη χορηγείται όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος λοίμωξης ή χαμηλός αλλά με σοβαρές συνέπειες. Τέτοιες καταστάσεις είναι:

1. Πρόληψη μόλυνσης από εξωγενές παθογόνο μικρόβιο, όπως

α. Η πρόληψη μόλυνσης από πυογόνο στρεπτόκοκκο σε πρόσφατο ρευματικό πυρετό ή ρευματική καρδιακή νόσο καθώς και επαναλαμβανόμενη λοίμωξη υποδόριου λιπώδους ιστού (κυτταρίτιδα).

β. Προφύλαξη ατόμων που μεταβαίνουν σε περιοχές που ενδημεί ελονοσία.

γ. Άτομα με αυξημένες πιθανότητες πνευμονικών επιπλοκών αν προσβληθούν από τον ιό της γρίπης, τα οποία δεν έχουν εμβολιασθεί.

δ. Στενή επαφή με πάσχοντες από μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα.

ε. Προφύλαξη από διάρροια ταξιδιωτών σε ενδημικές περιοχές.

2. Πρόληψη μόλυνσης μιας περιοχής στείρας μικροβίων του σώματος από μικροβιακή χλωρίδα άλλης περιοχής. Τέτοιες καταστάσεις απαντώνται συνήθως σε άτομα με 1) ουδετεροπενία, παιδιά με επαναλαμβανόμενη 3) μέση ωτίτιδα, γυναίκες με συχνές 2) ουρολοιμώξεις. Επίσης 4) σε χειρουργικές επεμβάσεις αφαίρεσης τμημάτων βλεννογόνου όπου κατοικούν μικρόβια φυσιολογικά (π.χ. έντερο) τα οποία μπορούν να μολύνουν το χειρουργικό τραύμα καθώς και σε ορθοπεδικές ή καρδιακές προσθέσεις.

3. Πρόληψη νόσου από ήδη εγκατεστημένο μικρόβιο στον οργανισμό. Συμβαίνει σπανιότερα, όπως σε άτομα με πρόσφατη θετική δοκιμασία φυματίνης τα οποία είναι σε στενή επαφή με πάσχοντες από φυματίωση, και τα οποία θα πρέπει να πάρουν χημειοπροφύλαξη (αντιφυματικό φάρμακο ισονιαζίδη) ή σε ύποπτη σεξουαλική επαφή για πρόληψη ανάπτυξης γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας ή και σύφιλης.

Αίτια αποτυχίας χημειοθεραπευτικής αγωγής

Τα συνηθέστερα αίτια 5) αποτυχίας κάποιας αντιμικροβιακής θεραπείας είναι:

- Λανθασμένη κλινική ή μικροβιολογική διάγνωση.
- Μικρή θεραπευτική δόση ή ανεπαρκής διάρκεια θεραπείας.
- Όταν το παθογόνο αίτιο είναι περιχαρακωμένο σε κάποια απροσπέλαστη εστία.
- Όταν η λοίμωξη οφείλεται σε μικροοργανισμούς που είναι ανθεκτικοί ή ανέπτυξαν αντίσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

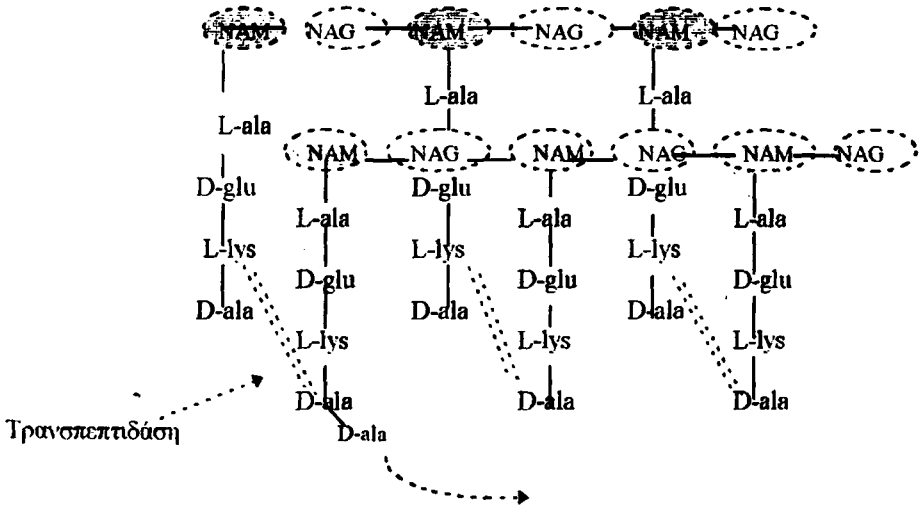
- Όταν η χορήγηση των αντιμικροβιακών οδηγεί σε κάποια επιλοίμωξη, από την ανεξέλεγκτη και υπερβολική ανάπτυξη ενός ή περισσοτέρων ανθεκτικών μικροοργανισμών στα χορηγηθέντα αντιμικροβιακά.
- Όταν ο οργανισμός του ασθενούς δεν διαθέτει ικανά αποθέματα φυσικής άμυνας.
- Όταν το φάρμακο διακόπτεται λόγω παρενεργειών (συνήθως κάποια τοξική αντίδραση υπερευαισθησίας ιδιοσυγκρασιακή ή αλλεργική).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ

1. ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Τα μικρόβια διατηρούν υψηλή κυταροπλασματική οσμωτική πίεση, επειδή εκτός από την κυτταρική μεμβράνη διαθέτουν και ένα εξωτερικό άκαμπτο τοίχωμα (έλυτρο). Κάποιο μειονέκτημα του κυτταρικού τοιχώματος θα έχει σαν συνέπεια τη λύση του μικροβίου μέσα στο ισοοσμωτικό περιβάλλον των ιστών. Το τοίχωμα των Gram+ περιέχει πεπτιδογλυκάνη, η οποία αποτελείται από αλυσίδες εναλλασσόμενων μορίων N-ακετυλο-γλυκοζαμίνης (NAG) και του παραγώγου της N-ακετυλο-μουραμικού οξέος (NAM). Οι αλυσίδες αυτές είναι ενωμένες με πεπτιδικό δεσμό. Το NAM συνδέεται με ένα πενταπεπτίδιο στο οποίο προστίθεται αργότερα μία πενταγλυκίνη. Μέσω φωσφολιπιδικού φορέα οι δομικές μονάδες μεταφέρονται στην εξωτερική επιφάνεια, όπου αποδεσμεύεται (αναγεννάται) ο φορέας. Το ένζυμο τρανσπεπτιδάση ενώνει την πενταγλυκίνη ενός μορίου NAM στη D-αλανίνη του πενταπεπτίδιου, ενός άλλου μορίου NAM, στο ελεύθερο άκρο του οποίου είναι τα αμινοξέα D-αλανίνη-D-αλανίνη. Έτσι επιτυγχάνεται ο διασταυρούμενος δεσμός και ο σχηματισμός του εξωτερικού τοιχώματος, ενώ η τελευταία d-αλανίνη αποβάλλεται.



..... = πενταγλυκίνη

Σχήμα 16

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Συνοπτικά τα στάδια σύνθεσης του εξωτερικού τοιχώματος είναι:

1. Φωσφοενολοπυρουβικό + N-ακετυλογλυκοζαμίνη (NAG) ⇒NAM

1α. l-αλανίνη (ρακεμάση) ⇒ d-αλανίνη (συνθετάση) ⇒d-αλανινο-d-αλανίνη

2. NAM +αμινοξέα+ d-αλανίνο-d-αλανίνη ⇒ NAM-πενταπεπτίδιο

3. NAM-πενταπεπτίδιο + NAG --(φορέας)-,συνθετάση ⇒ πεπτιδογλυκάνη

4. Διασταυρούμενος δεσμός πεπτιδογλυκάνης (ένζυμο τρανσπεπτιδάση)

Φάρμακα που αναστέλλουν την σύνθεση του μικροβιακού τοιχώματος

Η **φωσφομυκίνη** αναστέλλει τον σχηματισμό του N-ακετυλο-μουραμικού οξέος (στάδιο 1). Η d-**κυκλοσερίνη** αναστέλλει τη μετατροπή της l-αλανίνης σε d-αλανίνη και την σύνδεση των δυο μορίων προς σχηματισμό d-αλανινο-d-αλανίνης στο πενταπεπτίδιο (στάδιο 1α).

Η **βανκομυκίνη** και η ριστοσετίνη αναστέλλουν τον πολυμερισμό της πεπτιδογλυκάνης (στάδιο 3). Η **βακιτρακίνη** αναστέλλει την αναγέννηση του φωσφολιπιδικού φορέα, ο οποίος μεταφέρει τις δομικές μονάδες στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης (στάδιο 3).

Η **πενικιλίνη** και οι **κεφαλοσπορίνες** (περιέχουν το δακτύλιο β-λακτάμης) αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου τρανσπεπτιδάση (στάδιο 4) και επίσης συνδέονται με ένα αριθμό πρωτεϊνών που ονομάζονται πενικιλλινο-συνδεόμενες πρωτεΐνες (PBP) 1A, 2B κ.ά., ο αριθμός των οποίων ποικίλλει μεταξύ των μικροβίων, και είναι απαραίτητες για την σύνθεση του μικροβιακού τοιχώματος. Όταν αναστέλλεται η σύνθεση του μικροβιακού τοιχώματος και το περιβάλλον έχει χαμηλότερη οσμωτική πίεση, νερό εισέρχεται στο μικρόβιο το οποίο διογκώνεται και τελικά καταστρέφεται. Όταν το περιβάλλον είναι υπέρτονο τότε τα μικρόβια μεταπίπτουν είτε σε πρωτοπλάστες (στερούνται κυτταρικού τοιχώματος) είτε σε σφαιροπλάστες (έχουν στοιχεία κυτταρικού τοιχώματος) και λαθροβιούν στο περιβάλλον αυτό μέχρι να σταματήσει η χορήγηση του αντιβιοτικού, οπότε και αναλαμβάνουν πλήρως (επίμονα μικρόβια).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ

Ορισμένες ουσίες έχουν ιδιότητες απορρυπαντικού και ασκούν "χαοτρόπο" επίδραση στη μεμβράνη των μικροοργανισμών, καταστρέφοντας τη δομική της υφή.

Φάρμακα που επιδρούν στην πλασματική μεμβράνη.

Η πολυμυξίνη Β καταστρέφει τη μεμβράνη, επειδή συνδέεται στα αρνητικά φορτισμένα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης.

Τα **αντιμυκητικά** φάρμακα αμφοτερικίνη Β και νυστατίνη συνδέονται στην εργοστερόλη, την κύρια στερόλη της μεμβράνης των μυκήτων και δημιουργούν πόρους μέσω των οποίων το περιεχόμενο του κυττάρου εκχέεται στο περιβάλλον, ενώ δεν αντιδρούν σημαντικά με τη χοληστερόλη που απαντά στη μεμβράνη των μικροβίων και των θηλαστικών. Οι αντιμυκητικές ιμιδαζόλες, μικοναζόλη, κλοτριμαζόλη, κετοκοναζόλη και εκοναζόλη πιθανόν επιδρούν στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης, διευκολύνοντας την απώλεια κατιόντων και άλλων χαμηλού μοριακού βάρους ουσιών από το κυτταρόπλασμα.

3. ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΙΝΟΣΥΝΘΕΣΗΣ

Τα περισσότερα αντιμικροβιακά που δρουν με αυτόν το μηχανισμό ασκούν την ενέργειά τους σε επίπεδο ριβοσωματίων και t-RNA. Τα μικροβιακά ριβοσωμάτια 70S (70 Svedberg μονάδες) διαχωρίζονται σε 50S και 30S υπομονάδες. Η πρωτεϊνοσύνθεση αρχίζει με το σχηματισμό του συμπλέγματος m-RNA, των δυο υπομονάδων και φορμυλμεθειονυλ-t-RNA και καταλαμβάνει την θέση "P" (πεπτιδικός δότης) στη υπομονάδα 50S. Στο σημείο "A" (αμινο-ακετυλο αποδέκτης) συνδέεται το αμινο-ακετυλο-RNA, η φορμυλμεθειονίνη (f-met) μεταφέρεται στο "A" και δημιουργείται πεπτιδικός δεσμός μεταξύ του σημείων "P" και "A" (ένζυμο πεπτιδυλική τρανσφεράση). Στη συνέχεια το f-met-αμινο-ακετυλο-tRNA μετατίθεται στο σημείο "P" και το "A" μένει ελεύθερο για επανάληψη της διαδικασίας.

Φάρμακα που επιδρούν στη πρωτεϊνοσύνθεση των μικροβίων.

Αναστολείς της μικροβιακής πρωτεϊνοσύνθεσης είναι οι **αμινογλυκοσίδες**, οι **τετρακυκλίνες**, η **χλωραμφαινικόλη**, **λινκομυκίνη**, η **ερυθρομυκίνη**, το **φουσιδικό** οξύ και η **εμετίνη**. Οι **αμινογλυκοσίδες** προκαλούν δυσλειτουργία του σημείου "A" με αποτέλεσμα την παραγωγή ελαττωματικών πρωτεϊνών για το μικρόβιο. Μεταφέρονται με ενεργητικό μηχανισμό, που απαιτεί αερόβιο μεταβολισμό, στο μικροβιακό κύτταρο. Η δράση τους είναι μειωμένη σε περιβάλλον με χαμηλό οξυγόνο ή χαμηλό pH (αποστηματικές κοιλότητες).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η σπεκτινομυκίνη αναστέλλει τη μετατόπιση ("A"⇒"P").

Οι τετρακυκλίνες εμποδίζουν τη σύνδεση του αμινο-ακετυλ-tRNA με το σημείο "A" και σχηματίζουν χηλικά συμπλέγματα με ιόντα ασβεστίου, μαγνησίου και σιδήρου που συμμετέχουν ως συνένζυμα σε διάφορες αντιδράσεις. Έχουν ευρύτατο αντιμικροβιακό φάσμα (κατά Gram, χλαμύδια, ρικέτσιες, μυκοπλάσματα και σπειροχαίτες).

Η χλωραμφαινικόλη αναστέλλει το ένζυμο πεπτιδυλική τρανσφεράση και συνδέεται με την υπομονάδα 50S. Ειδικά η χλωραμφαινικόλη αναστέλλει τη σύνθεση δομικών μιτοχονδριακών πρωτεϊνών.

Η ερυθρομυκίνη, το φουσιδικό οξύ και οι λινκοσαμίδες αναστέλλουν τη μετατόπιση από το "A" στο "P".

4. ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΠΥΡΗΝΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Διάφορα φάρμακα είναι αντιμεταβολίτες των πουρινών και των πυριμιδινών, ή συνδέονται απ' ευθείας με τα πυρηνικά οξέα, παρεμποδίζοντας τον αναδιπλασιασμό τους, τη μεταγραφή του DNA σε RNA, κ.λ.π. Τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως κυτταροστατικά, δηλαδή στη θεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων. Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένα με ιοστατικές ή αντιμικροβιακές ιδιότητες. Στην κατηγορία αυτήν ανήκουν τα ιοστατικά ιδοξουριδίνη, κυταραβίνη, ακυκλοβίρη, τα αντιμικροβιακά ναλιδιξικό οξύ, νοβοβιοκίνη, ριφαμπικίνη κ.ά. Οι σουλφοναμίδες και η τριμεθοπρίμη επιδρούν έμμεσα στη βιοσύνθεση των πουρινών και πυριμιδινών αναστέλλοντας τη σύνθεση του φυλλικού οξέος που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση πυρηνικών οξέων. Τα μικρόβια δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν έτοιμο φυλλικό οξύ, αλλά το παράγουν.

Φάρμακα που επιδρούν στη σύνθεση των πυρηνικών οξέων.

Το ναλιδιξικό οξύ και οι **4-κινολόνες** (κιπροφλοξακίνη, νορφλοξακίνη κ.ά.) αναστέλλουν το διπλασιασμό του DNA, αναστέλλοντας το ένζυμο DNA-γυράση (DNA-τοποϊσομεράση ΙΙ). Το ένζυμο αυτό στα μικρόβια αποτελείται από 4 υπομονάδες (2α και 2β) ενώ στα θηλαστικά αποτελείται από 2 υπομονάδες. Κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA γίνεται αναστροφή της σπείρας και εκτίθενται οι θέσεις αντιγραφής. Επειδή το μήκος του DNA του μικροβίου είναι πολύ μεγάλο σε σχέση με τις διαστάσεις του κυττάρου απαιτείται μια διεργασία για να χωρέσει (ταιριάσει) σωστά το DNA στο κύτταρο. Η DNA-gyrase μεσολαβεί σε αυτή τη διεργασία και μετά την αντιγραφή επαναφέρει την αρχική και τη νέα άλυσο του DNA στην αρχική κατάσταση. Τα παραπάνω αντιβιοτικά αναστέλλουν την α υπομονάδα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η **νοβοβιοκίνη** δρα με τον ίδιο τρόπο σχεδόν (αναστέλλει την β υπομονάδα).

Η **ριφαμπικίνη** αναστέλλει την, εξαρτώμενη από το DNA, RNA πολυμεράση καταστέλλοντας έτσι την σύνθεση του RNA.

Η **νιτροφουραντοΐνη** προκαλεί ρήγμα στο DNA.

Η **μετρονιδαζόλη** οφείλει τη δράση της πιθανόν σε μεταβολίτη της που παράγεται κάτω από αναερόβιες συνθήκες και προκαλεί θραύση του DNA.

Η **5-φθοριοκυτοσίνη** μετατρέπεται στον οργανισμό σε 5-φθοριοουρακίλη που ενσωματώνεται στο DNA του μύκητα με αποτέλεσμα σύνθεση ανωμάλων πρωτεϊνών.

Η **τριμεθοπρίμη και οι σουλφοναμίδες** δρουν αναστέλλοντας την σύνθεση τετραϋδροφυλλικού οξέος. Η τριμεθοπρίμη αναστέλλει την αναγωγάση του διϋδροφυλλικού οξέος ενώ οι σουλφοναμίδες, οι σουλφόνες και το π-αμινοσαλικυλικό οξύ συναγωνίζονται το παρα-αμινο-βενζοϊκό οξύ (PABA) που είναι απαραίτητο στη σύνθεση του φυλλικού οξέος.

PABA ⇒(διϋδροπτεροϊκή συνθετάση) ⇒ διϋδροπτεροϊκό οξύ

(σουλφοναμίδες)

διϋδροπτεροϊκό οξύ ⇒διϋδροφυλλικό--(αναγωγάση)--¦ ¦⇒τετραϋδροφυλλικό

(τριμεθοπρίμη)

Σχήμα 17. Σύνθεση φυλλικού οξέος και θέση δράσης σουλφοναμιδών και τριμεθοπρίμης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ

Η ανάπτυξη ανθεκτικών μικροοργανισμών στα αντιμικροβιακά είναι παγκόσμιο φαινόμενο. Ιδιαίτερα ανησυχητικό φαινόμενο είναι η ανάπτυξη αντίστασης του Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae και Mycobacterium tuberculosis σε πολλά αντιμικροβιακά ή συνδυασμούς των. Ένα παράδειγμα αποτελεί η αντίσταση του εντερόκοκκου στη Βανκομυκίνη σε μονάδες εντατικής θεραπείας όπου από 0.4% το 1989 ανήλθε σε 13.6% το 1993 και συνεχώς αυξάνεται. Άλλο παράδειγμα αποτελεί η αντίσταση της σαλμονέλας στα αντιβιοτικά η οποία έχει διπλασιασθεί την τελευταία δεκαετία (σε τετρακυκλίνη >20%, αμπικιλίνη >12%, και λιγότερο, <5%, σε γενταμικίνη και χλωραμφαινικόλη και 1% σε συνδυασμό τριμεθοπρίμης - σουλφαμεθοξαζόλης. Επίσης η εμφάνιση μεταλλαγμένων μορφών β-λακταμάσης που διασπούν ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες και αζτρεονάμη αποτελεί ένα μεγάλο κίνδυνο. Παράδειγμα, η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών Klebsiella pneumoniae στην κεφταδιζίμη. Οι λακταμάσες αυτές καλούνται ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs, Extended Spectrum β-Lactamases).

1) Η αλόγιστη χρήση ενός αντιβιοτικού (όπως παλαιότερα η κατάχρηση των τετρακυκλινών)
2) καθώς και η ανεπαρκής αντιμικροβιακή αγωγή, σε δοσολογία ή διάρκεια, οδηγεί σε ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Τα νοσοκομεία αποτελούν ένα περιβάλλον όπου η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών στα αντιμικροβιακά ευνοείται είτε λόγω αυτόματων μεταλλάξεων ή απόκτησης γονιδίων αντίστασης από άλλα ανθεκτικά μικρόβια. Νέες τεχνικές ανίχνευσης ανθεκτικών στελεχών έχουν αναπτυχθεί ή είναι υπό ανάπτυξη, ιδιαίτερα για την ανίχνευση των ESPLs (JAMA, Jan 24/31, 1996, σελ. 300-304), διότι κάποιες τεχνικές δεν είναι σε θέση να ανιχνεύσουν πάντα την αντίσταση ενός μικροβίου σε κάποιο αντιβιοτικό (όπως του εντερόκοκκου στη βανκομυκίνη με την αυτοματοποιημένη μέθοδο Vitek, και MicroScan Walk-Away).

Η "σμίκρυνση" των αποστάσεων μεταξύ απομεμακρυσμένων χωρών (αεροπορικά ταξίδια, μαζικός τουρισμός) έχει συντείνει επίσης στην εξάπλωση ανθεκτικών στελεχών επειδή σε ορισμένες υπό ανάπτυξη χώρες η διάγνωση της νόσου, η επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού και ακόμη η διάρκεια της θεραπείας δεν είναι πάντα σωστή (και λόγω ελλείψεως νέας τεχνολογίας). Παραδείγματα, η γονοκοκκική ουρηθρίτιδα και η φυματίωση κ.ά. Επίσης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

η "σμίκρυνση" των αποστάσεων είναι μια αιτία εμφανίσεως "αγνώστων" ή σπάνιων και επικίνδυνων νόσων στις αναπτυγμένες χώρες (π.χ. ιός Ebola).

Οι φαρμακευτικές εταιρείες ασχολούνται τα τελευταία χρόνια με την έρευνα ανάπτυξης νέων ιοστατικών ή αντιμυκητικών φαρμάκων, εις βάρος της ανάπτυξης νέων αντιβακτηριακών, και αυτό εντείνει την ανάγκη για ακριβέστερη διάγνωση και επιλογή κατάλληλου αντιβιοτικού αλλά και προγραμμάτων πρόληψης λοιμώξεων στο πληθυσμό.

Αντιμετωπίζοντας αυτό το πρόβλημα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) αναπτύσσει ένα πρόγραμμα στρατηγικής αντιμετώπισης που στηρίζεται στη συνεργασία Κέντρων σε όλο το κόσμο και περιλαμβάνει πρόληψη και έλεγχο των λοιμώξεων (τρόπος ζωής, εμβολιασμοί, καταπολέμηση ζωονόσων, παρασιτώσεων, ιογενών λοιμώξεων ανάπτυξη σύγχρονων εργαστηρίων για διάγνωση και έρευνα κ.ά.). (J.W. LeDue (1996) World Health Organisation and Strategy for Emerging Infectious Diseases, JAMA, 275 , σελ. 318-320)

Τα μικρόβια αποκτούν αντίσταση στα αντιβιοτικά με δυο τρόπους:

α. αυτόματη μετάλλαξη. Οι αυτόματες μεταλλάξεις που μπορεί να οδηγήσουν σε ανθεκτικό στέλεχος μικροβίων είναι πολύ περιορισμένες, δεδομένου ότι εμφανίζονται με συχνότητα μιας μετάλλαξης ανά 10^8 έως 10^9 κυτταρικές διαιρέσεις.

β. κληρονομούμενες γενετικές πληροφορίες με τη μορφή πλασμιδίων αντίστασης. Το πλασμίδιο είναι μικρό τμήμα κυκλικού DNA το οποίο μπορεί να αναπαράγει τον εαυτό του σε μικρόβια αλλά όχι σε άλλα κύτταρα (εκτός αν περιέχει τα κατάλληλα στοιχεία μεταγραφής). Τα πλασμίδια χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο για τον κλωνισμό γονιδίων και παραγωγή επίσης DNA (βλέπε ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ).

Οι μηχανισμοί της μικροβιακής αντίστασης περιλαμβάνουν

α. τη μεταβολή της δομής των σημείων που δρουν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (όπως ερυθρομυκίνη, ριφαμπικίνη).

β. την παρεμπόδιση της μεταφοράς του φαρμάκου στο σημείο δράσης (όπως τετρακυκλίνες)

γ. την παράκαμψη μεταβολικής οδού (όπως σουλφοναμίδες) και

δ. την ενζυμική αντίσταση (ικανότητα σύνθεσης β-λακταμάσης ή κεφαλοσπορινάσης, που διασπούν τις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες, ένζυμα που διασπούν χλωραμφαινικόλη, αμινογλυκοσίδες κ.ά.).

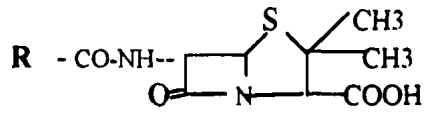
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η αντίσταση μέσω παραγωγής ενζύμων γίνεται κυρίως με πλασμίδια και μπορεί να αφορά πολλά αντιβιοτικά. Σε Gram- μικρόβια, αλλά και $Gram^+$, τα πλασμίδια ή παράγοντες RT (Resistanse Transfer Factors) μπορούν να μεταφερθούν σε διαφορετικά μικρόβια. Γονίδια αντίστασης μπορούν να μεταφερθούν από πλασμίδιο σε πλασμίδιο ή σε χρωμόσωμα. Η (1) αλόγιστη χρήση ενός αντιβιοτικού (όπως παλαιότερα η κατάχρηση των τετρακυκλινών) (2) καθώς και η ανεπαρκής αντιμικροβιακή αγωγή, σε δοσολογία ή διάρκεια, οδηγεί σε ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Σήμερα όλα τα νοσοκομειακά στελέχη και η πλειονότητα των εξωνοσοκομειακών στελεχών του σταφυλόκοκκου είναι ανθεκτικά στην πενικιλίνη στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις.

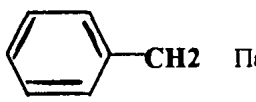
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

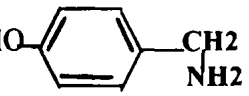
Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει φυσικά και ημισυνθετικά αντιβιοτικά τα οποία περιέχουν 6-αμινο-πενικιλλανικό οξύ. Είναι μικροβιοκτόνα και ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή του μικροβιακού τοιχώματος. Η μικροβιακή αντίσταση οφείλεται στη παραγωγή ενζύμων που διασπούν τον δακτύλιο της β-λακτάμης. Ανάλογα με το **R** προκύπτουν διάφορες πενικιλίνες



Πενικιλίνη



Πενικιλίνη G



Αμοξυκιλλίνη

Ισχύς. Εκφράζεται σε διεθνείς μονάδες (UI). 1 mg αντιστοιχεί σε 1667 UI.

Πρακτικά 250mg αντιστοιχούν σε 400.000 UI.

Φαρμακοκινητική. Απορροφώνται καλά μετά per os χορήγηση εκτός από την πενικιλίνη G και συνδέονται σε διαφορετικό βαθμό με τις πρωτεΐνες. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου σε 1 ώρα. Κατανέμονται σε όλο τον οργανισμό αλλά δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό εκτός αν φλεγμαίνουν οι μήνιγγες. Απεκκρίνονται στα ούρα σε θεραπευτικές πυκνότητες με νεφρική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Ο T/2 είναι για τις περισσότερες πενικιλίνες γύρω στη 1,5 ώρα.

Ενδείξεις. Μικρόβια Gram +/- και αναερόβια

Αντενδείξεις. Ιστορικό υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες ή την ιμιπενέμη.

Παρενέργειες. Η σημαντικότερη είναι η υπερευαισθησία που εμφανίζεται σε ποσοστό 1-10% και εκδηλώνεται με κνησμώδες εξάνθημα (ήπιες περιπτώσεις) ή και αγγειονευρωτικό οίδημα, λαρυγγόσπασμο, βρογχόσπασμο, και σπανιότερα με πολύμορφο ερύθημα ή σύνδρομο Stevens-Johnson* ή και αποφολιδωτική δερματίτιδα*. Αναφυλακτικό shock που μπορεί να είναι θανατηφόρο συμβαίνει σε ποσοστό 0.015-0.04%. Επίσης μπορεί να συμβεί αντίδραση που μοιάζει με ορονοσία με δερματικό εξάνθημα, αρθραλγία και πυρετό. Η αντίδραση υπερευαισθησίας είναι διασταυρούμενη και μπορεί να συμβεί με κάθε αντιβιοτικό που περιέχει το δακτύλιο της β-λακτάμης. Η αλλεργική αντίδραση μπορεί να είναι άμεση (εντός 30 λεπτών από τη λήψη) ή να εκδηλωθεί σε μερικές ημέρες με ηπιότερα συμπτώματα, αλλά χωρίς αναφυλακτικό shock, ή να εκδηλωθεί εβδομάδες μετά (επιβραδυνόμενη). Οι δερματικές

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

αντιδράσεις είναι συχνότερες με αμπικιλίνη και ανάλογα της. Η κύρια αιτία της υπερευαισθησίας στη πενικιλίνη είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος στην οποία συνδέεται η πενικιλίνη ακυλιώνοντας την (RC=O). Το σύμπλεγμα αυτό προκαλεί κυρίως την οξεία αλλεργική αντίδραση. Αξιόπιστη δοκιμασία για την εξακρίβωση αλλεργίας στην πενικιλίνη είναι με την ουσία πενικιλοϋλ-πολυλυσίνη που περιέχει μια συνθετική πολυπεπτιδική αλυσίδα συνιστάμενη από αμινοξέα λυσίνης ακυλιωμένα με πενικιλίνη. Άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη θα πρέπει να φέρουν μαζί τους πλακέτα όπου να αναγράφεται ότι είναι αλλεργικά στην πενικιλίνη.

ΚΝΣ. Σε υψηλές δόσεις ΕΦ ή σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να προκληθεί → εγκεφαλοπάθεια.

→ **Αίμα**. Αιματολογικές διαταραχές και ανωμαλίες της πήξης που αποδίδονται σε αντίδραση υπερευαισθησίας.

→ **Ουροποιητικό**. Διάμεση νεφρίτιδα (αντίδραση υπερευαισθησίας).

→ **Πεπτικό**. Γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, μέλαινα τριχωτή γλώσσα, δυσπεψία, ναυτία, εμετός, διάρροια, κράμπες κοιλίας και ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα*.

→ **Ηλεκτρολυτικές διαταραχές**. Τα περισσότερα ενέσιμα σκευάσματα περιέχουν κάλιο ή νάτριο και μεγάλες δόσεις ή κανονικές δόσεις σε νεφρική ανεπάρκεια μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές των ηλεκτρολυτών.

→ **Αντίδραση Jarisch-Herxheimer*** στη θεραπεία της σύφιλης.

Υπερδοσολογία. Σε περίπτωση χορήγησης αρκετά μεγάλων δόσεων ΕΦ (40-100 εκατομ. UI/ημέρα) ή νεφρικής ανεπάρκειας, εμφανίζονται τοξικά συμπτώματα από το ΚΝΣ ή και υπερκαλιαιμία. Αντιμετώπιση συμπτωματική. Η αιμοκάθαρση μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του φαρμάκου ειδικά της καρμπενικιλίνης, αμπικιλίνης και παρομοίων.

(1) **Προφυλάξεις**. Προσοχή σε ιστορικό αλλεργίας γενικά και σε νεφρική ανεπάρκεια.

(2) Κατά προτίμηση πρέπει να χορηγούνται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό στην από το

(3) στόματος χορήγηση. Οι πενικιλίνες δεν πρέπει να αναμιγνύονται στην ίδια σύριγγα ή στο ίδιο διάλυμα έγχυσης με τις αμινογλυκοσίδες.

Σε δόσεις μεγαλύτερες από 10.000.000 μονάδες ΕΦ νατριούχου πενικιλίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, να γίνεται περιοδικός έλεγχος νατρίου στον ορό και έλεγχος καρδιάς. Σε νεφρική ανεπάρκεια η καλιούχος πενικιλίνη σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρο υπερκαλιαιμία. Η νατριούχος μορφή περιέχει 2mEq νατρίου (46mg)/1.000.000 μονάδες και η καλιούχος περιέχει 1.7mEq καλίου + 0,3mEq νατρίου/1.000.000 μονάδες. Εάν

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

η κάθαρση κρεατινίνης είναι <40ml/λεπτο μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παρακάτω εξίσωση για να υπολογισθεί η μέγιστη ημερήσια δόση της πενικιλίνης σε εκατομμύρια μονάδες:

Μέγιστη ημερήσια δόση= 3,2 + (κάθαρση κρεατινίνης/7)

Τρόπος χορήγησης. Χορηγούνται από το στόμα ή παρεντερικά.

Προσοχή. Απαγορεύεται η ενδορραχιαία χορήγηση.

Οι πενικιλίνες παρατεταμένης δράσης, όπως η βενζαθινική και η προκαϊνούχος, απαγορεύεται να χορηγηθούν ενδοφλέβια, υποδόρια ή μέσα σε κοιλότητες του σώματος.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

− *Αμινογλυκοσίδες*. Όχι ανάμειξη στην ίδια σύριγγα λόγω πιθανότητας αδρανοποίησης των αμινογλυκοσιδών. Σε νεφρική ανεπάρκεια προσοχή στη σύγχρονη θεραπεία πενικιλίνης και αμινογλυκοσιδών.

+ *Αντιπηκτικά*. Μεγάλες δόσεις πενικιλίνης αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγίας.

− *Αντισυλληπτικά* από το στόμα. Μειωμένη δράση αντισυλληπτικών.

+ *Β-αναστολείς*. Αναφέρεται αυξημένη ένταση των συμπτωμάτων σε περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης.

+ *Προβενεσίδη*. Αυξάνονται τα επίπεδα και ο Τ/2 των πενικιλινών.

± *Χλωραμφαινικόλη*, ερυθρομυκίνη. Συνεργικό ή ανταγωνιστικό αποτέλεσμα.

− *Τετρακυκλίνες*. Μείωση της βακτηριοκτόνου δράσης των πενικιλινών.

Ανωμαλίες εργαστηριακών δοκιμασιών. Άνοδος ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης σε νεογνά (ημισυνθετικές πενικιλίνες). Ψευδώς θετικη ανεύρεση σακχάρου στα ούρα. Να χρησιμοποιείται ενζυματική μέθοδος (οξειδάση γλυκόζης). Ψευδής πρωτεϊνουρία (αξιόπιστη μέθοδος είναι το κυανού της βρωμοφαινόλης).

Οι πενικιλίνες είναι δυνατόν να διαχωριστούν σε φυσικές, ευρέως φάσματος, ανθεκτικές στην πενικιλινάση και αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες.

Άλλη ταξινόμηση είναι: ευαίσθητες και ανθεκτικές στην πενικιλινάση, ευρέως φάσματος, αντιψευδομοναδικές και διάφορες άλλες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ι. ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

1. ΒΕΝΖΥΛΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ (πενικιλίνη G) (Benzylpenicillin Sodium)

Είναι φάρμακο εκλογής για στρεπτοκκοκικές λοιμώξεις (αμυγδαλίτιδα, μέση ωτίτιδα, ερυσίπελας κ.λ.π.), πνευμονιόκοκκο, γονόκοκκο και μηνιγγιτιδόκοκκο, ακτινομύκητα, ανθρακα, σύφιλη, κλωστηρίδιο γάγγραινας, διφθερίτιδα, τέτανο και νόσο του Lyme* σε παιδιά και σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στο φάρμακο. Έχει παρατηρηθεί αυξανόμενη μικροβιακή αντίσταση λόγω παραγωγής πενικιλινάσης από γονόκοκκο, μηνιγγιτιδόκοκκο και πνευμονιόκοκκο. Σε σταφυλοκοκκική λοίμωξη θα πρέπει να χορηγείται αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη μέχρις ότου έχουμε τα αποτελέσματα του αντιβιογράμματος. Χορηγείται παρεντερικά ή από το στόμα. Προτιμάται η παρεντερική χορήγηση, επειδή η απορρόφηση της από το στόμα είναι μειωμένη (διασπάται στο στομάχι). Ποσοστό 3-15% απεκκρίνεται στο γάλα. Αυτό αφορά και ζώα, όπως αγελάδες που θεραπεύονται για μαστίτιδα, και μπορεί να είναι μία αιτία ανάπτυξης αλλεργίας στην πενικιλίνη ή να προκαλέσει πρόβλημα σε άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη.

Παρεντερικά (ΕΜ, ΕΦ) σε ήπιες λοιμώξεις η δόση είναι 2-4 εκατομμύρια μονάδες (1,2-2,4g)/ ημέρα διαιρεμένη σε 2-4 δόσεις. Σε σοβαρότερες λοιμώξεις η δόση είναι 5-20 εκατομμύρια μονάδες/ημέρα. Σε παιδιά η δόση είναι 50.000-250.000 μονάδες/kg/ημέρα διαιρεμένη σε 2-4 δόσεις, ανάλογα με ηλικία. από το στόμα. 500.000 UI X 4/ημέρα. παιδιά ηλικίας <12 ετών. 40.000-80.000 UI/kg X 4/ημέρα.

Benzylpenicillin inj, crystapen inj.

2. ΠΡΟΚΑΙΝΟΥΧΟΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ (Procaine penicillin)

Είναι ισομοριακό διάλυμα προκαΐνης και πενικιλίνης G. Χορηγείται μόνο ενδομυϊκά. Απορροφάται αργά από το σημείο της ένεσης και διατηρεί θεραπευτικά επίπεδα για ευαίσθητους μικροοργανισμούς για περισσότερο από 12 ώρες. Είναι φάρμακο εκλογής για την θεραπεία της σύφιλης αν και άλλοι προτιμούν την βενζαθινική πενικιλίνη.

Ο ασθενής πρέπει να προειδοποιείται για το ενδεχόμενο αντίδρασης Jarisch-Herxheimer*

Η συνήθης δόση είναι 300mg X 1-2/ημερα ΕΜ. Σε πρώιμη σύφιλη (διάρκεια <2 έτη), δηλαδή πρωτοπαθή, δευτεροπαθή και πρώιμη λανθάνουσα χορηγούνται 600.000 UI/ημέρα για 10 ημέρες. Σε λανθάνουσα σύφιλη (>2 έτη) 600.000 UI/ημέρα για 15 ημέρες ή για 21 ημέρες αν πρόκειται για καρδιαγγειακή μορφή ή νευροσύφιλη. Bicillin inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3. ΒΕΝΖΑΘΙΝΙΚΗ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ G (Benzathine penicillin)

Η βενζαθινική πενικιλίνη είναι δυσδιάλυτο άλας της βενζυλοπενικιλίνης και χορηγούμενη ΕΜ εμφανίζει παρατεταμένη δράση. Απορροφάται πολύ αργά από το σημείο της ένεσης και υδρολύεται σε πενικιλίνη G. Τα επίπεδα της στον ορό είναι πολύ χαμηλά αλλά διατηρούνται για 4 εβδομάδες.

① Κύριες ενδείξεις είναι η πρόληψη ρευματικού πυρετού (1.200.000 UI, ΕΜ κάθε 4 εβδομάδες, ② παιδιά το ήμισυ της δόσης) και η σύφιλη (2,4 εκατομ UI, ΕΜ). Σε εναιώρημα, και παιδιατρικές σταγόνες με ενδείξεις όπως η πενικιλίνη G. Penadur inj.

4. ΦΑΙΝΟΞΥΜΕΘΥΛΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ ή ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ V

Έχει παρόμοιο αντιμικροβιακό φάσμα με την πενικιλίνη G και δεν αδρανοποιείται στο όξινο pH του στομάχου. Χορηγείται μόνο από το στόμα. Η απορρόφηση της ποικίλλει. Είναι κατάλληλη για ήπιες λοιμώξεις (όπως βρογχίτιδα, αμυγδαλίτιδα, μέση ωτίτιδα) και για προφύλαξη από στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις μετά ρευματικό πυρετό.

Δεν πρέπει να χορηγείται σε μηνιγγιτιδοκοκκικές ή γονοκοκκικές λοιμώξεις. (Πενικιλλίνη V)

Περιέχει κάλιο 2,6mEq/γραμμάριο. Τα 250mg=400.000 UI.

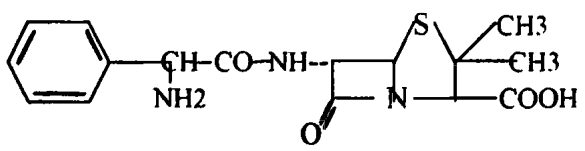
Ospen tabl 1.500.000 UI, susp 400.000 UI/5ml.

II. ΕΥΡΕΟΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

Έχουν ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα από την πενικιλίνη G αλλά αδρανοποιούνται από την πενικιλινάση. Χορηγούνται άσχετα με το χρόνο λήψη τροφής. Γενικά οι ευρέως φάσματος πενικιλίνες είναι δραστικές εναντίον $Gram^+$ βακτηριδίων και επιπλέον εναντίον ορισμένων $Gram^-$ (H. Influenzae, E. coli, P. mirabilis, Salmonella, Shigella).

1.* *ΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ* (Ampicillin)

Ανήκει στις πενικιλίνες. Είναι αντιβιοτικό ευρέως φάσματος. Είναι δραστική εναντίον Gram+ βακτηριδίων και επιπλέον εναντίον ορισμένων Gram⁻. Είναι αμινο- βενζυλπενικιλίνη.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ενδείξεις. Μικρόβια Gram $^{+/-}$. Μεγάλο ποσοστό σταφυλόκοκκων είναι ανθεκτικό στο φάρμακο. Ενδείκνυται κυρίως για θεραπεία λοιμώξεων από σιγκέλλα, σαλμονέλα, κολοβακτηρίδιο, στρεπτόκοκκο πνευμονίας και αιμόφιλο ινφλουέντζας (εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας και μέση ωτίτιδα) καθώς και γονόκοκκο και ευαίσθητα στο φάρμακο Gram+. Το μεγαλύτερο ποσοστό σταφυλόκοκκων, το 50% του κολοβακτηριδίου και το 10-15% περίπου του αιμόφιλου ινφλουέντζας είναι ανθεκτικά στο φάρμακο. Στην Ελλάδα τα ακριβή ποσοστά δεν είναι γνωστά αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι είναι χαμηλότερα. Σήμερα παρουσιάζεται ανησυχητική αύξηση ανθεκτικών στελεχών του H. Influenzae στην αμπικιλίνη. Αυτό καθιστά υποχρεωτική τη χρήση της χλωραμφαινικόλης σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας στα παιδιά μέχρις ότου ληφθούν τα αποτελέσματα των καλλιεργειών και η δοκιμασία ευαισθησίας. Παρόμοια αύξηση ανθεκτικών στελεχών παρατηρείται και για πρωτέα, σαλμονέλα και σιγκέλλα. Δίνεται από το στόμα και παρεντερικά. Ο συνδυασμός του φαρμάκου με σουλβακτάμη (sulbactam) προλαμβάνει την αδρανοποίηση του φαρμάκου από την πενικιλινάση επεκτείνοντας έτσι το αντιμικροβιακό του φάσμα σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουέντζας, αναερόβια (bacteroides fragilis) και αρκετά στελέχη κολοβακτηριδίου με επιπρόσθετες ενδείξεις ενδοκοιλιακές και γυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις. Χορηγείται παρεντερικά. Η σουλβακτάμη συνδέεται με την πενικιλινάση εμποδίζοντας έτσι την αδρανοποίηση του φαρμάκου.

Αντενδείξεις. Βλέπε πενικιλίνες.

Παρενέργειες. Οι κυριότερες είναι ναυτία, διάρροια και άλλες γαστρεντερικές διαταραχές, ερυθηματώδες εξάνθημα (συχνό σε ασθενείς με λοιμώδη μονοπυρήνωση και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία καθώς και σε ασθενείς με AIDS), επιλοιμώξεις και σπάνια ψευδομεμβρανώδη εντεροκολίτιδα. Βλέπε όμως και πενικιλίνες.

Αλληλεπιδράσεις. Βλέπε και πενικιλίνες.

Αλλοπουρινόλη. Αυξάνεται η συχνότητα εξανθήματος από αμπικιλίνη.

Ατενολόλη. Μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα της ατενολόλης.

Προβενεσίδη. Αυξάνονται τα επίπεδα και ο T/2 της αμπικιλίνης.

Προφυλάξεις. Προσοχή σε ιστορικό αλλεργίας γενικά και σε νεφρική ανεπάρκεια. Κατά προτίμηση πρέπει να χορηγείται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό. Επειδή απεκκρίνεται στο γάλα μπορεί να προκαλέσει αντίδραση υπερευαισθησίας σε θηλάζοντα βρέφη.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Άνοδος ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης σε νεογνά. Δοσολογία. από το στόμα. 500mg-1g X 3-4/ημέρα. Παιδιά 50-150mg/kg/ημέρα διαιρεμένη σε 3-4 δόσεις. Caps, syrup, susp, inj Pentrexyl, Ampicipen κ.ά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. *ΑΜΟΞΥΚΙΛΛΙΝΗ* (Amoxycillin).

Είναι από χημική και φαρμακολογική άποψη συγγενής της αμπικιλίνης. Διαφέρει από την αμπικιλίνη κατά μια ΟΗ-ομάδα. Απορροφάται καλύτερα από τον γαστρεντερικό σωλήνα και εμφανίζει μεγαλύτερες πυκνότητες στο πλάσμα. Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση της. Χορηγείται 3 φορές την ημέρα. Το αντιμικροβιακό της φάσμα είναι όπως της αμπικιλίνης. Η δόση είναι ίδια με αυτή της αμπικιλίνης. Ο συνδυασμός του φαρμάκου με κλαβουλανικό οξύ (Augmentin inj, caps, tabl)προλαμβάνει την αδρανοποίηση του φαρμάκου από την πενικιλινάση. Το κλαβουλανικό οξύ αδρανοποιεί τη β-λακταμάση την παραγόμενη από αιμόφιλο, γονόκοκκο, σταφυλόκοκκο, κλεμπσιέλλα, λεγιονέλλα κ.α. (πληροφορίες για την παραγωγή της μέσω πλασμιδίων και χρωμοσωμιων) αλλά όχι από εντεροβακτηριακά και ψευδομονάδα. Οι παρενέργειες είναι εντονότερες από το πεπτικό. Αντενδείξεις, προφυλάξεις. Παρενέργειες. Βλέπε ΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ. Amoxil tabl., caps, susp., inj.

3. ΕΣΤΕΡΕΣ ΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗΣ

ΜΠΑΚΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ (Bacampicillin), *ΠΙΒΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ* (Pivampicillin), *ΤΑΛΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ* (Talampicillin). Απορροφώνται καλύτερα από την αμπικιλίνη και η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση τους. Τα επίπεδα τους στο πλάσμα είναι υψηλότερα. Χορηγούνται ανά 8ωρο. Καλό είναι να αποφεύγονται σε σοβαρή ηπατική ή νεφρική βλάβη.

4. *ΜΕΖΛΟΚΙΛΛΙΝΗ* (Mezlocillin)

Είναι ουρεϊδοπενικιλλίνη δραστική κατά Gram μικρόβια ανθεκτικότερη από την αμπικιλίνη στη πενικιλινάση.

IIα ΜΕΚΙΛΛΙΝΑΜΕΣ

1. ***ΜΕΚΙΛΛΙΝΑΜΗ*** (Mecillinam) Δραστική για Gram- μικρόβια (και σαλμονέλα). Για σοβαρές λοιμώξεις από Gram- εντερικά μικρόβια. Χορηγείται παρεντερικά. Selexid inj.

2. ***ΠΙΒΜΕΚΙΛΛΙΝΑΜΗ*** (Pivmecillinam)

Χορηγείται από το στόμα και υδρολύεται σε μεκιλλινάμη. Κύριες ενδείξεις είναι η οξεία κυστίτιδα. χρόνια μικροβιουρία και η σαλμονέλωση. Σε μακροχρόνια χορήγηση απαιτείται έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. selexid tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΙΙ. ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΑΣΗ

Α. ΑΝΤΙΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΕΣ

Στην ομάδα αυτή ανήκουν η κλοξακιλλίνη, η δικλοξακιλλίνη, η φλουκλοξακιλλίνη, η μεθικιλίνη και ναφκιλίνη. Είναι δραστικές σε λοιμώξεις από σταφυλόκοκκους που παράγουν πενικιλινάση. Η μεθικιλίνη είναι το πρώτο φάρμακο της σειράς και χορηγείται μόνο παρεντερικά. Έχουν αναπτυχθεί ανθεκτικά στελέχη σταφυλόκοκκων στη μεθικιλίνη και σήμερα χρησιμοποιείται σπάνια. Οι ισοξαζολικές πενικιλίνες (δικλοξακιλλίνη, κλοξακιλλίνη, φλουκλοξακιλλίνη) είναι σχετικά οξεάντοχες, απορροφώνται πλημμελώς (30-50%) από τον γαστρεντερικό σωλήνα και όλες συνδέονται με τα λευκώματα του πλάσματος σε ποσοστό 90-95%. Επειδή έχουν αναπτυχθεί ανθεκτικά στελέχη σταφυλόκοκκων για τα περισσότερα, το πλέον κατάλληλο αντιβιοτικό της κατηγορίας αυτής είναι η φλουκλοξακιλλίνη η οποία απορροφάται καλύτερα από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Ο συνδυασμός φλουκλοξακιλλίνη και αμπικιλίνης (co-fluampicil) είναι μείγμα ίσων μερών κατάλληλο για μεικτές λοιμώξεις όπου συνυπάρχει σταφυλόκοκκος παράγων πενικιλινάση.

Αντενδείξεις, προφυλάξεις, παρενέργειες. Βλέπε ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ.

ΦΛΟΥΚΛΟΞΑΚΙΛΛΙΝΗ (Flucloxacillin)

Ανήκει στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες.

Ενδείξεις. Λοιμώξεις από σταφυλόκοκκους που παράγουν πενικιλινάση. Χορηγείται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά (ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, πνευμονία, λοιμώξεις υποδορίου ιστού κ.ά.)

Αντενδείξεις, προφυλάξεις, παρενέργειες. Βλέπε ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ. Σπάνια έχουν αναφερθεί ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος, που μπορεί να συμβούν και εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος αυξάνει σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε χορήγηση για διάστημα μεγαλύτερο από 2 εβδομάδες. Να μη δίνεται σε πορφυρία.

Δοσολογία. από το στόμα, 250mg Χ 4/ημέρα. Παρεντερικά 250mg Χ 4/ημέρα ΕΜ ή 250mg-1g Χ 4/ημέρα αργά με ΕΦ ένεση ή έγχυση. Παιδιά <2 ετών, δόση 1/4 του ενήλικα και μεταξύ 2-10 ετών δόση 1/2 του ενήλικα.Floxapen inj, caps, Itaclox caps..

Β. ΚΑΤΑ Gram -(εκτός ψευδομονάδας) που παράγουν πενικιλινάση.

Περιλαμβάνεται η τεμοκιλίνη (temocillin) η οποία είναι δραστική για λοιμώξεις από Gram$^-$ μικρόβια που παράγουν πενικιλινάση (όχι για ψευδομονάδα). Δεν είναι δραστική σε Gram$^+$ μικρόβια.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

IV. ΑΝΤΙΨΕΥΔΟΜΟΝΑΔΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται οι καρβοξυπενικιλίνες *καρμπενικιλλίνη*, *καρφεκιλίνη* και *τικαρκιλίνη* και οι ουρεϊδοπενικιλίνες *αζλοκιλλίνη* και *πιπερακιλλίνη*. Είναι δραστικές κατά Gram⁻ μικροβίων και ιδιαίτερα ψευδομονάδας. Σε σηψαιμία από ψευδομονάδα συνδυάζονται με μια αμινογλυκοσίδη. Επίσης είναι δραστικές και εναντίον ορισμένων στελεχών πρωτέα και σερράτιας. Διασπώνται από τις μικροβιακές πενικιλλινάσες. **Παρενέργειες** κλπ. Βλέπε ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ. Η καρβενικιλίνη χορηγείται μόνο παρεντερικά ενώ η καρφεκιλίνη από το στόμα η οποία στο αίμα υδρολύεται σε καρβενικιλίνη και χορηγείται σε ήπιες σχετικώς λοιμώξεις του ουροποιητικού από ψευδομονάδα ή πρωτέα. Η καρμπενικιλλίνη έχει αντικατασταθεί από την τικαρκιλίνη η οποία είναι περισσότερο δραστική. Γενικά σε βαριές λοιμώξεις από ψευδομονάδα, η καρβενικιλίνη και τικαρκιλίνη, αλλά και οι άλλες αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες, πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με μία αμινογλυκοσίδη λόγω συνεργικής δράσης και αποφυγής ταχείας ανάπτυξης ανθεκτικότητας της ψευδομονάδας. Η νεότερη *αζλοκιλλίνη*, είναι περισσότερο δραστική κατά της ψευδομονάδας και προτιμάται σε πολύ σοβαρές λοιμώξεις. Η πιπερακιλίνη είναι αντιψευδομοναδικό φάρμακο με ευρύτερο όμως αντιμικροβιακό φάσμα. Κατά τη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η περιεκτικότητά τους σε νάτριο (καρβενικιλίνη 4.7 mEq/g, καρφεκιλίνη 4.7-5.3 mEq/g, τικαρκιλίνη 5.1 mEq/g, αζλοκιλλίνη 2.17mEq/g, πιπερακιλίνη 1.85mEq/g).

Αναστολέας των β-λακταμασών είναι η ταζοβακτάμη (με πιπερακιλίνη) με το όνομα Tazocin, ενέσιμο ΕΦ.

ΤΙΚΑΡΚΙΛΛΙΝΗ (Ticarcillin)

Αντιψευδομοναδική πενικιλίνη. Είναι δραστικότερη από την καρμπενικιλλίνη και την έχει αντικαταστήσει. Συνδυασμός με κλαβουλανικό οξύ χρησιμοποιείται κατά μικροβίων που παράγουν πενικιλινάση και ανθίστανται στη θεραπεία με τικαρκιλίνη. Είναι κατάλληλη για λοιμώξεις από ψευδομονάδα και πρωτέα. Χορηγείται παρεντερικά. Γενικά σε βαριές λοιμώξεις από ψευδομονάδα χορηγείται σε συνδυασμό με μία αμινογλυκοσίδη λόγω συνεργικής δράσης.

Δοσολογία. Μς ΕΦ ένεση ή ΕΦ έγχυση 15-20g/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις.
Σε ουρολοιμώξεις ΕΜ ή ΕΦ 1g X 3-4/ημέρα, παιδιά, 50-100mg/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Timentin inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 23

ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΕΣ	ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΚΥΡΙΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΕΣ		
• Βενζυλπενικιλίνη	ΠΑΡ, ΣΤ	Gram+ (σοβαρές λοιμώξεις)
• Προκαϊνούχος πενικιλίνη	ΕΜ	Σύφιλη
• Βενζαθινική πενικιλίνη	ΕΜ	Ρευματικός πυρετός
• Φαινοξυμεθυλπενικιλίνη	ΣΤ	Gram+ (ήπιες λοιμώξεις)
ΕΥΡΕΟΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ		
• Αμπικιλίνη	ΠΑΡ, ΣΤ	Gram+, αιμόφιλος ινφλουέτζας, πρωτέας, κολοβακτηρίδιο, σαλμονέλλα, σιγκέλα
• Αμοξυκιλίνη	ΠΑΡ, ΣΤ	
Εστέρες αμπικιλίνης	ΠΑΡ, ΣΤ	
• Μπακαμπικιλίνη	ΠΑΡ, ΣΤ	
• Πιβαμπικιλίνη	ΠΑΡ, ΣΤ	
• Ταλαμπικιλίνη	ΠΑΡ, ΣΤ	
• Μεζλοκιλίνη	ΠΑΡ, ΣΤ	
ΜΕΚΙΛΙΝΑΜΕΣ	ΠΑΡ, ΣΤ	Gram+, Gram-
	ΠΑΡ, ΣΤ	Gram-, μικροβιουρία, σαλμονέλλα
ΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΣΤΗ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΑΣΗ		
• Κλοξακιλίνη, δικλοξακιλίνη, φλουκλοξακιλίνη, ναφκιλίνη, μεθικιλίνη	ΠΑΡ, ΣΤ	Σταφυλόκοκκος παράγων πενικιλινάση
Κατά Gram- (εκτός ψευδομονάδας)	ΠΑΡ	Gram- που παράγουν πενικιλινάση (εκτός της ψευδομονάδας)
• Τεμοκιλίνη		
ΑΝΤΙΨΕΥΔΟΜΟΝΑΔΙΚΕΣ	ΠΑΡ	Gram- , ιδιαίτερα ψευδομονάδα + 1 αμινογλυκοσίδη σε σοβαρές περιπτώσεις)
• Καρμπενικιλίνη, καρφεκιλίνη, τικαρκιλίνη, αζλοκιλίνη, πιπερακιλίνη	(Η καρφεκιλίνη δίνεται per os)	

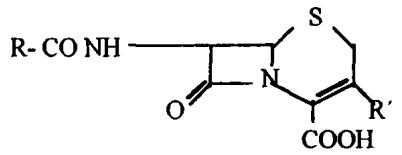
ΠΑΡ = Παρεντερικά ΕΜ = Ενδομυικά ΣΤ = Από το στόμα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ, ΚΕΦΑΜΥΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑ Β-ΛΑΚΤΑΜΗΣ

Είναι αντιβιοτικά ευρέως φάσματος. Η χημική τους δομή και η φαρμακολογία τους ομοιάζει με των πενικιλινών. Γενικά δεν ανήκουν στα αντιβιοτικά πρώτης εκλογής.

Οι κεφαμυκίνες κεφοξιτίμη και κεφοτετάνη καθώς και η μονοβακτάμη αζτρεονάμη και η καρβαπενέμη ιμιπενέμη περιλαμβάνονται στην ίδια κατηγορία λόγω της ομοιότητας τους με τις κεφαλοσπορίνες. Ένα νέο αντιβιοτικό που ανήκει στην ομάδα των καρβακεφεμών η loracarbef (σκεύασμα Lorbef) χορηγείται από το στόμα σε λοιμώξεις του αναπνευστικού και δέρματος/μαλακών μορίων και σε λοιμώξεις του κατωτέρου ουροποιητικού.



Αντικαταστάσεις των R και R΄ δίνουν τις διάφορες κεφαλοσπορίνες

Οι κεφαλοσπορίνες με βάση κυρίως την αντιμικροβιακή τους δραστικότητα (και την ανθεκτικότητά τους στα αδρανοποιητικά ένζυμα-λακταμάσες των Gram- μικροοργανισμών) διακρίνονται σε τρεις γενεές.

Η πρώτη γενεά περιλαμβάνει εκείνες στις οποίες έχει αναπτυχθεί αντίσταση από τα κοινά νοσοκομειακά στελέχη, λόγω μακροχρόνιας χρήσης. Είναι αποτελεσματικότερες σε Gram+ κόκκους σε σύγκριση, με εκείνες της δεύτερης και τρίτης γενεάς. Κατανέμονται σε όλο των οργανισμό αλλά δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ακόμη και όταν φλεγμαίνουν οι μήνιγγες.

Αντίθετα **οι κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενεάς** καλύπτουν τους περισσότερους από τους μικροοργανισμούς νοσοκομειακής προέλευσης όπως και τον αιμόφιλο της ινφλουέντζας. Η κεφουροξίμη είναι η μόνη κεφαλοσπορίνη β γενεάς που διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας και από αιμόφιλο ινφλουέντζας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Οι **κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς** κατανέμονται σε όλους του ιστούς εκτός από το ΚΝΣ. Σε περίπτωση όμως φλεγμονής των μηνίγγων διέρχονται σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις εκτός από την κεφοπεραζόνη. Όσον αφορά τους αναερόβιους μικροοργανισμούς μόνο η κεφοξιτίνη (δεύτερης γενεάς) είναι δραστική στο 75% των στελεχών του Bacteroides fragilis.

Γενικό χαρακτηριστικό όλων των κεφαλοσπορινών είναι η χαμηλή τοξικότητα. Κοινά τους μειονεκτήματα είναι η επώδυνη ενδομυϊκή χορήγηση, η αναγκαιότητα παρεντερικής χορήγησης, για εκείνες της δεύτερης και τρίτης γενεάς, οι αλλεργικές αντιδράσεις, και η πιθανότητα εμφάνισης διασταυρούμενης υπερευαισθησίας με τις πενικιλίνες.

Μηχανισμός δράσης. Βλέπε ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες, πορφυρία*.

Παρενέργειες. Η σημαντικότερη είναι η υπερευαισθησία και περίπου 7-10% των ατόμων που εμφανίζουν ευαισθησία στην πενικιλίνη θα εμφανίσουν και στις κεφαλοσπορίνες. Επίσης μπορεί να συμβούν αντίδραση ομοιάζουσα με ορονοσία με δερματικό εξάνθημα, αρθραλγία και πυρετό καθώς και πολύμορφο ερύθημα ή σύνδρομο Stevens-Johnson* ή και αποφολιδωτική δερματίτιδα* και αναφυλακτικό shock. Η αντίδραση υπερευαισθησίας είναι διασταυρούμενη και μπορεί να συμβεί με κάθε αντιβιοτικό που περιέχει το δακτύλιο της β-λακτάμης.

Πεπτικό. Διάρροια, ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα, ναυτία, εμετός. Οι γαστρεντερικές διαταραχές παρατηρούνται συχνότερα όταν οι κεφαλοσπορίνες χορηγούνται από το στόμα.

Αίμα. Ηωσινοφιλία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ανωμαλίες της πήξης που μπορεί να είναι σοβαρές ιδιαίτερα με κεφαλοσπορίνες β και γ γενεάς, θετική άμεση Coombs (ιδιαίτερα σε άτομα με ουραιμία) που σπάνια συνοδεύεται από αιμολυτική αναιμία.

Ουροποιητικό. Διάμεση νεφρίτιδα αναστρέψιμη. Μπορούν να προκαλέσουν νεφροτοξικότητα.

ΚΝΣ. Διαταραχές ύπνου, υπερδιέγερση, σύγχυση, ζάλη.

Διάφορα. Έχουν αναφερθεί ανωμαλίες ηπατικών ενζύμων και χολαστατικός ίκτερος. Άλλες παρενέργειες είναι ο πόνος κατά την ΕΜ ένεση και η θρομβοφλεβίτιδα κατά την ΕΦ ένεση.

Προφυλάξεις. Υπερευαισθησία στις πενικιλίνες (διασταυρούμενη αντίδραση). νεφρική ανεπάρκεια. κύηση. θηλασμός. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας είναι πιθανόν να χρειασθεί αναπροσαρμογή δοσολογίας. Να αποφεύγεται η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών. Προσοχή όταν ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτικά (σε εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων να χορηγείται βιταμίνη Κ). Σε υψηλές δόσεις να λαμβάνεται υπόψη η περιεκτικότητα των διαφόρων κεφαλοσπορινών σε νάτριο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

① **Αλληλεπιδράσεις**. *Αλκοόλη αιθυλική* (οινόπνευμα). Αντίδραση τύπου δισουλφιράμης μπορεί να προκληθεί ακόμη και μετά 3 ημέρες από τη διακοπή των κεφαλοσπορινών κεφαμανδόλης, κεφοπεραζόνης, κεφοτετάνης και λαταμοξέφης οφειλόμενη σε αναστολή της αλδευδικής αφυδρογονάσης η οποία αναστολή προκαλείται από μια πλάγια άλυσο (μεθυλτετραζολθειόλη).

② + *Αντιπηκτικά*. Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας.

③ + *Προβενεσίδη*. Αυξάνονται τα επίπεδα των κεφαλοσπορινών και ο Τ/2 ειδικά των απεκρινόμενων με σωληναριακή απέκκριση.

Προσοχή όταν χορηγούνται μαζί με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα (φουροσεμίδη, αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη κ.ά.) επειδή αυξάνει ο κίνδυνος νεφρικής βλάβης. Αν υπάρχει ανάγκη σύγχρονης χορήγησης με αμινογλυκοσίδες ή βανκομυκίνη, να χορηγούνται σε διαφορετική ώρα.

Εργαστηριακές δοκιμασίες. Οι κεφαλοσπορίνες μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετικά (σάκχαρο ούρων, πρωτεϊνουρία, Coombs, των 17-κετοστεροειδών και της κρεατινίνης αίματος και ούρων ιδιαίτερα με κεφοξιτίνη και κεφαλοθίνη), ή αρνητικά αποτελέσματα διαφόρων δοκιμασιών.

ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ Α ΓΕΝΕΑΣ

Κεφαλεξίνη, κεφαδροξίλη, κεφραδίνη, κεφαλοθίνη, κεφαπιρίνη, κεφαζολίνη. Οι τρεις πρώτες χορηγούνται από το στόμα (η κεφραδίνη και παρεντερικά) και οι τρεις τελευταίες μόνο παρεντερικά.

Φαρμακοκινητική. Κατανέμονται σε όλο των οργανισμό αλλά δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ακόμη και όταν φλεγμαίνουν οι μήνιγγες. Απεκκρίνονται από τους νεφρούς σε ποσοστό 80-90% και η δόση τους πρέπει να προσαρμόζεται σε νεφρική ανεπάρκεια. Ο Τ/2 κυμαίνεται από 1-1,5 ώρα (κεφαζολινη 2 ώρες).

Ενδείξεις. Λοιμώξεις από ευαίσθητα στο φάρμακο μικρόβια (όπως σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος, αιμόφιλος ινφλουέντζας, κλεμπσιέλλα και πρωτέας (p. mirabilis). Ουρολοιμώξεις, αμυγδαλίτιδα, λοιμώξεις αναπνευστικού και δέρματος κ.ά.

Οι κεφαλοσπορίνες α γενεάς είναι γενικά ευαίσθητες στη δράση της πενικιλινάσης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ Β ΓΕΝΕΑΣ

Περιλαμβάνονται η *κεφακλόρη, η κεφαμανδόλη, η κεφουροξίμη, η κεφονισίδη, η κεφορανίδη, η κεφμεταζόλη, η κεφοτετάνη, η κεφπροζίλη και κεφοξιτίνη.* Ο Τ/2 κυμαίνεται από 0,5-4,5 ώρες ανάλογα με το φάρμακο. Η κεφακλόρη (Ceclor) χορηγείται από το στόμα και έχει τις ίδιες ενδείξεις με τις κεφαλοσπορίνες α γενεάς. Η κεφαμανδόλη χρησιμοποιείται επί πλέον για λοιμώξεις από αναερόβια μικρόβια, πρωτέα vulgaris, πεπτοστρεπτόκοκκους και μικρόβια ανθιστάμενα στις κεφαλοσπορίνες α γενεάς (ουρολοιμώξεις, πνευμονία, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και πριν από χειρουργική επέμβαση για προφύλαξη από μετεγχειρητική λοιμωξη). Η κεφουροξίμη έχει τις ίδιες ενδείξεις με κεφαμανδόλη αλλά είναι περισσότερο δραστική για αιμόφιλο ινφλουέντζας και γονόκοκκο. Είναι η μόνη κεφαλοσπορίνη β γενεάς που διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας από αιμόφιλο ινφλουέντζας. Οι υπόλοιπες κεφαλοσπορίνες έχουν το ίδιο αντιμικροβιακό φάσμα με κεφαμανδόλη. Γενικά όλες είναι ανθεκτικές περισσότερο ή λιγότερο στη δράση της πενικιλινάσης.

Η κεφοξιτίνη είναι κεφαμυκίνη, περισσότερο δραστική για Gram⁻ μικρόβια και βακτηριοειδές εύθραυστο (bacteroides fragilis), έχει ίδιες ενδείξεις με την κεφαμανδόλη και επί πλέον χρησιμοποιείται για σηπτικές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (περιτονίτιδα).

*ΚΕΦΟΥΡΟΞΙΜΗ (Cefuroxime)

Η κεφουροξίμη ανήκει στις κεφαλοσπορίνες β γενεάς και έχει τις ίδιες ενδείξεις με τις κεφαλοσπορίνες α γενεάς. Χρησιμοποιείται επί πλέον για λοιμώξεις από αναερόβια μικρόβια, πρωτεα vulgaris, πεπτοστρεπτόκοκκους και μικρόβια ανθιστάμενα στις κεφαλοσπορίνες α γενεάς (ουρολοιμώξεις, πνευμονία, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και πριν από χειρουργική επέμβαση για προφύλαξη από μετεγχειρητική λοίμωξη). Η κεφουροξίμη είναι περισσότερο δραστική για αιμόφιλο ινφλουέντζας και γονόκοκκο.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται καλά από το πεπτικό (cefuroxime axetil) ιδιαίτερα όταν χορηγείται με τροφή. Μετά την απορρόφηση από το πεπτικό απελευθερώνεται κεφουροξίμη. Ο Τ/2 είναι 80 λεπτά. Είναι η μόνη κεφαλοσπορίνη β γενεάς που διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας από αιμόφιλο ινφλουέντζας. Σε μηνιγγίτιδα νεογνών συνδυάζεται με αμπικιλίνη για κάλυψη πιθανής λοίμωξης από λιστέρια μονοκυτογόνο και χορηγείται ανά 6ωρο. **Αντενδείξεις, προφυλάξεις, παρενέργειες, αλληλεπιδράσεις.** Βλέπε ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Πιθανή επίδραση στον προσδιορισμό της θεοφυλλίνης.

Δοσολογία. από το στόμα (cefuroxime axetil) 125-250mg X 2/ημέρα. ZInnat tabl
Παρεντερικά 750mg-1,5g X 3-4/ημέρα. Παιδιά 20-30mg X 2-3/ημέρα. Zinacef inj.

ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ Γ ΓΕΝΕΑΣ

Περιλαμβάνονται οι κεφαλοσπορίνες *κεφοταξίμη, κεφσουλοδίνη, κεφταζιδίμη, λαταμοξέφη, κεφτριαξόνη, κεφτιζοξίμη, κεφοπεραζόνη, κεφιξίμη, κεφεταμέτη, κεφτιμπουτένη*

Έχουν ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα από τις κεφαλοσπορίνες της β γενεάς για Gram- μικρόβια αλλά είναι λιγότερο δραστικές από την κεφουροξίμη και κεφαμανδόλη για Gram+ μικρόβια, ιδιαίτερα για χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Επειδή έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα ο κίνδυνος από επιλοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια ή μύκητες είναι μεγαλύτερος. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιστορικό κολίτιδας. Η κεφσουλοδίνη και η κεφταζιδίμη είναι πολύ καλές για λοιμώξεις από ψευδομονάδα. Η κεφσουλοδίνη έχει στενό φάσμα και καλό είναι να χρησιμοποιείται μόνο για ψευδομονάδα. Η κεφταζιδίμη και η λαταμοξέφη έχουν ευρύ φάσμα αλλά δεν είναι πολύ αποτελεσματικές σε λοιμώξεις από στρεπτόκοκκο των κοπράνων (s. faecalis) ή bacteroides fragilis. Κατανέμονται σε όλους του ιστούς εκτός από το ΚΝΣ. Σε περίπτωση όμως φλεγμονής των μηνίγγων διέρχονται σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις εκτός από την κεφοπεραζόνη. Η κεφεταμέτη χορηγείται από το στόμα. Περιγράφεται η **κεφτριαξόνη.**

Η **ΚΕΦΤΡΙΑΞΟΝΗ** έχει ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα από τις κεφαλοσπορίνες της β γενεάς για Gram- μικρόβια. Είναι λιγότερο δραστική από την κεφουροξίμη και κεφαμανδόλη για Gram+ μικρόβια, ιδιαίτερα για χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Επειδή έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα ο κίνδυνος από επιλοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια ή μύκητες είναι μεγαλύτερος. Διέρχεται το ΕΝΥ.

Φαρμακοκινητική. Χορηγείται παρεντερικά. Συνδέεται με πρωτεΐνες σε υψηλό ποσοστό (άνω του 90%) και κατανέμεται σε όλους τους ιστούς εκτός από το ΚΝΣ. Σε περίπτωση όμως φλεγμονής των μηνίγγων διέρχεται σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Ο Τ/2 είναι 4-6 ώρες σε ενήλικες. Σε παιδιά με μηνιγγίτιδα ο Τ/2 είναι 4-5 ώρες. Το φάρμακο απεκκρίνεται κατά 50% αναλλοίωτο από τους νεφρούς με σπειραματική διήθηση και το υπόλοιπο στη χολή.

Ενδείξεις. Λοιμώξεις αναπνευστικού, ουροποιητικού, δέρματος και μαλακών μορίων, σηψαιμία, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, γονοκοκκική λοίμωξη. Επίσης μηνιγγίτιδα από

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

μηνιγγιτιδόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουέντζας και πνευμονιόκοκκο. Για προφύλαξη πριν την χειρουργική επέμβαση. Αναφέρονται ικανοποιητικά αποτελέσματα με μια εφάπαξ δόση 50mg/kg ΕΜ σε παιδιά με μη επιπλεγμένη οξεία μέση ωτίτιδα (απαιτούνται περισσότερες μελέτες προς επιβεβαίωση).

Αντενδείξεις, προφυλάξεις, Παρενέργειες. Προσοχή σε νεογνά με υπερχολερυθριναιμία επειδή το φάρμακο μπορεί να εκτοπίσει τη χολερυθρίνη από τις πρωτεΐνες.

Η διάρροια είναι η συχνότερη παρενέργεια. Βλέπε και ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ.

Αλληλεπιδράσεις. Μπορεί να εκτοπίσει την χολερυθρίνη από τις πρωτεΐνες.

Βλέπε και γενικά ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ.

Δοσολογία. Χορηγείται ΕΜ ή ΕΦ 1-2g μια φορά την ημέρα ή διαιρεμένη σε 2 δόσεις.
Για προφύλαξη 1g ΕΜ, 1-2 ώρες πριν την επέμβαση.
Δόση για αιμόφιλο Ducreyi εφάπαξ 250mg ΕΜ.
Για γονοκοκκική λοίμωξη 250mg+ δοξυκυκλίνη (ή ερυθρομυκίνη σε εγκύους) και σε διάχυτη 1-2g/ημέρα.
Rosephin inj.

ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ Δ ΓΕΝΕΑΣ

Ανθεκτικές στις β-λακταμάσες. Η κεφεπίμη για νοσοκομειακές λοιμώξεις από Gram- . Δεν είναι δραστική για αναερόβια. Σκεύασμα Maxipin ενέσιμο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ Β-ΛΑΚΤΑΜΗΣ

ΑΖΤΡΕΟΝΑΜΗ (Aztreonam)

Η αζτρεονάμη είναι μονοβακτάμη δραστική κατά Gram- μικροβίων (και ψευδομονάδα, μηνιγγιτιδόκοκκο, γονόκοκκο, αιμόφιλο).

Φαρμακοκινητική. μετά ΕΜ χορήγηση η μέγιστη συγκέντρωση είναι σε 1 ώρα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι _55% και ο Τ/2 1,5-2 ώρες. Απεκκρίνεται με ενεργό σωληναριακή απέκκριση και σπειραματική διήθηση. Διέρχεται στο αμνιωτικό υγρό και στο γάλα.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο, κύηση, θηλασμός.

Οι κύριες παρενέργειες είναι ναυτία, εμετός, διάρροια, δερματικό εξάνθημα και λιγότερο συχνά <(1%) κοιλιακές κράμπες, αλλοιωμένη γεύση και έλκη στόματος, εμβοές, ρινική συμφόρηση, κεφαλαλγία, ίλιγγος και άλλες διαταραχές από το ΚΝΣ, υπόταση, ηπατικές ανωμαλίες, αιματολογικές διαταραχές, κνησμός, κολπίτιδα, καντιντίαση, αδυναμία. Φλεβίτιδα και δυσανεξία στο σημείο ένεσης, αναφυλαξία.

Σε υπερδοσολογία η αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματική.

Προφυλάξεις. Υπερευαισθησία στα αντιβιοτικά β-λακτάμης, ηπατική βλάβη.

Προσαρμογή της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια.

Αλληλεπιδράσεις. *Αντιπηκτικά*. Αυξάνεται το αντιπηκτικό αποτέλεσμα

Αντιβιοτικά. Επί συγχρόνου παρατεταμένης θεραπείας με αμινογλυκοσίδες να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία. Καλό είναι να μη συνδυάζεται με αντιβιοτικά τα οποία προκαλούν την παραγωγή πενικιλινάσης από τα μικρόβια, όπως κεφοξιτίνη, ιμιπενέμη, επειδή μειώνεται η δράση του φαρμάκου. Η *φουροσεμίδη* και η *προβενεσίδη* δεν προκαλούν σημαντικές μεταβολές της συγκέντρωσης του φαρμάκου

Τρόπος χορήγησης. ΕΜ, ΕΦ ένεση ή έγχυση. Το φάρμακο μπορεί να συγχορηγηθεί με γενταμικίνη, τομπραμυκίνη, κλινδαμυκίνη, κεφαζολίνη, αμπικιλίνη, κλοξακιλλίνη και βανκομυκίνη. Δεν είναι συμβατή η χορήγηση του με ναφκιλίνη, κεφραδίνη και μετρονιδαζόλη. Δόσεις >1g μόνο ΕΦ. Azactam inj.

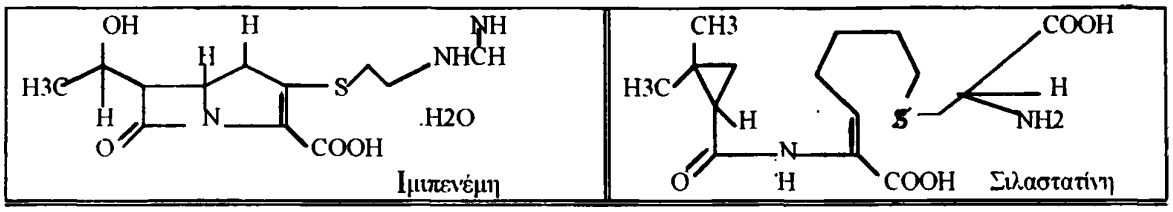
Δοσολογία. 1g Χ3 ή 2g Χ2-3/ημέρα. Παιδιά 30mg/kg Χ3-4/ημέρα αυξανόμενη σε σοβαρές λοιμώξεις.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΜΙΠΕΝΕΜΗ ΜΕ ΣΙΛΑΣΤΑΤΙΝΗ (Imipenem with cilastatin)

Είναι σκεύασμα το οποίο περιέχει ιμπενέμη και σιλαστατίνη. Η ιμιπενέμη είναι μια θειεναμυκίνη με ευρύτατο αντιμικροβιακό φάσμα (αερόβια και αναερόβια Gram-/+ μικρόβια). Η ιμιπενέμη μεταβολίζεται στους νεφρούς από την διϋδροπεπτιδάση-1.

Η σιλαστατίνη αναστέλλει τη δράση της διϋδροπεπτιδάσης-1 και έτσι αναστέλλει τον μεταβολισμό της ιμιπενέμης με αποτέλεσμα αυξημένη συγκέντρωση του μη μεταβολισμένου φαρμάκου στα ούρα και λιγότερες παρενέργειες.



Φαρμακοκινητική. Η ιμιπενέμη συνδέεται με πρωτεΐνες περίπου 20% και η σιλαστατίνη 40%. Η ιμιπενέμη μεταβολίζεται στους νεφρούς. Ο Τ/2 του κάθε συστατικού είναι 1 ώρα. Η μέγιστη συγκέντρωση της ιμιπενέμης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά 2 ώρες μετά την ΕΜ ένεση και της σιλαστατίνης σε 1 ώρα. Αντιμικροβιακά επίπεδα για 6-8 ώρες. Δίνεται σε λοιμώξεις οφειλόμενες σε αερόβια και αναερόβια Gram- και Gram+ μικρόβια.

Οι παρενέργειες είναι φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα (3%) και δυσανεξία στο σημείο ένεσης. Επίσης ναυτία, εμετός, διάρροια και σπανιότερα κολίτιδα, ηπατίτιδα, πόνος στην κοιλιά και στον φάρυγγα, γλωσσίτιδα, γαστρεντερίτιδα. Σε μικρή συχνότητα διεγερτική δράση (πυρετός, επιληψία, ζάλη, ίλιγγος, κεφαλαλγία κ.ά.), δύσπνοια, υπεραερισμός σπάνια (<0,2%). Υπόταση, ταχυκαρδία σπάνια. Εξάνθημα και κνησμός και σπάνια πολύμορφο ερύθημα ή άλλες παρενέργειες. (βλέπε και αντιβιοτικά β-λακτάμης). Σπάνια παροδικές ανωμαλίες ακοής, αρθραλγίες, αιματολογικές ανωμαλίες, θετική Coobs, νεφρική βλάβη, αδυναμία, υπερίδρωση.

Εργαστηριακές δοκιμασίες. Άνοδος ηπατικών ενζύμων, ουρίας, κρεατινίνης, μείωση νατρίου στον ορό και αύξηση καλίου και χλωρίου. Στα ούρα δυνατόν να υπάρχουν λεύκωμα, ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια, ουροχολίνη και ουροχολινογόνο, κυλινδρουρία.

Προφυλάξεις. Υπερευαισθησία σε αντιβιοτικά β-λακτάμης, νεφρική ανεπάρκεια, νόσοι ΚΝΣ (π.χ. επιληψία). Απομακρύνεται με αιμοκάθαρση και μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση.

Αλληλεπιδράσεις. Δεν πρέπει να αναμιγνύεται στο ίδιο διάλυμα με άλλα αντιβιοτικά. Αν είναι απαραίτητο μπορεί να αναμιχθεί με άλλα αντιβιοτικά όπως αμινογλυκοσίδες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Γκανσικλοβίρη. Αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης επιληψίας.

Προβενεσίδη. Αυξάνεται ελαφρά η συγκέντρωση και ο Τ/2 της ιμιπενέμης. Δεν συνιστάται η σύγχρονη χορήγηση προβενεσίδης.

Δοσολογία. Με ενδοφλέβια έγχυση 1-2g διαιρεμένο σε 3-4 δόσεις. Μέγιστη δόση 4g. Παιδιά 60mg/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Μέγιστη δόση 2g. Primaxin inj im, iv.

Η μεροπενέμη (meropenem) είναι παρόμοια με την ιμιπενέμη αλλά δεν αδρανοποιείται από τη διϋδροπεπτιδάση και έτσι μπορεί να δοθεί μόνη χωρίς τη σιλαστατίνη. Meronem inj.

Πίνακας 24 **ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ**

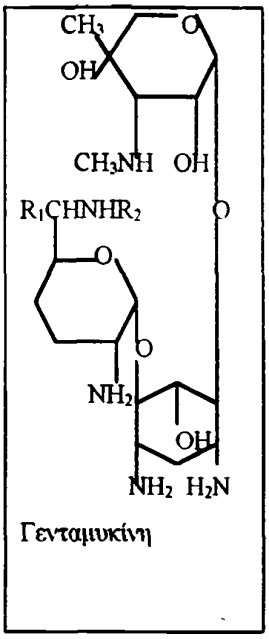
ΦΑΡΜΑΚΑ	ΧΟΡΗΓΗΣΗ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ Α ΓΕΝΕΑΣ Κεφαλεξίνη, κεφαδροξίλη, κεφραδίνη, Κεφαλοθίνη, κεφαπιρίνη, κεφαζολίνη.	ΠΑΡ, ΣΤ	$Gram^+$, αιμόφιλος, πρωτέας
ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ Β ΓΕΝΕΑΣ Κεφακλόρη, κεφαμανδόλη, κεφουροξίμη Κεφονισίδη, κεφορανίδη, κεφμεταζόλη Κεφοτετάνη, κεφπροζίλη. κεφοξιτίνη.	ΠΑΡ, ΣΤ	$Gram^+$ και λιγότερο $Gram^-$ Για ανθεκτικά μικρόβια στις κεφαλοσπορίνες α γενεάς, αναερόβια. Η κεφουροξίμη είναι η μόνη που διέρχεται στο ΕΝΥ και αποτελεσματική για γονόκοκκο.
ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ Γ ΓΕΝΕΑΣ Κεφοταξίμη κεφσουλοδίνη, κεφταζιδίμη Λαταμοξέφη, κεφτριαξόνη, κεφτιζοξίμη Κεφοπεραζόνη, κεφιξίμη, κεφεταμέτη (ΣΓ)	ΠΑΡ	$Gram^-$ και λιγότερο $Gram^+$
ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ Β ΛΑΚΤΑΜΗΣ Αζτρεονάμη Ιμιπενέμη + σιλαστατίνη , Μεροπενέμη	ΠΑΡ	$Gram^-$ Αναερόβια, $Gram^+$ και $Gram^-$

ΠΑΡ= Παρεντερικά, ΣΓ= από το στόμα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

* ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

Περιλαμβάνονται τα φάρμακα *στρεπτομυκίνη, καναμυκίνη, νεομυκίνη, φραμυκητίνη, γενταμυκίνη, αμικακίνη, τομπραμυκίνη, νετιλμικίνη*. Είναι αμινοσάκχαρα, πολυκατιόντα.



Γενταμυκίνη

Είναι υδατοδιαλυτές ενώσεις. Έχουν βακτηριοκτόνο δράση, αναστέλλοντας την 30S υπομονάδα των μικροβιακών ριβοσωματίων. Δεν απορροφώνται από το στόμα και πρέπει να χορηγούνται παρεντερικά για την αντιμετώπιση συστηματικών λοιμώξεων. Μόνο η νεομυκίνη και φραμυκητίνη χορηγούνται από το στόμα για αποστείρωση του εντέρου. Η μικροβιακή αντίσταση γίνεται μέσω πλασμιδίων δια παραγωγής ενζύμων που συνδέονται στις αμινογλυκοσίδες και τις αδρανοποιούν (ακετυλίωση, φωσφορυλίωση, αδενυλίωση), με παραγωγή αλλοιωμένης 30S ριβοσωμιακής υπομονάδας, και μια τρίτη αιτία είναι ότι μερικά μικρόβια στερούνται του οξυγονο-εξαρτώμενου μηχανισμού μέσω του οποίου το φάρμακο μεταφέρεται στο 30S ριβόσωμα.

Φαρμακοκινητική. Εξωκυττάρια κατανομή. Σύνδεση με πρωτεΐνες <10%. Διέρχονται ελάχιστα στο ΕΝΥ, οφθαλμό και προστάτη και δεν απεκκρίνονται στις εκκρίσεις του αναπνευστικού. Υψηλές συγκεντρώσεις στα ούρα, νεφρούς και αυτί και ικανοποιητικές σε αρθρώσεις, υπεζωκότα και περιτόναιο. Η συγκέντρωση στο έσω αυτί είναι υψηλή και ο T/2 5-10 φορές από ότι στο πλάσμα. Ο T/2 στο πλάσμα είναι 2-3 ώρες. Διέρχονται τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσουν βλάβη της 8ης συζυγίας. Η απέκκριση γίνεται στα ούρα με σπειραματική διήθηση κυρίως αναλλοίωτου φαρμάκου. Επειδή οι παρενέργειες συνδέονται κυρίως με τη δόση καλό είναι η θεραπεία να μην υπερβαίνει τις 7 ημέρες.

Ενδείξεις. Μικρόβια Gram$^{+/-}$, σταφυλόκοκκος. Η γενταμυκίνη, η αμικακίνη και η τομπραμυκίνη είναι δραστικές και κατά της ψευδομονάδας ενώ η στρεπτομυκίνη είναι δραστική και κατά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης όπου και χρησιμοποιείται ως φάρμακο β ή γ εκλογής. Η δράση τους είναι εντονότερη σε αλκαλικό περιβάλλον. Συνήθως χορηγούνται μαζί με ένα αντιβιοτικό β-λακτάμης.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο, κύηση, μυασθένεια Gravis, διερρηγμένοι τυμπανικοί υμένες (αφορά ωτικές σταγόνες).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παρενέργειες. Οι κυριότερες είναι:

α. **Νεφροτοξικότητα**. Είναι ανάλογη με την κρεατινίνη του αίματος. Η κύρια θέση βλάβης είναι τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Εκδηλώνεται με αύξηση ουρίας, μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης, πρωτεϊνουρία, ολιγουρία. Το φάρμακο συνδέεται με φωσφολιπίδια στο νεφρικό ιστό και εισέρχεται στο κύτταρο με πινοκύττωση και ενσωματώνεται στα λυσοσώματα. Η συσσώρευση του προκαλεί τελικά καταστροφή των λυσοσωμάτων με επακόλουθο καταστροφή των μιτοχονδρίων και του κυττάρου.

Η φωσφολιπιδουρία αποτελεί πρώιμο δείκτη νεφροτοξικότητας.

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου είναι η δόση και η διάρκεια της θεραπείας (αυξημένη συγκέντρωση για μεγάλο διάστημα), η ηλικία (μείωση νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο των ετών), το φύλο (γυναίκες) καθώς και η σύγχρονη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων.

Η νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών είναι κατά συχνότητα: νεομυκίνη → γενταμικίνη, καναμυκίνη → τομπραμυκίνη ≥ αμικακίνη ≥ νετιλμικίνη → στρεπτομυκίνη.

β. **Ωτοτοξικότητα**. Το φάρμακο συνδέεται στα φωσφολιπίδια και προκαλεί βλάβη των τριχωτών κυττάρων του κοχλία (βλάβη ακοής) και στα εκκριτικά κύτταρα της αιθουσαίας συσκευής (διαταραχή της ισορροπίας). Πρώτα απώλεια ακοής υψηλής συχνότητας και μετά χαμηλής συχνότητας.

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου είναι η δόση και η διάρκεια της θεραπείας, η σύγχρονη χορήγηση ωτοτοξικών φαρμάκων, η νεφρική ανεπάρκεια και οι ήχοι υψηλής συχνότητας. Η ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών είναι κατά συχνότητα: νεομυκίνη → αμικακίνη = καναμυκίνη → τομπραμυκίνη = γενταμικίνη = στρεπτομυκίνη → νετιλμικίνη.

Η βλάβη της ακοής μπορεί να επέλθει μέχρι και εβδομάδες μετά την διακοπή του φαρμάκου.

Η βλάβη της αιθουσαίας συσκευής κατά συχνότητα είναι: στρεπτομυκίνη → γενταμικίνη = τομπραμυκίνη = καναμυκίνη = αμικακίνη = νεομυκίνη → νετιλμικίνη.

γ. **Νευρομυϊκός αποκλεισμός**. Το φάρμακο εμποδίζει την σύνδεση Ca^{++} και την απελευθέρωση ακετυλχολίνης από τα τελικά άκρα των νευρικών απολήξεων. Αυτό μπορεί να καταλήξει σε αναπνευστική παράλυση. Παράγοντες αυξημένου κινδύνου είναι οι υψηλές δόσεις, η μυασθένεια και η χορήγηση αναισθητικών τύπου κουραρίου. Ως αντίδοτο μπορεί να δοθεί γλυκονικό ασβέστιο ή νεοστιγμίνη.

Άλλες παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, αύξηση τρανσαμινασών και αλκαλικής φωσφατάσης, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, υπέρταση ή υπόταση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αιμωδίες, παραισθησίες, τρόμος και άλλες νευρολογικές διαταραχές, πνευμονική

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ίνωση, μυοκαρδίτιδα (στρεπτομυκίνη) και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ΕΜ ένεσης. Παροδικός ερεθισμός επιπεφυκότων (όταν χορηγούνται οφθαλμικές σταγόνες).

Υπερδοσολογία Αντιμετωπίζεται επιτυχώς με αιμοκάθαρση ή με περιτοναϊκή κάθαρση (όχι πάντα ικανοποιητικά). Η αιμοκάθαρση απομακρύνει περίπου το 50% μιας δόσης σε 4-6 ώρες.

Προφυλάξεις. Καλό είναι να μετρώνται τα επίπεδα του πλάσματος ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται μεγάλες δόσεις ή για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών καθώς και σε νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους, γυναίκες και αφυδατωμένους ασθενείς. Το αίμα για μέτρηση των επιπέδων θα πρέπει να λαμβάνεται 1 ώρα μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου και αμέσως πριν την επόμενη δόση. Τα επίπεδα (μέγιστα) στον ορό δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 6-10mg/L για γενταμικίνη και τομπραμυκίνη και τα 20-40mg/L για την αμικακίνη. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι χορήγησης.

Να αποφεύγονται σε κύηση και γαλουχία. Σε παιδιά ηλικίας <6 μηνών χορηγούνται με προσοχή. Να μη χορηγούνται με άλλα νεφροτοξικά, ωτοτοξικά ή νευροτοξικά φάρμακα.

Μέθοδοι χορήγησης ανάλογα με τον ασθενή είναι η μέθοδος Sawchuk-Zaske ,

(Sawchuk R. J., Zaske D. E., Cipolle R. J., Wargin W. A., Strate R. G. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patients parameters. Clin Pharmac. Ther 1977, 21, 362-369), αλλά και άλλες μέθοδοι (Koup J. R., Killen T., Bauer L.A. Multiple-dose non-linear regression analysis program-aminoglucoside dose prediction. Clin Pharmacokin 1983, 8, 456-462, ή Sheiner L. B., Beal S. L. Bayesian indibidualization of pharmacokinetics: simle implementation and comparison of non-bayasian methods. J Pharm Sci 1982, 71, 1344-1348, κ.ά.).

Αλληλεπιδράσεις

Με *άλλα νεφροτοξικά, ωτοτοξικά ή νευροτοξικά φάρμακα*, όπως άλλες αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, κεφαλοθίνη, βανκομυκίνη, βακιτρακίνη, σισπλατίνη, μεθοξυφλουράνιο και ισχυρά διουρητικά όπως φουροσεμίδη, βουμετανίδη. Επίσης με *μυοχαλαρωτικά* όπως τουμποκουραρίνη, γκαλαμίνη και σουκινυλχολίνη ή σε ασθενείς που έχουν λάβει πολλές μεταγγίσεις αίματος με *κιτρικά αντιπηκτικά*. Δεν χορηγούνται στην ίδια σύριγγα τα αντιβιοτικά *καρμπενικιλλίνη* και αμινογλυκοσίδες. Σε νεφρική ανεπάρκεια προσοχή στη σύγχρονη θεραπεία πενικιλίνης και αμινογλυκοσιδών. Οι αμινογλυκοσίδες μπορεί να δώσουν ψευδώς μειωμένες τιμές ουρικού οξέος. Μπορεί να παρέμβουν στον προσδιορισμό του ασβεστίου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η Δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται στις παρακάτω περιπτώσεις:

α. Νεφρική ανεπάρκεια.

β. Αναιμία (επειδή αυξάνονται τα επίπεδα στο πλάσμα).

γ. Παχύσαρκα άτομα. Η δόση χορηγείται ανάλογα με το βάρος και υπολογίζεται ως προς το ιδανικό βάρος + το 50% του επιπλέον βάρους (λιπώδους ιστού).

1 & 2. ***ΓΕΝΤΑΜΙΚΙΝΗ, ΤΟΜΠΡΑΜΥΚΙΝΗ*** (gentamicin, tobramycin)

Έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα για Gram$^{+/-}$ (και σταφυλόκοκκο). Δεν είναι δραστικά σε αναερόβιες λοιμώξεις και πολύ λίγο σε αιμολυτικό στρεπτόκοκκο και πνευμονιόκοκκο.

3. ***ΑΜΙΚΑΚΙΝΗ*** (Amikacin). Είναι ανθεκτική στα 8 από τα 9 ένζυμα που είναι γνωστά και αδρανοποιούν τις αμινογλυκοσίδες. Ενδείκνυται για λοιμώξεις από Gram- ανθεκτικά στην γενταμικίνη. Συνήθης δόση 5-6 mg/kg/ημέρα.

4. ***ΝΕΤΙΛΜΙΚΙΝΗ*** (Netilmicin). Είναι παρόμοια με την γενταμικίνη.

5. ***ΚΑΝΑΜΥΚΙΝΗ*** (Kanamycin). Δεν χρησιμοποιείται.

6. ***ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ*** (Streptomycin). Φυλάσσεται ως φάρμακο β ή γ εκλογής στη θεραπεία της φυματίωσης και ορισμένων νοσημάτων όπως μελιταίος πυρετός, πανώλης, τουλαραιμία. Η δόση είναι 0,5-1g Χ2/ημέρα για 15-21 ημέρες και σε φυματίωση 1g/ημέρα για 2-3 μήνες.

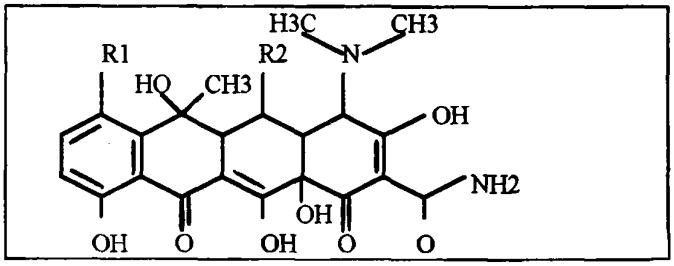
7 & 8. ***ΝΕΟΜΥΚΙΝΗ, ΦΡΑΜΥΚΙΤΙΝΗ*** (Neomycin. framycetin)

Χρησιμοποιούνται για λοιμώξεις δέρματος και βλεννογόνων (τοπική εφαρμογή. οφθαλμικές σταγόνες), και από το στόμα για αποστείρωση εντέρου πριν από χειρουργική επέμβαση (όχι συχνά σήμερα) και σε ηπατική ανεπάρκεια. Μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο δυσαπορρόφησης. σταφυλοκοκκική εντερίτιδα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

Περιλαμβάνονται οι, *τετρακυκλίνη, χλωροτετρακυκλίνη, οξυτετρακυκλίνη, δεμεκλοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη.* Είναι αντιβιοτικά ευρέως φάσματος αλλά η κατάχρηση τους έχει οδηγήσει σε ανάπτυξη αντίστασης.



	R_1	R_2
Τετρακυκλίνη	H	H
οξυτετρακυκλίνη	H	OH
Χλωροτετρακυκλίνη	Cl	H

Μηχανισμός δράσης. Συνδέονται στο 30S και στο Ca^{++} και Mg^{++}. Δράση βακτηριοστατική. Αντίσταση αναπτύσσεται με πλασμίδια και παραγωγή αλλοιωμένων πρωτεϊνών που προλαμβάνουν την είσοδο του φαρμάκου.

Φαρμακοκινητική. Ταχεία απορρόφηση από το στόμα κατά 60-95%. Η τετρακυκλίνη και οξυτετρακυκλίνη εμφανίζουν σχετικώς ασταθή απορρόφηση χορηγούμενες από το στόμα, ενώ η δεμεκλοκυκλίνη απορροφάται καλύτερα. Αντιθέτως, δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη απορροφώνται πλήρως και έχουν το πλεονέκτημα του μεγάλου χρόνου ημιζωής, που επιτρέπει την εφάπαξ ημερήσια χορήγηση. Κατανομή σε όλους τους ιστούς και εκλεκτικά στα οστά και δόντια. Οι τετρακυκλίνες εναποτίθενται στα αναπτυσσόμενα οστά και δόντια και δεν πρέπει να δίνονται σε εγκύους και παιδιά κάτω των 12 ετών. Τα επίπεδα στο ΕΝΥ, στο ΚΝΣ και στις αρθρώσεις είναι 5-15% του πλάσματος. Τα προϊόντα γάλακτος, το ασβέστιο και ο σίδηρος εμποδίζουν την απορρόφηση τους. Η δοξυκυκλίνη και η μινοκυκλίνη είναι πολύ λιποδιαλυτές και εισέρχονται σε ικανά ποσά στο ΕΝΥ, οφθαλμό και προστάτη. Μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα εκτός από τη δοξυκυκλίνη. Ο Τ/2 είναι 8 ώρες για τις συμβατικές τετρακυκλίνες και 16-20 ώρες για τη δεμεκλοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αντιμικροβιακό φάσμα και κύριες ενδείξεις. Παρά την ανάπτυξη αντίστασης αποτελούν φάρμακα εκλογής σε λοιμώξεις από χλαμύδια (τράχωμα, ψιττάκωση, σαλπιγγίτιδα, ουρηθρίτιδα, αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα), ρικέτσιες (εξανθηματικός τύφος, πυρετός Q, πυρετός βραχωδών ορέων), σπειροχαίτες (νόσος του Lyme, σύφιλη σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη, λεπτοσπείρωση κ.ά.), μυκόπλασμα, βρουκέλλα (μελιταίος πυρετός), χρόνια βρογχίτιδα, πλευριτικό υγρό σε κακοήθη νεοπλάσματα, γονόρροια, Pasteurella pestis (πανώλης) και tularensis (τουλαραιμία), δονάκιο της χολέρας. Επίσης σε περιπτώσεις αμοιβάδωσης (μαζί με αμοιβαδοκτόνα) και ελονοσίας (μαζί με άλλα ανθελονοσιακά). Σε επώδυνα έλκη άφθας, πλύση ή και γαργάρες με εναιώρημα (125mg/5ml) τετρακυκλίνης, 2 κουταλάκια για 5 λεπτά.

Δοξυκυκλίνη. Επιπλέον ενδείξεις είναι η χρόνια προστατίτιδα και η κρανιοκολπίτιδα. Προσοχή σε πορφυρία.

Μινοκυκλίνη. Επιπλέον ενδείξεις είναι οι ανθεκτικές περιπτώσεις νεανικής ακμής όπου η μινοκυκλίνη χορηγείται μακροχρόνια (6 μήνες ή και περισσότερο με έλεγχο ηπατικών λειτουργιών και για ερυθυματώδη λύκο) και για πρόληψη φορέων μηνιγγιτιδόκοκκου. Πρόσθετες παρενέργειες είναι ζάλη, ίλιγγος και αποφολιδωτική δερματίτιδα και σε μακροχρόνια χορήγηση σύνδρομο ομοιάζον με ερυθυματώδη λύκο..

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία σε οποιαδήποτε τετρακυκλίνη. Κύηση, παιδιά κάτω των 12 ετών, νεφρική ανεπάρκεια (εκτός δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη), κίρρωση ήπατος, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές, φωτοευαισθησία, εξάνθημα, ονυχόλυση (σπάνια), διαταραχές χρώσης δέρματος, βλεννογόνων (μπλε-γκρι κηλίδες) και άλλες διαταραχές δέρματος και βλεννογόνων, αιματολογικές διαταραχές ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, ηπατική βλάβη, (δόσεις 2g/ημέρα και πλέον), σύνδρομο Fanconi*, αναστολή αντιδιουρητικής ορμόνης (η δεμεκλοκυκλίνη), θρομβοφλεβίτιδα σε ΕΦ χορήγηση, ψευδοόγκοι εγκεφάλου. Στα παιδιά μπορεί να προκαλέσει δυσχρωσία οδόντων, εναπόθεση στα οστά και αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης (κυρίως σε νεαρά άτομα). Η μακροχρόνια χρήση μινοκυκλίνης σε δόση >200mg/ημέρα μπορεί να προκαλέσει δυσχρωσία οδόντων στους ενήλικες.

Προφυλάξεις. Προσοχή σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια. Αποφυγή έκθεσης στον ήλιο (ιδιαίτερα με δεμεκλοκυκλίνη). Γαλουχία (αποβάλλονται με το μητρικό γάλα), εξασθενημένα άτομα (αντιαναβολική δράση των τετρακυκλινών). Σε μακροχρόνια χρήση κίνδυνος

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

επιλοιμώξεων. Σε χορήγηση σκευασμάτων που έχει λήξει ο χρόνος χρήσης υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου Fanconi*. Για οξυτετρακυκλίνη προσοχή σε πορφυρία.

Αλληλεπιδράσεις. Τα προϊόντα γάλακτος μειώνουν την απορρόφηση του φαρμάκου (εκτός δοξυκυκλίνης και μινοκυκλίνης). *Αντιόξινα και σίδηρος.* Σχηματισμός συμπλόκων και μείωση απορρόφησης τετρακυκλινών. *Αντιπηκτικά* από το στόμα. Πιθανή αύξηση της δράσης τους. *Βαρβιτουρικά, υδαντοϊνες, καρβαμαζεπίνη.* Μείωση δράσης δοξυκυκλίνης. *Σιμετιδίνη.* Μείωση απορρόφησης τετρακυκλινών. *Διγοξίνη.* Πιθανή μικρή αύξηση των επιπέδων της. *πενικιλίνες.* Μείωση δράσης των πενικιλινών. *Αντισυλληπτικά* από το στόμα. Μείωση δράσης αντισυλληπτικών. *Μεθοξυφλουράνιο.* Αύξηση νεφροτοξικότητας. *Λιθιο.* Αύξηση ή μείωση επιπέδων λιθίου. Να γίνεται μέτρηση επιπέδων λιθίου στο αίμα.

Δοσολογία. Τετρακυκλίνη, χλωροτετρακυκλίνη και οξυτετρακυκλίνη 250-500mg X 4/ ημέρα από το στόμα, 1 ώρα προ φαγητού ή 2 ώρες μετά. Σε ΕΦ χορήγηση η δόση είναι 500mg X 2/ημέρα.
Hostacyclin (Τετρακυκλίνη,), Terramycin (οξυτετρακυκλίνη).
Δεμεκλοκυκλίνη. 300mg X 2/ημέρα ή 150mg X 4/ημέρα από το στόμα. Ledermycin tabl.
Δοξυκυκλίνη. 100mg X 2/ημέρα από το στόμα ή ΕΦ. Vibramycin caps
Μινοκυκλινη. 100mg X 2/ημέρα από το στόμα ή ΕΦ. Minocin caps

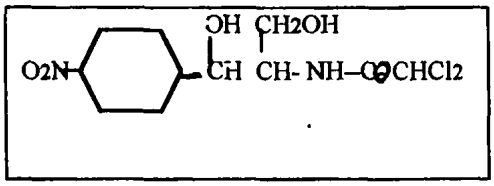
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

*ΧΛΩΡΑΜΦΑΙΝΙΚΟΛΗ

Χλωραμφαινικόλη παλμιτική, σουκινική (Chloramphenicol)

Είναι αντιβιοτικό ευρέως φάσματος δραστικό σε Gram$^{+/-}$ μικρόβια, ιδιαίτερα για σαλμονέλα τύφου και αιμόφιλο ινφλουέντζας, ρικέτσιες, ψιττάκωση, δονάκιο χολέρας.

Πρέπει να φυλάσσεται για λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς ιδιαίτερα αιμόφιλο ινφλουέντζας και τυφοειδή πυρετό. Οι σημαντικότερες παρενέργειες είναι απλαστική αναιμία (αναστρέψιμη ή μη) και το φαιό σύνδρομο.



Μηχανισμός δράσης. Συνδέεται στο 50S ριβόσωμα (αναστέλλει την πρόσληψη αμινοξέων) και αναστέλλει την σύνθεση των πρωτεϊνών (μιτοχόνδρια θηλαστικών). Αντίσταση με πλασμίδια, ένζυμο ακετυλτρανσφεράση.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται γρήγορα από το έντερο με βιοδιαθεσιμότητα 75-90% και κατανομή σε όλους τους ιστούς (στο ΕΝΥ 50-90% των επιπέδων του πλάσματος). Συνδέεται στις πρωτεΐνες κατά 60%. Μεταβολίζεται με γλυκουρονιδοποίηση. Ο Τ/2 είναι 4 ώρες. Η σουκινική μορφή υδρολύεται στο ήπαρ, πνεύμονες και νεφρούς με εστεράσες και περίπου 30% ανευρίσκεται στα σύρα με την μορφή εστέρος. Η απέκκριση στα σύρα είναι 70-90%.

Ενδείξεις. Τυφοειδής πυρετός (από σαλμονέλα), μηνιγγίτιδα ή επιγλωττίτιδα (από αιμόφιλο ινφλουέντζας) και λοιμώξεις από μικρόβια ευαίσθητα στο φάρμακο όπου άλλα αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά. Επίσης σε πυώδη λοίμωξη του οφθαλμού

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία ή προηγούμενη τοξικότητα στο φάρμακο.

Παρενέργειες.

Η σημαντικότερη είναι η απλαστική αναιμία 2 τύπων

α. Αναστρέψιμη, εμφανίζεται σε συνολική δόση >20gr ή δόση >50mg/kg/ημέρα, όπου ο σίδηρος δεν ενσωματώνεται στην αίμη με αποτέλεσμα άνοδο σιδήρου στο αίμα και πρώιμες ερυθροκυτταρικές μορφές, και

β. Μη αναστρέψιμη 1:25.000-40.000 περιπτώσεις. Αυτή η επιπλοκή μπορεί να συμβεί μήνες ή εβδομάδες μετά την θεραπεία και άσχετα με την οδό χορήγησης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Άλλη **σημαντική παρενέργεια** είναι το φαιό σύνδρομο. Το φαιό σύνδρομο παρουσιάζεται σε νεογνά λόγω ανεπάρκειας του ενζύμου γλυκουρονική τρανσφεράση (το οποίο μεταβολίζει τη χλωραμφαινικόλη) και λόγω μειωμένης νεφρικής απέκκρισης. Τα συμπτώματα εμφανίζονται όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου υπερβεί τα 75 μg/ml και είναι: εμετός, άρνηση θηλασμού, διαταραχές της αναπνοής, χαλαρές πράσινες κενώσεις, πτώση της θερμοκρασίας, γαλακτική οξέωση, κώμα και θάνατος (περίπου 40% θανατηφόρο).

Άλλες παρενέργειες είναι αντίδραση υπερευαισθησίας (πυρετός, εξάνθημα και αντίδραση Herxheimer*), κεφαλαλγία, σύγχυση, οπτική νευρίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, γαστρεντερικές διαταραχές, καταστροφή εντερικής χλωρίδας (επιλοιμώξεις).

Προφυλάξεις. Συχνός αιματολογικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και διακοπή του φαρμάκου σε περίπτωση ευρημάτων που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε τοξικότητα της χλωραμφαινικόλης (συδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, αναιμία κ.ά.). Σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια πιθανή προσαρμογή δοσολογίας. Με προσοχή σε οξεία διαλείπουσα πορφυρία ή ανεπάρκεια της G6PD. Προσοχή σε κύηση, θηλασμό. Στα νεογνά χορηγείται μειωμένη δοσολογία με παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα.

Να αποφεύγεται η σύγχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν καταστολή μυελού.

Αλληλεπιδράσεις. Επειδή αναστέλλει τα μεταβολικά ένζυμα p450 προκαλεί άνοδο των επιπέδων στο πλάσμα της *φαινυτοΐνης*, της *δικουμαρόλης*, *τολβουταμίδης*, *χλωροπροπαμίδης* και *κυκλοφωσφαμίδης*. Η φαινοβαρβιτάλη προκαλεί άνοδο των επιπέδων της χλωραμφαινικόλης. Συνδυασμός με *πενικιλίνη* προκαλεί μείωση της δράσης της πενικιλίνης ή μπορεί να έχει συνεργική δράση.

Η *ριφαμπικίνη* μειώνει τα επίπεδα της χλωραμφαινικόλης.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Πιθανή αύξηση γλυκόζης και ψευδείς τιμές επιπέδων παρακεταμόλης.

Δοσολογία. Συνήθης δόση 250mg X 4/ημέρα. Νεογνά 25mg/kg/ημέρα.
Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλέβια. Σε πρόωρα νεογνά η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30mg/kg/ημέρα και σε τελειόμηνα όχι >50mg/kg/ημέρα. Kemicetin inj. caps.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

Είναι αντιβιοτικά τα οποία περιέχουν ένα πολυμελή δακτύλιο λακτόνης.

Το πρώτο φάρμακο της σειράς αυτής είναι η *ερυθρομυκίνη. Νεότερα φάρμακα είναι η αζιθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η ροξιθρομυκίνη και η διρυθρομυκίνη.. Το αντιμικροβιακό τους φάσμα περιλαμβάνει κυρίως $Gram^+$ μικρόβια, γονόκοκκο, χλαμύδια, μυκοπλάσματα, λεγιονέλλα, καμπυλοβακτηρίδιο, αιμόφιλο ινφλουέντζας, μυκόπλασμα πνευμονίας. Μερικά στελέχη κόκκων και Η. ινφλουέντζας είναι ανθεκτικά. Η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη είναι δραστικά και για αναερόβια. Η *σπιραμυκίνη* κατατάσσεται στις μακρολίδες και κύριες ενδείξεις είναι οδοντικές λοιμώξεις με ή χωρίς μετρονιδαζόλη και επίσης η τοξοπλάσμωση κατά την κύηση.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοκινητική. Συνδέεται στο 50S μικροβιακό ριβόσωμα αναστέλλοντας τη πρωτεϊνική σύνθεση. Κατανομή σε όλους τους ιστούς (εκτός ΕΝΥ).

Ενδείξεις. Λοιμώξεις αναπνευστικού, νόσος λεγεωνάριων, μυκόπλασμα πνευμονίας, χλαμύδια γονόρροια, σύφιλη, διφθερίτιδα, ακμή.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Οι κύριες παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, χολοστατικός ίκτερος (σε θεραπεία περισσότερο από 2 εβδομάδες), αλλεργική αντίδραση σπάνια.

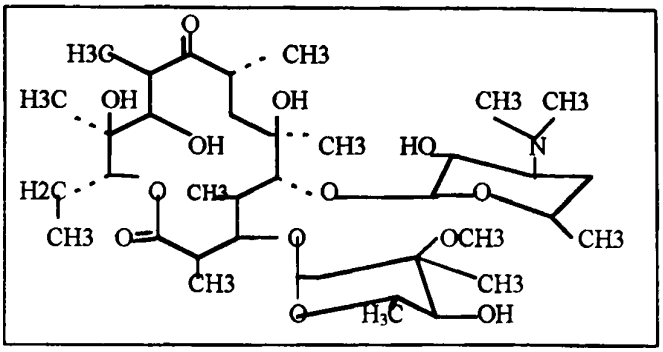
Προφυλάξεις. Κύηση, ιδιαίτερα το 1ο 3μηνο, ηπατική βλάβη ή νεφρική βλάβη.

Αλληλεπιδράσεις. Τα αντιόξινα μειώνουν την απορρόφηση τους. Η σημαντικότερη αλληλεπίδραση είναι με *θεοφυλλίνη* (αύξηση επιπέδων θεοφυλλίνης). Αυξάνονται επίσης τα επίπεδα *διγοξίνης*, *εργοταμίνης*, *βαρφαρίνης*. Η ερυθρομυκίνη χορηγείται σε δόση 500mg 4 φορές την ημέρα ενώ η αζιθρομυκίνη σε δόση 500mg 1 φορά την ημέρα και η κλαριθρομυκίνη σε δόση 250-500mg 2 φορές την ημέρα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

*ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗ (Erythromycin)

Είναι ασθενής βάση και αδρανοποιείται εύκολα σε όξινο περιβάλλον. Είναι βακτηριοστατικό ή βακτηριοκτόνο ανάλογα με τη συγκέντρωση του στους ιστούς. Η λακτοβιονική ερυθρομυκίνη είναι για ΕΦ χορήγηση.



Αντιμικροβιακό φάσμα. Gram$^+$ μικρόβια, αιμόφιλος ινφλουέντζας, γονόκοκκος, χλαμύδια, μυκοπλάσματα. λεγιονέλλα, καμπυλοβακτηρίδιο, σπειροχαίτη, ιστολυτική αμοιβάδα.

Μηχανισμός δράσης. Σύνδεση στο 50S μικροβιακό ριβόσωμα.

Φαρμακοκινητική. Η ερυθρομυκίνη σε χορήγηση από το στόμα εμφανίζει διάφορο βαθμό απορρόφησης αναλόγως του χρησιμοποιούμενου άλατος ή εστέρα.

Προτιμώνται οι εντεροδιαλυτές μορφές και η χορήγηση με κενό στομάχι. Η απορρόφηση της αιθυλοηλεκτρικής ερυθρομυκίνης δεν επηρεάζεται από την τροφή. Κατανομή σε όλους τους ιστούς (μικρή ποσότητα στο ΕΝΥ). Συνδέεται με πρωτεΐνες κατά 70% και απεκκρίνεται στη χολή. Η συγκέντρωση στον προστάτη είναι 40% περίπου του πλάσματος. Μικρό ποσό απεκκρίνεται στα ούρα. Ο Τ/2 της ερυθρομυκίνης είναι 1,6±0,7 ώρες. Διέρχεται τον πλακούντα.

Ενδείξεις. Λοιμώξεις αναπνευστικού, νόσος λεγεωναρίων, μυκόπλασμα πνευμονίας, χλαμύδια, γονόρροια, σύφιλη, διφθερίτιδα, κοκκύτης, ακμή και ως εναλλακτικό αντιβιοτικό σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (αίτιο πεπτικού έλκους).

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές, χολοστατικός ίκτερος, και σπάνια αλλεργική αντίδραση. Έχει αναφερθεί ωτοτοξικότητα σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ή σε μεγάλες δόσεις και σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών. Σε ΕΦ χορήγηση φλεβίτιδα στο σημείο της έγχυσης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας τα συμπτώματα είναι κυρίως από το γαστρεντερικό και απώλεια ακοής και αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και με γαστρική πλύση. Η αιμοκάθαρση δεν είναι αποτελεσματική.

Προφυλάξεις. Κύηση, ιδιαίτερα το 1ο 3μηνο, ηπατική βλάβη, ασθενείς που είναι υπό αγωγή με βαρφαρίνη. Πορφυρία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αλληλεπιδράσεις. Η ερυθρομυκίνη αναστέλλει ισοένζυμο του p450 (CYP3A4) με αποτέλεσμα αναστολή του μεταβολισμού πολλών φαρμάκων όπως για παράδειγμα ο μεταβολισμός της φελοδιπίνης στο έντερο (και άλλων ανταγωνιστών ασβεστίου) αναστέλλεται και απορροφάται πολύ περισσότερο ποσοστό φελοδιπίνης, με αποτέλεσμα οιδήματα, έντονη υπόταση, ταχυκαρδία. Το ίδιο συμβαίνει με τα αντιϊσταμινικά αστεμιζόλη και τερφεναδίνη με αποτέλεσμα αρρυθμίες.

Αυξάνει τα επίπεδα *θεοφυλλίνης, διγοξίνης, καρβαμαζεπίνης, εργοταμίνης, βαρφαρίνης, φελοδιπίνης (και άλλων ανταγωνιστών ασβεστίου) βρωμοκρυπτίνης, δισοπυραμίδης, κυκλοσπορίνης, τριαζολάμης και μιδαζολάμης.* Η τροφή μειώνει την απορρόφηση της. Πρέπει να λαμβάνεται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φάρμακα όταν χορηγείται ΕΦ.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Πιθανή άνοδος αλκαλικής φωσφατάσης και τρανσαμινασών και χολερυθρίνης.

Δοσολογία. 250-500mg Χ4 /ημέρα από το στόμα. ΕΦ 500mg-1g Χ 2/ημέρα. δερματική αλοιφή 1%
Σύφιλη: Σε εγκύους με αλλεργία στην πενικιλίνη αποτελεί φάρμακο εκλογής σε δόση 500mg Χ 4/ημέρα από το στόμα για 15 ημέρες. Erythrocin tabl, oral susp., inj.

2. *ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ* (Azithromycin)

Ελαφρά ισχυρότερη από ερυθρομυκίνη για ορισμένα Gram⁻ μικρόβια. Είναι δραστική και για αναερόβια. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στους ιστούς είναι πολύ μεγαλύτερη από ότι στο πλάσμα. Ο μεγάλος Τ/2 6-8 ώρες. επιτρέπει τη χορήγηση 1 δόσης το 24ωρο. Κατάλληλη για αμυγδαλίτιδα φαρυγγίτιδα, λοιμώξεις από σταφυλόκοκκο (δερματική λοίμωξη), μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα, χλαμύδια, πνευμονία από πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο. Για προφύλαξη από M. avium σε ασθενείς με AIDS.

Παρενέργειες κυρίως από το γαστρεντερικό και εξάνθημα.

Προφυλάξεις. Όχι σε παιδιά κάτω των 16 ετών. Προσοχή σε κύηση και ηπατική βλάβη.

Αλληλεπιδράσεις. Τα *αντιόξινα* μειώνουν την απορρόφηση του φαρμάκου.

Αντιπηκτικά p.os, *διγοξίνη*. Πιθανή αύξηση της δράσης τους.

Εργοταμίνη. Πιθανός εργοτισμός.

Η δοσολογία είναι 500mg εφάπαξ την 1η ημέρα ακολουθούμενη από 250mg τις επόμενες ημέρες μέχρι συνολικής δόσης 1,5g, μία ώρα πριν το γεύμα ή 2 ώρες μετά. Σε γλαμυδιακές λοιμώξεις του ουρογεννητικού εφάπαξ 1g. Zithromax caps 250mg

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3. ***ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ*** (Clarithromycin)

Ελαφρά ισχυρότερο για ορισμένα Gram- μικρόβια. Είναι δραστική και για αναερόβια.

Ενδείξεις, αντενδείξεις, προφυλάξεις. Βλέπε ερυθρομυκίνη. Επιπρόσθετη ένδειξη είναι το Helicobacter pylori (αίτιο πεπτικού έλκους) όπου χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ομεπραζόλη και μία ιμιδαζόλη και αμοξυκιλλίνη. Προφύλαξη από M. avium σε ασθενείς με AIDS.

Όχι σε κύηση. Γαλουχία. Είναι άγνωστο αν απεκκρίνεται στο γάλα. Να μη χρησιμοποιείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών (δεν έχει εξακριβωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου). Λοιπά βλέπε ερυθρομυκίνη. Κεφαλαλγία σπάνια.

Η δοσολογία είναι 250-500mg κάθε 12 ώρες για 7-14 ημέρες. Klaricid tabl.

Η **ροξιθρομυκίνη** (Roxithromycin) ανήκει επίσης στις μακρολίδες. Μια σημαντική πιθανή παρενέργεια είναι η ηπατική βλάβη ακόμη και μετά αγωγή ολίγων ημερών, η οποία παρέρχεται μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Δισκία 150mg Azuril, Rulid, Roximin-Galenica

Διριθρομυκίνη (Dirithromycin). Νέο μακρολιδικό αντιβιοτικό με ενδείξεις παρόμοιες με της ερυθρομυκίνης. Δεν χορηγείται σε εγκύους, σε παιδιά <12 ετών και στη γαλουχία. Δίνεται μια φορά την ημέρα σε δόση 500mg. Μπορεί να προκαλέσει αύξηση αιμοπεταλίων, του καλίου και των ηωσινοφίλων. Η συχνότερες παρενέργειες είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές. Δεν αλληλεπιδρά με θεοφυλλίνη. Σκεύασμα Dynabac tabl 250mg.

ΣΠΙΡΑΜΥΚΙΝΗ (Spiramycine)

Ανήκει στις μακρολίδες. Αθροίζεται στο λεμφικό ιστό και απεκκρίνεται στο σίελο και στις βρογχικές εκκρίσεις. Δεν εισέρχεται στο ΕΝΥ.

Κύριες ενδείξεις είναι λοιμώξεις στόματος και οδόντων και τοξοπλάσμωση κύησης.

Η σπιραμυκίνη προτιμάται στην τοξοπλάσμωση του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης επειδή η πυριμεθαμίνη ενδέχεται να έχει τερατογόνο δράση. Δεν αλληλεπιδρά με θεοφυλλίνη ή παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας. Σκεύασμα. Rovamycin tabl.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

Κλινδαμυκίνη και λινκομυκίνη.

Πρόκειται για αντιμικροβιακά περιορισμένης χρήσης εξαιτίας σοβαρών παρενεργειών και κυρίως της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Η κλινδαμυκίνη είναι περισσότερο δραστική και έχει σχεδόν υποκαταστήσει την λινκομυκίνη. Είναι δραστικά σε $Gram^+$ κόκκους (και σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στην πενικιλινάση) και αναερόβια. Η χρήση τους πρέπει να περιορίζεται σε απόλυτες ενδείξεις ή όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα ασφαλέστερα αντιβιοτικά.

Ενδείξεις. Οστεομυελίτις, ενδοκοιλιακές σηπτικές λοιμώξεις (αναερόβια μικρόβια).

Παρενέργειες. Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα που μπορεί να είναι πολύ σοβαρή (από την τοξίνη του κλωστηριδίου Difficile η θεραπεία της οποίας γίνεται με βανκομυκίνη 125mg X 4/ημέρα p.os ή μετρονιδαζόλη), γαστρεντερικές διαταραχές. Dalacin (κλινδαμυκίνη) caps, inj. Lincocin (λινκομυκίνη) caps, syr, inj

ΦΟΥΣΙΔΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ (Fucidin)

Έχει στενό αντιμικροβιακό φάσμα για $Gram^+$ μικρόβια. Αναπτύσσεται εύκολα μικροβιακή αντίσταση. Η μόνη ένδειξη είναι η οστεομυελίτιδα από ανθεκτικό σταφυλόκοκκο, επειδή το φάρμακο συγκεντρώνεται στα οστά. Συνδυάζεται με ένα άλλο αντισταφυλοκοκκικό για πρόληψη μικροβιακής αντίστασης. Fucidin tabl, oral susp, inj.

ΣΠΕΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ

Αναστέλλει την σύνθεση των πρωτεϊνών του βακτηριακού τοιχώματος. Συνδέεται στην μικροβιακή υπομονάδα 30S. Απορροφάται γρήγορα από το σημείο της ΕΜ ένεσης και απεκκρίνεται στα ούρα. Δίνεται στη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα. Οι κύριες παρενέργειες είναι κνίδωση, πυρετός, ναυτία, ζάλη, αϋπνία. Προφυλάξεις. Κύηση, γαλουχία, παιδιά. Η δοσολογία σε γονοκοκκική ουρηθρίτιδα απλή (όχι φαρυγγική ή πρωκτική) είναι 2g ΕΜ εφάπαξ. Trobicin inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΑΚΙΤΡΑΚΙΝΗ (Vacitracin)

Χρήση μόνο τοπική και σε κλωστηρίδιο difficile. Είναι πολύ νεφροτοξικό αν χορηγηθεί παρεντερικά ΕΜ.

ΠΟΛΥΜΥΞΙΝΕΣ (*Κολιστίνη, πολυμυξίνη Β*). Δραστικές στα Gram-.

Δίνονται για αποστείρωση εντέρου σε ασθενείς με ουδετεροπενία ή για τοπική χρήση συνήθως σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά.

Παρενέργειες. ΚΝΣ και νεφρική βλάβη σε ΕΜ ή ΕΦ χορήγηση.

ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ (Vancomycin HCl) και *ΤΕΙΚΟΠΛΑΝΙΝΗ* (Teicoplanin HCl)

Η βανκομυκίνη είναι τρικυκλικό γλυκοπεπτίδιο, μικροβιοκτόνο για $Gram^+$ μικρόβια ειδικά σταφυλόκοκκους και εντερόκοκκους. Αντίσταση αναπτύσσεται σπάνια. Τα τελευταία χρόνια έχουν ανιχνευθεί στελέχη ανθεκτικά στη βανκομυκίνη, τα οποία αυξάνονται συνεχώς.

<u>Μηχανισμός δράσης</u>. Αναστολή σύνθεσης μικροβιακού τοιχώματος.

<u>Φαρμακοκινητική</u>. Μετά ΕΦ χορήγηση μέγιστα επίπεδα σε 5 λεπτά και τα θεραπευτικά επίπεδα διατηρούνται για 12 ώρες. Συνδέεται κατά 50-60% στις πρωτεΐνες και παρουσία φλεγμονής διέρχεται στο ΕΝΥ, πλευριτικό, περικαρδιακό, αρθριτικό υγρό και χολή.

Απεκκρίνεται με σπειραματική διήθηση στα σύρα αναλλοίωτο με Τ/2 4-8 ώρες σε ενήλικες και 2-3 ώρες σε παιδιά. Σε νεφρική ανεπάρκεια αθροίζεται. Δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

<u>Ενδείξεις</u>. Κολίτιδα από αντιβιοτικά (σταφυλόκοκκος, κλωστηρίδιο difficile), συστηματικές λοιμώξεις από χρυσίζοντα και επιδερμικό σταφυλόκοκκο ανθεκτικές στα αντισταφυλοκοκκικά αντιβιοτικά ή σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη και σε άλλες σοβαρές λοιμώξεις από $Gram^+$ μικρόβια επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιβιοτικά. Σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδες σε ενδοκαρδίτιδα από στρεπτόκοκκο viridans και εντερόκοκκους.

<u>Αντενδείξεις</u>. Υπερευαισθησία στη βανκομυκίνη.

<u>Παρενέργειες</u>. Ωτοτοξικότητα (που μπορεί να είναι μόνιμη), νεφροτοξικότητα.

Σε ΕΦ χορήγηση ρίγος, πυρετός και θρομβοφλεβίτιδα είναι πιθανά. Η έγχυση πρέπει να είναι βραδεία. Ταχεία έγχυση μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο του κόκκινου ανθρώπου (red man syndrom ή red neck syndrom) που προλαμβάνεται με αντιϊσταμινικά όπως η υδροξυζίνη, πριν την ΕΦ έγχυση της βανκομυκίνης. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από αιφνίδια πτώση της

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αρτηριακής πίεσης με ή χωρίς ερυθρότητα προσώπου και λαιμού, θώρακος και άκρων. Οφείλεται εν μέρει σε έκλυση ισταμίνης και αντιμετωπίζεται με χορήγηση υγρών, αντιϊσταμινικών ή και κορτικοστεροειδών (π.χ. υδροκορτιζόνη).

Προφυλάξεις. Προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή μειωμένη ακοή (μέτρηση επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα). Να χορηγείται αργά (μέσα σε 60 λεπτά) με ενδοφλέβια έγχυση προς αποφυγή αιφνίδιας πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Είναι καλύτερο να αποφεύγεται σε κύηση, γαλουχία και νεογνά. Χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλέβια μόνο.

Αλληλεπιδράσεις. Με φάρμακα που είναι *νεφροτοξικά* ή νευροτοξικά.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Δεν αναφέρεται.

Δοσολογία. 125mg-500mg X 4/ημέρα p.os ή ΕΦ για ενήλικες. Σε παιδιά δίνεται το μισό της δόσης των ενηλίκων.
Vancomycin, Voncon inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Οι κινολόνες ανήκουν στα βακτηριοκτόνα. Έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα.

Μηχανισμός δράσης. Αναστολή της DNA-gyrase με αποτέλεσμα διακοπή της σύνθεσης του DNA. Κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA γίνεται αναστροφή της σπείρας και εκτίθενται οι θέσεις αντιγραφής. Η DNA-gyrase μεσολαβεί σε αυτή τη διεργασία και μετά την αντιγραφή επαναφέρει την αρχική και τη νέα άλυσο του DNA στην αρχική κατάσταση. Οι 4-κινολόνες σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλουν και τη σύνθεση του RNA. Η αντίσταση των μικροβίων στις κινολόνες γίνεται με μετάλλαξη εμποδίζοντας την είσοδο τους στο κύτταρο ή αναστέλλοντας την σύνδεση τους με την DNA gyrase.

Φαρμακοκινητική. Η φαρμακοκινητική των κινολονών δεν είναι ίδια εντελώς μεταξύ τους. Χορηγούμενες από το στόμα απορροφώνται γρήγορα με χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα (Cmax) 1 ώρα. Η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση τους και ο Cmax μπορεί να φθάσει τις 2 ώρες. Συνδέονται με πρωτεΐνες 25-30%. Ο T/2 τους διαφέρει και είναι από 3-8 ώρες. Απεκκρίνονται από τους νεφρούς με σωληναριακή απέκκριση και σπειραματική διήθηση. Περίπου 20% μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Αντενδείξεις. Ιστορικό υπερευαισθησίας στις κινολόνες. Δεν χορηγούνται σε κύηση και γαλουχία.

Παρενέργειες. Οι συχνότερες είναι ναυτία, εμετός, διάρροια και λιγότερο συχνά κεφαλαλγία, αϋπνία, ζάλη, σύγχυση, κατάθλιψη, επιληψία, παραισθησία, ψυχωτικές αντιδράσεις, δερματικές αντιδράσεις, αρθραλγίες και έξαρση ουρικής αρθρίτιδας, λειτουργικές ανωμαλίες ήπατος, νεφρική βλάβη, ανωμαλίες καρδιαγγειακού συστήματος, πυρετός, ρίγος.. Σπάνια (<1/1000) αλλεργία, διέγερση, ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα.

Οι παραπάνω παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες ως μέτριες και παρέρχονται με τη διακοπή του φαρμάκου. Έχουν αναφερθεί επίσης ηπατίτιδα, αιματολογικές διαταραχές (ηωσινοφιλία, λευκοπενία, θρομβοπενία), αγγειίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, αποφολιδωτική δερματίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ορθοστατική υπόταση, δυσκοιλιότητα, αναφυλακτική αντίδραση σε ασθενείς με AIDS και αύξηση τρανσαμινασών, χολερυθρίνης, ουρίας, κρεατινίνης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης, γλυκόζης, καλίου, επιμήκυνση χρόνου προθρομβίνης, κρυσταλλουρία, κυλινδρουρία, αιματουρία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παρατεταμένη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε επιλοιμώξεις. Τα παραπάνω είναι αρκετά σπάνια. Επειδή οι κινολόνες είναι νέα φάρμακα, η παραπάνω εικόνα όσον αφορά τη δράση τους και τις παρενέργειες μπορεί να τροποποιηθεί.

Μία νέα παρατηρηθείσα παρενέργεια είναι η βλάβη τενόντων (ρήξη αχίλλειου τένοντος, αλλά και ώμου ή χειρών) η οποία σε μερικές περιπτώσεις συνδυάστηκε με τη λήψη κορτικοστεροειδών, αλλά και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. **Η παρενέργεια αυτή είναι πολύ σοβαρή**, και απαιτεί άμεση ιατρική βοήθεια (ακινητοποίηση και πιθανή χειρουργική αποκατάσταση).

Υπερδοσολογία. Σε περίπτωση τοξικών παρενεργειών η αντιμετώπιση είναι υποστηρικτική. Η κιπροφλοξακίνη απομακρύνεται με νεφροκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Προφυλάξεις. Επιληψία, νόσοι ΚΝΣ, έντονα αλκαλικά σύρα ή αφυδάτωση (κίνδυνος κρυσταλλουρίας), νεφρική ανεπάρκεια (αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <20ml/λεπτό η δόση να μειωθεί στο 50%), κύηση, γαλουχία (αρθροπάθεια σε πειραματόζωα), ανεπάρκεια G6PD, άτομα <18 ετών. Δεν πρέπει να λαμβάνεται με οινοπνευματώδη ποτά (ενισχύεται η δράση της αλκοόλης). Το φάρμακο θα πρέπει να φυλάσσεται για λοιμώξεις ανθεκτικές στα συνήθη αντιβιοτικά. Μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης καθώς και την επιδεξιότητα χρήσης μηχανημάτων που απαιτούν λεπτούς χειρισμούς. Σε περίπτωση πόνου σε τένοντα ή σημεία φλεγμονής του, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να παραμείνει κλινήρης μέχρις ότου αποκλεισθεί η περίπτωση τενοντίτιδας. Η μαγνητική τομογραφία είναι σημαντική στη διάγνωση.

Αλληλεπιδράσεις

Θεοφυλλίνη. Αυξάνονται τα επίπεδα της θεοφυλλίνης με πιθανό αποτέλεσμα διέγερση του ΚΝΣ (πρέπει να μειώνεται η δόση της θεοφυλλίνης και να μετρώνται τα επίπεδα της στο πλάσμα).

Αντιόξινα. Μειώνουν την απορρόφηση του φαρμάκου.

Προβενεσίδη. Μειώνει την απέκκριση του φαρμάκου μέχρι και 50% αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωση του στο πλάσμα.

Αντιπηκτικά p.os. Αυξάνεται η δράση τους.

Κυκλοσπορίνη. Αυξάνεται η νεφροτοξικότητα της.

Σίδηρος. Μειώνει σημαντικά την απορρόφηση του φαρμάκου σχηματίζοντας χηλικά συμπλέγματα.

Ψευδαργύρου άλατα. Μειώνουν την απορρόφηση του φαρμάκου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Μαγνήσιο, χαλκός, ασβέστιο μειώνουν την βιοδιαθεσιμότητα των κινολονών όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.

Σουκραλφάτη (sucralfate). Μειώνει την απορρόφηση του φαρμάκου.

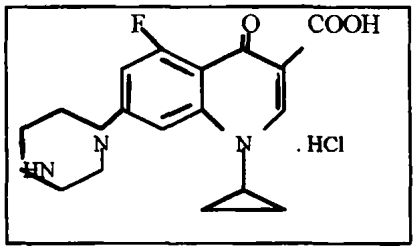
Αντιβιοτικά. Δεν αλληλεπιδρά με β-λακτάμες η αμινογλυκοσίδες.

αζλοκιλλίνη. Μειώνεται η απέκκριση της κιπροφλοξακίνης.

Καφεΐνη. Η λήψη καφέ ή καφεΐνης (με κιπροφλοξακίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αϋπνία ή υπερδιέγερση.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Πιθανή επίταση συμπτωμάτων από ΚΝΣ.

1. *ΣΙΠΡΟΦΛΟΞΑΚΙΝΗ (Ciprofloxacin).



Δραστική κατά $Gram^+$ και $Gram^-$ μικρόβια (ιδιαίτερα σαλμονέλα, σιγκέλλα, καμπυλοβακτηρίδιο, ναϊσέρια και ψευδομονάδα), χλαμύδια και μερικά μυκοβακτηρίδια. Ειδικά σε πνευμονία λεγεωναρίων εισέρχεται στα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα φονεύοντας τους ενδοφαγοκυττάριους οργανισμούς. Είναι ανθεκτική στις β-λακταμάσες.

<u>Φαρμακοκινητική</u>. Χορηγούμενη από το στόμα απορροφάται ταχέως. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 70%. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς με αυξημένη συγκέντρωση στο γεννητικό σύστημα. Η συγκέντρωση στο ΕΝΥ είναι το 10% της του πλάσματος. Το φάρμακο απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς με σωληναριακή απέκκριση. Η νεφρική κάθαρση του είναι 300ml/λεπτό. Μέσα σε 24 ώρες από την τελευταία δόση δεν υπάρχει στα σύρα, αλλά 20-35% ανευρίσκεται στα κόπρανα για 5 ημέρες μετά. Σε νεφρική ανεπάρκεια η δόση να προσαρμόζεται.

<u>Ενδείξεις</u>. Πνευμονία ή άλλες ανθεκτικές λοιμώξεις, γονόρροια, λοιμώξεις γαστρεντερικού, οστεομυελίτιδα από $Gram^-$ μικρόβια, ψευδομονάδα, μυκοβακτηρίδια (M. avium). Δεν είναι κατάλληλο για αναερόβια μικρόβια.

<u>Αντενδείξεις</u>. Ιστορικό υπερευαισθησίας στις κινολόνες. Δεν χορηγείται σε κύηση και γαλουχία και σε άτομα <18 ετών.

<u>Παρενέργειες</u>. Το φάρμακο είναι γενικά καλά ανεκτό. Οι κύριες παρενέργειες είναι από το γαστρεντερικό, από το δέρμα και το ΚΝΣ. Οι πιο συχνές είναι ναυτία, διάρροια, εμετός, κοιλιακός πόνος, κεφαλαλγία, υπερκινητικότητα, εξάνθημα. Το φάρμακο αναστέλλει το GABA και αυξάνει τον κίνδυνο επιληψίας σε άτομα επιρρεπή στη νόσο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σε συχνότητα <1% έχουν παρατηρηθεί:

Γαστρεντερικό. Επώδυνο στόμα, καντιντίαση στόματος, δυσφαγία, γαστρεντερική αιμορραγία ή διάτρηση.

Κ.Ν.Σ. Ζάλη, αϋπνία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, νευρικότητα, τρόμος, αταξία, σπαστική επιληψία, λήθαργος, αδυναμία, εύκολη κόπωση, ανορεξία, φοβία, κατάθλιψη, παραισθησία.

Δέρμα. Κνησμός, φωτοευαισθησία, υπεραιμία προσώπου, πυρετός, ρίγος, αγγειοοίδημα προσώπου, χειλέων, λαιμού, επιπεφυκότων, καντιντίαση δέρματος, υπέρχρωση και οζώδες ερύθημα.

Αισθητήρια όργανα. Διαταραχές της όρασης, οφθαλμικό άλγος, εμβοές ώτων, άσχημη γεύση.

Μυοσκελετικό σύστημα. Αρθραλγία, οσφυαλγία, δυσκαμψία αρθρώσεων, έξαρση συρικής αρθρίτιδας.

Ουροποιογεννητικό. Διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, πολυουρία, κατακράτηση ούρων, αιμορραγία ουρήθρας, κολπίτιδα, οξέωση.

Καρδιαγγειακό. Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιοπνευμονική ανακοπή, υπέρταση, εγκεφαλική θρόμβωση.

Αναπνευστικό. Ρινική επίσταξη, λαρυγγικό ή πνευμονικό οίδημα, λόξυγκας, αιμόπτυση, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, πνευμονική εμβολή. Βλέπε γενικά **ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ**

Οι ανωτέρω παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες ως μέτριες και παρέρχονται με τη διακοπή του φαρμάκου. Έχουν αναφερθεί επίσης και άλλες παρενέργειες, σπάνια. Οι οφθαλμικές σταγόνες για επιφανειακές λοιμώξεις του οφθαλμού μπορεί να προκαλέσουν τοπικό ερεθισμό και αλλεργικές αντιδράσεις.

Υπερδοσολογία. Σε περίπτωση τοξικών παρενεργειών το φάρμακο απομακρύνεται με νεφροκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Προφυλάξεις. Βλέπε γενικά περί κινολονών. Το φάρμακο θα πρέπει να φυλάσσεται για λοιμώξεις ανθεκτικές στα συνήθη αντιβιοτικά. Το φάρμακο να λαμβάνεται 2 ώρες μετά το φαγητό. Πρέπει να λαμβάνονται αρκετά υγρά και να μην υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Να αποφεύγεται η παρατεταμένη έκθεση σε ηλιακό φως. Σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος θα πρέπει η θεραπεία να διακόπτεται. Σε θεραπεία παρατεταμένη να ελέγχονται η νεφρική και ηπατική λειτουργία καθώς και η αιματολογική εικόνα.

Αλληλεπιδράσεις. Βλέπε γενικά περί κινολονών.

Καφεΐνη. Η λήψη καφέ ή καφεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε αϋπνία ή υπερδιέγερση.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Δεν αναφέρεται. Ciproxin tabl, inj

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δοσολογία
Λοιμώξεις ουροποιητικού και αναπνευστικού από το στόμα 250-500mgX2, ΕΦ 200mgX2.
Γονοκοκκική ουρηθρίτιδα 250mg εφάπαξ από το στόμα ή ΕΦ 100mg
Λοιμώδης διάρροια 500mg X 2 για 5-7 ημέρες
Η ενδοφλέβια έγχυση γίνεται σε 1 ώρα. Το φάρμακο διαλύεται σε 0,9% NaCl ή 5% γλυκόζη (η τελική συγκέντρωση να είναι 1-2 mg/ml).
Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό)	δόση
30-50	250-500mg/12 ώρες
<30	250-500mg/18 ώρες

Η συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό πρέπει να παρακολουθείται και μετά 1-2 ώρες δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5μg/ml.

2. *ΝΟΡΦΛΟΞΑΣΙΝΗ* (Norfloxacin)

Χορηγούμενη από το στόμα απορροφάται ταχέως. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 30-40%. Σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται σε 2 ημέρες. Στα κόπρανα απεκκρίνεται το 30%. Ο T/2 είναι 3,5-4,5 ώρες. Όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι < 30ml/λεπτό ο T/2 φθάνει τις 6,5 ώρες. Σε νεφρική ανεπάρκεια η δόση πρέπει να προσαρμόζεται. Οι κυριότερες παρενέργειες είναι πόνος κοιλιακός, ζάλη Δίνεται σε λοιμώξεις ουροποιητικού. Δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, Σκεύασμα Norocin tabl 400mg.

Δοσολογία. Λοιμώξεις ουροποιητικού από το στόμα 400mg X 2 /ημέρα για 7-10 ημέρες (για 3 ημέρες σε απλές λοιμώξεις του κατωτέρου ουροποιητικού).
Σε χρόνιες υποτροπιάζουσες λοιμώξεις 400mg X 2/ημέρα για 12 εβδομάδες. Αν υπάρχει βελτίωση μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες η δόση μπορεί να μειωθεί σε 400mg/ημέρα.
Σε κάθαρση κρεατινίνης <30ml/λεπτο η δόση είναι 400mg/24ωρο.
Η μεγίστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800mg.

3. *ΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ* (Ofloxacin)

Χορηγούμενη από το στόμα απορροφάται ταχέως. Η βιοδιαθεσιμότητα φθάνει στο 98%. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς και τα υγρά του σώματος. Σταθερές συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται μετά από 4 δόσεις και είναι 50% υψηλότερες από την συγκέντρωση μετά μία απλή δόση. Απομακρύνεται κυρίως από τους νεφρούς. Σε νεφρική ανεπάρκεια η δόση πρέπει να προσαρμόζεται. Ο T/2 5-7,5 ώρες.

Ενδείξεις. Λοιμώξεις αναπνευστικού, ουροποιητικού, μη επιπλεγμένη γονόρροια και μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα. Οι κυριότερες παρενέργειες είναι ναυτία, εμετός και λιγότερο ζάλη, κεφαλαλγία, κακουχία. Σπάνια (<1/1000) αλλεργία, διέγερση, ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4. ***ΑΚΡΟΖΟΞΑΣΙΝΗ*** (Acrozoxacin, rosoxacin) Για γονοκοκκική ουρηθρίτιδα μη επιπεπλεγμένη.

5. ***ΣΙΝΟΞΑΣΙΝΗ*** (Cinoxacin). Για λοιμώξεις ουροποιητικού. Cinobactin

6. ***ΕΝΟΞΑΣΙΝΗ*** (Enoxacin)

Για λοιμώξεις ουροποιητικού και δέρματος, γονοκοκκική ουρηθρίτιδα μη επιπεπλεγμένη, σιγκέλλωση.

7. ***ΛΟΜΕΦΛΟΞΑΚΙΝΗ*** (Lomefloxacin)

Έχει βιοδιαθεσιμότητα 95% με T/2 8 ώρες. Απεκκρίνεται στα σύρα (65% αναλλοίωτο). Οι κύριες παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, φωτοευαισθησία και λιγότερο συχνά εκείνες της κιπροφλοξακίνης. Ενδείξεις είναι οι λοιμώξεις αναπνευστικού (ιδιαίτερα εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας) 400mg X1 για 10 ημέρες και ουροποιητικού και για προφύλαξη (εφάπαξ δόση) προεγχειρητικά του ουροποιητικού.

8. ***ΝΑΛΙΔΙΞΙΚΟ ΟΞΥ*** (Nalidixic acid)

Δίνεται σε λοιμώξεις ουροποιητικού. Αναπτύσσεται πολύ εύκολα αντίσταση στο φάρμακο. Σήμερα χρησιμοποιείται σπάνια.

Αντενδείξεις. Ιστορικό σπαστικών διαταραχών, πορφυρία.

Παρενέργειες. Γενικά είναι ήπιες. Οι πιο συχνές είναι από το γαστρεντερικό (ναυτία, εμετός, κοιλιακός πόνος, διάρροια) Έχουν αναφερθεί αιμόλυση σε ανεπάρκεια G6PD, ηωσινοφιλία, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, ίκτερος και διαταραχές της όρασης. Βλέπε και κιπροφλοξακίνη.

Προφυλάξεις. Δες κιπροφλοξακίνη. Προσοχή επίσης σε ηπατική βλάβη. Να αποφεύγεται έκθεση στον ήλιο. Μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης. Δόση 1 γραμμάριο κάθε 6 ώρες για 7 ημέρες. Nal-acid, Wintomylon.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

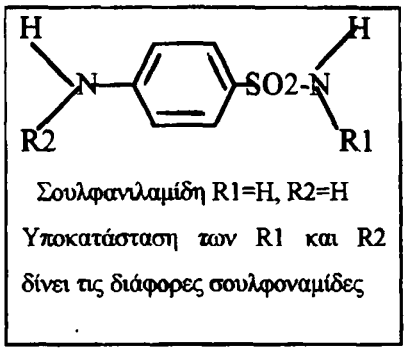
Πίνακας 25 **ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ**

	ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ	**ΕΦ ΣΤ**	**Gram+/-**
Κιπροφλοξακίνη	**ΣΤ**	**Gram+/-, χλαμύδια**
Νορφλοξακίνη	**ΕΦ ΣΤ**	**Λοιμώξεις ουροποιητικού**
Οφλοξακίνη	**ΣΤ**	**Λοιμώξεις αναπνευστικού, ουροποιητικού, γονοκοκκική και μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα**
Ακροζοξακίνη	**ΣΤ**	**Γονοκοκκική ουρηθρίτιδα**
Κινοξακίνη	**ΣΤ**	**Λοιμώξεις ουροποιητικού**
Ενοξακίνη	**ΣΤ**	**Λοιμώξεις ουροποιητικού, γονόκοκκο, σιγκέλλωση**
Λομεφλοξακίνη	**ΣΤ**	**Λοιμώξεις αναπνευστικού, ουροποιητικού**
Ναλιδιξικό οξύ	**ΣΤ**	**Λοιμώξεις ουροποιητικού (αναπτύσσεται αντίσταση)**

ΕΦ= Ενδοφλέβια έγχυση, ΣΤ= από το στόμα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ



Σουλφανιλαμίδη R1=H, R2=H
Υποκατάσταση των R1 και R2 δίνει τις διάφορες σουλφοναμίδες

Παρά την ύπαρξη πολυαρίθμων αντιβιοτικών φαρμάκων, οι σουλφοναμίδες εξακολουθούν να κατέχουν σημαντική θέση στη θεραπευτική. Το ενδιαφέρον για τις σουλφοναμίδες έχει επιταθεί με το συνδυασμό τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης, που αποτελεί τυπικό παράδειγμα δυναμικής συνέργιας αντιμικροβιακών φαρμάκων. Οι σουλφοναμίδες είναι μικροβιοστατικά φάρμακα. Είναι δραστικές για πολλά $Gram^+$ μικρόβια και για αρκετούς $Gram^-$ διπλόκοκκους και βακίλους. Επίσης χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις από ακτινομύκητα, νοκάρδια, χλαμύδια και μερικά πρωτόζωα.

Η πλειονότητα των σουλφοναμιδών αποτελείται από παράγωγα της σουλφανιλαμίδης. Κατά κανόνα, αντιμικροβιακή ενέργεια εμφανίζουν μόνον οι σουλφοναμίδες που διαθέτουν ελεύθερη π-αμινομάδα. Οι ενώσεις εκείνες που φέρουν υποκαταστάσεις στην π-αμινομάδα είναι δυνατόν να ενεργοποιηθούν μέσα στον οργανισμό, μετά από απομάκρυνση των υποκαταστάσεων. Έτσι ερμηνεύεται το γεγονός ότι η προντοζίλη είναι αδρανής in vitro, ενώ είναι πολύ δραστική in vivo. Διάφορες υποκαταστάσεις στη σουλφοναμιδική ομάδα εμφανίζουν πλεονεκτήματα έναντι της σουλφανιλαμίδης, αναφορικά με την ισχύ, το αντιμικροβιακό φάσμα και το θεραπευτικό δείκτη. Η ισχύς των σουλφοναμιδών, δηλαδή η δραστικότητά τους ανά mg, είναι μικρότερη από την ισχύ των περισσοτέρων αντιβιοτικών φαρμάκων.

Μηχανισμός δράσης. Οι σουλφοναμίδες αναστέλλουν τη μικροβιακή σύνθεση του φυλλικού οξέος, παρεκτοπίζοντας το π-αμινοβενζοϊκό οξύ με το οποίο έχουν χημική ομοιότητα. Για τα θηλαστικά, το φυλλικό οξύ αποτελεί βιταμίνη, επειδή αδυνατούν να το συνθέσουν. Επομένως, οι σουλφοναμίδες δεν επιδρούν στο μεταβολισμό των θηλαστικών. Αυτή η δράση των σουλφοναμιδών εξαρτάται κυρίως από τον ιονισμό και την πυκνότητα ηλεκτρονίων της ομάδας $^-SO2$. Η αντιμικροβιακή τους ενέργεια είναι μέγιστη για τιμές pKa περίπου 6.5 και ελαττώνεται όσο αυξάνεται η απόκλιση από αυτή την τιμή. Η σουλφαδιαζίνη έχει pKa πολύ κοντά στην τιμή 6.5, δηλαδή θα πρέπει να θεωρηθεί το καλύτερο φάρμακο από αυτήν την άποψη. Πράγματι, οι νεότερες σουλφοναμίδες δεν

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

εμφανίζουν μεγαλύτερη αντιμικροβιακή ενέργεια, έχουν όμως πλεονεκτήματα αναφορικά με τη διαλυτότητα, το μεταβολισμό, τη νεφρική απέκκριση ή την πρόκληση αλλεργίας.

Αντίσταση. Με παραγωγή διαφορετικής συνθετάσης και PABA.

Φαρμακοκινητική. Οι σουλφοναμίδες απορροφώνται ταχέως από το πεπτικό σύστημα και κατανέμονται σε όλους τους ιστούς και συνδέονται στις πρωτεΐνες πλάσματος σε υψηλό ποσοστό Μεταβολίζονται στο ήπαρ με σύζευξη και ακετυλίωση. Η ακετυλίωση απαιτεί την παρουσία παντοθενικού οξέος. Ασθενείς με έλλειψη του ή βραδείς ακετυλιωτές διατρέχουν τον κίνδυνο τοξικότητας λόγω άθροισης των σουλφοναμιδών. Η ακετυλίωση της π-αμινομάδας οδηγεί σε απώλεια της αντιμικροβιακής δράσεως και σε μείωση της διαλυτότητας των σουλφοναμιδών στα ούρα. Η απέκκριση γίνεται από τους νεφρούς με σπειραματική διήθηση (το ελεύθερο φάρμακο, ένα μέρος του οποίου επαναρροφάται στα σωληνάρια). Η συγκέντρωση των σουλφοναμιδών στα ούρα είναι πολύ υψηλότερη από ότι στο πλάσμα (25-50 φορές). Το γεγονός αυτό συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα των σουλφοναμιδών σε περιπτώσεις ουρολοιμώξεων. Η περιορισμένη διαλυτότητα των σουλφοναμιδών στα όξινα ούρα οφείλεται στο γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά είναι ασθενή οξέα, εξαιτίας του ιονισμού της σουλφαμυλικής ομάδας (-SO2NH-). Διάφορες υποκαταστάσεις στο άζωτο της σουλφαμυλικής ομάδας οδηγούν σε οξέα ισχυρότερα της σουλφανιλαμίδης. Τα άλατα (ιόντα) των σουλφοναμιδών είναι περισσότερο διαλυτά σε σύγκριση με τα μη ιονισμένα μόρια. Κατά κανόνα, η διαλυτότητα των σουλφοναμιδών αυξάνεται όταν το pH του περιβάλλοντος είναι μεγαλύτερο από το pKa του φαρμάκου.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες ή άλλα φάρμακα με παρόμοια χημική δομή (σουλφονυλουρίες, θειαδιζικά διουρητικά και διουρητικά αγκύλης, αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, αντηλιακά που περιέχουν PABA κ.ά.), πορφυρία.

Παρενέργειες. Οι σουλφοναμίδες έχουν κατά κανόνα χαμηλή τοξικότητα. Μπορεί να συμβούν όμως αλλεργικές αντιδράσεις, όπως κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα εξ επαφής και σύνδρομο Stevens-Johnson μέχρι και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Αίμα. Ακοκκιοκυταραιμία, απλαστική αναιμία, θρομβοπενία και άλλες αιματολογικές ανωμαλίες.

Πεπτικό. Γαστρεντερικές διαταραχές παρουσιάζονται αρκετά συχνά.

Νεφροί. Νεφρική βλάβη, που εκδηλώνεται με νεφρωσικό σύνδρομο, κρυσταλλουρία και αιματουρία. για την πρόληψη αυτών των εκδηλώσεων απαιτείται επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς και αλκαλοποίηση των ούρων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Διάφορα. Πυρετός, ρίγος, αρθραλγίες, μυαλγίες, πνευμονική διήθηση και φαινόμενο ερυθυματώδους λυκου, τοξικές εκδηλώσεις από το Κ.Ν.Σ., το μυελό των οστών και το ήπαρ είναι αρκετά σπάνιες. Έχουν περιγραφεί επίσης περιπτώσεις οζώδους περιαρτηρίτιδας.

Υπερδοσολογία. Συνεχής χορήγηση υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα που εκδηλώνεται με γαστρεντερικές διαταραχές, ζάλη, κεφαλαλγία, υψηλό πυρετό ή και οξέωση, αιμολυτική αναιμία, νευρίτιδα, ίκτερο ή και τελική κατάληξη το θάνατο.

Η αντιμετώπιση γίνεται με πλύση στομάχου (αν έχουν καταποθεί μεγάλες δόσεις από λάθος), αλκαλοποίηση των ούρων, χορήγηση υγρών ΕΦ για αύξηση διούρησης (αν δεν υπάρχει βλάβη νεφρών), αντιμετώπιση τυχόν νεφρικής ανεπάρκειας, ή άλλης βλάβης (αναιμίας, υποπροθρομβιναιμίας κ.ά.) και κάλυψη με αντιβίωση σε περίπτωση συδετεροπενίας.

Προφυλάξεις. Ο ασθενής πρέπει να ενυδατώνεται, ώστε να παράγονται επαρκείς ποσότητες ούρων. Σε αρκετές περιπτώσεις είναι αναγκαία η χορήγηση διττανθρακικού νατρίου, για την αλκαλοποίηση των ούρων. Ένας άλλος τρόπος να αποφευχθεί η κρυσταλλουρία είναι η χορήγηση μείγματος σουλφοναμιδών. Σε υδατικό διάλυμα, η μια σουλφοναμίδη δεν επηρεάζει τη διαλυτότητα της άλλης. Η χρησιμοποίηση μείγματος έχει σαν συνέπεια την αθροιστική συνέργια των χορηγούμενων φαρμάκων. Επί πλέον, ελαττώνεται ο κίνδυνος της κρυσταλλουρίας, παρά το γεγονός ότι η ολική συγκέντρωση των διαφόρων φαρμάκων μπορεί να είναι υψηλότερη. Προσοχή σε κύηση ιδιαίτερα προς το τέλος της, γαλουχία, νεφρική ή ηπατική βλάβη, παιδιά <2 μηνών.

Αλληλεπιδράσεις Οι σουλφοναμίδες και τα παράγωγα της *μεθεναμίνης* δεν πρέπει να συνδυάζονται κατά την θεραπεία των ουρολοιμώξεων, επειδή η μεθεναμίνη απελευθερώνει σε όξινα ούρα φορμαλδεύδη, που καθιζάνει τις σουλφοναμίδες. Η σύνδεση των σουλφοναμιδών με τις πρωτείνες του *πλάσματος* είναι ενδεχόμενο να παρεκτοπίσει άλλα φάρμακα και να επιτείνει τη δράση τους όπως την *τολβουταμίδη*, τη χολερυθρίνη (μπορεί να προκαλέσει πυρηνικό ίκτερο σε νεογνά), τα *κουμαρινικά αντιπηκτικά* κ.ά.

Κυριότερες σουλφοναμίδες

Σουλφαδιαζίνη, σουλφισοξαζόλη, σουλφαμεθιζόλη και σουλφαχλωροπυριδαζίνη.

Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε αρχική δόση 1-4g, η οποία ακολουθείται από δόση 1g κάθε 4-8 ώρες. Ο Τ/2 είναι 4-7 ώρες, με εξαίρεση τη σουλφαδιαζίνη, η οποία παραμένει για μακρύτερο διάστημα στον οργανισμό (17 ώρες).

Η ακετυλοσουλφισοξαζόλη υφίσταται απαλκυλίωση στο έντερο, και τελικά απορροφάται ως σουλφισοξαζόλη.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σουλφαδιαζίνη. Κυριότερες ενδείξεις τοξοπλάσμωση, μηνιγγίτιδα

Σουλφαδιμιδίνη. Κυριότερες ενδείξεις μηνιγγίτιδα, συρολοιμώξεις

Οι σουλφοναμίδες με μέση διάρκεια δράσης, όπως η ***σουλφαμεθοξαζόλη***, εμφανίζουν μακρύτερο T/2 (μέχρι και 12 ώρες). Η χρήση σουλφοναμιδών παρατεταμένης δράσεως έχει περιορισθεί, επειδή τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν επίμονες αλλεργικές αντιδράσεις. Η σουλφαμεθοξαζόλη συνδυάζεται με τη τριμεθοπρίμη σε αναλογία 5:1.

Άλλες σουλφοναμίδες

Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn. Η *σουλφασαλαζίνη* χρησιμοποιείται και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

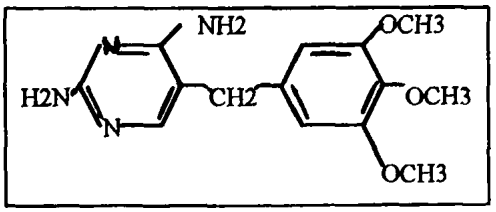
Η **σουλφασαλαζίνη** αποτελεί συνδυασμό σουλφαπυριδίνης και 5-αμινοσαλικυλικού οξέος. Η δράση οφείλεται στο 5-αμινοσαλικυλικό οξύ. Η σουλφαπυριδίνη χρησιμεύει ως μέσον μεταφοράς. **Αντενδείξεις**. Υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες ή στα σαλικυλικά. Πορφυρία. **Παρενέργειες**. Των σουλφοναμιδών και σαλικυλικών.

Δοσολογία. 1-2g X 4/ημέρα μειούμενη βαθμηδόν με την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε 500mg X 2-4/ημέρα. Παιδιά 40-60mg/kg/ημέρα και δόση συντήρησης 20-30mg/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Salopyrine tabl.

Άλλα φάρμακα για ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn είναι η *μεσαλαζίνη* (mesalazine) και η *ολσαλαζίνη* (olsalazine). Βλέπε ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ.

ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ

Συνδυάζεται κυρίως με σουλφοναμίδες. Ο συνδυασμός *τριμεθοπρίμης και σουλφαμεθοξαζόλης (TMP-SMZ) παρουσιάζει δυναμική συνέργια. Τα



δύο φάρμακα συνδυάζονται σε αναλογία 1 TMP: 5 SMZ. Επειδή έχουν τον ίδιο περίπου χρόνο ημιζωής (9-11 ώρες) μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμό ανά 12ωρο. Η ΣΜΖ αναστέλλει το πρώτο βήμα στη σύνθεση φυλλικού οξέος ενώ η TMP αναστέλλει την αναγωγάση του διϋδροφυλλικού οξέος που μετατρέπει το διϋδροφυλλικό οξύ σε τετραϋδροφυλλικό οξύ, το οποίο χρησιμοποιείται για σύνθεση πουρινών και DNA από τα μικρόβια. Η αναστολή αυτή είναι εκλεκτική για το μικροβιακό ένζυμο παρά για το ανθρώπινο. Η TMP απορροφάται p.os πλήρως και κατανέμεται σε όλους τους ιστούς. Συνδέεται στις πρωτεΐνες κατά 40-45%. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα 60-70% αναλλοίωτο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πρόσφατη ανασκόπηση για την ασφάλεια του συνδυασμού και της τριμεθοπρίμης μόνης δείχνει ότι η τριμεθοπρίμη έχει παρόμοιες παρενέργειες με το συνδυασμό.

*ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ + ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ (TMP+SMZ)

Τα δύο φάρμακα συνδυάζονται σε αναλογία 1 TMP:5 SMZ (80mg TMP + 400mg SMZ).

Ενδείξεις. Ουρολοιμώξεις, προστατίτιδα, διάρροια ταξιδιωτών, σαλμονέλωση, μελιταίος πυρετός, σιγκέλλωση και άλλες λοιμώξεις από μικρόβια ευαίσθητα στο φάρμακο. Φάρμακο εκλογής σε πνευμονία από πνευμονοκύστη carinii σε ασθενείς με AIDS, καρκίνο ή μεταμόσχευση.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία σε ένα από τα φάρμακα, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος.

Παρενέργειες. Αυτές των σουλφοναμιδών και σε μακροχρόνια χορήγηση πιθανή ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Οι πιο σοβαρές παρενέργειες είναι γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις και αιματολογικές διαταραχές, (βλέπε παραπάνω, ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ), ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.. Η Βρετανική Επιτροπή για την Ασφαλή χρήση των Φαρμάκων (CSM, Committee on Safety of Medicines) συνιστά η χρήση να περιορίζεται σε νοσήματα που υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι ο συνδυασμός είναι προτιμότερος από άλλα (μικροβιακή ευαισθησία, μη ανταπόκριση σε άλλο αντιβιοτικό) και ως φάρμακο εκλογής στη πνευμονία από πνευμονοκύστη carinii. Επίσης ενδείκνυται στη τοξοπλάσμωση και στη νοκαρδίαση.

Προφυλάξεις. Όχι σε κύηση ή γαλουχία και παιδιά < 2 μηνών.

Αλληλεπιδράσεις. Βλέπε σουλφοναμίδες και τριμεθοπρίμη

Δοσολογία. Συνήθεις λοιμώξεις 480mg-960mg X 2/ημέρα p.os.
Σε πνευμονία από πνευμονοκύστη C. carinii σε ασθενείς με AIDS, από το στόμα 120mg/kg/ ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις ή 960mg X2 ΕΦ. Septrin, Bactrimel tabl, susp, inj.

ΝΙΤΡΟΦΟΥΡΑΝΤΟΙΝΗ (Nitrofurantoin)

Απορροφάται από το έντερο. συνδέεται κατά 90% με τις πρωτεΐνες και ο T/2 είναι 20 λεπτά. Απεκκρίνεται στα ούρα.

Ενδείξεις. ουρολοιμώξεις από μικρόβια ευαίσθητα στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές, πνευμονική αντίδραση οξεία (με βήχα, πυρετό και δύσπνοια), υποξία και χρόνια (με ακτινολογικές αλλοιώσεις), περιφερική νευροπάθεια,

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αλλεργία, βλάβη ήπατος, παγκρεατίτιδα, αιματολογικές ανωμαλίες και αρθρώσεις. Έχει περιγραφεί παρωτίτιδα από τη λήψη του φαρμάκου.

Προσοχή σε πορφυρία.

Αλληλεπιδράσεις. Η προβενεσίδη και σουλφινπυραζόνη αναστέλλουν τη σωληναριακή απέκκριση του φαρμάκου και αυξάνουν τη τοξικότητα του.

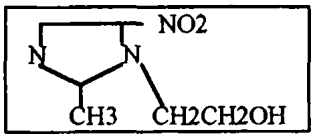
ΜΕΘΕΝΑΜΙΝΗ ΙΠΠΟΥΡΙΚΗ. 1gX2/ημέρα για προφύλαξη από ουρολοιμώξεις.

ΦΩΣΦΟΜΥΚΙΝΗ (Fosfomycin). Για μη επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις κατωτέρου ουροποιητικού. Κύριες **παρενέργειες** γαστρεντερικές διαταραχές. Δεν δίνεται σε ηλικιωμένους. Monurol granules.

*ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ (Metronidazole)

Είναι νιτροϊμιδαζόλη δραστική για αναερόβια μικρόβια και πρωτόζωα.

Μηχανισμός δράσης. Η ανηγμένη μορφή του φαρμάκου προκαλεί απώλεια της ελικοειδούς δομής του DNA και ρήξη του.



Φαρμακοκινητική. Απορροφάται από το στόμα 100% και κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό. Μεταβολίζεται στο ήπαρ με οξείδωση και απεκκρίνεται συνδεδεμένο με γλυκουρονίδια. Ο Τ/2 είναι 8-10 ώρες.

Ενδείξεις. Αναερόβιες λοιμώξεις, τριχομονάδωση, γκαρντνερέλα (gardnerella) κολπίτιδα, λαμβλίαση (giarda lamvlia), ενδοκοιλιακή σηπτική λοίμωξη (περιλαμβάνονται αναερόβια μικρόβια), ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα και νόσος του Crohn, αμοιβάδωση, έλκος στομάχου (μικροοργανισμός Helicobacter pylori).

Αντενδείξεις. Γνωστή ευαισθησία σε νιτροϊμιδαζόλες. Κύηση 1ου τριμήνου.

Παρενέργειες. Λευκοπενία, γαστρεντερικές διαταραχές, γλωσσίτιδα, μεταλλική γεύση, ζάλη, ίλιγγος, εξάνθημα, επιληψία και περιφερική νευροπάθεια με αιμωδία ή παραισθησία ενός άκρου (μεγάλες δόσεις), καύσος στην ουρήθρα και αιδοίο και σκοτεινόχροα ούρα. Προκαλεί αντίδραση δισουλφιράμης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σε υπερδοσολογία επιτυχής απομάκρυνση με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Προφυλάξεις. Να αποφεύγεται η χρήση του αν δεν είναι αναγκαία. Έχει δειχθεί καρκινογόνος δράση σε τρωκτικά. Προσοχή σε κύηση και γαλουχία. Το φάρμακο εκκρίνεται στο γάλα σε συγκεντρώσεις ίδιες με του πλάσματος.

Προσοχή σε πρόωρα νεογνά όπου ο T/2 αυξάνει σημαντικά.

Αλληλεπιδράσεις. *Αντιπηκτικά* από το στόμα. Αυξάνεται το αποτέλεσμα τους.

Οινοπνευματώδη ποτά. Προκαλεί αντίδραση δισουλφιράμης.

Σιμετιδίνη. Αυξάνονται τα επίπεδα της μετρονιδαζόλης.

Φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη. Μειώνεται το αντιμικροβιακό αποτέλεσμα της μετρονιδαζόλης.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Μειώνει ολική χοληστερόλη και LDL. Ψευδώς αυξημένες τιμές γλυκόζης και ψευδώς μειωμένες τιμές τρανσαμινασών και τριγλυκεριδίων.

Δοσολογία.

Αναερόβιες λοιμώξεις. Από το στόμα 500mg X 3/ημέρα για 7 ημέρες.

Τριχομονάδες. Από το στόμα 250mg X 3 ή 500mg X 2 ημερησίως για 7 ημέρες, +/- κολπικά υπόθετα στις γυναίκες.

Αμοιβάδες. **Α**. Από το στόμα Οξεία αμοιβαδική δυσεντερία 800mg X 3/ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από διλοξανίδη (diloxanide furoate) 500mg X 3/ημέρα για 5-10 ημέρες.

Β. χρόνια αμοιβάδωση χορηγείται διλοξανίδη 500mg X 3/ημέρα για 10 ημέρες.

Γ. ηπατικό αμοιβαδικό απόστημα από το στόμα500mg X 3/ημέρα για 10 ημέρες.

Λαμβλίαση. Από το στόμα 2g ή 800mg X 3/ημέρα για 3 ημέρες.

Οξεία ελκώδης ουλίτιδα. Από το στόμα 200mg X 3/ημέρα για 3 ημέρες.

Νόσος του Crohn. Από το στόμα 400mg X 2/ημέρα (συν πρεδνιζολόνη 40mg και σουλφασαλαζίνη 500mg X 3/ημέρα).

Έλκος στομάχου (Helicobacter pylori) σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (βλέπε πεπτικό)

Υπάρχει ενέσιμο σκεύασμα έτοιμο προς χρήση 500mg σε φιαλίδια των 100ml (περιέχει 14mEq νατρίου) για σοβαρές περιπτώσεις. Flagyl caps, susp, sup.vagin . Flagyl I.V. inj

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Η φυματίωση οφείλεται στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

Εκατομμύρια νέες περιπτώσεις συμβαίνουν κάθε χρόνο και περίπου 3 εκατομμύρια θάνατοι. Μεγάλο ποσοστό είναι HIV θετικοί. Η κατανομή ανά εκατομμύριο άτομα είναι στη Αφρική 1600, στην Ασία 1000, στη Ν. Αμερική 800, στην Ευρώπη 250, και στη Β. Αμερική 70. Η διάρκεια προστασίας από το εμβόλιο είναι από 5-20 χρόνια

Οι μετανάστες από χώρες με ελλιπή προγράμματα εμβολιασμού καθώς και οι πάσχοντες από AIDS αποτελούν παράγοντες αύξησης της νόσου στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες

Η φυματίωση διαχωρίζεται:

Ι. Πρωτοπαθής. Περιφερική βλάβη στον πνεύμονα συνδεόμενη με τους πυλαίους λεμφαδένες (ακτινογραφία) που υποχωρεί (ταχεία ανοσία).

Τα συμπτώματα είναι πυρετός, βήχας και οζώδες ερύθημα.

ΙΙ. Μεταπρωτοπαθής. Τα γενικά συμπτώματα είναι ανορεξία, απώλεια βάρους, νυκτερινοί ιδρώτες και κακουχία. Ειδικότερα συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση είναι:

α. Πνεύμονες. Βήχας, αιμόπτυση, πλευρίτιδα, πνευμονία και σχηματισμός κοιλοτήτων (ακτινολογικό εύρημα).

β Μηνιγγίτιδα. Πυρετός, κεφαλαλγία και ινική, μονοπύρηνα, σάκχαρο στο ΕΝΥ (σε επίπεδα 2/3 του πλάσματος).

γ. Ουροποιογεννητικό. Δυσουρία, αιματουρία, συχνουρία και ούρα στείρα μικροβίων.

δ. Σπονδυλική στήλη. Δημιουργία ψυχρού αποστήματος (βιοψία).

ε. Περιτονίτιδα και περικαρδίτιδα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

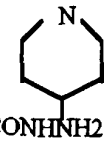
Η θεραπεία γίνεται σε δυο φάσεις.

Χορήγηση 3 φαρμάκων συγχρόνως (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη) ή και εθαμβουτόλης σε σοβαρότερες περιπτώσεις (δευτερεύον στρεπτομυκίνη) για διάστημα 2 μηνών και στη συνέχεια χορηγούνται ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για 4-10 ακόμη μήνες. Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η θεραπεία διαρκεί τουλάχιστον 9 μήνες. Σε φυματιώδη μηνιγγίτιδα ή προσβολή των οστών η θεραπεία μπορεί να διαρκέσει περισσότερο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

1.*ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ* (INH).

Είναι υδραζίδη του ισονικοτινικού οξέος. Είναι πρωτεύον αντιφυματικό αντιφυματικό φάρμακο και το μόνο αντιφυματικό που χορηγείται για πρόληψη της νόσου. Είναι βακτηριοκτόνο για αναπτυσσόμενους οργανισμούς. Αντίσταση αναπτύσσεται πολύ εύκολα από υπάρχοντα ανθεκτικά στελέχη και πρόληψη εισόδου του φαρμάκου στο κύτταρο και για το λόγο αυτό συνδυάζεται με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης. Για χημειοπροφύλαξη δίνεται σε άτομα με μετατραπείσα αντίδραση PPD μέσα σε 2 χρόνια (θετική), σε στενή οικογενειακή ή νοσηλευτική επαφή με ασθενείς, και σε άτομα επιρρεπή στη νόσο όπως διαβητικοί ή με σιλίκωση.



Μηχανισμός δράσης. Αναστολή της σύνθεσης του μυκολικού οξέος. Εισέρχεται στο ανθρώπινο κύτταρο και είναι δραστική ενδοκυττάρια.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται ικανοποιητικά και κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό και στο ΕΝΥ όπου οι συγκεντρώσεις είναι περίπου 20% του πλάσματος. Συνδέεται ελάχιστα με τις πρωτεΐνες. Μεταβολίζεται με ακετυλίωση και υδροξυλίωση και απεκκρίνεται στα ούρα. Υπάρχουν ταχείς ακετυλιωτές (κυρίως Εσκιμώοι και Ιάπωνες) και βραδείς ακετυλιωτές (όπως Μεσογειακοί λαοί). Η διαφορά οφείλεται στο ένζυμο N-ακετυλτρανσφεράση (NAT). Ο γενετικός αυτός πολυμορφισμός οφείλεται σε γονίδιο (multi-allelic gene locus for arylamine NAT2). Υπάρχει ένα αλλήλιο το οποίο κωδικοποιεί για "ταχύ" ένζυμο και πολλαπλά αλλήλια για "βραδείες" μορφές ενζύμου. Ο T/2 είναι 1-3 ώρες.

Παρενέργειες. Εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 5% και είναι εξάνθημα, πυρετός, ίκτερος, αγγειίτιδα, περιφερική νευρίτιδα, αρθρίτιδα, αιματολογικές ανωμαλίες και ΚΝΣ κυρίως περιφερική νευροπάθεια που είναι συχνότερη σε βραδείς ακετυλιωτές (προκαλεί ανεπάρκεια βιταμίνης Β6 σχηματίζοντας υδραζόνες που αδρανοποιούν την Β6 η οποία είναι απαραίτητη για την παραγωγή νευρομεταβιβαστών, αλλά η χορήγηση πυριδοξίνης 10-50mg/ημέρα προφυλάσσει), ηπατική βλάβη (οφείλεται στον μεταβολίτη ακετυλυδραζίνη), σύνδρομο ερυθυματώδους λύκου και άνοδος της στάθμης της φαινυτοΐνης. Η ηπατική δυσλειτουργία είναι συνήθως ασυμπτωματική.

Υπερδοσολογία. Απαιτείται πολύ μεγάλη δόση (80-150mg/kg ή 20-40 δισκία των 300mg) για πρόκληση σοβαρής δηλητηρίασης Τα συμπτώματα εμφανίζονται σε 0,5-3 ώρες με ναυτία, εμετό και οπτικές διαταραχές. Σε μεγαλύτερες δόσεις αναπνευστική δυσχέρεια και εμφάνιση επιληψίας που μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του ΚΝΣ και κώμα. Λήψη 80-150mg/kg

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

μειώνει τη συγκέντρωση στον εγκέφαλο του GABA προκαλώντας την εμφάνιση σοβαρής επιληψίας με πιθανή θανατηφόρο κατάληξη. Εργαστηριακά ευρήματα είναι η μεταβολική οξέωση, υπεργλυκαιμία και κετονουρία. Αν ο ασθενής προσέλθει μέσα σε 2-3 ώρες από τη λήψη του φαρμάκου μπορεί να γίνει γαστρική πλύση αφού ελεγχθούν τα νευρολογικά συμπτώματα. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση γίνεται με βαρβιτουρικά βραχείας δράσης ή διαζεπάμη (για την επιληψία) και ΕΦ πυριδοξίνη σε δόση 1g για κάθε 1g καταποθείσας ΙΝΗ (δόσεις πυριδοξίνης 70-375mg/kg έχουν δοθεί χωρίς πρόβλημα). Η πυριδοξίνη θεωρείται ότι διατηρεί σταθερή τη συγκέντρωση του GABA και έχει συνεργική δράση με τη διαζεπάμη. Άμεση αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης και διατήρηση αναπνοής, αναγκαστική διούρηση τα κύρια μέτρα. Η αιμοκάθαρση σε σοβαρές περιπτώσεις είναι επωφελής καθώς και η περιτοναϊκή κάθαρση.

<u>Προφυλάξεις.</u> Νεφρική και ηπατική βλάβη, υπερευαισθησία (διακοπή όλων των φαρμάκων και επανέναρξη της ΙΝΗ σε μικρές αυξανόμενες δόσεις), κύηση, γαλουχία, πορφυρία. Να γίνεται περιοδικός οφθαλμολογικός έλεγχος.

<u>Αλληλεπιδράσεις</u>. Η ΙΝΗ αναστέλλει ισοένζυμα του P450 (CYP2C9 για φαινυτοϊνη κ.ά. , CYP1A2 για θεοφυλλίνη , CYP3A4 για καρβαμαζεπίνη, και CYP2E1 για χλωροζοξαζόνη κ.ά.). Σε μακροχρόνια όμως χορήγηση η ΙΝΗ αναστέλλει αλλά και επάγει το CYP2E1 με αποτέλεσμα να επιταχύνει το μεταβολισμό του αναισθητικού ενφλουράνιου και της παρακεταμόλης (σχηματίζοντας αυξημένα ποσά του τοξικού μεταβολίτη N-actyll-p-benzoquinone imine ή NAPQI όταν η παρακεταμόλη χορηγείται 12 ώρες μετά τη λήψη ΙΝΗ).

Αντιόξινα με αργίλιο μειώνουν την απορρόφηση της ΙΝΗ.

Καρβαμαζεπίνη. Αυξάνονται τα επίπεδα της καρβαμαζεπίνης, αυξάνεται η πιθανότητα ηπατικής βλάβης.

Υδαντοϊνες, αντιπηκτικά p.os. Πιθανή αύξηση της δράσης τους.

Κετοκοναζόλη. Πιθανή μείωση των επιπέδων της κετοκοναζόλης.

Ενφλουράνιο. Αύξηση νεφροτοξικότητας σε ταχείς ακετυλιωτές της ΙΝΗ.

Αναστολείς ΜΑΟ. Η ΙΝΗ αναστέλλει την ηπατική ΜΑΟ και ενισχύεται η δράση των αναστολέων. Τροφές πλούσιες σε τυραμίνη μπορεί να προκαλέσουν αντίδραση τυραμίνης.

<u>Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις</u>. Αυξάνει αλκαλική φωσφατάση και τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη και αμμωνία πλάσματος. Μειώνει λευκωματίνες και χοληστερίνη.

<u>Δοσολογία.</u> Συνδυάζεται με άλλα αντιφυματικά φάρμακα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 6-9 μήνες. Η δόση είναι 300mg εφάπαξ/ημέρα.

Παιδιά 10-20mg/kg/ημέρα εφάπαξ, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (μέχρι 300mg/ημέρα).

Για χημειοπροφύλαξη δίνεται η ίδια δόση για 6 μήνες. Dianicotyl tabl 100, 300mg

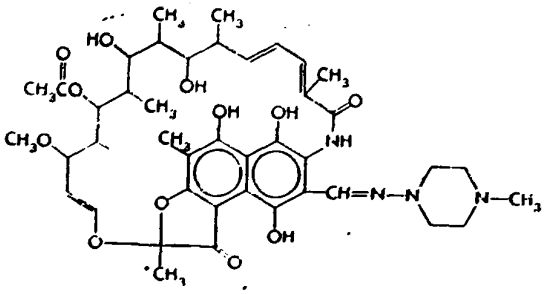
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2.*ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ* (Rifampicin)

Αποτελεί πρωτεύον φάρμακο για τη φυματίωση* και τη λέπρα*.

Δίνεται σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά.

Μηχανισμός δράσης. Αναστολή της DNA-εξαρτημένης RNA-πολυμεράσης (καταστολή της πεπτιδικής αλύσου). Αντίσταση. Με υπάρχοντα ανθεκτικά στελέχη και παραγωγή αλλοιωμένης DNA-πολυμεράσης.



Φαρμακοκινητική. Απορροφάται πλήρως χορηγούμενο p.os. Συνδέεται με πρωτεΐνες κατά 80%. Είναι λιποδιαλυτή και κατανέμεται σε όλους τους ιστούς και στο ΕΝΥ. Διέρχεται τον πλακούντα. Απεκκρίνεται στη χολή με αποακετυλίωση. Στα ούρα απεκκρίνεται κατά 30%. Επάγει τον μεταβολισμό της τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας. Ο·Τ/2 είναι 1,5-5 ώρες.

Ενδείξεις. Φυματίωση, λέπρα, φορείς μηνιγγιτιδόκοκκου.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στις ριφαμυκίνες.

Παρενέργειες. Εξάνθημα, πυρετός και γαστρεντερικές διαταραχές (<1%), ηπατική βλάβη, ερυθρο-πορτοκαλόχροα ούρα, σίελος, δάκρυα, ιδρώτας (και φακοί επαφής μόνιμη χρώση) είναι οι συχνότερες. Λιγότερο συχνά κεφαλαλγία, ζάλη, αιματολογικές διαταραχές, οπτικές διαταραχές, νεφρική βλάβη, ανωμαλίες έμμηνης ρύσης, μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια. Σε διαλείπουσα χορήγηση εμφανίζεται σύνδρομο "γρίπης", συμπτώματα από το αναπνευστικό, κυκλοφορική καταπληξία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, θρομβοπενική πορφύρα σε ποσοστό 20-30%. Σε υπερδοσολογία τα συμπτώματα είναι ναυτία, εμετός, καφέ-κόκκινα ή πορτοκαλόχροα ούρα (αλλά και σίελος, δάκρυα, ιδρώτας), διόγκωση ήπατος. Η αντιμετώπιση γίνεται με πλύση στομάχου (εντός 1 ώρας από τη λήψη του φαρμάκου), χορήγηση ενεργού άνθρακα, αντιεμετικά και αναγκαστική διούρηση.

Προφυλάξεις. Ηπατική βλάβη, κύηση, γαλουχία, πορφυρία.

Αλληλεπιδράσεις. Λόγω επαγωγής των ηπατικών ενζύμων, και αφορούν κυρίως τα *οιστρογόνα, κορτικοστεροειδή, φαινυτοΐνη, σουλφονυλουρίες, αντιπηκτικά, αντισυλληπτικά, κυκλοσπορίνη, θεοφυλλίνη, διγοξίνη, προπρανολόλη, δαψόνη, ακεταμινοφαίνη, κινιδίνη,*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

βεραπαμίλη, χλωραμφαινικόλη , τριαζολάμη των οποίων ο μεταβολισμός επιταχύνεται. Με άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Αυξάνει αλκαλική φωσφατάση, τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, τεστοστερόνη, γλυκόζη.

Δοσολογία. Φυματίωση. από το στόμα 600mg/ημέρα σε μία δόση σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά. Αν υπάρχει ηπατική βλάβη η δόση πρέπει να είναι μικρότερη από 500mg.

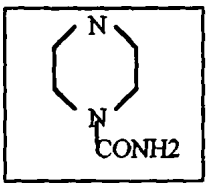
Μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα. 600mg X 2/ημέρα για 2 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.

Λέπρα. 600mg μια φορά κάθε μήνα (Βλέπε αντιλεπρικά φάρμακα).

Rifadin caps, tabl, sirup. 300, 600mg. Κυκλοφορεί και σε συνδυασμούς με INH ή και πυραζιναμίδη.

Η *ριφαμπουτίνη* (Rifabutin) είναι παράγωγο της ριφαμυκίνης με δράση κατά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης αλλά και του μυκοβακτηριδίου avium complex το οποίο ανευρίσκεται συχνά κυρίως σε ασθενείς με AIDS, αλλά και άλλων μυκοβακτηριδίων. Mycobutin

3 *ΠΥΡΑΖΙΝΑΜΙΔΗ* (Pyrazinamide)



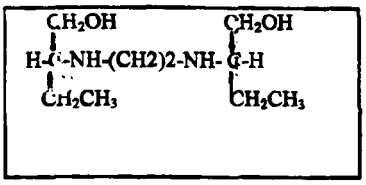
Βακτηριοκτόνο με άγνωστο μηχανισμό δράσης. Μόνο για φυματίωση. Είναι δραστική σε ενδοκυττάριες μορφές και αποτελεσματική για ΤΒ μηνιγγίτιδα. Μεταβολίζεται με υδρόλυση και υδροξυλίωση και απεκκρίνεται στα ούρα. Αποτελεί πρωτεύον αντιφυματικό, ιδιαίτερα σε σοβαρές μορφές φυματίωσης.

Παρενέργειες. Ηπατική βλάβη, αρθραλγίες (αναστέλλει την απέκκριση του ουρικού οξέος), σιδηροβλαστική αναιμία, κνίδωση.

Δοσολογία. 20-30mg/kg/ημέρα σε 2-3 διαιρεμένες δόσεις. Μέγιστη δόση 2g/ημέρα. Pyrazinnamide-Genepharm tabl. 500mg, Zynamide tabl. 500mg.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4. *ΕΘΑΜΒΟΥΤΟΛΗ* (Ethambutol)



Μηχανισμός δράσης άγνωστος. Απορροφάται κατά 75-80% από το στόμα και απεκκρίνεται στα σύρα αναλλοίωτη. Ο Τ/2 είναι 3-4 ώρες. Προστίθεται στην αντιφυματική αγωγή αν υπάρχει υποψία αντίστασης του μυκοβακτηριδίου.

<u>Παρενέργειες</u>. Οπτικές διαταραχές (οπτικά πεδία, οπτική οξύτητα, χρώματα), περιφερική νευρίτιδα, γαστρεντερικές διαταραχές, αύξηση ουρικού οξέος. Δεν χορηγείται σε παιδιά<6 ετών (δεν περιγράφουν με ακρίβεια τις πρώιμες οπτικές διαταραχές). Δοσολογία. 15mg/kg/ημέρα. Myambutol tabl 100 και 400mg.

5. *ΚΑΠΡΕΟΜΥΚΙΝΗ* (Capreomycin)

<u>Παρενέργειες</u>. Αντίδραση υπερευαισθησίας βλάβη ήπατος, νεφρών και ακοής, ίλιγγος, πόνος κατά την ΕΜ ένεση. Δίνεται 1g/ημέρα.

6. *ΚΥΚΛΟΣΕΡΙΝΗ* (Cycloserine)

<u>Παρενέργειες</u>. Νευρολογικές διαταραχές, αλλεργικό εξάνθημα. Δίνεται 250mg Χ 2/ημέρα. .

7. *ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ* . Βλέπε ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΛΕΠΡΙΚΑ

ΛΕΠΡΑ

Λεπρωματώδης μορφή, φυματιώδης μορφή, ενδιάμεση μορφή. Η λεπρωματώδης μορφή αναπτύσσεται σε άτομα με μειωμένη ανοσία. Η φυματιώδης μορφή είναι πιο καλοήθης και αναπτύσσεται σε άτομα με φυσιολογική ανοσία. Μεταξύ αυτών είναι η ενδιάμεση (borderline). Η νόσος προκαλεί πάχυνση των αισθητικών νεύρων. Η διάγνωση γίνεται με βιοψία της βλάβης. Υποψία λέπρας σε περίπτωση αποχρωματισμού του δέρματος και αναισθησίας της περιοχής.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λέπρας* είναι ΔΑΨΟΝΗ, ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ, ΚΛΟΦΑΖΙΜΙΝΗ και δευτερεύοντα η ΕΘΕΙΟΝΑΜΙΔΗ και η ΠΡΟΘΕΙΟΝΑΜΙΔΗ.

Για τη θεραπεία της λεπρωματώδους μορφής συνιστάται τριπλό σχήμα (Ριφαμπικίνη, Δαψόνη, Κλοφαζιμίνη) και για τη φυματιώδη μορφή διπλό σχήμα (Ριφαμπικίνη, Δαψόνη).

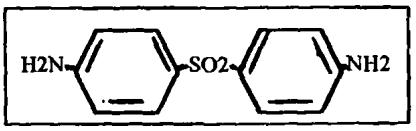
Θεραπεία λεπρωματώδους μορφής και ενδιάμεσης.

Ριφαμπικίνη 600mg/μήνα + δαψόνη 100mg/ημέρα +κλοφαζιμίνη 300mg/μήνα ή 50mg/ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον 2 χρόνια και παύει όταν η εξέταση είναι αρνητική για βακίλους της λέπρας.

Θεραπεία φυματιώδους και ενδιάμεσης φυματιώδους

Ριφαμπικίνη 600mg/μήνα + δαψόνη 100mg/ημέρα Η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον 6 μήνες.

1. ***ΔΑΨΟΝΗ*** (Dapsone). Είναι βακτηριοστατικό. Αναστέλλει τη σύνθεση του φυλλικού οξέος. Αντίσταση αναπτύσσεται σε ποσοστό 5-40%. Η δαψόνη δίνεται επίσης σε δόση 100mg/ημέρα σε ασθενείς HIV^+ για προφύλαξη από πνευμονία οφειλόμενη σε πνευμονοκύστη carinii, και σε ερπητοειδή δερματίτιδα* (συνοδεύει την εντεροπάθεια εκ γλουτένης). **Φαρμακοκινητική**. Συνδέεται με πρωτεΐνες κατά 70% και απεκκρίνεται στα σύρα. Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 1-3 ώρες. Ο Τ/2 κυμαίνεται από 10-50 ώρες (μέσος όρος 28 ώρες).



Παρενέργειες. Εμφανίζονται κυρίως σε δόση >100mg/ημέρα και είναι αλλεργική δερματίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, γαστρεντερικές διαταραχές, αϋπνία, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και αναιμία. Προσοχή σε ασθενείς με ανεπάρκεια G6PD και πορφυρία. Η δόση είναι 100mg/ημέρα.

2. ***ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ.*** Δες αντιφυματικά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3. ***ΚΛΟΦΑΖΙΜΙΝΗ*** (Clofazimine)

Αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. **Παρενέργειες**. Σε κανονικές δόσεις δεν είναι συχνές. Οι κυριότερες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, δυσχρωσία δέρματος (βλάβες με χρώμα μπλε σκούρο) και διάρροια. Δοσολογία. 300mg/μήνα. Σε οξεία αντίδραση λέπρας: 300mg/ημέρα και μετά 100mg X 3/εβδομάδα. Lamprene caps.

4. ***ΕΘΕΙΟΝΑΜΙΔΗ*** (Ethionamide)

Παρενέργειες Προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές, από ΚΝΣ, δέρμα καθώς και περιφερική νευρίτιδα. Προσοχή σε πορφυρία. Δοσολογία. 250-375mg/ημέρα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΚΑ

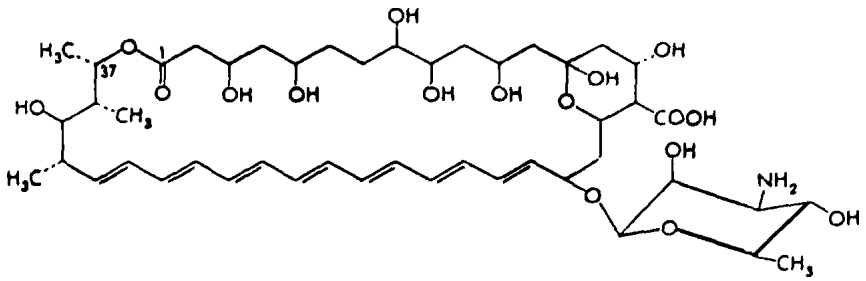
Περιλαμβάνονται τα πολυενικά αντιμυκητικά φάρμακα αμφοτερικίνη Β και νυστατίνη, οι ιμιδαζόλες, κετοκοναζόλη, κλοτριμαζόλη, μικοναζόλη, εκοναζόλη, ισοκοναζόλη, σουλκοναζόλη, τιοκοναζόλη, οι τριαζόλες ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, τριακοζανόλη, και διάφορα άλλα όπως η φλουκυτοσίνη (φθοριωμένη πυριμιδίνη), η γκριζεοφουλβίνη, και η αλλυλαμίνη τερβιναφίνη.

Τα αντιμυκητικά φάρμακα αλληλεπιδρούν με πολλά άλλα φάρμακα με κλινικό αποτέλεσμα συχνά σημαντικό. (Βλέπε και παράρτημα ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ)

Α. ΠΟΛΥΕΝΙΚΑ αντιμυκητικά

1.* *ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ* Β (Amphotericin B)

Είναι πολυενικό αντιμυκητικό φάρμακο αδιάλυτο στο νερό. Η ΕΦ μορφή του είναι κολλοειδές εναιώρημα. Έχει σημαντικές παρενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.



<u>Μηχανισμός δράσης</u>. Συνδέεται με στερόλες του τοιχώματος των μυκήτων. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις η σύνδεση με τις στερόλες είναι αντιστρεπτή και το αποτέλεσμα μυκητοστατικό. Σε υψηλές συγκεντρώσεις το αποτέλεσμα είναι μυκητοκτόνο.

<u>Φαρμακοκινητική</u>. Χορηγείται ΕΦ. Δεν απορροφάται από το στόμα ή με ΕΜ ένεση. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς επί φλεγμονής αλλά όχι αξιόπιστα στο ΚΝΣ. Συνδέεται με πρωτεΐνες 95% και απεκκρίνεται με βραδύ ρυθμό στα σύρα (3% αναλλοίωτο) και εν μέρει στη χολή. Ο Τ/2 στο πλάσμα είναι 1-2 ημέρες. Μετά από διακοπή της θεραπείας το φάρμακο ανευρίσκεται στο πλάσμα και στα σύρα για 3-7 εβδομάδες

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ενδείξεις. Συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Ρίγος, εμετός, πυρετός και γαστρεντερικές διαταραχές μερικές φορές με την πρώτη δόση. Κεφαλαλγία, αρθραλγία, αναιμία (αναστολή της ερυθροποιητίνης από αμφοτερικίνη Β), υποκαλιαιμία, καρδιακές αρρυθμίες, σύγχυση, περιφερική νευροπάθεια, απώλεια ακοής, διπλωπία. Ηπατική βλάβη, αναφυλακτική αντίδραση και φλεβίτιδα στο σημείο της ένεσης. Το φάρμακο είναι πολύ νεφροτοξικό (προκαλεί φλοιώδη ισχαιμία, μείωση σπειραματικής διήθησης με βλάβη νεφρικών σωληναρίων και διαταραχές ρύθμισης καλίου και μαγνησίου).

Προφυλάξεις. Πρέπει να γίνεται έλεγχος νεφρικής λειτουργίας και καλίου κάθε ημέρα. Να μη προστίθενται άλλα φάρμακα στο ίδιο διάλυμα. ΟΧΙ ΑΛΑΤΟΥΧΟΣ ΟΡΟΣ.

Αλληλεπιδράσεις.

Αντικαρκινικά φάρμακα, φλουκυτοσίνη και *αμινογλυκοσίδες* αυξάνουν την νεφροτοξικότητα της αμφοτερικίνης ενώ άλλα *αντιμυκητικά* (ιμιδαζόλες, τριαζόλες) πιθανώς ανταγωνίζονται τη δράση της.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Αυξάνει τα επίπεδα της κρεατινοκινάσης και των τρανσαμινασων.

Δοσολογία. Σε καντιντίαση εντέρου 100-200mg/6ωρο από το στόμα. Σε ενδοφλέβια χορήγηση δίνουμε πρώτα μια δοκιμαστική δόση 1mg σε 200ml διαλύματος δεξτρόζης 5% σε νερό σε 2-4 ώρες. Αν παρουσιασθεί αντίδραση χορηγούμε, ασπιρίνη, αντιϊσταμινικά ή υδροκορτιζόνη 50mg. Αν όχι, δίνουμε 0,3mg/kg ΕΦ σε διάλυμα πάντα δεξτρόζης 5% σε 4-6 ώρες την 1η ημέρα (5-10mg σε 500ml dextrose 5% σε νερό). Στη συνέχεια αυξάνουμε τη δόση κατά 0,1-0,25mg/kg ημερησίως μέχρι συνολικής δόσης 0,651mg/kg/ημέρα και πάντως όχι συνολική δόση >50mg ημερησίως. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις η μέγιστη δόση μπορεί να φθάσει το 1,5mg/kg/ημέρα. Η επιθυμητή συγκέντρωση του φαρμάκου είναι 0,1mg/ml στο πλάσμα. Η διάρκεια της θεραπείας συνήθως είναι 6-12 εβδομάδες με συνολική δόση από 1,5-3g. Fungizone I.V.

Η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β είναι ένα νέο υδατοδιαλυτό παρασκεύασμα το οποίο χορηγείται σε μεγαλύτερες δόσεις με μικρότερες παρενέργειες. Κυκλοφορεί με το όνομα AmBisome στις ΗΠΑ σε φιαλίδια 50 mg για ενδοφλέβια χρήση.

2. *ΝΥΣΤΑΤΙΝΗ* (Nystatin)

Δεν απορροφάται από το έντερο. Δίνεται από το στόμα για πρόληψη και θεραπεία στην καντιντίαση στόματος, οισοφάγου, εντέρου. Οι **παρενέργειες** είναι ναυτία, εμετός, διάρροια και σπάνια βρογχόσπασμος, ταχυκαρδία ή μυαλγία όταν χορηγείται από το στόμα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δοσολογία. Από το στόμα 1 δισκίο (500.000 μονάδες) κάθε 6 ώρες ή 2-3ml εναιωρήματος στη στοματική κοιλότητα Χ 4. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο το εναιώρημα. Τοπικά στον κόλπο ως αλοιφή, κρέμα, κολπικά υπόθετα. Mycostatin oral susp, tabl, κ.λ.π.

Β. ΙΜΙΔΑΖΟΛΕΣ

1. *ΚΕΤΟΚΟΝΑΖΟΛΗ (Ketoconazole)

Αντιμυκητικό, διαλυτό σε όξινο υδατικό περιβάλλον λόγω του δακτυλίου της πιπεραζίνης που περιέχει. Είναι 100 φορές δραστικότερο από τη μικοναζόλη. Αναστέλλει τη δράση ενζύμου που μετατρέπει τη λανοστερόλη σε εργοστερόλη, απαραίτητη για τη σύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται καλά και συνδέεται κατά 90% με πρωτεΐνες.

Για την απορρόφηση του απαιτείται όξινο περιβάλλον. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς (όχι καλά στο ΕΝΥ) και ο Τ/2 είναι 1,5-4 ώρες (ανάλογος της δόσης). Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα κόπρανα (85-90%) και στα ούρα (10-15%).

Ενδείξεις. Κύριες ενδείξεις είναι καντιντιάσεις, κοκκιδιομύκωση, παρακοκκιδιομύκωση, βλαστομύκωση και ιστοπλάσμωση καθώς και δερματόφυτα μη ανταποκρινόμενα σε θεραπεία με γκριζεοφουλβίνη. Προφυλακτικά χορηγείται σε ασθενείς ανοσοκατασταλμένους για πρόληψη καντιντίασης.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Οι **παρενέργειες** είναι, γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, εμετός), κνησμός, εξάνθημα, ηπατική βλάβη και αναστολή σύνθεσης ανδρογόνων στους άρρενες σε δόσεις 400mg και άνω (γυναικομαστία, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία κ.ά.). Ένας ασθενής στους 15.000 εμφανίζει ηπατίτιδα από κετοκοναζόλη κατά μέσον όρο μετά 50 ημέρες. Σε αυτή την περίπτωση το φάρμακο διακόπτεται αμέσως.

Προφυλάξεις. Η γυναικομαστία μπορεί να αποφευχθεί αν το φάρμακο χορηγείται μια φορά την ημέρα. Η ημερήσια δόση να περιορίζεται σε 200mg εφάπαξ. Να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς που παίρνουν το φάρμακο για αρκετό χρόνο ή παίρνουν άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα. **Προσοχή** σε κύηση (έχει αναφερθεί ολιγοδακτυλία και συνδακτυλία, εμβρυοτοξικότητα και δυστοκία σε ζώα) και πορφυρία. Επί αχλωρυδρίας τα δισκία να διαλύονται σε 4-5ml ελαφρά όξινο υδατικό διάλυμα (0,2 N HCl) και να προσλαμβάνονται με καλαμάκι για προστασία των οδόντων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αλληλεπιδράσεις.

Με *αντιπηκτικά, αντιϊσταμινικά* (Αστεμιζόλη, Τερφεναδίνη, Λοραταδίνη κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας), *Σερτινδόλη* (αντιψυχωσικό), *Μιδαζολάμη, Σιζαπρίδη* (κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας), Φαινυτοϊνη, Αλφεντανύλη (κίνδυνος καταστολής αναπνοής), *Κυκλοσπορίνη, Πακλιταξέλη, Tacrolimus,* **αυξάνεται η δράση τους.**

Με *Ριφαμπικίνη, Αντισυλληπτικά,* **μειώνεται η δράση τους.**

Τα *αντιόξινα, Η2-αναστολείς, Ομεπραζόλη, αντιχολινεργικά, Ριφαμπικίνη, Ισονιαζίδη, Φαινυτοϊνη,* **μειώνουν τη δράση της κετοκοναζόλης**

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Αυξάνει αλκαλική φωσφατάση, τρανσαμινάσες, γαλακτική αφυδρογονάση, γ-GT και προγεστερόνη. Μειώνει κορτιζόλη και τεστοστερόνη.

Δοσολογία. από το στόμα 200mg/ημέρα για 14 ημέρες ή και περισσότερο ανάλογα με τη λοίμωξη. Κρέμα για τοπική εφαρμογή. Fungoral tabl 200mg, cream, shampoo (2%)

2. ***ΚΛΟΤΡΙΜΑΖΟΛΗ*** (Clotrimazole)

Παράγωγο ιμιδαζόλης για τοπική χρήση σε μυκητιάσεις δέρματος, 2-3 φορές την ημέρα μέχρι 2 εβδομάδες μετά την επούλωση και για κολπική καντιντίαση (1 κολπικό υπόθετο εφάπαξ και εφαρμογή κρέμας για 10 ημέρες). Canesten cream, pessaries.

ΜΙΚΟΝΑΖΟΛΗ (Miconazole). Χρησιμοποιείται κυρίως τοπικά σε κολπική καντιντίαση, σε μορφή κρέμας ή κολπικών υπόθετων . Σε συστηματική χορήγηση ο χρόνος ημιζωής είναι 24 ώρες. Το ενδοφλέβιο διάλυμα περιέχει πολυεθοξυλ-καστορέλαιο που συνδέεται με αναφυλακτικές αντιδράσεις. Σε στοματική μυκητίαση επάλειψη της βλάβης με gel (κράτημα στο στόμα για 5 λεπτά και μετά κατάποση) ή διάλυμα σε εντερική μυκητίαση.

Αλληλεπιδράσεις Η μικοναζόλη αυξάνει τη δράση των αντιϊσταμινικών (αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη, κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας), Σιζαπρίδης (κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας), Σουλφονυλουριών (αντιδιαβητικά, κίνδυνος υπογλυκαιμίας), Φαινυτοϊνης, Κυκλοσπορίνης

Dactarin cream, lotion, inj

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Γ. ΤΡΙΑΖΟΛΕΣ

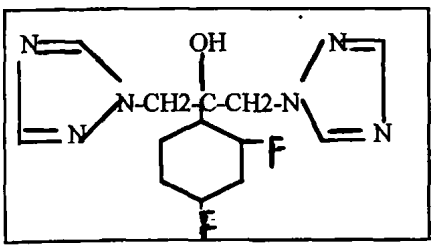
1. *ΙΤΡΑΚΟΝΑΖΟΛΗ*

Παρόμοιο με φλουκοναζόλη. Εκλεκτική δράση στο p450 των μυκήτων και λιγότερο του ανθρώπου. Είναι πολύ λιπόφιλο και πρέπει να λαμβάνεται μετά το γεύμα. Συγκεντρώνεται στο δέρμα, νύχια, γένια όπου παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα και μετά τη διακοπή του φαρμάκου.). Για κολπική καντιντίαση, δερματόφυτα. Προκαλεί λιγότερες **παρενέργειες** από τη κετοκοναζόλη. Να μη δίνεται σε κύηση.

Αλληλεπιδράσεις. Αυξάνει τη δράση των Αντιπηκτικών, των αντιϊσταμινικών (Αστεμιζόλη, Τερφεναδίνη, κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας), Σιζαπρίδης (κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας), Ριφαμπουτίνης (κίνδυνος ραγοειδίτιδας), Μιδαζολάμης, Σερτινδόλης (αντιψυχωσικό), Φελοδιπίνης, Διγοξίνης, Σιμβαστατίνης (αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας), Κυκλοσπορίνης, Βινκριστίνης (αύξηση νευροτοξικότητας βινκριστίνης), Ινδιναβίρης. **Μειώνει** τα επίπεδα των αντισυλληπτικών (κίνδυνος ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης. **Τα** *αντιόξινα, Η2-αναστολείς, Ομεπραζόλη, αντιχολινεργικά, Ριφαμπικίνη,, Φαινυτοΐνη,* **μειώνουν τη δράση της ιτρακοναζόλης.**

Δοσολογία. Σε κολπική καντιντίαση 200mg Χ2 για 1 ημέρα. Για δερματόφυτα 100mg/ημέρα Χ 15-30 ημέρες. Sporanox caps 100mg.

2. *ΦΛΟΥΚΟΝΑΖΟΛΗ* (Fluconazole)



Είναι ολίγο υδατοδιαλυτή και χορηγείται τόσο από το στόμα όσο και ΕΦ. Αναστέλλει τη σύνθεση στερολών των μυκήτων. Δίνεται σε λοιμώξεις από κάντιντα, κρυπτόκοκκο κ.ά. Διέρχεται στο ΕΝΥ και τον οφθαλμό και απεκκρίνεται στα σύρα σε θεραπευτικά επίπεδα (καλό για μυκητιάσεις του ουροποιητικού). **Αντενδείξεις**. Υπερευαισθησία στο φάρμακο ή τα έκδοχα του

Οι **παρενέργειες** είναι γαστρεντερικές διαταραχές, βλάβη ήπατος, εξάνθημα. Σπάνια, σοβαρότερες αλλεργικές αντιδράσεις, αιματολογικές διαταραχές, αύξηση λιπιδίων, υποκαλιαιμία.

Προφυλάξεις. Δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας <16 ετών, σε γαλουχία, και σε κύηση, εκτός αν είναι απόλυτη ανάγκη. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αλληλεπιδράσεις. Παρατείνει τον Τ/2 των *σουλφονυλουριών* και αυξάνει τα επίπεδα της *φαινυτοΐνης*. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει τα επίπεδα ης φλουκοναζόλης κατά 40%. Τα επίπεδα της *κυκλοσπορίνης* αυξάνονται όταν η διάρκεια της χορήγησης της φλουκοναζόλης υπερβαίνει τις 10 ημέρες ή η δόση της υπερβαίνει τα 200mg/ημέρα. Επίσης αυξάνει τη δράση των αντιπηκτικών, Ριφαμπουτίνης (κίνδυνος ραγοειδίτιδας), των αντιϊσταμινικών (Αστεμιζόλη, Τερφεναδίνη, κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας), Σιζαπρίδης (κίνδυνος καρδιακής αρρυθμίας), *Ζιδοβουδίνης, Μιδαζολάμης, Κυκλοσπορίνης, Θεοφυλλίνης, Tacrolimus*. Μειώνει τα επίπεδα των *αντισυλληπτικών* (κίνδυνος ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης), και η *ριφαμπικίνη* μειώνει τα επίπεδα της φλουκοναζόλης.

Δοσολογία. Κολπική καντιντίαση. 150mg από το στόμα εφάπαξ, μαζί με τοπική εφαρμογή κρέμας μικοναζόλης για 10-14 ημέρες (ή μαζί με τοπική εφαρμογή κολπικών υπόθετων μικοναζόλης , 1 κάθε βράδυ Χ6).
Καντιντίαση βλεννογόνων. 50-100mg/ημέρα από το στόμα για 1-2 εβδομάδες.
Συστηματική καντιντίαση η κρυπτοκόκκωση (περιλαμβανομένης και μηνιγγίτιδας). Αρχικά 400mg/ ημέρα από το στόμα ή 200mg/ημέρα ΕΦ (σοβαρές περιπτώσεις 400mg ΕΦ) για 6-8 εβδομάδες.
Πρόληψη μυκητίασης σε ασθενείς HIV+. 100mg/ημέρα. Diflucan, Flusenil, Fungustatin caps 50, 100 και 150mg, inj.

Η **τριακοζανόλη** (Triaconazole) χρησιμοποιείται για μυκητιάσεις ονύχων σε διάλυμα.

Δ. ΔΙΑΦΟΡΑ

1. *ΦΛΟΥΚΥΤΟΣΙΝΗ* (Flucytosine)

Φθοριωμένη πυριμιδίνη. Για κρυπτόκοκκο, κάντιντα.

Μηχανισμός δράσης. Μετατροπή σε 5-φθοριοουρακίλη.

Αντίσταση. Αναπτύσσεται εύκολα. Απεκκρίνεται στα ούρα 80%. Ο Τ/2 είναι 3-6 ώρες, ενώ σε νεφρική ανεπάρκεια παρατείνεται μέχρι και 200 ώρες. Το φάρμακο απεκκρίνεται με αιμοκάθαρση.

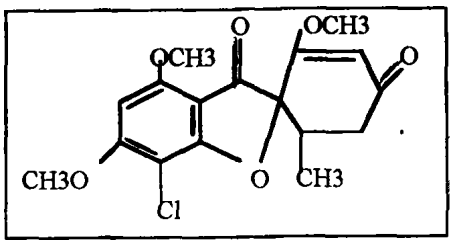
Η κυταραβίνη ίσως μειώνει τη συγκέντρωση της φλουκυτοσίνης.

Παρενέργειες είναι ναυτία, εμετός, διάρροια, εξάνθημα, θρομβοπενία.

Η δοσολογία είναι 50mg Χ 4 /ημέρα από το στόμα ή ΕΦ. Alcobon, Flucytosine inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. *ΓΚΡΙΖΕΟΦΟΥΛΒΙΝΗ* (Griseofulvin)



Για δερματόφυτα (δέρμα, νύχια, τριχωτό της κεφαλής). Προκαλεί βλάβη στα μικροσωληνάρια της μιτωτικής ατράκτου του μύκητα, μέσω των οποίων μεταφέρεται υλικό για τη σύνθεση του τοιχώματος.

Φαρμακοκινητική. Χορηγείται από το στόμα και απορροφάται καλύτερα με λιπαρή τροφή. Κατανέμεται σε όλο το σώμα και συγκεντρώνεται στα πρόδρομα κύτταρα της κερατίνης.

Παρενέργειες. Κεφαλαλγία, ναυτία, εμετός, φωτοευαισθησία. Δεν χορηγείται σε εγκύους. Προσοχή σε ηπατική ανεπάρκεια και πορφυρία.

Αλληλεπιδράσεις Μειώνει τη δράση των αντιπηκτικών, της κυκλοσπορίνης, των αντισυλληπτικών (κίνδυνος ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης). Τα αντιεπιληπτικά (βαρβιτουρικά και πριμιδόνη) μειώνουν την απορρόφηση της γκριζεοφουλβίνης.

Δοσολογία. 0,5-1g/ημέρα για διάστημα 18 μηνών. Tabl Grisenova 250mg.

3. *ΤΕΡΒΙΝΑΦΙΝΗ* (Terbinafine). Νεότερο φάρμακο για δερματόφυτα και τριχόφυτα που δίνεται από το στόμα. Lamisil tabl. 250mg, cream

Η **αμορολφίνη** (Amorolfine)= για δερματο- και ονυχο- μυκητιάσεις. Loceryl cream 0,25%, λάκα ονύχων 5%.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΟΒΑΡΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥΣ

ΙΣΤΟΠΛΑΣΜΩΣΗ. Πνευμονική μορφή (είναι καλοήθης, ομοιάζει με γρίπη). Γενικευμένη μορφή η οποία είναι θανατηφόρος περίπου 90%. Χρόνια μορφή με σχηματισμό κοιλοτήτων. Θεραπεία. Κετοκοναζόλη ή αμφοτερικίνη Β.

ΚΡΥΠΡΟΚΟΚΚΩΣΗ. Πνευμονική μορφή, μηνιγγίτιδα. Οι νεφροί προσβάλλονται στο 30% των περιπτώσεων. Ασθενείς με AIDS εμφανίζουν συχνά κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Θεραπεία. Αμφοτερικίνη + φλουκυτοσίνη.

ΒΛΑΣΤΟΜΥΚΩΣΗ. Δερματική μορφή και γενικευμένη (πνεύμονες). Θεραπεία. Αμφοτερικίνη ή κετοκοναζόλη (αποτελεσματική σε 75% των ασθενών).

ΚΟΚΚΙΔΙΟΜΥΚΩΣΗ. Πνευμονική μορφή (αφανής λοίμωξη), δερματική μορφή και γενικευμένη (οξεία πνευμονία). Θεραπεία. Αμφοτερικίνη ή κετοκοναζόλη.

ΠΑΡΑΚΟΚΚΙΔΙΟΜΥΚΩΣΗ (Βλαστομύκωση Ν. Αμερικής). Επιδερμική μορφή (πρόσωπο). λεμφαδενική, σπλαγχνική και μεικτή μορφή. Θεραπεία. Κετοκοναζόλη ή αμφοτερικίνη.

ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ. Θεραπεία. Κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Παρά τον πολύ μεγάλο αριθμό των ιογενών λοιμώξεων ο αριθμός των φαρμάκων κατά των ιών είναι πολύ περιορισμένος και η δράση τους όχι πάντα ικανοποιητική.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ Η διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων γίνεται είτε από την κλινική εικόνα (π.χ. ιλαρά, παρωτίτιδα, ανεμευλογιά, έρπης) είτε με τη βοήθεια εργαστηριακών τεχνικών. Οι διαγνωστικές τεχνικές εφαρμόζονται όταν είναι αναγκαία η σωστή διάγνωση για την περαιτέρω θεραπεία του ασθενούς όπως σε υποψία ηπατίτιδας Β ή C, μόλυνσης από HIV, λοιμώδη μονοπυρήνωση κ.ά.

Κατωτέρω παρατίθεται πίνακας με τις κυριότερες ιογενείς λοιμώξεις, τη κυριότερη διαφορική διάγνωση, τη φαρμακευτική αντιμετώπιση του ιού (αν υπάρχει) και προφύλαξη και την δυνατότητα πρόληψης με εμβολιασμό.

Πίνακας 26

ΛΟΙΜΩΞΗ ή ΙΟΣ	ΔΔ	ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΙΟΥ	ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ	ΕΜΒΟΛΙΟ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ Κοινό κρυολόγημα (Αδενοϊοί, ρινοϊοί, corona, echo, coxsackie A, γρίπη ρεοϊοί κ.ά.)	Αλλεργική ρινίτιδα			
Αμυγδαλίτιδα-φαρυγγίτιδα (Αδενοϊοί, ρινοϊοί, echo, coxsackie A, B)	Στρεπτοκοκκική λοίμωξη			
Ερπητική κυνάγχη (coxsackie A)	Έρπης απλός			
Λαρυγγοτραχειο-βρογχίτιδα (parainfluenza)	Επιγλωττίτιδα από αιμόφιλο			
Βρογχιολίτιδα (Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός RSV, παραϊνφλουέτζα, αδενοιοί)	Βρογχικό άσθμα, ξένο σώμα	Ριβαβιρίνη για SRV	Αμανταδίνη για γρίπη Α2 Ειδική ανοσο-σφαιρίνη για RSV αναμένεται	Εμβόλιο για γρίπη Α, Β Εμβόλιο για RSV αναμένεται
Οξεία βρογχίτιδα (Όλοι οι ανωτέρω ιοί)	Μικροβιακή βρογχίτιδα	Ριβαβιρίνη για SRV και αμανταδίνη για γρίπη Α2	Αμανταδίνη για γρίπη Α2	Εμβόλιο για γρίπη Α, Β Εμβόλιο για RSV αναμένεται
Πνευμονία (κυρίως γρίπη Α Β, αδενοιοί, RSV και σπάνια συστηματικό νόσημα πχ ανεμευλογιά)	Μικροβιακή	Αμανταδίνη για γρίπη Α2		

Δ Δ = Διαφορική διάγνωση

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΛΟΙΜΩΞΗ ή ΙΟΣ	ΔΔ	ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΙΟΥ	ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ	ΕΜΒΟΛΙΟ
DNA ΙΟΙ				
Parvo-ιοί				
Πέμπτη νόσος ή λοιμώδες ερύθημα	Οστρακιά		-	-
Απλαστική κρίση σε δρεπανοκυτταρική αναιμία, Ανωμαλίες κύησης	Διάφορα νοσήματα			
Papilloma-ιοί (HPV)				
Κονδυλώματα (warts) ή μυρμηκίες (HPV 2, 1, 4, 26-29) Καρκίνος τραχήλου μήτρας (HPV 16,18,31)	Μολυσματική τέρμινθος, ακτινική βλάβη	Τοπικά κρυοθεραπεία ή καυτηρίαση (Laser) ή ποδοφυλλοτοξίνη	-	-
Αδενοιοί Βλέπε ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ, Αιμορ. κυστιτιδα παιδιών				
Ερπητο-ιοί				
Α. Ερπης απλός (τύπος Ι)				
Ερπης χειλέων, στόματος, δέρματος, κυνάγχη, οφθαλμικός, μηνιγγίτιδα, Εγκεφαλίτιδα, πνευμονία	Πολλά νοσήματα	Ιδοξουριδίνη ή τριφλουριδίνη ή ακυκλοβίρη τοπικά και ακυκλοβίρη συστηματικά	-	-
Τύπος ΙΙ Γεννητικός έρπης	Σύφιλη, βλεννόρροια αφροδ. λεμφοκοκκίωμα.	Ακυκλοβίρη τοπικά και συστηματικά		
Ερπης ζωστήρας/ ανεμευλογιάς	Αρκετά νοσήματα ανάλογα	Ακυκλοβίρη p.os	Ανοσο-	ΝΑΙ
Ερπης ζωστήρα	με κλινική εικόνα	Ακυκλοβίρη ΕΦ,	σφαιρίνη	
Ανεμευλογιά	Άτυπη ευλογιά	βιδαραβίνη		
Β. Epstein-Barr (Λοιμώδης μονοπυρήνωση)	Αρκετά νοσήματα		-	-
Γ. Κυτομεγαλοϊός				
Συγγενής λοίμωξη, εικόνα λοιμ. μονοπυρήνωσης. Σε ανασοκαταστολή αμφιβληστροειδίτιδα, ήπατίτ., οισοφαγίτιδα, εγκεφαλίτιδα κ.ά.	Λοιμ.μονοπυρήνωση Πολλά νοσήματα	Γκανσικλοβίρη ή Φωσκαρνέτη σε αμφιβληστροειδίτιδα και σοβαρή κατάσταση	-	-
Ερπης 6 (HHV-6) 6η εξανθηματική νόσος χρόνιο σύνδρομο κόπωσης πολλαπλή σκλήρυνση		Γκανσικλοβίρη ή Φωσκαρνέτη		
Ερπης 7 (HHV-7) 6η εξανθ νόσος		"		
Ερπης 8 (HHV-8) Σάρκωμα Kaposi, λεμφωμα κοιλοτήτων		Φωσκαρνέτη		

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΛΟΙΜΩΞΗ ή ΙΟΣ	ΔΔ	ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΙΟΥ	ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ	ΕΜΒΟΛΙΟ
Pox-ιοί (DNA ιοί) Ευλογιά, δαμαλίτιδα Orf Μολυσματική τέρμινθος Ηπατίτιδα Β	Ανεμευλογιά Κονδυλώματα Ηπατίτιδα	 Ποδοφυλλίνη Ιντερφερόνη	Εμβόλιο Εμβόλιο	ΝΑΙ ΝΑΙ
RNA ΙΟΙ Ρεο-ιοί, ρινο-ιοί, εντερο-ιοί (Βλέπε κοινό κρυολόγημα)			-	-
Polio-ιοί (πολιομυελίτιδα) **Echo-ιοί** (μηνιγγίτιδα κ.ά.)	 Μηνιγγίτιδα Άλλες λοιμώξεις		Εμβόλιο	ΝΑΙ
Ηπατίτιδα Α Ηπατίτιδα C, E και D	Ηπατίτιδες	Ιντερφερόνη	Εμβόλιο	ΝΑΙ
Toga-ιοί α Ερυθράς ιός Ερυθρά	Ιλαρά, Coxsackie, Stevens-Jhonson κ.ά.		γ-σφαιρίνη απλή και υπεράνοσος	ΝΑΙ
β.Flavi-ιοί Διάφορα σύνδρομα ήπια μέχρι εγκεφαλίτιδες	Αρκετά νοσήματα			-
Δάγκειος πυρετός Κίτρινος πυρετός Ηπατίτιδα GB τύπου C (GBV-C)	Παρόμοια νοσήματα Ηπατίτιδα και άλλα που προκαλούν ίκτερο			ΝΑΙ όχι σε κυκλοφορία ΝΑΙ ΟΧΙ
Bunya-ιοί Διάφορα εμπύρετα ήπια σύνδρομα μέχρι εγκεφαλίτιδες και αιμορραγίες *Hantavirus (δες σελ)	Πολλά νοσήματα	Ριβαβιρίνη σε πυρετό Lassa		
Rhabdo-ιοί Λύσσα	Λίγα νοσήματα		Ανθρώπειος αντιλυσσική ανοσοσφαιρίνη (HRIG) ή αντιλυσσικός ορός	ΝΑΙ
Arena-ιοί Λεμφοκυτταρική χοριο-μηνιγγίτιδα Διάφοροι αιμορραγικοί πυρετοί (Lassa, Junin κ.ά.)	Διάφορες μηνιγ-γίτιδες Πολλά νοσήματα			

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΛΟΙΜΩΞΗ ή ΙΟΣ	ΔΔ	ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΙΟΥ	ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ	ΕΜΒΟΛΙΟ
Paramyxo-ιοί				
Παρωτίτιδα	Παρωτίτιδα, ορχίτιδα			ΝΑΙ
Ιλαρά	Ερυθρά και άλλες εξανθηματικές νόσοι		Ανθρώπειος αν/σφαιρίνη	ΝΑΙ
Παραϊνφλουέντζα Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός	Βλέπε παραπάνω ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ			
Orthomyxo-ιοί				
Γρίπη Α, Β, C	Βλέπε παραπάνω ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ			ΝΑΙ
Retro-ιοί				
HTLV-1, HTLV-2 Λευχαιμία Τ κυττάρων λέμφωμα	Άλλες λευχαιμίες-λεμφώματα			ΟΧΙ
HIV-I, II AIDS		AZT, ddI, ddC		ΟΧΙ
Άλλοι βραδείς ιοί				
Σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια (Creutzfeldt-Jacob, Kuru, θανατηφόρος οικογενής αϋπνία, πρίον εγκεφαλοπ κ.ά.)	Άλλες εγκεφαλοπάθειες			ΟΧΙ

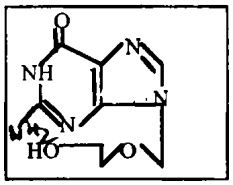
Από τον ανωτέρω πίνακα είναι φανερό ότι ελάχιστα φάρμακα υπάρχουν για την αντιμετώπιση των ιογενών λοιμώξεων. Η σημαντική όμως επιστημονική πρόοδος των τελευταίων ετών στη μελέτη των ιογενών λοιμώξεων ανοίγει τον δρόμο στην δημιουργία νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση τους.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΟΣΤΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. ***ΑΚΥΚΛΟΒΙΡΗ*** (Acyclovir)

Είναι ανάλογο της δεοξυγουανοσίνης. Δραστική κατά του έρπητα τύπου 1 και 2 καθώς και του ιού ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα. Οι <u>κυριότερες παρενέργειες</u> είναι φλεβίτιδα στο σημείο της ένεσης (9%), γαστρεντερικές και νευρολογικές διαταραχές και νεφρική βλάβη. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τη δόση και από το πόσο γρήγορα αρχίζει η θεραπεία. Η τοπική εφαρμογή δεν είναι πολύ αποτελεσματική μετά τη 2η ή 3η προσβολή.



Σε ανεμευλογιά απαιτούνται υψηλότερες δόσεις και χορηγούνται ΕΦ.

<u>**Μηχανισμός δράσης**</u>. Φωσφορυλιώνεται από τη ιϊκή κινάση της θυμιδίνης σε μονοφωσφορικό προϊόν και στη συνέχεια από κυτταρικές κινάσες σε τριφωσφορυλιωμένο, μετατρεπόμενο σε ακυκλο-GTP η οποία ενσωματώνεται στην άλυσο του DNA και τερματίζει την σύνθεση του. Επιπρόσθετα αναστέλλει την ιϊκή DNA-πολυμεράση για την οποία αποτελεί υπόστρωμα σε χαμηλότερα επίπεδα. Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο ενεργοποιείται μόνο μέσα στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον ιό. Αν το φάρμακο χορηγηθεί στην αρχική φάση της νόσου τότε μόλις ο ιός παράγει την κινάση της θυμιδίνης (η οποία είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό του) η κυκλοφορούσα ακυκλοβίρη εισέρχεται στα προσβεβλημένα κύτταρα και μετατρέπεται σε ενεργό μορφή που τερματίζει την αντιγραφή του DNA. Σε περιπτώσεις υποτροπών της νόσου το φάρμακο πρέπει να δίνεται προφυλακτικά μακροχρόνια. Αντίσταση δια παραγωγής αλλοιωμένης κινάσης της θυμιδίνης ή DNA-πολυμεράσης από τον ιό.

<u>**Φαρμακοκινητική**</u>. Βιοδιαθεσιμότητα μικρή p.os (15-30%). Τα επίπεδα στο ΕΝΥ είναι το 1/2 του πλάσματος. Ο Τ/2 είναι 3 ώρες και απεκκρίνεται από τα νεφρά κυρίως (80%) με σπειραματική διήθηση. Διέρχεται τον πλακούντα και ανευρίσκεται επίσης στο γάλα.

<u>Ενδείξεις.</u> Ερπης απλός Ι και ΙΙ, έρπης ζωστήρ, ανεμευλογιά.

<u>Παρενέργειες</u>. Οι συχνότερες είναι ναυτία ή και εμετός (<3%) και λιγότερο συχνά κεφαλαλγία, εξάνθημα, άλλες γαστρεντερικές διαταραχές, και σε μεγαλύτερες δόσεις (όπως σε έρπητα ζωστήρα) ή σε μακροχρόνια χορήγηση η συχνότητα των παρενεργειών είναι λίγο υψηλότερη με προεξάρχουσα την κακουχία (η αίσθηση εύκολης κόπωσης).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Επίσης αύξηση τρανσαμινασων και χολερυθρίνης, ουρίας, κρεατινίνης, παροδική νεφρική βλάβη ή και νεφρική ανεπάρκεια σε μεγάλες δόσεις. Σύγχυση, εγκεφαλικό οίδημα, επιληψία έχουν αναφερθεί καθώς και φλεβίτιδα στο σημείο της ένεσης (9%).

Επειδή η μέγιστη διαλυτότητα του ελευθέρου φαρμάκου είναι περίπου 2,5mg/mL στο νερό, είναι δυνατόν, αν η δόση χορηγηθεί μαζικά ΕΦ (bolus) και όχι βραδέως ή και σε αφυδατωμένους ασθενείς, να συμβεί καθίζηση κρυστάλλων του φαρμάκου στα νεφρικά σωληνάρια με αποτέλεσμα ήπια ή σοβαρή νεφρική βλάβη που εκδηλώνεται με αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας ή και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό εξαρτάται εκτός από τη δόση και από την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και τη ταυτόχρονη λήψη άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, αν παραστεί ανάγκη η αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματική.

Προφυλάξεις. Σε νεφρική ανεπάρκεια η δόση πρέπει να προσαρμόζεται. Δεν χορηγείται σε παιδιά <2 ετών.

Αλληλεπιδράσεις. Η *προβενεσίδη* μειώνει τη νεφρική του απέκκριση.

AZT. Σοβαρή υπνηλία ή και λήθαργος με ΕΦ ακυκλοβίρη. Φάρμακα που μειώνουν την νεφρική κάθαρση μπορεί να προκαλέσουν άνοδο των επιπέδων του φαρμάκου.

Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις. Δεν αναφέρεται.

Δοσολογία. Το παρακάτω σχήμα είναι βοηθητικό σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας.

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτο)	25-50:	Δόση ανά 12ωρο
"	10-25:	Δόση ανά 24ωρο
"	<10	Δόση ανά 24ωρο

Χορηγούνται οι δόσεις που αναφέρονται (ανάλογα με τη νόσο)

Ερπης απλός. 200mg X 5 /ημέρα για 5-7 ημέρες από το στόμα. Αλοιφή οφθαλμική 3%. Τοπική εφαρμογή κάθε 5 ώρες. Κρέμα 5%. Τοπική εφαρμογή στη γεννητική περιοχή X 5/ημέρα για 7ημέρες.

Σε ερπητική εγκεφαλίτιδα 10-15mg/kg X 3 για 10 και πλέον ημέρες.

Σε σοβαρές περιπτώσεις από απλό έρπητα γίνεται ΕΦ χορήγηση 5mg/kg X 3/ημέρα με πολύ αργό ρυθμό (περισσότερο από 1 ώρα) για αποφυγή νεφρικής βλάβης (βλέπε προφυλάξεις).

Ερπης ζωστήρ. 800mg X4/ημέρα για 7ημέρες από το στόμα. ΕΦ 7,5-10mg/kg X 3/ημέρα. Για πρόληψη λοίμωξης από έρπητα, σε ασθενείς HIV θετικούς με μειωμένο αριθμό Τ4 λεμφοκυττάρων 250mgX2 από το στόμα συνεχώς. Η μεθερπητική νευραλγία θεραπεύεται δύσκολα. Συνήθως χορηγούνται αναλγητικά με ή χωρίς αντικαταθλιπτικά (αμιτρυπτιλίνη κ.ά.) και εφαρμόζεται τοπικά gel λιδοκαϊνης.

Ανεμευλογιά. Θεραπεία από το στόμα σε δόση 10-20mg/kg ανάλογα με την ηλικία (μέχρι 800mg) X 4 /ημέρα. Σε πνευμονία από τον ιό δίνεται ΕΦ.

Σε εγκύους ή βαριές μορφές δίνεται ενδοφλέβια 10mg/kg X 3/ημέρα με βραδύ ρυθμό (δες παραπάνω) και η συγκέντρωση του φαρμάκου στο διάλυμα πρέπει να είναι μικρότερη από 10mcg/ml. Σε υποψία ανεμευλογιάς χορηγείται εμβόλιο (αν υπάρχει διαθέσιμο) ή ανοσοσφαιρίνη έρπητα-ανεμευλογιάς (μέσα σε 3 ημέρες από ύποπτη έκθεση).

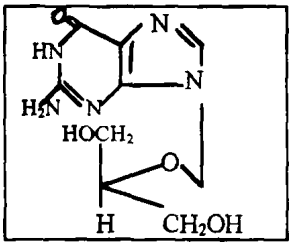
Συσκευασία. Zovirax tabl 200, 400, 800mg. Ενέσιμο 250, 500mg.

Αλοιφή οφθαλμική 3%, κρέμα 5%, εναιώρημα 200mg και 400mg/5ml.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παρόμοιο είναι η δεσικλοβίρη (desciclovir) και η βαλασικλοβίρη (valaciclovir, Valtrex Glaxo-Wellcome) η οποία είναι προφάρμακο ακυκλοβίρης με μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και δίνεται από το στόμα, μόνο για έρπητα ζωστήρα, η φαμσικλοβίρη (famciclovir, Famvir Smith Kline Beecham) για έρπητα ζωστήρα και γεννητικό έρπητα. Η βαλασικλοβίρη δεν δίνεται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (προχωρημένη HIV λοίμωξη, μεταμόσχευση μυελού οστών και νεφρού) επειδή μπορεί να προκαλέσει θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα/ αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (με πιθανό θάνατο)

2. ***ΓΑΝΣΙΚΛΟΒΙΡΗ*** (Ganciclovir).



Δίνεται σε λοίμωξη από κυταρομεγαλοϊό (CMV). Η λοίμωξη από κυταρομεγαλοϊό μπορεί να μη παρουσιάζει συμπτώματα ή να εκδηλώνεται όπως η λοιμώδης μονοπυρήνωση. Συγγενής λοίμωξη παρουσιάζεται σε μικρό ποσοστό ατόμων (<0,5%) από τα οποία νοσούν περίπου 5% (άλλες μελέτες αναφέρουν στις ΗΠΑ 1% συγγενή λοίμωξη). Σε ασθενείς HIV θετικούς προκαλεί χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα, πνευμονία, προσβολή ΚΝΣ, επινεφριδίων και απισχναντικό σύνδρομο.

Έχει παρόμοια χημική δομή με ακυκλοβίρη. Φωσφορυλιώνεται από τη κινάση της γουανοσίνης και αναστέλλει τη DNA-πολυμεράση και τη σύνθεση του DNA.

Φαρμακοκινητική. Χορηγείται ενδοφλέβια και από το στόμα. Απεκκρίνεται σχεδόν αναλλοίωτη από τους νεφρούς. Η μέγιστη συγκέντρωση είναι περίπου 11μg/ml (σε νεογνά 7μg/ml). Ο T/2 είναι 2-4 ώρες. Διέρχεται στο ΕΝΥ.

Ενδείξεις. Λοίμωξη από CMV σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και σε συγγενή συμπτωματική λοίμωξη. Είναι πολύ τοξικό φάρμακο και δίνεται μόνο σε περιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς ή την όραση του.

Αντενδείξεις. ασθενείς με ουδετερόφιλα <500/mm3 ή αιμοπετάλια <25000/mm3.

Προκαλεί καταστολή του μυελού (40% αναπτύσσουν ουδετεροπενία) που υποχωρεί σε 1-3 εβδομάδες από τη διακοπή του φαρμάκου. Θρομβοπενία και αναιμία είναι σπανιότερες. Άλλες παρενέργειες είναι σύγχυση, εξάνθημα, θρομβοφλεβίτιδα στο σημείο ένεσης, ναυτία, ηωσινοφιλία, πυρετός, αύξηση τρανσαμινασων και χολερυθρίνης, ουρίας και κρεατινίνης, οίδημα προσώπου, επίσταξη, πονόλαιμος, ΚΝΣ, αναπνευστικό, δυνητικά καρκινογόνο. Το φάρμακο πρέπει να διακοπεί σε σοβαρή μείωση ουδετερόφιλων (<500/mm3) ή αιμοπεταλίων (<25.000/mm3). Αιματολογικός έλεγχος κάθε 1-2 ημέρες τις πρώτες 2 εβδομάδες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Να δίνονται αρκετά υγρά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια, ταυτόχρονη χορήγηση πενταμιδίνης, κοτριμοξαζόλης.

Αλληλεπιδράσεις. *Ιμιπενέμη με σιλαστατίνη*. Αύξηση νευροτοξικότητας (επιληψία). Αύξηση τοξικότητας όταν συνδυάζεται με AZT (ουδετεροπενία).

Δοσολογία. 5mg/kg X 2/ημέρα για 2-3 εβδομάδες σε αργή έγχυση (1 ώρα). Το διάλυμα έχει ισχυρό pH (pH 11). Σε νεφρική ανεπάρκεια η δόση να προσαρμόζεται. Σε αμφιβληστροειδίτιδα σε ασθενείς με AIDS η θεραπεία γίνεται εφ' όρου ζωής με 6mg/kg/ημέρα σε αργή έγχυση για 5 ημέρες κάθε εβδομάδα.

Επειδή η θεραπεία διαρκεί ισόβια τοποθετείται μόνιμος καθετήρας σε κεντρική φλέβα, με χειρουργική επέμβαση, του οποίου το ελεύθερο άκρο καταλήγει σε μια "δεξαμενή" υποδόρια (Hickman line) στην οποία εγχέεται το φάρμακο. Όταν η κατάσταση σταθεροποιηθεί τότε το φάρμακο χορηγείται από το στόμα σε δόση 1g X3/ημέρα ή 500mg X 6 /ημέρα με τροφή.

Cymevene vial 500mg I.V., caps 250mg.

Νεότερο φάρμακο είναι το Cidofovir ανάλογο της κυτιδίνης, αναστέλλει το πολλαπλασιασμό του ιού. Είναι νεφροτοξικό και δεν χορηγείται σε άτομα ηλικίας <18 ετών. Απαιτείται προσοχή σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

3. ***ΦΩΣΚΑΡΝΕΤΗ*** (Foscarnet sodium). Είναι ανάλογο του πυροφωσφορικού οξέος.

Ανταγωνίζεται τη DNA-πολυμεράση των ιών έρπητα I και II και του CMV.

Φαρμακοκινητική. Χορηγείται ενδοφλέβια. Απεκκρίνεται σχεδόν αναλλοίωτη από τους νεφρούς. Η μέγιστη συγκέντρωση είναι περίπου 650 μmol/L. Ο T/2 είναι 2-5 ώρες.

Ενδείξεις. Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα από CMV σε ασθενείς με AIDS στους οποίους η γκανσικλοβίρη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Δεν δίνεται σε κύηση, γαλουχία.

Παρενέργειες. Νεφροτοξικότητα, υπασβεστιαιμία, υποκαλιαιμία, μείωση Hb, ναυτία, εμετός, κεφαλαλγία, θρομβοφλεβίτιδα, ανωμαλίες ηπατικών ενζύμων. Μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη σε πάνω από το 50% των ασθενών. Πρέπει να γίνεται έλεγχος ασβεστίου και κρεατινίνης κάθε δεύτερη ημέρα. Επαρκής ενυδάτωση.

Προσαρμογή δοσολογίας ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία

Δοσολογία. 60mg/kg κάθε 8 ώρες σε αργή ενδοφλέβια έγχυση > 30 λεπτά για 2-3 εβδομάδες και στη συνέχεια δόση συντήρησης 60mg/kg/ημέρα, η οποία μπορεί να αυξηθεί σε περίπτωση αντοχής. Foscavir I.V. bottle 250mg.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4. *ΑΜΑΝΤΑΔΙΝΗ* (Amantadine)

Είναι δραστική κατά του ιού της γρίπης τύπου Α2.

Χορηγείται από το στόμα. Έχει δοθεί επίσης στον έρπητα ζωστήρα αλλά η αποτελεσματικότητα της δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη. Η αμανταδίνη προλαμβάνει τη νόσο κατά 70-90% όταν οφείλεται στον ιό της γρίπης τύπου Α μόνο και όχι τύπου Β. Εάν το φάρμακο δοθεί μετά 1-2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων τότε μειώνει την διάρκεια και την ένταση των συμπτωμάτων. Η προφύλαξη συνιστάται σε άτομα που έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν πνευμονικές επιπλοκές αν προσβληθούν από γρίπη.

Μηχανισμός δράσης. Δεν είναι πλήρως κατανοητός. Προλαμβάνει την είσοδο του ιού στο κύτταρο και εμποδίζει την απελευθέρωση του πυρηνικού οξέος του ιού μέσα στο κύτταρο. Η ανάπτυξη αντίστασης στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι πιθανή.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται πλήρως, δεν μεταβολίζεται και απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτη (50% σε 20 ώρες) και η δόση της πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη κάθαρση της κρεατινίνης (ΚΚ).. Σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών η απέκκριση είναι μειωμένη και δόση 100mg αντιστοιχεί σε δόση 200mg που λαμβάνουν τα νεότερα άτομα.

Ενδείξεις. γρίπη τύπου Α2, έρπης ζωστήρας, νόσος του Parkinson.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο, επιληψία, έλκος γαστρεντερικού.

Παρενέργειες. Ευερεθιστότητα, αϋπνία, κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές, ψευδαισθήσεις, δυσχρωσία δέρματος, ξηρότητα στόματος, ταχυπαλμία και κατακράτηση ούρων. Ναυτία, ζάλη, αϋπνία και αδυναμία συγκέντρωσης (περίπου 10% των ασθενών). Σπάνια κατάθλιψη, ορθοστατική υπόταση, λευκοπενία, περιφερικό οίδημα, λευκοπενία

Προφυλάξεις. Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή, ηπατική ή νεφρική νόσο.

Αλληλεπιδράσεις. Αντιυπερτασικά (μεθυλντόπα, ρεσερπίνη), l-DOPA, αντιψυχωτικά, δομπεριδόνη, μετοκλοπραμίδη, παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό.

Με αντιχολινεργικά αυξάνεται οι παρενέργειες από τα αντιχολινεργικά.

Δοσολογία. Για θεραπεία γρίπης Α2 η δόση είναι 100mg Χ 2/ημέρα για 5 ημέρες. Για προφύλαξη η δόση είναι 100mg Χ 2/ημέρα για 10 μέρες. Άτομα ηλικίας >65 ετών καθώς και επιληπτικοί ασθενείς 100mg/ημέρα.
Παιδιά από 1-9 ετών καθώς και παιδιά βάρους<45 κιλά δόση 4,4mg/kg/ημέρα.
Δόση ανάλογα με τη κάθαρση της κρεατινίνης (ΚΚ).
ΚΚ= 30-50mL/λεπτό ⇒ 200mg την πρώτη ημέρα και μετά 100mg/ημέρα.
ΚΚ= 15-29mL/λεπτό ⇒ 200mg την πρώτη ημέρα και μετά 100mg κάθε δεύτερη ημέρα.
ΚΚ <15mL/λεπτό καθώς και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση η δόση είναι 200mg/εβδομάδα.
Symmetrel caps 100mg, syrup 50mg/5ml.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

5. ***ΡΙΜΑΝΤΑΔΙΝΗ*** (Rimantadine) Είναι παρόμοιο με αμανταδίνη και πιθανώς λιγότερο τοξικό.

Νεότερο φάρμακο που δοκιμάζεται κατά του ιού της γρίπης είναι ένας αναστολέας της νευραμινιδάσης, ανάλογο του σιαλικού οξέος, η 4-guanidino-Neu5As2en (GG167), Η νευραμινιδάση είναι μια επιφανειακή γλυκοπρωτεΐνη του ιού, η οποία είναι απαραίτητη για το πολλαπλασιασμό του. Η αποκόλληση του N-τελικού σιαλικού οξέος (N-acetylneuraminic acid) από το κυτταρική και ιϊκή γλυκοσύζευξη εμποδίζει την "συσσωμάτωση" του ιού, διευκολύνοντας την έξοδο του από το κύτταρο. Ο αναστολέας αυτός χορηγήθηκε ενδορρινικά 2 φορές την ημέρα και μείωσε σημαντικά την ένταση και διάρκεια των συμπτωμάτων.

6. ***ΙΔΟΞΟΥΡΙΔΙΝΗ*** (Idoxuridine) Αναστέλλει την σύνθεση των πυρηνικών οξέων. Για έρπητα απλό. Εφαρμόζεται μόνο τοπικά. Οφθαλμικές σταγόνες 0,1% και αλοιφή 0,5%.

7. ***ΤΡΙΦΛΟΥΡΙΔΙΝΗ*** (Trifluridine). Όπως ιδοξουριδίνη.

8. ***ΒΙΔΑΡΑΒΙΝΗ*** (Αδενοσινο-αραβινοσίδη).

Φωσφορυλιώνεται από τη κινάση της αδενοσίνης και αναστέλλει τη DNA-πολυμεράση. Για ανεμευλογιά, έρπητα, κυταρομεγαλοϊό.

<u>Παρενέργειες</u>. Ανορεξία, ναυτία, εμετός, διάρροια, τρόμος, αταξία, ζάλη, διαταραχές αιμοπεταλίων. Χορηγείται ΕΦ σε δόση 10mg/kg/ημέρα για 5 ημέρες.

Τοπική χρήση σε ερπητική κερατίτιδα.

9. ***ΤΡΙΒΑΒΙΡΙΝΗ*** (Tribavirin)

Για βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό. Οι παρενέργειες είναι δικτυο-ερυθροκυττάρωση, βακτηριακή πνευμονία, πνευμοθώρακας. Εισπνοές 20mg/ml για 12 ώρες για 3-7 ημέρες. Είναι κατάλληλη επίσης για πυρετό Lassa. Virazid inhalation

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) προκαλεί λοίμωξη του αναπνευστικού (σε παιδιά 2-6 μηνών οι σημαντικότερες επιπλοκές είναι βρογχιολίτιδα και πνευμονία) και σε ενήλικες προσβάλλει συνήθως το ανώτερο αναπνευστικό, με έξαρση τους χειμερινούς μήνες. Η παρασκευή εμβολίου (υπό ανάπτυξη) και η ΕΦ χορήγηση RSV ανοσοσφαιρίνης αποτελεί την καλύτερη προφύλαξη.

Η ***ριβαβιρίνη*** (ribavirin) είναι δραστική κατά διαφόρων ιώσεων (αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, γρίπη, και σε αιμορραγικό πυρετό Lassa ΕΦ).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Νεότερα έχουν δοκιμασθεί επιτυχώς ή απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Η ***βριβουδίνη*** (brivudine) για κερατίτιδα από έρπητα απλό, οφθαλμικές σταγόνες 1%, και για έρπητα ζωστήρα από το στόμα καθώς και σε κερατίτιδα από έρπητα ζωστήρα (συνδυασμός από το στόμα και τοπικά στο μάτι).

Υπό δοκιμή *2-deoxy-D-glucose* τοπικά για έρπητα γεννητικών οργάνων.

Διιχλωροφλαβάνη (dichloroflavan) για ρινοϊούς.

Inosine Pranobex (Tabl Imunovir 500mg) Για απλό έρπητα, γεννητικά κονδυλώματα (warts) κ.ά. Η θυμοσίνη α1 (πεπτίδιο από το θύμο αδένα) δοκιμάζεται σε ηπατίτιδα Β με καλά αποτελέσματα καθώς και μια νέα ουσία, η φιαλουριδίνη.

Ποδοφυλλίνη. Προέρχεται από είδη του φυτού Podophyllum και περιέχει πολλές ουσίες μεταξύ των οποίων τις κυταροτοξικές λιγνάνες οι οποίες δρουν στη μιτωτική άτρακτο. Εφαρμόζεται 1-2 φορές την εβδομάδα τοπικά σε **κονδυλώματα** ((warts)) γεννητικών οργάνων (μόλυνση από HPV) σε διάλυμα 20-25% αιθανόλης ή βάμματος βενζόης. **Παρενέργειες**. Μπορεί να προκαλέσει τοπικά καυστικό πόνο, οίδημα, εξέλκωση. Δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε μεγάλη έκταση για αποφυγή κινδύνου συστηματικής απορρόφησης και συστηματικής τοξικότητας από Κ.Ν.Σ. και το καρδιαγγειακό. Πρέπει να ξεπλένεται με νερό μετά 4ώρες από την εφαρμογή.

Ποδοφυλλοτοξίνη. Είναι περισσότερο δραστική (αλκοολικό διάλυμα 0,5% ή κρέμα 0,15-0,30) με λιγότερες τοπικές αντιδράσεις. Εφαρμόζεται δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες και η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί. Τα παραπάνω αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΕΣ

Είναι γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται από τα κύτταρα των θηλαστικών όταν εκτεθούν σε ιούς, βακτηρίδια και άλλους παράγοντες. Υπάρχουν η ιντερφερόνη-α (IFN-α) που παράγεται κυρίως από τα Β λεμφοκύτταρα (και από ΝΚ κύτταρα και μακροφάγα), η IFN-β παράγεται από ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα (και μακροφάγα), και IFN-γ που παράγεται από τα Τ λεμφοκύτταρα. Συνθετικές ιντερφερόνες παράγονται με τη γενετική μηχανική.

Η IFN-α χρησιμοποιείται στην χρόνια ηπατίτιδα Β (5 εκατομ. μονάδες/ημέρα για 5-6 μήνες) και C, στον έρπητα ζωστήρα, στο σάρκωμα Kaposi σε ασθενείς με AIDS, λευχαιμία (τριχωτών κυττάρων, χρόνια μυελογενή), και άλλα κακοήθη νοσήματα.

Παρενέργειες. Σύνδρομο που ομοιάζει με γρίπη (το οποίο υποχωρεί με τη θεραπεία), λευκοπενία, ανορεξία, αλωπεκία, σύγχυση, καρδιαγγειακές διαταραχές, ίλιγγος και άλλες διαταραχές του ΚΝΣ, γαστρεντερικές διαταραχές, εξάνθημα, κνησμός, επιχείλιος έρπης, βήχας, δύσπνοια, απώλεια βάρους και επίταση αυτοάνοσων νοσημάτων. Εργαστηριακές ανωμαλίες ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Αυξάνει τη δράση της θεοφυλλίνης. Χορηγείται ΕΜ. Καλό είναι να χορηγείται λίγο πριν τον ύπνο και ο ασθενής να πάρει ένα δισκίο (500-650mg) παρακεταμόλης προηγουμένως. Ο ασθενής μπορεί να ενέσει το φάρμακο μόνος του (όπως συμβαίνει με την ινσουλίνη). Σε περίπτωση πτώσης των λευκών κάτω από 2000/mm3 ή των αιμοπεταλίων κάτω από 50.000/mm^3 το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται. **ΠΡΟΣΟΧΗ** στην κατάθλιψη που προκαλεί το φάρμακο και που μπορεί να οδηγήσει σε αυτοκτονία ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

AIDS

Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) μέσω μιας επιφανειακής γλυκοπρωτεΐνης (gp120) συνδέεται με υποδοχείς (CD4) που υπάρχουν στην επιφάνεια του κυττάρου. Επακολουθεί σύντηξη της ιϊκής και κυτταρικής μεμβράνης και ο πυρήνας του ιού εισέρχεται στο κύτταρο. Το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφάση (reverse transcriptase) μετατρέπει το ιϊκό RNA σε διπλής αλύσεως DNA που εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και ενσωματώνεται στο DNA του, συμπεριφερόμενο ως κυτταρικό γονίδιο και χρησιμοποιώντας το κύτταρο για αναπαραγωγή του ιού.

Τα κύτταρα που προσβάλλονται κυρίως είναι τα T4-λεμφοκύτταρα, τα μονοπύρηνα, τα μακροφάγα και τα κύτταρα Langerham της επιδερμίδας. Η με την πάροδο του χρόνου εκτεταμένη καταστροφή ή δυσλειτουργία των T4 λεμφοκυττάρων προκαλεί πτώση της άμυνας του οργανισμού με αποτέλεσμα ανοσολογική ανεπάρκεια (AIDS).

Μελέτες της φυσικής ιστορίας της HIV λοίμωξης έχουν δείξει ότι υπάρχει ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών που κυμαίνεται από την ασυμπτωματική λοίμωξη μέχρι απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς καταστάσεις, που χαρακτηρίζονται από σοβαρή ανοσοανεπάρκεια, σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις και καρκίνο. Για τη διευκόλυνση διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης έχει προταθεί και ισχύει ένα σύστημα ταξινόμησης της HIV λοίμωξης (αναθεωρημένο 1993) από το CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA) το οποίο λαμβάνει υπόψη του τον αριθμό των $CD4^+$ κυττάρων και τη κλινική κατάσταση του ασθενούς. (Βλέπε επόμενη σελίδα).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 27 Σύστημα ταξινόμησης HIV λοίμωξης για άτομα ≥ 13 ετών

Κλινικές κατηγορίες			
Κατηγορία CD4+ T Αριθμός ή ποσοστό %	A Ασυμπτωματική, οξεία (πρωτοπαθής) HIV ή PGL*	B Συμπτωματική μη-A ή μη-C κατάσταση	C Καταστάσεις που δείχνουν AIDS
≥ 500 /μL ≥ 29	A1	B1	C1
200-499 /μL 14-28	A2	B2	C2
<200 /μL <14 Αριθμός που δείχνει AIDS	A3	B3	C3

PGL= Επιμένουσα γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια (δεν περιλαμβάνονται οι βουβωνικοί λεμφαδένες)

Τα άτομα που έχουν CD4+ T-λεμφοκύτταρα <200 /μL θεωρούνται ότι έχουν AIDS καθώς και όσα περιλαμβάνονται στην κατηγορία C (περιοχή στον παραπάνω πίνακα που περικλείεται με έντονες γραμμές) . Η κατηγορία B περιλαμβάνει ήπιες σχετικά καταστάσεις που δεν περιλαμβάνονται στην κατηγορία C (καντιντίαση στοματοφάρυγγος ή κολπική (που δεν απαντά στη θεραπεία), δυσπλασία τραχήλου, πυρετός ή διάρροια που διαρκεί περισσότερο από 1 μήνα, λοιμώξεις (για τα οποία δεν υπάρχει άλλη εξήγηση), τριχωτή λευκοπλακία στόματος, φλεγμονώδη νόσο της πυέλου κ.ά. Αντίθετα στην κατηγορία C ανήκουν HIV+ άτομα με σοβαρές λοιμώξεις (πνευμονία από πνευμονοκύστη, τοξοπλάσμωση, συστηματικές μυκητιάσεις κ.ά.) ή καρκίνο και άλλες σοβαρές καταστάσεις.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ποσοστό 5% των μολυνθέντων με HIV παραμένει ασυμπτωματικό, χωρίς να αναπτύσσει ποτέ (μέχρι στιγμής τουλάχιστον) AIDS και αυτό οφείλεται σε μεταλλαγμένα στελέχη του ιού τα οποία δεν μπορούν να προσβάλλουν το ανοσολογικό σύστημα τουλάχιστον σοβαρά.(Βλέπε Y. Cao et al., G. Pantaleo et al. και D. Baltimor στο N Engl J Med 1995 January 26, 332, Number 4) .

Η διάγνωση εργαστηριακά γίνεται με ανίχνευση HIV-αντισωμάτων (ELISA, western blot) τα οποία ανιχνεύονται στο αίμα συνήθως σε 3 εβδομάδες (αλλά είναι δυνατό να μη ανιχνευθούν μέχρι και 6 μήνες μετά τη μόλυνση). Μία νέα μέθοδος επιτρέπει την αναίμακτη εξέταση. Η μέθοδος αυτή συνίσταται στη τοποθέτηση για 2 λεπτά, μεταξύ κατώτερου τμήματος ούλων και παρειάς, βάμβακος (swab, ραβδίο με βαμβάκι) εμποτισμένου σε υπέρτονο διάλυμα το οποίο λόγω της οσμωτικής κλίσης προκαλεί μετακίνηση ενδιάμεσου υγρού στο ραβδίο. Στη συνέχεια το ληφθέν διήθημα εξετάζεται με ELISA. Εάν η εξέταση είναι θετική τότε γίνεται εξέταση αίματος (ELISA, και στη συνέχεια western blot).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Οι οδηγίες για έναρξη ή τροποποίηση της αντι-HIV αγωγής σύμφωνα με διεθνείς οδηγίες για το 1997, υποκείμενες σε αναθεώρηση κάθε 6 μήνες, βασίζονται σε συνδυασμό 3 κριτηρίων

I. Κλινική εικόνα

II Αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων

III Ιϊκό φορτίο στο περιφερικό αίμα

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ HIV

Διδεοξυνουκλεοσίδια. Είναι νουκλεοσίδια στα οποία η 2' και 3'-OH ομάδες έχουν αντικατασταθεί από υδρογόνο ή άλλη χημική ομάδα. Αυτά είναι η διδεοξυ-κυτιδίνη (ddC), διδεοξυ-ινοσίνη (ddI), διδεοξυ-αδενοσίνη (ddA) και το 3-αζιδο-2',3'-διδεοξυθυμιδίνη (AZT ή ζιδοβουδίνη). Το AZT και το ddC είναι πυριμιδίνες. Το ddA και το ddI είναι πουρίνες. Μέσα στο κυτταρόπλασμα φωσφορυλιώνονται (τριφωσφορυλιωμένα παράγωγα) και συναγωνίζονται τη σύνδεση των φυσιολογικών νουκλεοτιδίων στην HIV-RNA εξαρτώμενη DNA-πολυμεράση των ρετροϊών. Η φωσφορυλίωση αυτή καταλύεται από κινάσες των κυττάρων του ξενιστή. κατά τη διάρκεια της ανάστροφης μεταγραφής ενσωματώνονται επίσης στο δημιουργούμενο ιϊκό DNA και προκαλούν τερματισμό του, επειδή στερούνται ελεύθερης 3'-OH που είναι απαραίτητη για την διεργασία επιμήκυνσης του DNA.

ΠΡΟΣΟΧΗ. Τα φάρμακα αυτά δεν προκαλούν ίαση, παρατείνουν όμως πιθανότατα το χρόνο εμφάνισης AIDS.

1. ***ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ*** ή Αζιδοθυμιδίνη ή AZT (Zidovoudine ή AZT)

Είναι πυριμιδίνη, ανάλογο της θυμιδίνης (3-αζιδο-2',3'-διδεοξυ-θυμιδίνη).

Χρησιμοποιείται σε μόλυνση από HIV. Όπως αναφέρθηκε το AZT φωσφορυλιώνεται από τη κινάση της θυμιδίνης και συναγωνίζεται με την τριφωσφορική θυμιδίνη αναστέλλοντας τη δράση της ανάστροφης τρανσκριπτάσης. Σε κύτταρα πλούσια σε κινάση θυμιδίνης το AZT είναι πολύ αποτελεσματικό αφού μετατρέπεται σε τριφωσφορυλιωμένο παράγωγο. Σε κύτταρα με μειωμένη ποσότητα κινάσης η δράση του εξαρτάται από τη ποσότητα της τριφωσφορικής θυμιδίνης, όπως στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, όπου η ποσότητα κινάσης είναι μικρή (παράγεται λίγο τριφωσφορυλιωμένο AZT) αλλά επειδή η ποσότητα της τριφωσφορικής θυμιδίνης είναι επίσης μικρή έχει αποτελεσματικότητα, ώστε ο συναγωνιστικός ανταγωνισμός να είναι υπέρ του AZT.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται γρήγορα p.os και συνδέεται με τις πρωτεΐνες 25%. Μεταβολίζεται στο ήπαρ (συνδέεται με γλυκουρονίδια) και απεκκρίνεται στα ούρα με σπειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Ο T/2 είναι 1 ώρα.

Ενδείξεις. Ασθενείς HIV θετικοί όταν τα T4 λεμφοκύτταρα είναι κάτω από 200-500/ mm3 ή όταν εμφανισθούν συμπτώματα AIDS ή ARC (Aids Related Complex). Έχει δοθεί προφυλακτικά, σε νοσοκομειακό προσωπικό συνήθως που έχουν τραυματισθεί από βελόνη ή χειρουργικά εργαλεία μολυσμένα από τον ιό HIV. Αποτελέσματα αμφίβολα.

Παρενέργειες. Η σημαντικότερη είναι η καταστολή μυελού με αναιμία και ουδετεροπενία που μπορεί να απαιτήσουν μετάγγιση αίματος ή και προσωρινή διακοπή του φαρμάκου. Επίσης ναυτια, εμετός, κεφαλαλγία και εύκολη κόπωση. Μετά από μήνες μπορεί να εμφανισθεί μυαλγία και μυοπάθεια (βιοψία μυός) με άνοδο. της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK). Επί υπερδοσολογίας τα συμπτώματα είναι κυρίως ναυτία και εμετός. Η αιμοκάθαρση δεν είναι αποτελεσματική γενικά.

Προφυλάξεις. Προσοχή όταν χορηγείται με άλλα φάρμακα νεφροτοξικά, κυτταροτοξικά ή που επιδρούν στα κύτταρα του αίματος, και τα οποία φάρμακα είναι συχνά απαραίτητα για τη θεραπεία ευκαιριακών λοιμώξεων ή νεοπλασμάτων. Διακοπή γαλουχίας σε λήψη AZT. Στην κύηση, δίνεται μόνο αν είναι αναγκαίο. Να γίνεται αιματολογικός έλεγχος κάθε 15-30 ημέρες στην αρχή της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 1-2 μήνες. Σε υποψία μυοπάθειας βιοψία μυός.

Αλληλεπιδράσεις. Αυξάνεται η τοξικότητα όταν συνδυάζεται με φάρμακα νεφροτοξικά, κυτταροτοξικά ή που επιδρούν στα κύτταρα του αίματος. Η προβενεσίδη μειώνει την απέκκριση του AZT.

Δοσολογία. Ποικίλλει σε διάφορα ιατρικά κέντρα. Δόση 500mg/ημέρα (250mg X 2) είναι επαρκής και έχει λιγότερες παρενέργειες. Παιδιά 200mg/m^2 · Retrovir tabl, caps, syrup, inj.

2. ddI *(dideoxyinosine) ή Διδανοσίνη*

Αποτελεί εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται την ζιδοβουδίνη ή έχουν αναπτύξει αντίσταση σε αυτή. Νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός με AZT είναι πιθανόν αποτελεσματικότερος. μετά την είσοδο του στο κύτταρο μετατρέπεται σε τριφωσφορική διδεοξυαδενοσίνη (ddATP) με T/2 ενδοκυττάρια 8-24 ώρες. Χορηγείται με αντιόξινα επειδή το pH κενού στομάχου αποδομεί γρήγορα το φάρμακο. Ο T/2 στο πλάσμα είναι 1,5 ώρα κατά μέσον όρο. Απεκκρίνεται στα ούρα με σωληναριακή απέκκριση και σπειραματική διήθηση. Κυριότερες και σημαντικότερες **παρενέργειες** είναι η παγκρεατίτιδα και η περιφερική νευροπάθεια.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις. Σε περίπτωση εμφάνισης κοιλιακού πόνου, ναυτίας, εμετού να γίνεται έλεγχος παγκρεατικών ενζύμων.

Αλληλεπιδράσεις. Η χορήγηση με τροφή μειώνει τα επίπεδα του φαρμάκου κατά 50%. Όταν συνδυάζεται με φάρμακα που προκαλούν περιφερική νευροπάθεια ή παγκρεατίτιδα αυξάνεται η τοξική του επίδραση. Δόση 200mg. Παιδιά 100mg/m^2. Videx tabl

3. *ddC* (dideoxycytocine) ή *ζαλσιταβίνη (Zalcitabine)*. Δίνεται σε συνδυασμό με AZT ή μόνη σε ασθενείς που δεν ανέχονται το AZT ή το ddI ή έχουν αναπτύξει αντίσταση σε αυτά. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 80% και μειώνεται με την τροφή. Ο T/2 είναι 1,2 ώρες. Η σημαντικότερη **παρενέργεια** είναι η περιφερική νευροπάθεια και λιγότερο (<1%) η παγκρεατίτιδα. Αρχικά αιμωδία και καύσος και μετέπειτα πόνος καυστικός. Νευροψυχιατρικές διαταραχές, δερματικές κ.α σε μικρή συχνότητα. Δόση 0,75mg x 3/ημέρα. Hivid tabl.

Αρκετά άλλα φάρμακα έχουν δοκιμασθεί ή είναι υπό δοκιμή για την αντιμετώπιση του HIV. Η ***σταβουδίνη*** (Stavudine) είναι πυριμιδίνη και ομοιάζει χημικά με τη ζιδοβουζίνη και κυκλοφορεί στις ΗΠΑ αλλά όχι στην Ευρώπη. Νεότερο επίσης φάρμακο είναι η λαμιβουδίνη (προορίζεται να δοθεί σε συνδυασμό με το AZT) στην οποία αναπτύσσεται ταχέως αντίσταση αλλά έχει λιγότερες παρενέργειες και για την οποία ίσως απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες. Αλλά φάρμακα που μελετώνται ή που οι μελέτες έχουν σχεδόν ολοκληρωθεί είναι οι αναστολείς της RT που δεν είναι νουκλεοσίδια (non nucleoside reverse transcriptase inhibitors) όπως η νεβιραπίνη (nevirapine) και οι ενώσεις BHAP (δισετερο-αρυλ-πιπεραζίνες), ενώσεις TIBO, ενώσεις HEP, τα οποία δεν είναι τοξικά, οι αναστολείς της HIV-πρωτεάσης (η οποία είναι απαραίτητη για τον τελικό σχηματισμό του ιού), η ιντερφερόνη α κ.ά.

ΝΕΒΙΡΑΠΙΝΗ

Η νεβιραπίνη είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV-1. Η νεβιραπίνη συνδέεται απευθείας στη ανάστροφη μεταγραφάση (RT) και αποκλείει τις δράσεις της RNA-εξαρτώμενης και DNA-εξαρτώμενης πολυμεράσης προκαλώντας διάσπαση της καταλυτικής θέσης στο ένζυμο. Η νεβιραπίνη (Viramune της Boehringer Ingelheim) σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσιδίων ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων μολυνθέντων με HIV-1. Η νεβιραπίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναφέρει σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

συμπτώματα. έχουν παρατηρηθεί σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Σε ασθενείς που αναφέρουν εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 14 ημερών, με 200mg/ημέρα, δεν πρέπει να αυξηθεί η δόση μέχρις ότου να εξαλειφθεί το εξάνθημα. Η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακόπτεται επίσης εάν ο ασθενής παρουσιάσει μετρίου ή σοβαρού βαθμού ανωμαλίες των λειτουργικών δοκιμασιών του ήπατος (εκτός από γ-GT), μέχρις ότου τα αυξημένα επίπεδα τους επιστρέψουν στο φυσιολογικό. Η νεβιραπίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ και οι μεταβολίτες της νεβιραπίνης απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς. Κυκλοφορεί σε δισκία των 200mg.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ της HIV-1 πρωτεάσης

Η HIV-1 πρωτεάση διασπά τις πολυπρωτεϊνες Gag και Gag-Pol σε πρωτεΐνες και ένζυμα (ιντεγκράση, πρωτεάση) τα οποία είναι απαραίτητα για το κύκλο ζωής του ιού. Η αναστολείς της HIV-1 πρωτεάσης εμποδίζουν τη διάσπαση αυτή με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ατελών, μη λοιμωδών στελεχών του ιού. Χορηγούνται σε συνδυασμό με AZT και άλλα αντι-HIV φάρμακα. Αλληλεπιδρούν με πολλά άλλα κοινά φάρμακα (καρδιαγγειακά, αντιεπιληπτικά, αντιφυματικά, αντιϊσταμινικά, αναλγητικά κ.ά.) με σημαντικές συχνά επιπτώσεις.

ΡΙΤΟΝΑΒΙΡΗ (Ritonavir)

Είναι αναστολέας της HIV-1 πρωτεάσης. Στις πρώτες κλινικές δοκιμές η ριτοναβίρη απορροφάται από το πεπτικό καλά, συνδέεται στις πρωτεΐνες κατά 99%, ο T/2 είναι περίπου 3-4 ώρες, και χορηγείται δυο φορές την ημέρα.

Οι συχνότερες παρενέργειες που αναφέρθηκαν στις αρχικές μελέτες είναι η διάρροια και η κεφαλαλγία, αλλοίωση γεύσης, παραισθησία, αύξηση τριγλυκεριδίων.

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου χορηγούμενου σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φάρμακα θα εκτιμηθεί σε προσεχείς μελέτες. (1995, N Engl J Med, 333, No 23).

ΣΑΚΙΝΑΒΙΡΗ (Saquinaqvir)

Χορηγείται σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσιδίων. Αντένδειξη η γαλουχία. Οι παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, ναυτία, δυσπεψία κ.ά.), στοματικές εξελκώσεις, φωτοευαισθησία, εξάνθημα, πονοκέφαλος, περιφερική νευροπάθεια, και σπανιότερα ηπατική βλάβη, αιματολογικές διαταραχές. Προφυλάξεις. Κύηση, σοβαρή νεφρική

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ή ηπατική βλάβη. Να γίνεται καλή ενυδάτωση του ασθενούς. Δίνεται από το στόμα σε δόση 600mg Χ 3/ημέρα. Σε παιδιά <16ετών δεν είναι γνωστή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

INTINABIPH **(Indinavir)**

Οι κυριότερες παρενέργειες είναι νεφρολιθίαση (2,6%), αύξηση χολερυθρίνης, τρανσαμινασών και ουρικού οξέος, κεφαλαλγία, συμπτώματα γρίπης κ.ά.

Η ***ριβαβιρίνη*** είναι δραστική κατά διαφόρων ιώσεων (αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, γρίπη σε αεροσόλη και σε αιμορραγικό πυρετό Lassa ΕΦ) και μελέτες σε ασθενείς HIV+ έχουν δείξει ότι είναι καλά ανεκτή με συχνότερη παρενέργεια την πτώση της αιμοσφαιρίνης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ

Η ελονοσία είναι διαδεδομένη νόσος ειδικά σε τροπικές περιοχές. Σύμφωνα με στοιχεία του Π.Ο.Υ. (1995) κάθε χρόνο υπάρχουν περίπου 300-500 εκατομμύρια νέες μολύνσεις στον κόσμο και 1-2 εκατομμύρια θάνατοι από αυτή την αιτία, καθώς και πολλά άτομα με κάποιο βαθμό αναπηρίας. Η προσβολή του εγκεφάλου είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της νόσου από P. falciparum και είναι θανατηφόρα σε ποσοστό από 10-40%.

Η θεραπεία της ελονοσίας εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου, την πιθανή αντοχή του παρασίτου στο φάρμακο, την ηλικία αλλά και τη ανοχή του ασθενούς στο φάρμακο.

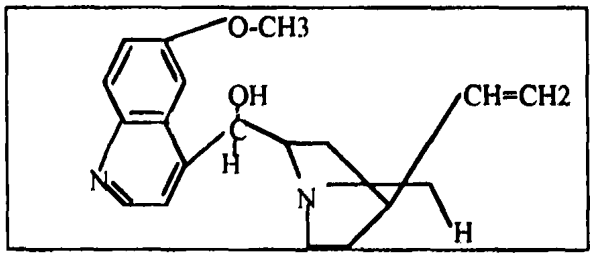
Σε ελονοσία από τα πλασμώδια vivax, ovalc και malariac δίνεται χλωροκίνη. Σε ελονοσία από P. falciparum η θεραπεία εξαρτάται από την αντοχή (ή την ευαισθησία) του πλασμωδίου στα ανθελονοσιακά φάρμακα. από μελέτες που γίνονται συνεχώς είναι γνωστό σε ποιο φάρμακο είναι ευαίσθητο το παράσιτο σε διάφορες περιοχές όπου η ελονοσία ενδημεί. Γενικά το πρώτο φάρμακο που χορηγείται είναι η κινίνη.

Η προφύλαξη από τη νόσο για άτομα που μεταβαίνουν σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία γίνεται με προληπτική λήψη φαρμάκων, ανάλογα με τη περιοχή που επισκέπτονται. Οδηγίες και πληροφορίες δίνονται από την υγειονομική υπηρεσία των Νομαρχιών.

Προσπάθειες για την ανάπτυξη εμβολίου γίνονται συνεχώς. Ένα εμβόλιο που δοκιμάσθηκε με σχετική επιτυχία στη Ν. Αμερική αναπτύχθηκε από τον Κολομβιανό Manuel Patarroyo. Η μελέτη συνεχίζεται. Νέα φάρμακα είναι τα παράγωγα της αρτεμισινίνης (σελ.329) και η ατοβακουόνη (σελ.339).

1. *ΚΙΝΙΝΗ* (Quininc)

Είναι αλκαλοειδές της κιγχόνης και δρα ως σχιζοκτόνο. Δεν έχει επίδραση σε εξωερυθροκυττάριες μορφές. Είναι γαμετοκτόνο για P. vivax και P. malariac αλλά όχι για P. falciparum.



Κινίνη

Ο <u>μηχανισμός δράσης</u> είναι αβέβαιος. Είναι πιθανόν ότι δρα όπως η χλωροκίνη.

Προκαλεί χάλαση των σκελετικών μυών αυξάνοντας την ανερέθιστη περίοδο και ελαττώνει την διεγερσιμότητα των τελικών κινητικών πλακών.

<u>**Φαρμακοκινητική**</u>. Απορροφάται καλά μετά per os χορήγηση και συνδέεται κατά 70% με τις πρωτεΐνες. Τα επίπεδα στο ΕΝΥ είναι 2-7% των του πλάσματος. Διέρχεται τον πλακούντα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ο Τ/2 είναι 11-12 ώρες σε υγιείς και 18 ώρες σε εγκεφαλική

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ελονοσία. Μικρό ποσό απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτο. Η οξινοποίηση των ούρων αυξάνει την απέκκριση στο διπλάσιο. Δεν συσσωρεύεται στους ιστούς μετά συνεχή χορήγηση αντίθετα με τη χλωροκίνη.

Ενδείξεις. Θεραπεία ελονοσίας από στελέχη P. falciparum. ΟΧΙ για προφύλαξη.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο, οπτική νευρίτιδα, αιμοσφαιρινουρία, εμβοές ώτων, κύηση, ανεπάρκεια G-6-PD.

Παρενέργειες. Κιγχονισμός (εμβοές ώτων, ίλιγγος, κεφαλαλγία, ναυτία, κοιλιακός πόνος, διαταραχές όρασης με πιθανή παροδική τύφλωση, διπλωπία, μείωση οπτικών πεδίων), διάρροια, βρογχικό άσθμα, αιμόλυση, εξανθήματα, θρομβοπενία (σπάνια), ακοκκιοκυτταραιμία, αγγειονευρωτικό οίδημα. Υπογλυκαιμία σε ΕΦ χορήγηση.

Υπερδοσολογία. Μπορεί να είναι θανατηφόρα. Τα συμπτώματα είναι εμβοές ώτων, ίλιγγος, εξάνθημα, κοιλιακός πόνος και σε σοβαρότερες περιπτώσεις συμπτώματα από καρδιά (αρρυθμίες) και ΚΝΣ (παραλήρημα διανοητική σύγχυση). Η θεραπεία είναι γαστρική πλύση, ηρεμιστικά, οξυγόνο και άλλα υποστηρικτικά μέτρα. Η αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματική.

Προφυλάξεις. Με προσοχή σε καρδιακές παθήσεις (ιδίως σε κολπική μαρμαρυγή και κολποκοιλιακό αποκλεισμό). Διακοπή της κινίνης σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων υπερευαισθησίας. **Κύηση**. Σε μεγάλες δόσεις έχουν παρατηρηθεί συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης. **Γαλουχία**. Απεκκρίνεται στο γάλα. Προσοχή σε θηλάζοντα βρέφη με ανεπάρκεια G6PD.

Αλληλεπιδράσεις *Αντιόξινα*. Καθυστέρηση απορρόφησης κινίνης.

Αντιπηκτικά από το στόμα. Η κινίνη μπορεί να καταστείλει την παραγωγή βιταμίνης Κ και έτσι να ενισχυθεί η δράση των αντιπηκτικών. Μειώνεται η δόση της κινίνης.

Σιμετιδίνη. Μειώνει την κάθαρση της κινίνης και αυξάνει τον Τ/2.

Διγοξίνη. Αυξάνεται η συγκέντρωση της.

Φάρμακα που προκαλούν νευρομυικό αποκλεισμό. Ενισχύεται η δράση τους.

Αλκαλοποιητικά των ούρων. Αύξηση των επιπέδων της κινίνης.

Σουλφοναμίδες και τετρακυκλίνες ενισχύουν τη δράση της.

Δοσολογία. Από το στόμα 600 mg θειικής κινίνης ανά 8ωρο για 7 ημέρες. Αν ο ασθενής είναι σοβαρά δίνεται δόση 20mg/kg διυδροχλωρικής κινίνης ενδοφλέβια σε έγχυση διάρκειας 4 ωρών, και μετά από 8-12 ώρες δόση συντήρησης 5-10mg/kg κάθε 8-12 ώρες αραιωμένα σε 200 ml ισότονου διαλύματος δεξτρόζης. Η δόση να μην υπερβαίνει τα 1,8g/24ωρο (ρυθμός έγχυσης <5mg/kg/ώρα). Να αντικαθίσταται το ταχύτερο δυνατόν με χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα. Σε επείγουσες περιπτώσεις αν δεν υπάρχει διαθέσιμη κινίνη συνιστάται η χορήγηση κινιδίνης η οποία έχει την ίδια αποτελεσματικότητα και είναι εύκολα διαθέσιμη. Παιδιά, από το στόμα 10 mg/kg/8ωρο. Ενδοφλέβια έγχυση για παιδιά 5mg/kg.

Υπάρχουν διάφορα σχήματα ως προς τη διάρκεια της θεραπείας και τον συνδυασμό κινίνης με τετρακυκλίνη HCl (ή δοξυκυκλίνη) ή πυριμεθαμίνη και σουλφαδοξίνη.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. *ΜΕΦΛΟΚΙΝΗ* (Mefloquine)

Είναι νεότερο φάρμακο ανάλογο της κινίνης. Κατάλληλο για προφύλαξη και θεραπεία ελονοσίας από P. Falciparum ανθεκτικού σε χλωροκίνη ή και σε άλλα φάρμακα. Είναι ισχυρό σχιζοκτόνο. Ο T/2 είναι κατά μέσον όρο 17-20 ημέρες. Είναι πολύ καλύτερα ανεκτό από την κινίνη. **Παρενέργειες** εμφανίζονται συνήθως σε δόση >1g με κύριες τις γαστρεντερικές διαταραχές (εμετός κ.ά.), ζάλη, ίλιγγο, διαταραχές όρασης, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, επιληψία ή και οξεία ψύχωση.

Δεν χορηγείται σε κύηση (κίνδυνος τερατογένεσης), επιληψία ή ψυχιατρική νόσο και σε παιδιά <2 ετών καθώς και με φάρμακα που επηρεάζουν την αγωγή του ερεθίσματος στην καρδιά. Δίνεται από το στόμα. Lariam tabl (Εταιρεία Roche)

3. *ΑΛΟΦΑΝΤΡΙΝΗ* (Halofantrine hydrochloride)

Εναλλακτικό φάρμακο αντί για κινίνη σε κακοήθη ελονοσία μη επιπλεγμένη.

Η αλοφαντρίνη δίνεται από το στόμα και είναι καλά ανεκτή. Μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του QT στο ΗΚΓ. Δεν πρέπει να δίνεται με τροφή επειδή η απορρόφηση αυξάνεται. Αντενδείκνυται σε καρδιακά ή άλλα νοσήματα που προκαλούν επιμήκυνση του QT καθώς χορήγηση με φάρμακα που προκαλούν αρρυθμίες. Οι κύριες παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, κνησμός, αντίδραση υπερευαισθησίας και καρδιακές αρρυθμίες. Προσοχή σε κύηση και γαλουχία. Halfan tabl (εταιρεία SK & F)

4. *ΠΡΙΜΑΚΙΝΗ* (Primaquine)

Είναι 8-αμινοκινολίνη. Προκαλεί βλάβη των μιτοχονδρίων των παρασίτων με αποτέλεσμα διαταραχές του μεταβολισμού των με αναστολή των γαμετοκυττάρων και των εξωερυθροκυτταρικών μορφών.

Ενδείξεις. Ριζική θεραπεία ελονοσίας από πλασμώδιο vivax και ovale για αποφυγή υποτροπών και προφύλαξη σε άτομα που επιστρέφουν από ενδημικές περιοχές.

Αντενδείξεις. Ανεπάρκεια G6PD.

Παρενέργειες. Ναυτία, εμετός, κοιλιακός πόνος, κεφαλαλγία, κνησμός, διαταραχές όρασης. Αιμολυτική κρίση (σε άτομα με ένδεια G-6-PD). Σπάνια μεθαιμοσφαιριναιμία, λευκοπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις. Προσδιορισμός της G6PD πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου. Σε περίπτωση ανεπάρκειας G6PD η δόση για ενήλικες είναι 30mg έως 45mg βάσης ανά εβδομάδα (0,5mg/kg για παιδιά) για 8 εβδομάδες με καλά αποτελέσματα.

Προσοχή σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθυματώδη λύκο, κύηση, γαλουχία. Να χορηγείται μετά τα γεύματα ή με αντιόξινα.

Δοσολογία. μετά τη χορήγηση χλωροκίνης δίνεται πριμακίνη 15mg μία φορά την ημέρα για 2-3 εβδομάδες. Παιδιά 250μg/kg ημερησίως για 2-3 εβδομάδες. Primaquine tabl.

5. ***ΧΛΩΡΟΚΙΝΗ*** (Chloroquine)

Η χλωροκίνη χρησιμοποιείται για προφύλαξη από όλες τις μορφές ελονοσίας και θεραπεία όλων των μορφών εκτός από P. falciparum. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται καλά από το γαστρεντερικό και συνδέεται με τις πρωτεΐνες κατά 55%. Η χλωροκίνη συγκεντρώνεται ιδιαίτερα στο ήπαρ τον σπλήνα, την καρδιά και εγκέφαλο και πολύ ισχυρά σε δομές που περιέχουν μελανίνη (μάτια, δέρμα). Παραμένει για αρκετό χρόνο στους ιστούς. Είναι δραστική σε ερυθροκυτταρικές μορφές. Η χλωροκίνη μεταβολίζεται στο δραστικό δεσεθυλχλωροκίνη.

Ενδείξεις. Χημειοπροφύλαξη και θεραπεία ελονοσίας. Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ερυθηματώδης λύκος. Η κακοήθης ελονοσία (πλασμώδιο falciparum) είναι ανθεκτική στη χλωροκίνη.

Αντενδείξεις. Κύηση (αν και το όφελος από τη θεραπεία υπερβαίνει τον κίνδυνο βλάβης), ψωρίαση, αντίδραση υπερευαισθησίας στις 4-αμινοκινολίνες.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, μη αναστρέψιμη βλάβη του αμφιβληστροειδούς (σχετίζεται με τη δόση), αποχρωματισμός τριχών ή αλωπεκία, εξάνθημα και σπάνια ψυχωσικές αντιδράσεις και αιματολογικές διαταραχές. Σε μεγάλες δόσεις υπόταση, καρδιακή ή αναπνευστική ανακοπή.

Σε υπερδοσολογία (2g και άνω για ενήλικες και 250mg για παιδιά) τα συμπτώματα είναι κεφαλαλγία, λήθαργος, οπτικές διαταραχές, κυκλοφορική καταπληξία, καρδιακή ή αναπνευστική ανακοπή. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική με πλύση στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα, οξινοποίηση των σύρων με χλωριούχο αμμώνιο, O2. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 6 ώρες μετά την ανάνηψη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) αναφέρει ότι δόση 0,5gr άλατος ανά εβδομάδα μπορεί να δοθεί για μακρό χρονικό διάστημα, μέχρι και 6 χρόνια αλλά με ιατρική παρακολούθηση και περιοδικό οφθαλμολογικό έλεγχο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Προφυλάξεις. Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, ψωρίαση, ανεπάρκεια G6PD, ηλικιωμένοι, αποφυγή συγχορήγησης ηπατοτοξικών φαρμάκων, έλεγχος αμφιβληστροειδούς σε μακροχρόνια χορήγηση (χημειοπροφύλαξη). Αν παρουσιασθεί μυϊκή αδυναμία (έλεγχος αντανακλαστικών γόνατος και αχίλλειου) διακοπή του φαρμάκου. Σε μικρά παιδιά η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5mg/kg σε μία δόση, επειδή μπορεί να συμβεί ακόμη και θάνατος.

Αλληλεπιδράσεις.

Αντιόξινα. Μείωση απορρόφησης χλωροκίνης.

Σιμετιδίνη. Αναστέλλει τον μεταβολισμό της χλωροκίνης και αυξάνει τα επίπεδα της στο πλάσμα.

Διγοξίνη. Αυξάνεται η συγκέντρωση της διγοξίνης.

Δοσολογία. Καλοήθης ελονοσία (πλασμώδια vivax, ovale, malariae). Αρχικά δόση 600mg χλωροκίνης (βάσης) και μετά 6-8 ώρες δόση 300mg και τις επόμενες δύο ημέρες 300mg εφάπαξ/ημέρα ή 10mg/kg . και μετά 24 ώρες 10mg/kg και 5mg/kg στις 48 ώρες. Δίνεται ΕΦ, ΕΜ, ΥΔ πάντα αργά. Η από το στόμα χορήγηση όμως είναι πιο ασφαλής. Nivaquin tabl, syrup, inj.

Η χλωροκίνη μόνη της επαρκεί για τη θεραπεία ελονοσίας από P. malariae αλλά όχι από P. vivax και ovale. Γι' αυτό το λόγο προστίθεται πριμακίνη μετά τη θεραπεία με χλωροκίνη (βλέπε πριμακίνη)

6. *ΠΡΟΓΟΥΑΝΙΛΗ* HCl (Proguanil HCl)

Για χημειοπροφύλαξη από ελονοσία μόνη της ή με χλωροκίνη ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Δίνεται και σε εγκύους (μαζί με φυλλικό οξύ). Η προγουανίλη και χλωροπρογουανίλη μετατρέπονται στα δραστικά κυκλο- και χλωρο-κυκλογουανίλη. Η προγουανίλη για προφύλαξη και η χλωρογουανίλη με δαψόνη για θεραπεία. Αναστέλλουν την αναγωγάση του διυδροφυλλικού οξέος. Δρουν στην προερυθροκυτταρική φάση, το ασεξουαλικό στάδιο στο αίμα και αναστέλλουν την δημιουργία σποροζωιτών στο κουνούπι. Απορροφώνται καλά. Μερικά άτομα δεν μεταβολίζουν τα φάρμακα αυτά και απαντούν πτωχά.

Παρενέργειες ήπιες. Γαστρεντερικές διαταραχές, εξάνθημα και σπάνια απώλεια τριχών.

Δοσολογία. 200mg εφάπαξ/ημέρα 1 εβδομάδα πριν τη μετάβαση σε περιοχή με ελονοσία μέχρι και 3 εβδομάδες μετά την αποχώρηση από αυτή. Paludrin tabl

7. *ΠΥΡΙΜΕΘΑΜΙΝΗ* (Pyrimethamine)

Είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος. Αναστέλλει την αναγωγάση του διϋδροφυλλικού προς τετραϋδροφυλλικό οξύ. Απορροφάται καλά από το στόμα, συνδέεται με πρωτεΐνες 87% και ο T/2 είναι 35-175 ώρες αλλά δραστικά επίπεδα παραμένουν για περίπου 2 εβδομάδες. Απομακρύνεται μέσω του ήπατος κυρίως.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ενδείξεις. Η πυριμεθαμίνη δεν χρησιμοποιείται προφυλακτικά (ο κύκλος του παρασίτου είναι 48 ώρες). Χρησιμοποιείται είτε σε συνδυασμό με σουλφαδοξίνη (Fansidar) για θεραπεία ή σε συνδυασμό με δαψόνη (Maloprim) για προφύλαξη μαζί με χλωροκίνη. Αποτελεί φάρμακο εκλογής στη θεραπεία τοξοπλάσμωσης (σε συνδυασμό με σουλφαδιαζίνη). Στην οφθαλμική μορφή της τοξοπλάσμωσης προστίθεται και κορτικοστεροειδές.

Αντενδείξεις. Κύηση, μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικού.

Παρενέργειες. Καταστολή αιμοποιητικού σε μεγάλες δόσεις, εξάνθημα γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, ανορεξία.

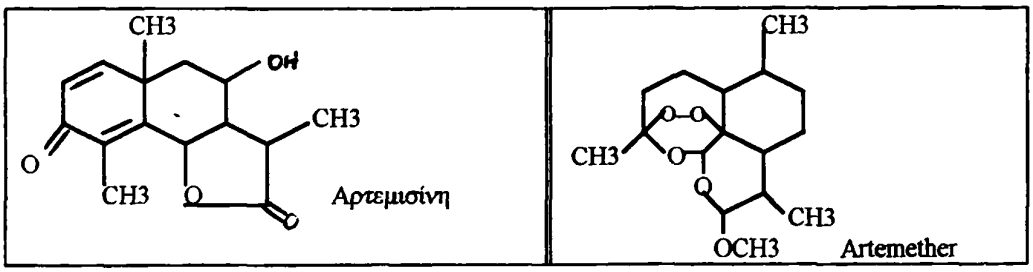
Προφυλάξεις. Με προσοχή σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Συχνές αιματολογικές εξετάσεις. Σε κύηση δεν χορηγείται ο συνδυασμός με δαψόνη στο 1ο τρίμηνο αλλά μπορεί να χορηγηθεί στα επόμενα τρίμηνα μαζί με φυλλικό οξύ.

ΠΡΟΣΟΧΗ. Ο συνδυασμός με σουλφαδοξίνη αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Τα δύο φάρμακα απεκκρίνονται από τους νεφρούς με μέσο χρόνο ημιζωής 169 ώρες για σουλφαδοξίνη και 111 για πυριμεθαμίνη.

Ο συνδυασμός χορηγείται επίσης σε ασθενείς με AIDS για προφύλαξη από πνευμονία από πνευμονοκύστη carinii.

Δοσολογία. Προφύλαξη από ελονοσία 1 δισκίο (12,5mg πυριμεθαμίνη+100mg δαψόνη) μια φορά την εβδομάδα. Ο συνδυασμός με σουλφαδοξίνη ενέχει μεγάλο κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών και δεν συνιστάται από πολλούς για χημειοπροφύλαξη. Για θεραπεία τοξοπλάσμωσης 25-50mg πυριμεθαμίνης Χ 3/ημέρα για 3 ημέρες και στη συνέχεια προστίθεται σουλφαδιαζίνη 2-6g/ημέρα διαιρεμένη σε 4 δόσεις (μέγιστη ημερήσια δόση σουλφαδιαζίνης 6g) καθώς και φυλλινικό οξύ (λευκοβορίνη). Η θεραπεία διαρκεί 3-4 εβδομάδες. Στην οφθαλμική μορφή προστίθεται και κορτικοστεροειδές. Daraprim tabl.

Νεότερο ανθελονοσιακό φάρμακο είναι η ***αρτεμισίνη*** από το φυτό Artemisia annua. Επίσης τα παράγωγα της αρτεμισινίνης ήτοι *Artesunate* και *Artemether* τα οποία μεταβολίζονται στον ενεργό μεταβολίτη διϋδροαρτεμισινίνη. Η ***αρτεμισίνη*** δίνεται 1 φορά την ημέρα με πολύ καλά αποτελέσματα και χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες. Συνήθως συνδυάζεται με χλωροκίνη. Επίσης τα παράγωγα της αρτεμισινίνης συνδυάζονται με μεφλοκίνη.



Τα παράγωγα της αρτεμισίνης (*Artemether, artesumate*) είναι πιθανό ότι, αν και δεν φονεύουν τα ώριμα γαμετοκύτταρα του πλασμώδιου falciparum, εν τούτοις μειώνουν τη μεταδοτικότητα του περιορίζοντας έτσι την εξάπλωση της νόσου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΑΒΕΣΙΟΣΗ (Babesiosis ή Piroplasmosis)

Πρόκειται για ενδοερυθροκυτταρικό παράσιτο, το οποίο προσβάλλει κυρίως σπληνεκτομηθέντες (Babesia divergens στην Ευρώπη και babesia microti στη Β. Αμερική). Σε υγιή άτομα είναι αυτοπεριοριζόμενη νόσος ενώ σε σπληνεκτομηθέντες εκδηλώνεται με υψηλό πυρετό, αιμόλυση, ίκτερο, νεφρική ανεπάρκεια και συχνά θάνατο. Πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από ελονοσία (κυρίως από plasmodium falciparum) και η θεραπεία (αν και όχι ικανοποιητική) είναι η κινίνη με κλινδαμυκίνη ή η πενταμιδίνη με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Καλά αποτελέσματα έχει δώσει η αφαιμαξομετάγγιση ή και ο τεχνητός νεφρός.

ΑΜΟΙΒΑΔΟΚΤΟΝΑ

Η αμοιβάδα είναι πρωτόζωο (Entamoeba histolytica) το οποίο μπορεί να ενοικεί στο παχύ έντερο χωρίς να προκαλεί νόσο (χρόνιοι φορείς) ή να προκαλέσει οξεία δυσεντερία ή χρόνια διάρροια ή και να προσβάλλει το ήπαρ αιματογενώς (απόστημα ήπατος) και σπανιότερα άλλα όργανα (πνεύμονες, εγκέφαλο κ.α.). Προσβάλλει ετησίως 50.000.000 άτομα περίπου με 50.000-100.000 θανάτους (σε τροπικές κυρίως περιοχές). Υπάρχει σε δύο μορφές: τροφοζωΐτες οι οποίοι καταστρέφονται στο όξινο pH του στομάχου καθώς και στο περιβάλλον και σε κυστική μορφή η οποία είναι ανθεκτική στο όξινο pH του στομάχου και αντέχει για εβδομάδες έως μήνες στο περιβάλλον (έδαφος και νερό). Μεταδίδεται μέσω των κοπράνων (μολυσμένη τροφή, χέρια κ.λ.π.). Μόνο οι κύστεις είναι μολυσματικές. Η θεραπεία εξαρτάται από την κλινική μορφή της νόσου

Η ***μετρονιδαζόλη*** είναι το φάρμακο εκλογής για οξεία νόσο χορηγούμενη για 10 ημέρες ή για 5 ημέρες και στη συνέχεια χορηγείται ***διλοξανίδη***. Η μετρονιδαζόλη είναι δραστική και στον εντερικό αυλό και στο τοίχωμα του εντέρου, αλλά δεν αρκεί μόνη ως αμοιβαδοκτόνο. Η τινιδαζόλη μοιάζει με τη μετρονιδαζόλη. Η διλοξανίδη είναι φάρμακο εκλογής σε χρόνια εντερική αμοιβάδωση. Για ηπατικό απόστημα φάρμακο εκλογής η μετρονιδαζόλη (η διλοξανίδη δεν είναι αποτελεσματική). Η ***εμετίνη*** μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλά έχει πολλές παρενέργειες. Η προφύλαξη γίνεται με τήρηση των κανόνων υγιεινής (πλύσιμο χεριών, καθαρό νερό και σύστημα αποχέτευσης, καλό "ψήσιμο" των φαγητών κ.λ.π.). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι και άλλα είδη αμοιβάδας μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή νόσο (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από Naegleria, μετά από μπάνιο σε θερμές λίμνες, πισίνες, ή και στο οικιακό νερό ή επιπρόσθετα και δερματική βλάβη, βλάβη άλλων οργάνων , κερατίτιδα κ.α.

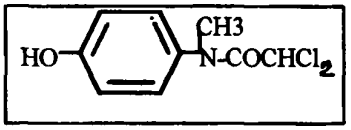
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

από τα είδη Acanthamoeba). Η θεραπεία είναι πολύ δύσκολη με συνδυασμό αμφοτερικίνης με ριφαμπικίνη ή τετρακυκλίνης ή διάφορα άλλα αντιμυκητικά, και συχνά αποτυγχάνει.

1. ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ. Βλέπε σελίδα 285.

2. *ΔΙΛΟΞΑΝΙΔΗ ΦΟΥΡΟΙΚΗ* (diloxanide furoate)

Χορηγείται μόνο από το στόμα και υδρολύεται στο έντερο. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα σύρα.



Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος. Οι παρενέργειες της είναι γαστρεντερικές διαταραχές, κνησμώδες εξάνθημα.

Δοσολογία. Στη χρόνια αμοιβάδωση χορηγείται 500mg κάθε 8 ώρες για 10 ημέρες σε ενήλικες και σε παιδιά 20mg/kg/ημέρα σε 3 διαιρεμένες δόσεις.
Σε οξεία αμοιβαδική δυσεντερία η ανωτέρω δόση αφού προηγηθεί μετρονιδαζόλη. Furamide tabl (εταιρ. Knoll)

3. ΕΜΕΤΙΝΗ HCl

Έχει θανατηφόρο δράση κατά της ιστολυτικής αμοιβάδας αναστέλλοντας την σύνθεση των πρωτεϊνών. Χορηγείται υποδόρια ή και ΕΜ. Δεν χορηγείται από το στόμα λόγω έντονων γαστρεντερικών διαταραχών. ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η ΕΦ χορήγηση.

Αθροίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται πολύ αργά από τους νεφρούς (μέχρι 1-2 μήνες). Είναι προτιμότερο να χορηγείται ένα άλλο κατάλληλο αντιαμοιβαδικό φάρμακο. Αν χρειασθεί να δοθεί εμετίνη τότε δίνεται μαζί με κάποιο άλλο αντιαμοιβαδικό φάρμακο. Είναι κατάλληλη για εξωεντερική αμοιβάδωση.

Οι <u>παρενέργειες</u> είναι μυϊκή αδυναμία και πόνος, ναυτία, εμετός με κεφαλαλγία.

Οι σοβαρότερες είναι υπόταση, δύσπνοια, καρδιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια ή και θάνατος. Ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες με αναστροφή του Τ ή και εικόνα εμφράγματος που εμφανίζονται μετά μερικές ημέρες από την έναρξη της θεραπείας και είναι αναστρέψιμες (μέχρι 6 εβδομάδες).

Ημερήσια δόση 32mg Χ 2 για 10 ημέρες. Καθημερινή παρακολούθηση, παραμονή στο κρεβάτι, ΗΚΓ την 1η ημέρα, την 5η ημέρα και στο τέλος της θεραπείας.

Η διϋδροεμετίνη είναι λιγότερο τοξική. Και τα δύο αυτά φάρμακα έχουν αντικατασταθεί από τη μετρονιδαζόλη. Εναλλακτικά η τετρακυκλίνη (μόνο για εντερική μορφή) ή η ερυθρομυκίνη (για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών) μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η δράση της τετρακυκλίνης είναι έμμεση (καταστροφή των λοιπών μικροβίων που περιβάλλουν την αμοιβάδα).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΤΡΙΧΟΜΟΝΑΔΙΚΑ

Η τριχομονάδα (trichomonas vaginalis) προκαλεί κολπίτιδα στη γυναίκα και ουρηθρίτιδα στον άνδρα. Μεταδίδεται με την σεξουαλική επαφή, αλλά και μετά επαφή με υγρό περιβάλλον όπου η τριχομονάδα ζει. Συχνά η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική. Στις γυναίκες μπορεί να εκδηλωθεί με κολπική υπερέκκριση με κνησμό και σπάνια σοβαρότερα ενοχλήματα. Στον άνδρα προκαλεί μη ειδική ουρηθρίτιδα. Η θεραπεία εκλογής είναι με μετρονιδαζόλη η οποία θα πρέπει να εφαρμόζεται και στον ερωτικό σύντροφο. Βλέπε ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ για δοσολογία.

1. ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ, ΤΙΝΙΔΑΖΟΛΗ (βλέπε φάρμακα)

2. ΝΙΜΟΡΑΖΟΛΗ

Για τριχομονάδες και οξεία ελκώδη συλίτιδα. Οι κύριες παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, εξάνθημα, ίλιγγος, διαταραχές από το ΚΝΣ και δυσανεξία στο οινόπνευμα.

ΑΝΤΙΛΑΜΒΛΙΑΚΑ

Η Giardia lamblia ενοικεί στη 12/κτυλο και στη νήστιδα. από τις πλέον κοινές παρασιτώσεις. Όπως με την αμοιβάδα μόνο οι κύστεις είναι μολυσματικές. Η σημαντικότητα της νόσου έγκειται στην αύξηση που παρουσιάζει σε ασθενείς με μειωμένη ανοσία. Συνήθως είναι ασυμπτωματική, ή παρουσιάζεται με διάρροια (οξεία, χρόνια) και σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Η διάγνωση γίνεται με ανεύρεση των κύστεων ή των τροφοζωϊτών στα κόπρανα ή στο δωδεκαδακτυλικό υγρό. Η θεραπεία γίνεται με μετρονιδαζόλη ή μεπακρίνη ή φουραζολιδόνη.

ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ, ΤΙΝΙΔΑΖΟΛΗ (βλέπε φάρμακα)

Αλλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η μεπακρίνη και η κινακρίνη (το μόνο φάρμακο στις ΗΠΑ). Η ***μεπακρίνη*** παρουσιάζει πολλές παρενέργειες από το πεπτικό και το ΚΝΣ. Παρόμοια οι παρενέργειες της ***κινακρίνης*** μπορεί να είναι σοβαρές όπως ναυτία, ίλιγγος, κίτρινη χρώση δέρματος και μαύρη νυχιών και κυρίως αποφολιδωτική δερματίτιδα σχετικά συχνή σε σχέση με άλλα φάρμακα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η ***φουραζολιδόνη*** επίσης δίνεται σε 100mg X 4/ημέρα για 10 ημέρες. Σε παιδιά η δόση είναι 1,5mg/kg. Οι παρενέργειες της είναι γαστρεντερικές διαταραχές, πυρετός, κεφαλαλγία και αντίδραση δισουλφιράμης. Αιμόλυση σε ανεπάρκεια G6PD.

ΒΑΛΑΝΤΙΔΙΑΣΗ (Balantidiasis)

Ομοιάζει με την αμοιβάδωση όσον αφορά τα συμπτώματα. Η θεραπεία γίνεται με τετρακυκλίνη 500mg X 4 για 10 ημέρες ή μετρονιδαζόλη 800mg X 3 για 10 ημέρες.

ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΩΣΗ

Εκδηλώνεται με ήπια διάρροια η οποία διαρκεί από 3-10 ημέρες και υποχωρεί, αλλά τα κόπρανα παραμένουν μολυσματικά. Η θεραπεία γίνεται με μετρονιδαζόλη 500mg X 4 για 5 ημέρες ή τινιδαζόλη ή κετοκοναζόλη ή TMP-SMZ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΛΕΙΣΜΑΝΙΑΣΗ

Η νόσος οφείλεται σε είδη της Leishmania και μεταδίδεται από τα ζώα στον άνθρωπο με είδη μύγας (phlebotomus, lutzomyia). Υπάρχει η σπλαγχνική λεϊσμανίαση (kala azar) που χαρακτηρίζεται από πτώση της κυτταρικής ανοσίας (αρνητικό test για λεϊσμάνια) με διήθηση του σπλήνα και άλλων ιστών από το παράσιτο, με πυρετό, αναιμία και ηπατοσπληνομεγαλία, η δερματική με μονήρη ή πολλαπλές βλάβες (από βλατίδες μέχρι έλκος) και η βλεννοδερματική (espundia) που εντοπίζεται σε ρινική και περιστοματική περιοχή και αργότερα στους βλεννογόνους ρινός-στόματος. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική μέχρι σοβαρή. Η θεραπεία είναι σχετικά δύσκολη λόγω της τοξικότητας των φαρμάκων. Η θεραπεία γίνεται με στιμπογλυκονικό νάτριο και επί αποτυχίας δίνεται πενταμιδίνη ισοθειονική. Μπορεί επίσης να δοθεί αμφοτερικίνη Β.

1. *ΣΤΙΜΠΟΓΛΥΚΟΝΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ* (Sodium stiboglyconate)

Πεντασθενής ένωση αντιμονίου έχει αντικαταστήσει τις τρισθενείς ενώσεις αντιμονίου. Είναι φάρμακο εκλογής. Χορηγείται με αργή ΕΦ έγχυση ή ΕΜ. Η προσθήκη IFN-γ αυξάνει τη δράση του φαρμάκου. Το φάρμακο είναι ενσωματωμένο σε λιποσώμια από όπου προσλαμβάνεται από τα μολυσμένα μονοκύτταρα με φαγοκυττάρωση. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός αλλά πιθανόν να αναστέλλει ένζυμα των παρασίτων. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Οι κύριες **παρενέργειες** είναι η δυσκαμψία αρθρώσεων η δυσφορία από το πεπτικό και ο πόνος στο σημείο της ένεσης. Έχουν αναφερθεί νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια. Η δοσολογία είναι 20mg/kg/ημέρα σε 3 διαιρεμένες δόσεις (μέγιστη ημερήσια δόση 850mg). Διάρκεια θεραπεία 4 εβδομάδες. Εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η πενταμιδίνη σε δόση 2-4mg/kg.

Διάφορα άλλα φάρμακα δοκιμάζονται όπως παράγωγα 8-αμινοκινολών.

Για τοπική χρήση (δερματική λεϊσμανίαση) η παρομομυκίνη με χλωριούχο βενζεθειόνιο που αυξάνει την διείσδυση έχει καλά αποτελέσματα. Επίσης κρυοθεραπεία ή ενδοδερμική κορτιζόνη ή συστηματικά το στιμπογλυκονικό νάτριο ΕΦ. Η αντιμονιακή μεγλουμίνη είναι μια άλλη ένωση αντιμονίου που χρησιμοποιείται στη ίδια δόση όπως το στιμπογλυκονικό νάτριο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗ

Η αφρικανική τρυπανοσωμίαση (νόσος του ύπνου) προκαλείται από το τρυπανόσωμα gabiense και το rhodesiense. Το παράσιτο μεταδίδεται μέσω της μύγας tse-tse. Αρχικά υπάρχει κνησμώδης, επώδυνη, φλεγμονώδης αντίδραση που διαρκεί 2-4 εβδομάδες και στη συνέχεια επεισόδια υψηλού πυρετού, έντονης κεφαλαλγίας, αρθραλγίας, κακουχίας με μεσοδιαστήματα, 1-2 εβδομάδων, ελεύθερα συμπτωμάτων. Υπάρχει ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, οίδημα (ασκίτης κ.ά.), απώλεια βάρους και στη συνέχεια ακολουθεί το 3ο στάδιο (σε κάποιους μήνες) με μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και τελικά κώμα και θάνατο. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από ελονοσία, γρίπη, εγκεφαλίτιδες, και πολλά άλλα νοσήματα ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Φάρμακο εκλογής είναι η σουραμίνη και εναλλακτικό η πενταμιδίνη. Σε προσβολή ΚΝΣ φάρμακο εκλογής είναι η μελαρσοπρόλη. Η εφλορνιθίνη είναι αποτελεσματική για όλες τις μορφές από gabiens αλλά όχι από rhodensiense. Η αμερικανική τρυπανοσωμίαση (νόσος του Chagas) προκαλείται από το τρυπανόσωμα cruzi. Μεταδίδεται με είδη κορέων (bugs) τα οποία μεταδίδουν τη νόσο σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους (2 χρόνια) μέσω των περιττωμάτων τους τα οποία αποβάλλουν στο δέρμα κατά τη διάρκεια της πρόσληψης αίματος από τον άνθρωπο. Υπάρχει λανθάνουσα περίοδος που μπορεί να διαρκέσει από 10-30 χρόνια και το χρόνιο στάδιο που επιπλέκεται από καρδιακή νόσο στη 3η-4η δεκαετία της ζωής (βλάβη του μυοκαρδίου και των λείων μυϊκών ινών του εντέρου). Στο λανθάνον στάδιο η διάγνωση γίνεται με ορολογικές δοκιμασίες. Η θεραπεία είναι δύσκολη. Φάρμακο εκλογής στην οξεία φάση είναι η νιφουρτιμόξη. Όλα τα προηγούμενα φάρμακα παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες.

1. *ΣΟΥΡΑΜΙΝΗ* (Suramin)

Για αφρικανική τρυπανοσωμίαση (θεραπεία και προφύλαξη).

Αναστέλλει διάφορα ένζυμα του παρασίτου. Συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, δεν μεταβολίζεται και απεκκρίνεται γρήγορα από τους νεφρούς αλλά διατηρεί θεραπευτικά επίπεδα για περίπου 3 μήνες. Δεν εισέρχεται στο ΕΝΥ. Χορηγείται ΕΦ.

Οι <u>παρενέργειες</u> είναι κόπωση, γαστρεντερικές διαταραχές, απώλεια συνειδήσεως, πυρετός, εξάνθημα και νευροτοξικότητα.

Η δοσολογία είναι 1g την 1η, 3η, 7η και 14η ημέρα και μετά ανά εβδομάδα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. ***ΕΦΛΟΡΝΙΘΙΝΗ*** (Eflornithine)

Για αφρικανική τρυπανοσωμίαση. Χορηγείται ΕΦ. Η από του στόματος χορήγηση δεν συνιστάται επειδή προκαλεί έντονες γαστρεντερικές διαταραχές και επίσης οι υποτροπές της νόσου είναι συχνές. Το φάρμακο αναστέλλει την αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης που καταλύει την ορνιθίνη για τη βιοσύνθεση των πολυαμινών που είναι απαραίτητες στο τρυπανόσωμα για το σχηματισμό τρυπανοθειόνης που έχει τον ίδιο προστατευτικό ρόλο όπως η γλουταθειόνη στον άνθρωπο. Το ανθρώπινο ένζυμο αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης έχει μια μεταβολική ανακύκλωση ταχεία (ωρών) ενώ στο τρυπανόσωμα απαιτούνται αρκετές ημέρες. Έτσι το φάρμακο είναι περισσότερο τοξικό για το τρυπανόσωμα.

3. ***ΜΕΛΑΡΣΟΠΡΟΛΗ*** (Melarsoprol)

Είναι τρισθενής ένωση αρσενικού για αφρικανική τρυπανοσωμίαση (προσβολή ΚΝΣ). Χορηγείται μόνο με βραδεία ΕΦ έγχυση. Απεκκρίνεται γρήγορα από τα ούρα. Οι παρενέργειες είναι συχνές όπως πυρετός, εγκεφαλοπάθεια (μετά 2-3 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας), αντίδραση υπερευαισθησίας, αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με ανεπάρκεια G6PD.

4. ***ΝΙΦΟΥΡΤΙΜΟΞΗ*** (Nifurtimox)

Είναι παράγωγο νιτροφουρανίου αποτελεσματικό για αμερικανική τρυπανοσωμίαση. Ο μηχανισμός δράσης είναι η δημιουργία τοξικών ριζών O_2 που καταστρέφουν το παράσιτο το οποίο στερείται αντιοξειδωτικών ενζύμων (καταλάση, περοξειδάση). Χορηγείται από το στόμα. Οι παρενέργειες είναι ναυτία, εμετός ή άλλες γαστρεντερικές διαταραχές, υπερευαισθησία που μπορεί να εκδηλωθεί με δερματίτιδα μέχρι αναφυλαξία, και σε μακροχρόνια θεραπεία περιφερική νευροπάθεια. Επίσης απώλεια βάρους που μπορεί και να προκαλέσει διακοπή της θεραπείας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

Η τοξοπλάσμωση οφείλεται στο Toxoplasma gondii, ένα ενδοκυττάριο παράσιτο.

Υπάρχει σε τρεις μορφές: τροφοζωΐτες, κύστεις (κυρίως στο χρόνιο στάδιο) και οι ωοκύστεις που αποβάλλονται στα κόπρανα της γάτας. Μεταδίδεται μέσω της γάτας, τα κόπρανα της οποίας μολύνουν τρόφιμα ή τα χέρια ή με βρώση μολυσμένου κρέατος και μέσω του πλακούντα αν η μητέρα προσβληθεί από τη νόσο. Η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται από 50%-80% στις ΗΠΑ και Ευρώπη.

Στον άνθρωπο η νόσος είναι επίκτητη ή συγγενής. Η συγγενής τοξοπλάσμωση εκδηλώνεται στα νεογέννητα με εγκεφαλίτιδα, ηπατομεγαλία, ίκτερο, εξάνθημα κ.ά. με υψηλή θνησιμότητα. Η επίκτητη συνήθως είναι ασυμπτωματική και δεν απαιτείται θεραπεία, εκτός σε περιπτώσεις προσβολής του εγκεφάλου ή του οφθαλμού που συμβαίνουν ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (π.χ. ασθενείς με AIDS).

<u>Η πυριμεθαμίνη δεν είναι κατάλληλη για προφύλαξη από εγκεφαλίτιδα σε ασθενείς με AIDS.</u>

<u>Η θεραπεία εκλογής για τοξοπλάσμωση είναι ο συνδυασμός πυριμεθαμίνης και σουλφαδιαζίνης.</u>

ΠΥΡΙΜΕΘΑΜΙΝΗ (βλέπε σελ. 327 , ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ) σε συνδυασμό.

Σε εγκύους χορηγείται ***σπιραμυκίνη*** αντί πυριμεθαμίνης.

Η ***κλινδαμυκίνη*** είναι εναλλακτικό φάρμακο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

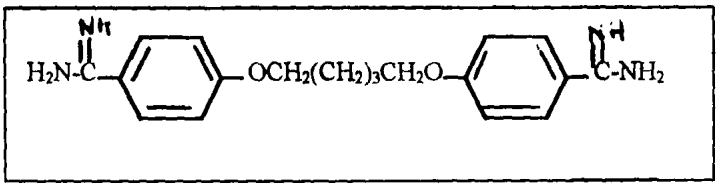
ΠΝΕΥΜΟΝΟΚΥΣΤΩΣΗ

Πρόκειται για πνευμονία από πνευμονοκύστη carinii. Υπάρχει σε 3 μορφές: κύστεις, σποροζωϊτες (οι οποίοι ευρίσκονται μέσα στις κύστεις) και τροφοζωϊτες (εξωκυστική μορφή). Απαντάται σε πρόωρα ή εξασθενημένα, κακώς διατρεφόμενα νεογέννητα και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (κυρίως ασθενείς με λοίμωξη HIV σε ποσοστό περίπου 80%). Σε φυσιολογικά άτομα συμβαίνει ασυμπτωματική μόλυνση, όπως δείχνει η ανεύρεση αντισωμάτων στο γενικό πληθυσμό. Μεταδίδεται μάλλον μέσω του αναπνευστικού. Περιορίζεται κυρίως στον πνεύμονα. Εκδηλώνεται με ταχύπνοια, δύσπνοια ταχέως εξελισσόμενη, ξηρό βήχα, αναπνευστική ανεπάρκεια, ± πυρετό. Η αρτηριακή πίεση του O_2 (PAO_2) πέφτει κάτω από 80%.

Η θεραπεία γίνεται με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (120mg/kg/ ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις ή 960mg X2 ΕΦ) ή πενταμιδίνη ή ατοβακουόνη ή τριμετρεξάτη. Χορηγείται επίσης O_2 σε περιεκτικότητα <50%. Για προφύλαξη δίνεται TMP-SMZ, ή δαψόνη (100mg/ ημέρα) ή πενταμιδίνη.

1. Βλέπε τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη.

2. *ΠΕΝΤΑΜΙΔΙΝΗ* (Pentamidine)



Αρωματική διαμιδίνη. Αντιπρωτοζωικό φάρμακο. Αναστέλλει τη σύνθεση του DNA, RNA και των πρωτεϊνών. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με AIDS για προφύλαξη από πνευμονία από πνευμονοκύστη carinii (βλέπε και Λεϊσμανίαση). Δίνεται σε εισπνοές με ειδική συσκευή (νεφελοποιητή) σε δόση 300mg κάθε 15 ημέρες. Η ΕΜ ή ΕΦ χορήγηση έχουν σοβαρές παρενέργειες όπως λευκοπενία, θρομβοπενία, υπογλυκαιμία (σπανιότερα υπεργλυκαιμία), νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο Stevens-Johnson, υπόταση, αρρυθμίες, υποκαλιαιμία (σπανιότερα υπερκαλιαιμία), υπασβεστιαιμία. Η εισπνοή μπορεί να προκαλέσει βήχα και βρογχόσπασμο που μπορεί να αντιμετωπισθεί με εισπνοές βρογχοδιασταλτικών. Πιο συχνά κόπωση, μεταλλική γεύση, μειωμένη όρεξη και λιγότερο συχνά διάρροια, πνευμοθώραξ, κεφαλαλγία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπτώματα από ΚΝΣ και γαστρεντερικό.

Νεότερο φάρμακο είναι η ***Ατοβακουόνη*** (Atovaquone) σε δόση 750mg X2-4 /ημέρα από το στόμα, για μέσης βαρύτητας νόσο σε ασθενείς που δεν ανέχονται το συνδυασμό TMP-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

SMZ. Κυριότερες παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές (ιδιαίτερα διάρροια), εξάνθημα, πονοκέφαλος, αναιμία, υπονατριαιμία.

Η τριμετρεξάτη επίσης νεότερο φάρμακο το οποίο δίνεται μαζί με φυλλινικό ασβέστιο. Το φυλλινικό ασβέστιο χορηγείται και μετά το τέλος της θεραπείας με τριμετρεξάτη, για 72 ώρες, προς αποφυγή σημαντικής μυελοκαταστολής, ελκών γαστρεντερικού και νεφρικής βλάβης.

Η νεφρική και ηπατική λειτουργία καθώς και αιματολογική εικόνα πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα. Να αποφεύγεται η τεκνοποίηση (από γυναίκα ή άνδρα) τουλάχιστον για 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι **παρενέργειες** είναι μυελοκαταστολή, γαστρεντερικές, νευρολογικές, αιματολογικές διαταραχές, αναφυλαξία, διαταραχές ασβεστίου, καλίου, μαγνησίου.

Φάρμακα για isospora belli και cryptosporidium

Λοιμώξεις από τα κοκκίδια (coccidia) isospora belli, και cryptosporidium παρουσιάζονται με σοβαρά συμπτώματα συχνά σε ασθενείς με AIDS. Η κλινική εικόνα και των δυο είναι παρόμοια (διάρροια και άλλες γαστρεντερικές διαταραχές με χαμηλό πυρετό και μεταδίδεται με τα κόπρανα). Θεραπεία για isospora belli γίνεται με συνδυασμό σουλφαδιαζίνης και πυριμεθαμίνης ή TMP-SMZ. Αποτελεσματική μπορεί να είναι και η φουραζολιδόνη. Για το κρυπτοσπορίδιο δεν υπάρχει ικανοποιητική φαρμακευτική θεραπεία. Η σπιραμυκίνη, η εφλορνιθίνη έχουν κάποιο αποτέλεσμα σε μερικές περιπτώσεις. Η σαρκοκύστωση συχνά είναι ασυμπτωματική. Δεν υπάρχει ικανοποιητική φαρμακευτική θεραπεία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΘΕΛΜΙΝΘΙΚΑ

Οι ελμινθιάσεις είναι αρκετά συχνές ειδικά στις τροπικές και υποτροπικές περιοχές. Κατωτέρω παρατίθεται πίνακας με τις πλέον κοινές.

Πίνακας 28 ΕΛΜΙΝΘΙΑΣΕΙΣ

Α. ΝΗΜΑΤΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΙ	
ΑΣΚΑΡΙΣ	Η πλέον συχνή. Πεπτικά ενοχλήματα ήπια ή βαρέα, πνευμονικά με βήχα και δύσπνοια, ηωσινοφιλία, κνησμός. Θεραπεία ΠΑΜΟΙΚΗ ΠΥΡΑΝΤΕΛΗ, ΜΕΒΑΝΔΑΖΟΛΗ
ΚΑΠΙΛΛΑΡΙΑ (philippinensis, hepatica)	-Σοβαρή διάρροια η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο, ηπατομεγαλία. Θεραπεία ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ
ΤΡΙΧΙΟΥΡΟΙ	-Πεπτικά ενοχλήματα, σιδηροπενική αναιμία. Θεραπεία. ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ
ΑΓΚΥΛΟΣΤΟΜΑ	-Κνησμώδης δερματίτιδα, πεπτικά ενοχλήματα, πνευμονικά, σιδηροπενική αναιμία Θεραπεία ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ , ΠΑΜΟΙΚΗ ΠΥΡΑΝΤΕΛΗ
ΣΤΡΟΓΓΥΛΟΙΔΕΣ	-Κνησμώδης δερματίτιδα, πνευμονίτιδα, εντερίτιδα, σύνδρομο δυσαπορρόφησης . Θεραπεία ΘΕΙΑΒΕΝΔΑΖΟΛΗ, ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ
ΟΞΥΟΥΡΟΙ (enterobius vermicularis)	- Κνησμός δακτυλίου τη νύκτα, ήπια ενοχλήματα από το πεπτικό. Θεραπεία ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ , ΠΑΜΟΙΚΗ ΠΥΡΑΝΤΕΛΗ
Β. ΝΗΜΑΤΩΔΕΙΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΟΙ	
ΤΡΙΧΙΝΕΛΛΑ	Μεταδίδεται μέσω βρώσης όχι καλά "ψημένου" χοιρινού κρέατος. από το έντερο εγκαθίσταται αιματογενώς στους μύες (κυρίως διάφραγμα, κοιλία, γλώσσα, λάρυγξ). Σε σοβαρή λοίμωξη στα αρχικά στάδια υπάρχουν γαστρεντερικές διαταραχές, κοιλιακό άλγος, και ίσως πυρετός και δύσπνοια και στη συνέχεια (λόγω αντίδρασης υπερευαισθησίας) οίδημα προσώπου, επώδυνη ευαισθησία μυών και έντονη ηωσινοφιλία. Ακολουθεί το στάδιο της εγκύστωσης (3η εβδομάδα) και βραδεία ανάνηψη. Σε περίπτωση σοβαρής προσβολής μυοκαρδίου ή αναπνευστικού μπορεί να συμβεί και θάνατος. Θεραπεία ΘΕΙΑΒΕΝΔΑΖΟΛΗ, ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ
ΦΙΛΑΡΙΑΣΗ (Wucheria bancrofti κ.ά.)	- Πυρετός, λεμφαδενίτιδα, λεμφαγγειίτιδα, ελεφαντίαση (απόφραξη λεμφαδένων, οίδημα περιοχής, συνήθως κάτω άκρων και όσχεου). Θεραπ. ΔΙΑΙΘΥΛΚΑΡΒΑΜΑΖΙΝΗ
Onchocerca (μήκος 10cm) Οι βλάβες οφείλονται στις μικροφιλάριες	-Οζίδια υποδερματικά, κνησμώδες εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια, κερατίτιδα, ραγοειδίτιδα κ.ά. (5-15% τύφλωση). Θεραπεία ΙΒΕΡΜΕΚΤΙΝΗ
Loa-loa (μήκος 7 cm)	- Οίδημα, κνησμός δέρματος, πόνος, έντονη ηωσινοφιλία. Θεραπεία ΩΣ ΑΝΩ
ΔΡΑΝΚΟΥΛΙΑΣΗ (μήκος 70-120 cm)	-Πολλαπλασιάζονται στο νερό (μήκος 0,5mm), από το οποίο μολύνεται ο άνθρωπος. Μεταναστεύουν στους υποδόριους ιστούς και σε 9-12 μήνες φθάνουν στο κανονικό τους μέγεθος. Προκαλεί δερματίτιδα και δερματικό έλκος. Αφαιρείται με ειδική τεχνική, λίγα εκατοστά κάθε ημέρα. Δεν υπάρχουν φάρμακα. Η μετρονιδαζόλη βοηθά μειώνοντας τη φλεγμονή και αντίδραση των ιστών. ΘΕΙΑΒΕΝΔΑΖΟΛΗ, ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ ;

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 28 (συνέχεια)

Γ. ΤΡΗΜΑΤΩΔΕΙΣ	
ΣΧΙΣΤΟΣΩΜΑ (mansoni, japonicum, haematobium)	-Η μόλυνση συμβαίνει μετά από επαφή με μολυσμένο νερό (όχι με θαλάσσιο ή χλωριωμένο νερό). Συχνά η νόσος είναι ασυμπτωματική. Το παράσιτο δεν πολλαπλασιάζεται μέσα στον άνθρωπο αλλά η ανοσολογική αντίδραση έναντι του παρασίτου (αυγά) προκαλεί κοκκιωματώδη φλεγμονή και ίνωση. Αρχικά υπάρχει κνησμώδες εξάνθημα στο σημείο εισόδου. Αργότερα αντίδραση τύπου οροσοσίας είναι πιθανή. Στη συνέχεια δεν υπάρχουν συμπτώματα για χρόνια. Βραδέως αναπτύσσεται ίνωση γύρω από τη πυλαία φλέβα με αποτέλεσμα συμπτώματα πυλαίας υπέρτασης (mansoni, japonica) ή ίνωση ουρητήρων και ουροδόχου κύστης (haematobium) με αποτέλεσμα απόφραξη ουρητήρων. Θεραπεία ΠΡΑΖΙΚΟΥΑΝΤΕΛΗ
ΚΛΟΝΟΡΧΙΣ	- Ενδημεί στη ΝΑ Ασία. Πεπτικά ενοχλήματα. Προσβάλλει τα χοληφόρα.
ΦΑΣΙΟΛΑ (F. hepatica)	-Προσβάλλει τα χοληφόρα. Συνήθως ήπια νόσος. Πεπτικά ενοχλήματα, σπανιότερα ηπατική βλάβη, αλλεργική αντίδραση. ΠΡΑΖΙΚΟΥΑΝΤΕΛΗ
ΠΑΡΑΓΩΝΙΜΟΣ	- Μέσω του εντέρου στο περιτόναιο και μετά λίγες εβδομάδες στους πνεύμονες όπου και εγκαθίσταται προκαλώντας τοπική νέκρωση και αιμορραγία. Προσβάλλει επίσης και άλλα όργανα. Θεραπεία ΠΡΑΖΙΚΟΥΑΝΤΕΛΗ
ΤΟΞΟΚΑΡΑ (toxocara canis)	-Ξενιστής ο σκύλος και η αλεπού. Οφθαλμική βλάβη σε παιδιά, σπλαγχνική. Θεραπεία ΘΕΙΑΒΕΝΔΑΖΟΛΗ
Δ. ΠΛΑΤΥΕΛΜΙΝΘΕΣ	
ΤΑΙΝΙΑ SAGINATA	-Ξενιστής ο άνθρωπος. Πεπτικά ενοχλήματα, κνησμός δακτυλίου.
ΤΑΙΝΙΑ SOLIUM	-Ξενιστής ο άνθρωπος. Πεπτικά ενοχλήματα, κνησμός δακτυλίου. Σε εντόπιση στο ΚΝΣ τα συμπτώματα είναι κεφαλαλγία, ζάλη, οπτικές διαταραχές και διέγερση μέχρι επιληψία. Θεραπεία ΝΙΚΛΟΣΑΜΙΔΗ και για τις δύο ταινίες.
ΔΙΦΥΛΛΟΒΟΘΡΙΟΝ (μέχρι 25m)	-Η μεγαλύτερη συχνότητα στις βόρειες χώρες (βρώση ωμών ιχθύων). Η κατάψυξη των ιχθύων σε -18^{O} C προλαμβάνει τη μόλυνση. Πεπτικές διαταραχές, πιθανή απόφραξη εντέρου, κακοήθης αναιμία (βλέπε βιτ. B_{12}). Θεραπεία ΝΙΚΛΟΣΑΜΙΔΗ
ΥΝΕΝΟΛΕΠΙΣ	-Πεπτικές διαταραχές, αλλεργικές αντιδράσεις. Θεραπ ΠΡΑΖΙΚΟΥΑΝΤΕΛΗ
ΕΧΙΝΟΚΟΚΚΟΣ	- Ξενιστής ο σκύλος, το πρόβατο και ενδιάμεσοι άλλα ζώα. Μόλυνση μέσω μολυσμένων τροφών η νερού και επαφή με σκύλους που έχουν το παράσιτο. Προσβάλλει ήπαρ, πνεύμονα κυρίως, αλλά και εγκέφαλο. Σχηματίζει την υδατιδική κύστη η ρήξη της οποίας προκαλεί αναφυλακτική αντίδραση και διασπορά της νόσου. Η διάγνωση ακτινολογικά, με αξονική τομογραφία, υπέρηχους και με ανοσοηλεκτροφόρηση αλλά και άλλες νεότερες μεθόδους. Θεραπεία Χειρουργική, ΑΛΒΕΝΔΑΖΟΛΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

1. ***ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ*** (Mebendazole)

Προκαλεί βλάβη των μικροσωληναρίων στο κυτταρόπλασμα των παρασίτων. Μετά χορήγηση από το στόμα ελάχιστο ποσό απορροφάται ώστε δεν προκαλεί σημαντικές παρενέργειες.

Ενδείξεις. Οξυουρίαση (enterobius vermicularis), αγκυλοστομιάσεις (ankylostoma duodenale και Necator americanus), Trichinella spiralis, τριχίουροι (Trichuris trichiura), Trichostronglylus, ασκαριδίαση, εντερική καπιλλαρίαση και κυστικέρκωση.

Αντενδείξεις. Κύηση, παιδιά <2 ετών, υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Σπάνια παροδικά κοιλιακά άλγη, διάρροια, κεφαλαλγία, κόπωση, αντίδραση δισουλφιράμης.

Δοσολογία. Φάρμακο εκλογής για οξυουρίαση 100 mg εφάπαξ. Λοιπές παρασιτώσεις 100 mg, 2 φορές την ημέρα για 3 ημέρες. Ιδιοσκεύασμα VERMOX.

2. ***ΠΑΜΟΙΚΗ ΠΥΡΑΝΤΕΛΗ*** (Pyrantel pamoate) Χορηγείται από το στόμα αλλά η απορρόφηση της είναι μικρή. Για νηματώδεις σκώληκες (ασκαρίδες, αγκυλόστομα, τριχίουροι, οξύουροι, τριχοστρόγγυλου είδη). Προκαλεί νευρομυικό αποκλεισμό (εκπολωτικό μυοχαλαρωτικό) και σπαστική παράλυση στα παράσιτα αντίθετα με την πιπεραζίνη που προκαλεί υπερπόλωση. Ελάχιστα απορροφάται από το πεπτικό.

Ήπιες παρενέργειες από το πεπτικό, ζάλη, κεφαλαλγία. Δόση 5mg/kg εφάπαξ.

Η *m-οξυφαινόλη* είναι ανάλογο της πυραντέλης.

3. ***ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΗ ΚΙΤΡΙΚΗ*** (Piperazine citrate)

Προκαλεί νευρομυική αναστολή των παρασίτων με υπερπόλωση εμποδίζοντας τη δράση της ακετυλχολίνης στους μυς των παρασίτων. Αποτελεί εναλλακτική θεραπεία για ασκαρίδες και οξύουρους. Οι παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η χρήση της είναι περιορισμένη επειδή υπάρχουν ατοξικότερα φάρμακα.

4. ***ΝΙΚΛΟΣΑΜΙΔΗ*** (Niclosamide)

Η απορρόφηση από το πεπτικό είναι ελάχιστη όπως και οι παρενέργειες.

Είναι φάρμακο εκλογής για τους κεστώδεις έλμινθες (tapeworms) όπως ταινιάσεις, διφυλλοβόθριος ο πλατύς, υμενολέπις. Ήπιες παρενέργειες από το πεπτικό, δέρμα.

Η δοσολογία είναι 2g εφάπαξ για ταινία saginata ακολουθούμενη από καθαρτικό 2 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Για ταινία solium 1g (δισκία) αρχικά και 1g μετά 1 ώρα και μετά 2 ώρες καθαρτικό. Για υμενολέπι 2g εφάπαξ και στη συνέχεια 1g κάθε ημέρα για 6 ημέρες. Tabl Yomesan 500mg (Bayer)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

5. *ΠΡΑΖΙΚΟΥΑΝΤΕΛΗ* (Praziquantel)

Προκαλεί σπαστική παράλυση στους έλμινθες και σχηματισμό κύστεων. Απορροφάται γρήγορα μετά χορήγηση από το στόμα αλλά υφίσταται στο ήπαρ εκτεταμένο μεταβολισμό ώστε ελάχιστο αναλλοίωτο φάρμακο υπάρχει στο πλάσμα. Ο Τ/2 είναι 1,5 ώρα και απεκκρίνεται στα σύρα. Φάρμακο εκλογής για τρηματώδης έλμινθες και για κεστώδης (αντί νικλοσαμίδης) αλλά και σχιστοσωμίαση. Οι παρενέργειες είναι ήπιες (κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, ανορεξία). Ως εναλλακτικό φάρμακο νικλοσαμίδης δίνεται σε εφάπαξ δόση 10-20mg/kg. Η δόση για σχιστόσωμα είναι 20mg/kg (3 δόσεις Χ 3-4 φορές/ημέρα). (Biltricide της Bayer)

6. *ΘΕΙΑΒΕΝΔΑΖΟΛΗ* (Thiabendazole) (Tabl Mintezol της MSD)

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός. Χορηγούμενη από το στόμα απορροφάται γρήγορα, μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα σύρα.

Ενδείξεις. Ελμινθιάσεις από στρογγυλοϊδίαση, τοξόκαρα canis, δρακοντίαση (Drancunculus meditensis), Larva migrans, Trichinella spiralis. Επίσης λοιπές αγκυλοστομιάσεις ή ελμινθιάσεις από ασκαρίδες, οξύουρους, καπιλλαρίαση ηπατική.

Αντενδείξεις. Κύηση, βαριά ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Ανορεξία, ναυτία, εμετός, ίλιγγος, και λιγότερο συχνά επιγαστρική δυσφορία, κεφαλαλγία. Αντίδραση υπερευαισθησίας με πυρετό, ρίγη, εξάψεις με ερυθρότητα του προσώπου, εξανθήματα, κνησμό, πολύμορφο ερύθημα. Σπανιότατα εμβοές, υπόταση, shock αιμωδίες, συγκοπτικές κρίσεις, λεμφαδενοπάθεια, λευκοπενία, χολόσταση, διόγκωση παρωτίδων, μετανάστευση ασκαρίδων σε άλλα όργανα. Προσοχή. Επί υπερευαισθησίας διακοπή του φαρμάκου. Μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα εκτέλεσης εργασιών που απαιτούν αυξημένη προσοχή (οδηγοί αυτοκινήτων, χειριστές μηχανημάτων κλπ). Δοσολογία. Ενήλικοι και παιδιά 25 mg/kg δύο φορές την ημέρα μετά τα γεύματα για 3-5 ημέρες ανάλογα με τη λοίμωξη. Συνολικά <3 g.

7. *ΔΙΑΙΘΥΛΟΚΑΡΒΑΜΑΖΙΝΗ ΚΙΤΡΙΚΗ* (Diethylcarbamazine citrate)

Είναι παράγωγο της πιπεραζίνης δραστικό στη φιλαρίαση. Ο μηχανισμός δράσης είναι η πρόκληση μυϊκής αδυναμίας και η αλλοίωση της μεμβράνης των παρασίτων. Απορροφάται από το πεπτικό και κατανέμεται σε όλο το σώμα απεκκρινόμενη στα σύρα. Ο Τ/2 είναι 8

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ώρες. Οι παρενέργειες είναι σχετικά ήπιες αν και συχνές. Κεφαλαλγία, μυϊκή αδυναμία και γαστρεντερικές διαταραχές.

8. *ΙΒΕΡΜΕΚΤΙΝΗ* (Ivermectin)

Είναι ημισυνθετική μακροκυκλική λακτόνη προερχόμενη από το Streptomyces avermitilis. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 50%. Ο Τ/2 είναι 12 ώρες και απεκκρίνεται κυρίως στα κόπρανα. Ο πιθανός μηχανισμός δράσης είναι η επίδραση στο σύμπλεγμα γ-ABA-κανάλι Cl. Επειδή δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό δεν επιδρά στο γ-ABA (GABA) των θηλαστικών. Αποτελεί φάρμακο εκλογής για ονκοκερκίαση (onchocerciasis).

Δόση 150μg/kg εφάπαξ από το στόμα έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η δόση αυτή επαναλαμβάνεται μετά 6-12 μήνες ανάλογα με τα συμπτώματα. (Mectizan της MSD)

9. *ΜΕΤΡΙΦΟΝΑΤΗ* (Metrifonate)

Είναι αναστολέας της χολινεστεράσης και χρησιμοποιείται εναλλακτικά μόνο στη θεραπεία της σχιστοσωμίασης από S. haematobium. (Bilarcil της Bayer)

10. *ΝΙΡΙΔΑΖΟΛΗ* (Niridazole) Χρησιμοποιείται για την δρακοντίαση.

11. *ΟΞΑΜΝΙΚΙΝΗ* (Oxamniquine) Μόνο για σχιστοσωμίαση από S. mansoni.

12. ΑΛΒΕΝΔΑΖΟΛΗ (Albendazole). Σε υδατιδική κύστη όταν η εγχείρηση δεν είναι εφικτή και πριν την εγχείρηση για προφύλαξη σε περίπτωση ρήξης της κύστης. (Tabl Eskazole της SK&B).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

16. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΘΗΤΙΚΗ

Η πρόληψη μερικών λοιμωδών νόσων μπορεί να γίνει με ενεργητική (εμβόλιο) ή παθητική (ανοσοσφαιρίνες) ανοσοποίηση. Στην ενεργητική ανοσοποίηση χρησιμοποιούνται εξασθενημένα στελέχη λοιμωδών παραγόντων (ΕΣ) ή αδρανοποιημένα προϊόντα ιών ή βακτηριδίων (ΑΔΡ) ή εκχυλίσματα ή αποτοξινωμένες εξωτοξίνες που παράγουν οι μικροοργανισμοί (ΕΚΧ). Αποτέλεσμα είναι η διέγερση του ανοσολογικού συστήματος και η παραγωγή αντισωμάτων. Τα εμβόλια συνιστώνται σε περιπτώσεις κινδύνου έκθεσης σε κάποια σοβαρή νόσο ή λοιμώδη παράγοντα ή και για εκρίζωση ιδιαιτέρως επικινδύνων λοιμώξεων.

Πίνακας 29 **ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ**

	Οδός χορήγησης	Τύπος εμβολίου	Παρατηρήσεις
ΑΙΜΟΦΙΛΟΣ ΙΝΦΛ Β	ΕΜ	ΑΔΡ	Ολιγοσακχαρίδια αιμόφιλου Β
ΑΝΘΡΑΚΟΣ	ΕΜ	ΕΣ	Σε άτομα υψηλού κινδύνου (εκδοροσφαγείς κ.ά.)
ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ		ΕΣ	Σε εγκύους ή βαριές μορφές
ΓΡΙΠΠΗΣ	ΕΜ, ΥΔ	ΑΔΡ	Σε επιδημίες γρίπης, εξασθενημένα άτομα
ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑΣ	ΕΜ	ΕΚΧ	
ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑΣ-ΤΕΤΑΝΟΥ	ΕΜ	ΕΚΧ	
ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑΣ-ΤΕΤΑΝΟΥ-ΚΟΚΚΥΤΗ			Το ονομαζόμενο τριπλό εμβόλιο
ΕΡΥΘΡΑΣ μόνο	ΕΜ, ΥΔ	ΕΣ	Θήλεα που δεν έχουν κάνει MMR
ΙΛΑΡΑΣ μόνο	ΥΔ	ΕΣ	
ΙΛΑΡΑΣ-ΠΑΡΩΤΙΤΙΔΑΣ--ΕΡΥΘΡΑΣ (MMR)	ΕΜ, ΥΔ	ΕΣ	Σε ηλικία 12-18 μηνών εφάπαξ
ΕΥΛΟΓΙΑΣ	ΕΔ	ΕΣ	Η νόσος έχει εξαλειφθεί πρακτικά. Δεν χορηγείται
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α	ΕΜ	ΑΔΡ	Ταξίδι σε ενδημικές περιοχές
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	ΕΜ	ΑΔΡ	Βιοσυνθετικό προϊόν ανασυνδυασμού DNA
ΚΙΤΡΙΝΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ	ΥΔ	ΕΣ	Ταξίδι σε ενδημικές περιοχές
ΚΟΚΚΥΤΟΥ	ΕΜ, ΥΔ	ΑΔΡ	Αν δεν έχει γίνει το τριπλό
ΛΥΣΣΑΣ	ΕΜ, ΥΔ	ΕΣ	Μετά δήγμα αγνώστων οικιακών ή άγριων ζώων ή τρωκτικών
ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΥ (ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡ. Α,C,Υ,W-135)	ΕΜ, ΥΔ	ΑΔΡ	Σε μερικές περιοχές αυξημένου κινδύνου (Ασίας, Αφρικής κ.ά.)
ΠΑΡΩΤΙΤΙΔΑΣ	ΥΔ	ΕΣ	
ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ	ΕΜ, ΥΔ	ΑΔΡ	Σε ασθενείς σε κίνδυνο (σπληνεκτομή, ανοσοκατασταλμένοι με χρόνια νόσο, HIV, λήπτες οργάνων (μεταμοσχεύσεις), κ.ά.).
ΠΟΛΥΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ	ΣΤΟΜΑ	ΕΣ	(Sabin) Ανοσοποίηση πληθυσμού (παιδιά)
ΠΟΛΥΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ	ΕΜ, ΥΔ	ΑΔΡ	(Salk) Σε ανοσοκατασταλμένους, άτομα ασχολού μενα με τον ιό ή σε κίνδυνο επαφής με τον ιό
ΤΕΤΑΝΟΥ	ΕΜ, ΥΔ	ΕΚΧ	Για προφύλαξη
ΤΥΦΟΕΙΔΟΥΣ ΠΥΡΕΤ	ΥΔ, ΕΜ	ΑΔΡ	Για προφύλαξη (ταξίδια κλπ)
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ (BCG)	ΕΔ	ΕΣ	Για προφύλαξη
ΧΟΛΕΡΑΣ	ΥΔ, ΕΜ	ΑΔΡ	Όχι ικανοποιητική προφύλαξη

Η καλύτερη πρόληψη είναι ο εμβολιασμός κυρίως σε παιδιά < 12 ετών, σε ταξιδιώτες προς ενδημικές περιοχές, στο προσωπικό βρεφονηπιακών σταθμών, εμπλεκόμενους σε παρασκευή ή διακίνηση τροφίμων, χρήστες ΕΦ ναρκωτικών, εργαζόμενους σε νοσοκομεία λοιμωδών και παιδιατρικά τμήματα, εργατών καθαριότητας, στρατιωτικού προσωπικού και άτομα σε κίνδυνο μόλυνσης.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αντένδειξη για εμβολιασμό αποτελεί οποιαδήποτε εμπύρετη νόσος καθώς και η λήψη κορτικοστεροειδών τις τελευταίες εβδομάδες ή πρωτοπαθής ανοσολογική ανεπάρκεια (όχι AIDS). Σε άτομα με AIDS ή HIV+ γίνονται όλα τα εμβόλια εκτός από το BCG, κίτρινου πυρετού και τυφοειδούς από το στόμα.

Εμβόλιο ανεμευλογιάς (Varivax -Merck) ζωντανό εξασθενημένο στέλεχος Παρενέργειες ευαισθησία και ερύθημα στη περιοχή ένεσης (25%) και εξάνθημα μετά 3-4 εβδομάδες
Εμβόλιο για ηπατίτιδα A= Harvix Monodose
Εμβόλιο για ηπατίτιδα B=Recombivax fl 1ml (10μg επιφανειακό αντιγόνο ηπατίτιδας B)
" Engerix fl 1ml 20mcg παρασκευάζεται από καλλιέργεια γενετικά παραχθέντων κυττάρων ζύμης στα οποία έχει ενσωματωθεί το γονίδιο του επιφανειακού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας B. Δεν δίνεται ΕΦ. Παρενέργειες, πόνος και ερυθρότητα ,οίδημα στο σημείο της ένεσης (δελτοειδής) και πιθανώς πυρετός, κόπωση, κεφαλαλγία.
Εμβόλιο για ηπατίτιδα C ακόμη υπό έρευνα
Εμβόλιο κατά της ινφλουέντζας B=HibTITER= fl 0,5ml, im 1δόση Περιέχει ολιγοσακχαρίδια αιμόφιλου B . Παιδιά 2μηνών-1 έτους, 1 ένεση ΕΜ και επανάληψη σε 6-8 εβδομάδες και αναμνηστική στο 2ο έτος της ηλικίας, μεγαλύτερα παιδιά 1 ένεση.

Εμβόλια DNA. Περίληψη από W. M. MCDonnell and F. K. Askari (1996) DNA VACCINNES, N Engl J Med, 334, 42-45.

Υπάρχουν σε εξέλιξη έρευνες για την ανάπτυξη εμβολίων τα οποία περιέχουν γονίδιο ή γονίδια για το αντιγονικό τμήμα ενός ιού. Τα κύτταρα του ξενιστή προσλαμβάνουν το ξένο DNA, εκφράζουν το ιϊκό γονίδιο και κατασκευάζουν την ανάλογη πρωτεΐνη μέσα στο κύτταρο. Πλεονέκτημα αυτού του τρόπου είναι ότι η ιϊκή πρωτεΐνη μπαίνει στην οδό του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου I (MHC I) του οποίου τα μόρια μεταφέρουν έτσι πεπτιδικά τμήματα της ιϊκής πρωτεΐνης στην επιφάνεια του κυττάρου, όπου διεγείροντας τα CD8+ κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα προκαλούν κυτταρική ανοσία. Αντιθέτως στα συνηθισμένα εμβόλια το αντιγόνο προσλαμβάνεται από το κύτταρο με φαγοκυττάρωση ή ενδοκύττωση και μέσω του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου II (MHC II) προκαλούν τη παραγωγή αντισωμάτων (χυμική ανοσία). Για παράδειγμα ένα τέτοιο εμβόλιο με γυμνό DNA (δηλαδή ελεύθερο από πυρηνικές πρωτεΐνες) δοκιμάζεται κατά του ιού της γρίπης. Συνήθως η μεταφορά γονιδίου γίνεται με ενσωμάτωση του DNA σε τμήμα ιών, όπως οι ρετροιοί, ευλογιάς κ.ά. ή συνδεδεμένο με κατιόντα όπως άλατα ασβεστίου κ.ά. (ένα εμβόλιο αυτού του τύπου δοκιμάζεται για την αντιμετώπιση του HIV). Στη περίπτωση χρησιμοποίησης γυμνού DNA αυτό εισέρχεται στο κύτταρο χωρίς τη βοήθεια κάποιου τέτοιου οχήματος, αλλά το γονίδιο εισέρχεται σε ένα πλασμίδιο και ενίεται στο ζώο.

Όπως είναι γνωστό οι ιϊκές λοιμώξεις είναι ενδοκυττάριες και τα αντισώματα εξουδετερώνουν τους ιούς όταν κυκλοφορούν στο αίμα Μετά την έξοδο τους από το κύτταρο. Οι συχνές μεταλλάξεις στην επιφάνεια του ιού (στις χρόνιες λοιμώξεις) τον προστατεύουν συχνά από τη χυμική ανοσία. Ο ιός της γρίπης δεν προκαλεί χρόνια λοίμωξη, αλλά επειδή υφίσταται πολλές μεταλλάξεις στα επιφανειακά γονίδια προκαλεί συχνά επιδημίες επειδή τα εμβόλια του προηγούμενου, για παράδειγμα, έτους δεν μπορούν να αδρανοποιήσουν τον ιό.
Οι ερευνητές έχουν ανακαλύψει ένα εμβόλιο γυμνού-DNA κατά της γρίπης το οποίο χρησιμοποιεί γονίδιο πρωτεΐνης του πυρήνα του ιού (είναι παρόμοιο σε πολλά στελέχη του ιού). Το εμβόλιο αυτό προστάτευσε ποντίκια-πειραματόζωα από θανατηφόρο δόση ετερόλογου στελέχους ενώ το συνηθισμένο εμβόλιο δεν τα προστάτευσε και αυτή η προστασία παραμένει ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό. Σημαντικό είναι ότι γονίδια από διαφορετικά παθογόνα μπορεί να ενσωματωθούν στο ίδιο πλασμίδιο και να μειώσουν έτσι και τον αριθμό των εμβολιασμών στη παιδική ηλικία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ

Γίνεται με αντισώματα προερχόμενα είτε από άνθρωπο με υψηλό επίπεδο αντισωμάτων στο πλάσμα (ανοσοσφαιρίνες) είτε από ζώα (αντιορός). Η διάρκεια της παθητικής ανοσοποίησης είναι λίγες εβδομάδες. Η παθητική ανοσοποίηση χρησιμοποιείται για:

1 Θεραπεία ορισμένων νόσων (αλλαντίαση, τέτανος κ.ά.)

2 Προφύλαξη πριν ή Μετά έκθεση σε λοιμογόνο παράγοντα

3 Πρόληψη ευαισθητοποίησης σε ασυμβατότητα Rhesus

4 Σε δήγματα όφεων και άλλα δηλητήρια ζωικά

5 Αποκατάσταση αντισωμάτων σε ανεπάρκεια

Πίνακας 30 **ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ**

	Οδός χορήγησης	Παρατηρήσεις
ΑΛΛΑΝΤΙΚΗ αντιτοξίνη	ΕΜ, ΕΦ	Για θεραπεία αλλαντίασης
ΑΝΤΙΟΦΙΚΟΣ ΟΡΟΣ	ΕΜ,ΕΦ,ΥΔ	Αντίδοτο δηλητηρίου όφεως
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	ΕΜ	Προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα, περιέχει αντισώματα κατά ιλαράς, παρωτίτιδας, ηπατίτιδας Α, ανεμευλογιάς, διφθερίτιδας κ.ά.
ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ	ΕΜ	Σε ανοσοκατασταλμένους και νεογνά σε κίνδυνο. Έγκυος σε υποψία έκθεσης
ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ- ΕΡΠΗΤΑ		
ΖΩΣΤΗΡΑ	ΕΜ	Έγκυος σε υποψία έκθεσης
ΕΡΥΘΡΑΣ	ΕΜ	
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	ΕΜ	
ΛΥΣΣΑΣ	ΕΜ, ΕΦ	
ΤΕΤΑΝΟΥ	ΕΜ	
ΑΝΤΙ-D (Rh0)	ΕΦ	Μετά τοκετό, μετάγγιση σε αρνητικό Rho (D) με θετικό Rho (D)
ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ		Για σηψαιμία από Gram- μικρόβια
HA-1A (IgM)		

Η αλλαντικη αντιτοξίνη και ο αντιοφικός ορός παρασκευάζονται από ορό ίππου και μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

17. ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ και ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ

Είναι χημικές ουσίες που εφαρμόζονται τοπικά με σκοπό την καταστροφή ή την αναστολή της ανάπτυξης διαφόρων μικροοργανισμών χωρίς όμως να προκαλούν βλάβη του οργανισμού. Τα απολυμαντικά είναι μικροβιοκτόνες ουσίες που χρησιμοποιούνται σε άψυχο υλικό όπως χειρουργικά εργαλεία, επιφάνειες κ.ά.

Τα αντισηπτικά χρησιμοποιούνται στην προεγχειρητική προετοιμασία του ασθενή και του γιατρού, σε περιπτώσεις χρόνιων τοπικών φλεγμονών στις οποίες η συστηματική θεραπεία με αντιβιοτικά δεν επαρκεί εξαιτίας της χαμηλής συγκέντρωσης τους στον τόπο δράσης και στην αντιμετώπιση μικροτραυμάτων και εκδορών. Επειδή έχουν πολύ χαμηλό θεραπευτικό δείκτη δεν χρησιμοποιούνται για συστηματική χορήγηση. Πολλά από αυτά λόγω της χημικής τους δομής στη οποία οφείλεται η αντιμικροβιακή τους δράση είναι τοξικά και συχνά αλλεργιογόνα με αποτέλεσμα τον σημαντικό περιορισμό του αριθμού τους.

Για ήπια αντισηψία δέρματος χρησιμοποιούνται η ***αιθυλική*** (60-95%) και η ***ισοπροπυλική*** **αλκοόλη** (70-100%) που είναι δραστικές έναντι πολλών Gram+ και Gram- μικροοργανισμών (δεν καταστρέφουν όμως τα σπόρια).

Αντισηψία ισχυρότερη γίνεται με μίγμα αλκοόλης-ακετόνης.

Το ***υπεροξείδιο του υδρογόνου*** (3%) ασκεί ασθενή αντισηπτική δράση.

Το ***ιώδιο*** δρα εναντίον Gram+ και Gram- μικροβίων, μυκοβακτηριδίων, μυκήτων, ορισμένων πρωτόζωων, παρασίτων και σπόρων. Δεν αναφέρεται ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Η δράση του είναι ταχεία (30-90 λεπτά) και διαρκεί 4 ώρες. Τα υδατικά διαλύματα είναι λιγότερο ερεθιστικά από τα αλκοολικά λόγω της μικρότερης περιεκτικότητας σε ιώδιο, αλλά καθυστερούν να δράσουν. Η *ιωδιούχος ποβιδόνη* δρα μέσω του απελευθερούμενου ιωδίου.

Η ***χλωρεξιδίνη*** δρα εναντίον Gram+ και Gram- μικροβίων, αλλά δεν καταστρέφει τα σπόρια. Αναφέρεται ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ι. ΑΛΔΕΫΔΕΣ

1. ***ΓΛΟΥΤΑΡΑΛΔΕΥΔΗ***. Είναι διαλδεύδη η οποία με διττανθρακικό νάτριο ή διάλυμα καλίου που ανεβάζουν το pH στο 7,5-8 γίνεται πολύ αποτελεσματική για απολύμανση πλαστικών και ελαστικών μερών αναπνευστήρων και χειρουργικών εργαλείων, καθετήρων και θερμομέτρων. Σκοτώνει μικρόβια, ιούς, μύκητες, σπόρους. **ΠΡΟΣΟΧΗ** ΝΑ ΜΗΝ ΕΛΘΕΙ ΣΕ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥΣ, ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΘΕΙ, ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΣΕ ΚΑΛΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟ ΧΩΡΟ.

Τα μέγιστα επιτρεπόμενα όρια έκθεσης του ανθρώπου στην ουσία αυτή είναι 0,016p.p.m. για μακροχρόνια έκθεση και 0,1p.p.m. για βραχείας διάρκειας έκθεση. Σε κατάποση ερεθισμός και νέκρωση βλεννογόνων, εμετός, αιματέμεση, αιματηρή διάρροια και σε εισπνοή οίδημα λάρυγγος, βρογχόσπασμος, πνευμονία. Η θεραπεία σε περίπτωση κατάποσης είναι η χορήγηση γάλακτος, νερού και ζωικού άνθρακα. ΟΧΙ γαστρική πλύση ή πρόκληση εμέτου.

2. ***ΦΟΡΜΑΛΔΕΫΔΗ*** **ή ΦΟΡΜΑΛΙΝΗ ή ΦΟΡΜΟΛΗ**

Χρησιμοποιείται για απολύμανση επιφανειών και το διάλυμα 10% v/v για διατήρηση ιστών. Οι παρενέργειες όπως γλουταραλδεϋδη. Όταν καταποθεί μετατρέπεται σε φορμικό (μυρμηγκικό) οξύ και απαιτείται ΕΦ χορήγηση διττανθρακικού νατρίου.

ΙΙ. ΙΩΔΙΟΥΧΑ

Αντισηπτικό. Για τραύματα και λοιμώξεις δέρματος, προ- και μετεγχειρητική αντισηψία του δέρματος.

<u>Παρενέργειες</u>. Τοπικός ερεθισμός, εγκαύματα, ανωμαλίες θυρεοειδούς

Προσοχή σε νοσήματα του θυρεοειδούς, κύηση, γαλουχία. Μπορεί να επηρεάσει τις εργαστηριακές εξετάσεις του θυρεοειδούς. Δεν πρέπει να χορηγείται σε θυρεοειδοπάθειες και παιδιά ηλικίας <30 μηνών.

<u>Σκευάσματα.</u> Βάμμα ιωδίου (2%) σε διάλυμα αλκοόλης. Povidon iodine (ιωδισύχος ποβιδόνη, σύμπλεγμα ιωδίου-πολυβινυλοπυρρολιδόνης) 10% σε αλκοολικό διάλυμα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

III. ΚΑΤΙΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Χρησιμοποιούνται και ως απολυμαντικά. Δεν είναι σποροκτόνα. Τα κυριότερα είναι:

Α. Παράγωγα τεταρτοταγούς αμμωνίου

1. ***ΒΕΝΖΑΛΚΟΝΙΟ*** **ΧΛΩΡΙΟΥΧΟ**. Είναι αντισηπτικό Το διάλυμα 0,01-0,1% για καθαρισμό δέρματος, πληγών, βλεννογόνων. Για κολπικές πλύσεις (διάλυμα 0,02-0,05%) και για πλύσεις ουροδόχου κύστεος και ουρήθρας αραιότερο διάλυμα (<0,005%). Χρησιμοποιείται επίσης σε σαμπουάν και σε διαλυόμενα δισκία για αντισηψία στοματοφάρυγγα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε υγρά για απολύμανση φακών επαφής (μαλακοί, υδρόφιλοι φακοί) επειδή συνδέεται στο φακό και απελευθερώνεται όταν οι φακοί φορεθού και ζεσταθούν, προκαλώντας βλάβη στο κερατοειδή.

2. ΚΕΤΡΙΜΙΔΗ Αντισηπτικό δέρματος. Να αποφεύγεται η χρήση του σε βλεννογόνους και η επαφή με τα μάτια. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του δέρματος και ενίοτε αντίδραση υπερευαισθησίας. Δημιουργεί μια λεπτή στιβάδα στο δέρμα κάτω από την οποία μπορεί να αναπτυχθούν μικρόβια. Η δράση της ευνοείται σε ουδέτερο pH. Η κετριμίδη συνήθως χρησιμοποιείται μαζί με χλωρεξιδίνη. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για απολύμανση φακών επαφής (βλέπε παραπάνω).

Β. Παράγωγα πυριδίνιου

Κετυλπυριδίνιο βρωμισύχο. Δράση όπως βενζαλκόνιο

IV. *ΧΛΩΡΕΞΙΔΙΝΗ* (ΓΛΥΚΟΝΙΚΗ ή ΟΞΕΙΚΗ)

Για καθαρισμό τραυμάτων, προ- και μετεγχειρητική αντισηψία του δέρματος ασθενών και προσωπικού του χειρουργείου, και πλύσεις ουροδόχου κύστης. Η δράση της ευνοείται σε ουδέτερο pH ή ελαφρά αλκαλικό. Δεν πρέπει να έλθει σε επαφή με μάτια, μήνιγγες, εγκέφαλο και μέσω αυτί. Όχι ενστάλαξη στα αυτιά σε υποψία διάτρησης τυμπάνου. Δεν απορροφάται από το πεπτικό και δεν προκαλεί σοβαρές δηλητηριάσεις σε μικρές ποσότητες. Διάλυμα υδατικό 0,05% χρησιμοποιείται και φια απολύμανση και διατήρηση ιατρικών εργαλείων τα οποία αφήνονται στο διάλυμα για 30 λεπτά με καλή έκπλυση με νερό κατά τη χρήση. ΟΧΙ σποροκτόνο.

Διάλυμα 0,5% σε αλκοόλη 70% για εξωτερική χρήση και υδατικό διάλυμα 0,05% για αντισηψία ουρήθρας και 0,01%-0,02% για πλύσεις ουρήθρας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

V. ΧΛΩΡΙΝΗ και παράγωγα της

Η δράση οφείλεται στο περιεχόμενο χλώριο. Χρησιμοποιείται για χλωρίωση του νερού και ως απολυμαντικό για καθαρισμό επιφανειών κ.ά. ⟶ $Cl + H_2O \leftrightarrow HOCl + H + Cl$

Το sodium hypochlorite ($NaOCl$) παρέχει επίσης $NaOCl + H_2O \leftrightarrow HOCl + NaOH$ υπόχλωρο οξύ ($HOCl$) στο οποίο κυρίως οφείλεται η απολυμαντική δράση

Για απολύμανση επιφανειών μολυσμένα με HIV απαιτείται διάλυμα που παρέχει 500-1.000 p.p.m. (0,5-1%). Σε επαφή με μολυσμένα υγρά ή αίμα από HIV γίνεται απολύμανση του δέρματος με διάλυμα 0,5-1% για 10 λεπτά. Αποτελεσματική είναι επίσης η αλκοόλη 70%.

Το $NaOCl \cdot 5H_2O$ (sodium hypochlorite) καθώς και άλλα χλωριωμένα δεν πρέπει να αναμειγνύεται με προϊόντα που περιέχουν αμμωνία ή ισχυρά οξέα διότι απελευθερώνεται χλωραμίνη ή αέριο χλώριο αντίστοιχα τα οποία είναι επικίνδυνα για τον άνθρωπο.

ΦΑΙΝΟΛΕΣ

Περιλαμβάνονται η φαινόλη, κρεσόλη, χλωροξυλενόλη, εξαχλωροφάνη ή εξαχλωροφαίνη, η τρικλοσάνη κ.ά.

1. ***ΕΞΑΧΛΩΡΟΦΑΙΝΙΟ***.

Χρησιμοποιείται κυρίως σε σαπούνια, κρέμες και άλλα προϊόντα για δερματική χρήση, και διάλυμα 3% ή κρέμα για πλύση χεριών προεγχειρητικά (αντί σαπούνι). Στα νεογνά μπορεί να απορροφηθεί και να προκαλέσει σοβαρή εγκεφαλική βλάβη. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε βλεννογόνους και μεγάλη επιφάνεια δέρματος, σύτε και σε πληγές ή κολπικές πλύσεις. Σε περίπτωση κατάποσης τα συμπτώματα είναι γαστρεντερικές διαταραχές, κράμπες κοιλίας και κυκλοφορική καταπληξία.

2. ***ΤΡΙΚΛΟΣΑΝΗ***. Για προεγχειρητική προετοιμασία χεριών και για σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις δέρματος.

3. ΦΑΙΝΟΛΗ

Τα όρια έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού στη φαινόλη είναι 13mg/m3. Τα συμπτώματ σε κατάποση είναι σοβερά με πόνο, ναυτία, ιδρώτες, καταστολή ΚΝΣ, οξέωση, πιθανή αιμόλυση και βλάβες σε καρδιά, νεφρούς, ήπαρ. Η θεραπεία είναι πλύση στομάχου και χορήγηση

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ελαιολάδου ή άλλου ελαίου φυτικού για αραίωση της φαινόλης και χορήγηση ζωικού άνθρακα. Αν πέσει στο δέρμα φαινόλη απαιτείται πλύσιμο με άφθονο νερό και επίθεση ελαιολάδου στο δέρμα και έκπλυση μετά.

Η φαινόλη χρησιμοποιείται και ως σκληρυντικό στη θεραπεία αιμορροϊδων (oily phenol).

ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ

Χλωριούχος ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ. Διάλυμα 1:1000 ως αντισηπτικό.

Νιτρικός ΑΡΓΥΡΟΣ. Διάλυμα 1% σε νεογνά (οφθαλμική ενστάλαξη) για πρόληψη λοίμωξης από γονόκοκκο.

Θειικός ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ. Λοσιόν και διάλυμα για πλύσεις στόματος.

Το διάλυμα καλαμίνης περιέχει οξείδιο ψευδαργύρου και οξείδιο σιδήρου.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

18. ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ και ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Ο καρκίνος είναι μια πολυπαραγοντική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σε κάποιο όργανο διαφέρει στις διάφορες χώρες (π.χ. στην Ιαπωνία 1η θέση κατέχει ο καρκίνος του στομάχου ενώ στις Δυτικές χώρες τις πρώτες θέσεις στον άνδρα κατέχουν ο καρκίνος του προστάτη και του πνεύμονα, και στη γυναίκα ο καρκίνος του μαστού).

Το καλύτερο μέσο για τη θεραπεία του καρκίνου είναι η πρώιμη διάγνωση.

Κύρια θεραπευτικά μέσα παραμένουν η ακτινοβολία και η χειρουργική στις περισσότερες μορφές καρκίνου. Τα φάρμακα χορηγούνται συνήθως σε συνδυασμό μεταξύ τους.

Τα φάρμακα του κεφαλαίου αυτού περιγράφονται στις παρακάτω κατηγορίες:

Α. ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
Β. ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΡΜΟΝΩΝ
Γ. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Α. ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ

α. Μη ειδικά του κυτταρικού κύκλου : Αλκυλιούντες παράγοντες
β. Ειδικά του κυτταρικού κύκλου : Αντιμεταβολίτες
Αλκαλοειδή της Vinca και ετοποσίδη
γ. Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά
δ. Άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα

Τα κυτταροτοξικά φάρμακα μπορούν να διακριθούν σε κυτταροστατικά μη ειδικά του κυτταρικού κύκλου και εκείνα που δρουν σε κάποια φάση του κυτταρικού κύκλου. Στα φάρμακα που δρουν στο κύτταρο άσχετα με τη φάση του κυτταρικού κύκλου η δράση εξαρτάται κυρίως από τη δόση ενώ η δράση των κυτταροστατικών ειδικών του κυτταρικού κύκλου εξαρτάται από το χρόνο έκθεσης στο φάρμακο.

Κατά τη διάρκεια παρασκευής των διαλυμάτων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια και προσωπίδα (μάσκα).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ ΜΗ ΕΙΔΙΚΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

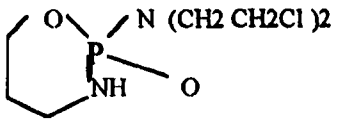
ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Είναι φάρμακα που δρουν ανεξάρτητα από τη φάση του κυτταρικού κύκλου.

Σχηματίζουν ισχυρά θετικά φορτισμένα ιόντα που αντιδρούν με το DNA (ειδικά το άτομο N7-της γουανίνης είναι ευαίσθητο στην αλκυλίωση) με αποτέλεσμα διασταυρούμενο δεσμό, σχηματισμό ζεύγους με θυμιδίνη αντί με κυτοσίνη, διάσπαση ιμιδαζολικού δακτυλίου και αναστολή σύνθεσης του DNA.

1. ***ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ*** (Cyclophosphamide)

Ενεργοποιείται στο ήπαρ. Ο χρόνος ημιζωής είναι 6-7 ώρες. Έχει ευρύ αντινεοπλασματικό φάσμα.



Χρησιμοποιείται σε λεμφώματα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, καρκίνο μαστού, ωοθηκών, ουροδόχου κύστης, στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και στα σαρκώματα. Λόγω της καλής ανοσοκατασταλτικής του δράσης χορηγείται σε μη κακοήθεις νόσους, όπως στο νεφρωσικό σύνδρομο, ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες αυτοάνοσες νόσους. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

<u>Αντενδείξεις</u>. Κύηση.

<u>Παρενέργειες</u>. Μυελοτοξικότητα (κυρίως λευκοπενία), αιμορραγική κυστίτιδα (5-10% των ασθενών) οφειλόμενη στον μεταβολίτη ακρολεΐνη, ιδιαίτερα όταν δεν γίνεται καλή ενυδάτωση του αρρώστου (χορηγείται συνήθως με μια θειόλη, τη Mesna, η οποία αδρανοποιεί τον τοξικό μεταβολίτη) , καρκίνος της ουροδόχου κύστης, κυτταρικές δυσπλασίες, αλωπεκία, ναυτία, εμετοί, διάρροια, πνευμονίτιδα, ατροφία των όρχεων, αμηνόρροια, κνίδωση. Προσοχή σε πορφυρία.

<u>Αλληλεπιδράσεις</u>. *Αλλοπουρινόλη ή βαρβιτουρικά* μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητά της. Αντιθέτως, η *χλωραμφαινικόλη και τα κορτικοστεροειδή* ελαττώνουν την αποτελεσματικότητά της. *Σουξαμεθώνιο.* Αυξάνεται η δράση του. Συνιστάται η ενυδάτωση του αρρώστου πριν από την χορήγηση του φαρμάκου και μέχρι 72 ώρες μετά από αυτή.

Χορήγηση. Από το στόμα και ΕΦ, ενδοπλευρικά και ενδοπεριτοναϊκά. Endoxan tabl., inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. *ΙΦΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ* (Ifofosfamide)

Είναι παρόμοια με κυκλοφωσφαμίδη. Ενεργοποιείται στο ήπαρ. Οι παρενέργειες είναι μυελοτοξικότητα, ναυτία, εμετοί και αιμορραγική κυστίτιδα που οφείλεται στους τοξικούς μεταβολίτες ακρολεΐνη και χλωρο-οξεικό οξύ. Σπάνια ανωμαλίες από το ΚΝΣ. Χορηγείται συνήθως με μια θειόλη, τη Μέσνα (mesna) η οποία αδρανοποιεί τους τοξικούς μεταβολίτες της ιφοφωσφαμίδης. Holoxan inj

MESNA (2-Mercapto-Ethane-SulfoNic Acid, sodium salt)

Δότης σουλφυδρυλικών ομάδων και βλεννολυτικό. Uromitexan inj.

3. *ΜΕΛΦΑΛΑΝΗ* (Melphalan)

Για πολλαπλούν μυέλωμα (κύρια ένδειξη) σε συνδυασμό. Επίσης έχει επίδραση στον καρκίνο του μαστού, ωοθηκών, όρχεων και στο κακόηθες μελάνωμα. Ο Τ/2 είναι 90 λεπτά. Δίνεται p.os. **Αντενδείξεις**. Υπερευαισθησία στο φάρμακο, κύηση.

Παρενέργειες. Μυελοτοξικότητα (λευκοπενία, θρομβοπενία) και αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (σε μακροχρόνια χορήγηση). Επίσης αναφέρονται αλωπεκία, δερματίτιδα, στοματίτιδα, πνευμονική ίνωση και χρωμοσωματικές ανωμαλίες.
Alkeran tabl., inj.

4. *ΜΕΧΛΩΡΑΙΘΑΜΙΝΗ* ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ (Mechlorethamine hydrochloride)

Η κύρια ένδειξη είναι η νόσος του Hodgkin σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα και δευτερευόντως τα μη-Hodgkin λεμφώματα και σπογγοειδής μυκητίαση (λέμφωμα δέρματος Τ κυττάρων) σε τοπική εφαρμογή. **Αντενδείξεις**. Κύηση.

Παρενέργειες. Μυελοτοξικότητα, ναυτία, εμετοί, μεταλλική γεύση, διάρροια, αμηνόρροια, διαταραχές της σπερματογένεσης, αύξηση του ουρικού οξέος από λύση μεγάλων μαζών (λεμφώματα). Σε χρόνια χορήγηση υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης οξείας λευχαιμίας. Σπανίως εξάνθημα, έρπητας ζωστήρας, αδυναμία, πυρετός, κεφαλαλγία και παροδική κώφωση.
Caryolysine inj.

5. *ΕΣΤΡΑΜΟΥΣΤΙΝΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ* (Estramustine phosphate)

Αποτελεί συνδυασμό οιστρογόνου και μουστίνης. Η μουστίνη μεταφέρεται στον οιστρογονικό υποδοχέα όπου και δρα. Χρησιμοποιείται στον καρκίνο του προστάτη. Οι παρενέργειες είναι της μουστίνης και επίσης από το οιστρογόνο η γυναικομαστία, ηπατικές διαταραχές, ισχαιμία μυοκαρδίου σπάνια. Estracyt caps.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

6. ***ΧΛΩΡΑΜΒΟΥΚΙΛΗ*** (Chlorambucil)

Ενδείξεις. Χρονία λεμφογενής λευχαιμία, μη-Hodgkin λεμφώματα, νόσος Hodgkin, νόσος Waldenstrom, καρκίνος ωοθήκης. Ως ανοσοκατασταλτικό σε μη κακοήθεις νόσους, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο και άλλες αυτοάνοσες νόσους. **Αντενδείξεις**. Κύηση. **Παρενέργειες**. Μυελοτοξικότητα (λευκοπενία, θρομβοπενία) μετά από μακρόχρονη χορήγηση, ναυτία, εμετοί, διάρροια και σπανίως ευερεθιστότητα, υπερκινητικότητα, ίλιγγοι. Αναφέρονται χρωμοσωματικές ανωμαλίες και αυξημένη συχνότητα οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε μακροχρόνια θεραπεία. Σπάνια διάμεση πνευμονική ίνωση και ασπερμία. Προσοχή σε πορφυρία.

Αλληλεπιδράσεις. Τα βαρβιτουρικά αυξάνουν την τοξικότητά της. Leukeran tabl.

7. ***ΒΟΥΣΟΥΛΦΑΝΗ*** (Busulphan)

Δίνεται από το στόμα και απεκκρίνεται από τα νεφρά 100%.

Ενδείξεις. Χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία. **Αντενδείξεις**. Κύηση (όχι απόλυτη).

Παρενέργειες. Μυελοτοξικότητα, υπερουριχαιμία, διάμεση πνευμονική ίνωση (συνήθως μετά από μακρόχρονη χορήγηση), γυναικομαστία, υπέρχρωση του δέρματος, στειρότητα. Αναφέρονται επίσης μεμονωμένες περιπτώσεις ατροφίας των όρχεων, αμηνόρροιας, ανικανότητας. Προσοχή σε πορφυρία. Myleran tabl.

9 & 10. ***ΚΑΡΜΟΥΣΤΙΝΗ*** και ***ΛΟΜΟΥΣΤΙΝΗ*** (Carmustine, lomustine)

Είναι νιτροζουρίες, αλκυλιούντα φάρμακα. Η καρμουστίνη δίνεται ΕΦ ενώ η λομουστίνη από το στόμα.

Ενδείξεις. Πρωτοπαθείς και μεταστατικοί όγκοι εγκεφάλου, πολλαπλούν μυέλωμα, νόσος του Hodgkin, μη-Hodgkin λεμφώματα, αδενοκαρκίνωμα στομάχου και παχέος εντέρου, ηπάτωμα, κακόηθες μελάνωμα. Διέρχεται τον αιματεγκεφαλικό φραγμό επειδή είναι αρκετά λιποδιαλυτή.

Αντενδείξεις. Κύηση.

Παρενέργειες. Μυελοτοξικότητα που εκδηλώνεται μετά 4-5 εβδομάδες, ναυτία, εμετοί. Ηπατοτοξικότητα είναι λιγότερη με λομουστίνη. Η καρμουστίνη μπορεί να προκαλέσει πνευμονική διήθηση και ίνωση και νεφρική βλάβη σε παρατεταμένη χορήγηση. Οπτική νευρίτιδα έχει περιγραφεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Η δράση του φαρμάκου είναι αθροιστική. BiCNU inj, CECÈNU caps.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

11. ***ΣΤΡΕΠΤΟΖΟΚΙΝΗ*** (Streptozocin)

Είναι νιτροζουρία και δρα όπως τα άλλα αλκυλιούντα φάρμακα. Καταστρέφει εκλεκτικά τα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και στα ζώα προκαλεί διαβήτη. Κύριες ενδείξεις είναι το καρκινοειδές και ο καρκίνος του παγκρέατος. **Αντενδείξεις**. Νεφροπάθεια, κύηση. **Παρενέργειες**. Νεφροτοξικότητα, ναυτία και εμετοί, διάρροια και δυσανεξία στη γλυκόζη. Ήπια ηπατοτοξικότητα και μυελοτοξικότητα.

Αλληλεπιδράσεις. Είναι διαβητογόνο και μπορεί να έχει συνεργική δράση με άλλα διαβητογόνα π.χ. τα κορτικοστεροειδή. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται.

Zanosar inj.

12.***ΤΡΙΕΘΥΛΕΝΟΜΕΛΑΜΙΝΗ*** (TEM) Μόνο για ρετινοβλάστωμα.

13. ***ΕΞΑΜΕΘΥΛΜΕΛΑΜΙΝΗ*** Για καρκίνο ωοθηκών σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

14. ***ΤΡΙΑΙΘΥΛΕΝΟΘΕΙΟΦΩΣΦΟΡΑΜΙΔΗ***

Ενδείξεις. Θηλωματώδεις καρκίνοι ουροδόχου κύστης και κακοήθεις συλλογές υγρού σε διάφορες κοιλότητες και περιστασιακά σε καρκίνο μαστού με ΕΦ έγχυση.

Αντενδείξεις. Κύηση.

Παρενέργειες. Μυελοτοξικότητα, ναυτία, εμετοί, εμβοές ώτων, τοπικοί πόνοι και αλλεργικές εκδηλώσεις.

Αλληλεπιδράσεις. Σουξαμεθώνιο. Ενισχύεται η μυοχαλαρωτική δράση του σουξαμεθώνιου. Σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, μείωση της δόσης. Thio-TEPA inj.

15. ***ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ*** (Cis-platin)

Είναι διαμινο-διχλωρο-πλατίνη με ευρύ αντικαρκινικό φάσμα. Σχηματίζει διασταυρούμενους δεσμούς στο DNA. Είναι νεφροτοξικό αλλά χορηγούμενο με αναγκαστική διούρηση είναι σχετικά ασφαλές.

Φαρμακοκινητική. Χορηγείται ΕΦ και συνδέεται με τις πρωτεΐνες και παραμένει στον ορό για μακρό χρονικό διάστημα. από τους νεφρούς απεκκρίνεται το 20-40% σε λίγες ημέρες. Συγκεντρώνεται ειδικά στο ήπαρ, νεφρούς και έντερο.

Ενδείξεις. Καρκίνωμα ωοθηκών, όρχεων, κεφαλής και τραχήλου, μικροκυτταρικός και μη καρκίνος του πνεύμονος. Ο συνδυασμός με βινβλαστίνη και βλεομυκίνη ή ετοποσίδη σε ασθενείς με καρκίνωμα όρχεων έχει υψηλή αποτελεσματικότητα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Με κυκλοφωσφαμίδη είναι θεραπεία εκλογής σε καρκίνο ωοθηκών.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές της ακοής, οστεομυελική καταστολή, κύηση, περιφερική νευροπάθεια.

Παρενέργειες. Νεφρική σωληναριακή βλάβη, ναυτία και εμετοί, ανορεξία (σπάνια), υπομαγνησιαιμία. Λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία όχι συχνά. Εμβοές και βαρηκοΐα υψηλών συχνοτήτων, σπανίως περιφερική νευροπάθεια, απώλεια γεύσης και σπασμοί.

Αλληλεπιδράσεις. Με *αμινογλυκοσίδη* αυξάνεται η νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητά της. Η νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα είναι αθροιστικού τύπου και επιβάλλεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και ακοόγραμμα πριν από τη χορήγηση της.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν περιγραφεί μετά την πρώτη χορήγηση.

Προφυλάξεις. Παρακολούθηση και διόρθωση του μαγνησίου στον ορρό προς αποφυγή περιφερικής νευροπάθειας, άφθονη διούρηση με ή χωρίς μαννιτόλη για μείωση της νεφροτοξικότητας. Cisplatin, Platamin, Platinol inj.

16 .*ΚΑΡΒΟΠΛΑΤΙΝΗ* (Carboplatin)

Είναι παρόμοιο με τη σισπλατίνη αλλά με λιγότερη νεφροτοξικότητα. Χορηγείται σε καρκίνο ωοθηκών. Οι κύριες παρενέργειες είναι η μυελοτοξικότητα, η ναυτία και ο έμετος.

17. *ΔΑΚΑΡΒΑΖΙΝΗ* (Dacarbazine)

Χρησιμοποιείται στη νόσο του Hodgkin σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη, βλεομυκίνη και βινβλαστίνη στο δεύτερης εκλογής για τη νόσο σχήμα (ABVD), στο μελάνωμα (εκλογής) και στο σάρκωμα μαλακών μορίων.

Παρενέργειες. Σοβαρή ναυτία και έμετος, μυελοτοξικότητα (όχι συχνά), σύνδρομο που ομοιάζει με γρίπη, ερυθρότητα προσώπου και μερικές φορές ηπατική βλάβη. Πιθανή νέκρωση ιστών αν εξαγγειωθεί. Deticene inj.

18. ΤΡΕΟΣΟΥΛΦΑΝΗ. Για καρκίνο ωοθηκών. Caps, inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ ΕΙΔΙΚΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ

1. *ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ* (Methotrexate), MTX

Είναι ανάλογο του φυλλικού οξέος. Αναστέλλει την αναγωγάση του διυδροφυλλικού οξέος και συνακόλουθα τη σύνθεση του DNA. Μεταβολίζεται σε 7-OH MTX και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Δίνεται σε χοριοκαρκίνωμα και σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά για λέμφωμα, καρκίνωμα μαστού, κεφαλής και τραχήλου, ουροδόχου κύστης, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία παιδιών, βρογχογενές καρκίνωμα πνεύμονος, νευροβλάστωμα, σπογγοειδής μυκητίαση, οστεοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, επιθηλιακά καρκινώματα δέρματος, καρκίνος όρχεων, καρκίνος τραχήλου μήτρας.

Αντενδείξεις. Κύηση, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, μεγάλη ποσότητα πλευριτικού υγρού ή ασκίτης (αθροίζεται και επιστρέφει αργότερα στην κυκλοφορία αυξάνοντας τη τοξικότητα της)

Παρενέργειες. Καταστολή μυελού, βλεννογονίτιδα και γαστρεντερικές διαταραχές. Ανορεξία, εμετοί, διάρροια που αποτελεί ένδειξη διακοπής της θεραπείας. Η στοματίτιδα είναι πρώιμο εύρημα τοξικότητας και συνιστά επίσης διακοπή του φαρμάκου. Λιγότερο συχνά δερματικό εξάνθημα, πλευρίτιδα και χημική ηπατίτιδα. Λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία. Αιματουρία, κυστίτιδα, σωληναριακή νέκρωση. Το φάρμακο αποβάλλεται από τους νεφρούς και προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη οδηγεί σε άθροιση του και πρόσθετη τοξικότητα. Διάφορες νευρολογικές διαταραχές, όπως κεφαλαλγία, υπνηλία ή διαταραχές της όρασης. Μετά από ενδορραχιαία έγχυση έχουν περιγραφεί αραχνοειδίτιδα, παρέσεις (συνήθως παροδικές) λευκοεγκεφαλίτιδα, που εκδηλώνεται με συγχυτικοδιεγερτικά φαινόμενα, αταξία, υπνηλία, άπνοια, σπασμούς. Προσοχή σε πορφυρία.

Αλληλεπιδράσεις. Συνδέεται σε ποσοστό 50% περίπου με τις λευκωματίνες.

Φάρμακα που συνδέονται ισχυρά με τις λευκωματίνες μπορούν να την εκτοπίσουν και να αυξήσουν την τοξικότητα της (όπως σαλικυλικά, φαινυλβουταζόνη, σουλφοναμίδες, φαινυτοϊνη, τετρακυκλίνες, χλωραμφαινικόλη). Η βινκριστίνη και βινβλαστίνη αυξάνουν την κυτταρική πρόσληψη της μεθοτρεξάτης. Η αιθανόλη αυξάνει την ηπατοτοξικότητα του φαρμάκου. Η L ασπαραγινάση ανταγωνίζεται τη δράση της. Ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης παρεμποδίζει την απέκκριση της μεθοτρεξάτης και αυξάνει έτσι την τοξικότητά της. Η χορήγηση φυλλινικού οξέος προλαμβάνει την βλάβη του βλεννογόνου και τη μυελοκαταστολή.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δοσολογία. Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα, ΕΜ, ΕΦ, ενδορραχιαία. Όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις πρέπει να συνοδεύονται από λευκοβορίνη για μείωση της τοξικότητας της από το μυελό και τους βλεννογόνους. Methotrexate tabl. inj.

2. 5-*ΦΘΟΡΙΟΟΥΡΑΚΙΛΗ* (5-fluorouracil)

Αναστέλλει τη σύνθεση του DNA ή και ενσωματώνεται στο RNA. Χορηγείται ΕΦ και έχει Τ/2 10-15 λεπτά. Κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι το 5-φθοριοδεοξυουριδιλόμονοφωσφορικό (5-FdUMP) που αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. Δίνεται σε καρκίνο παχέος εντέρου, μαστού, κεφαλής και τραχήλου και τοπικά σε καρκίνο δέρματος.

<u>Παρενέργειες</u>. Μυελοτοξικότητα και τοξικότητα από το γαστρεντερικό είναι οι κυριότερες. Λευκοπενία, θρομβοπενία, στοματίτιδα, ναυτία, διάρροια, δερματικό εξάνθημα και επιπεφυκίτιδα. Σπάνια παρενέργειες από το ΚΝΣ (δόση >800mg). Fluoro-Uracil inj, ointm.

3. *ΚΥΤΟΣΙΝΗ ΑΡΑΒΙΝΟΣΙΔΗ* (ARA-C)

Είναι φάρμακο εκλογής για οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία. Δρα στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Είναι ανάλογο της δεοξυκυτιδίνης που μετατρέπεται ενδοκυττάρια σε τριφωσφορυλιωμένο νουκλεοτίδιο (ara-CTP) που ενσωματώνεται στο DNA και αναστέλλει την DNA-πολυμεράση. Κατανέμεται παντού με υψηλές συγκεντρώσεις στο ΕΝΥ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Ο Τ/2 είναι 7-20 λεπτά.

<u>Παρενέργειες</u>. Μυελοτοξικότητα, γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχές από το ΚΝΣ σε ενδορραχιαία χορήγηση. Aracytin inj.

4. ΦΛΟΥΔΑΡΑΒΙΝΗ (Fludarabine)

Δίνεται σε χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (β-κύτταρα) όταν αποτύχει η θεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες. Fludara inj.

5. 6-*ΜΕΡΚΑΠΤΟΠΟΥΡΙΝΗ* (6-Mercaptopurine), 6-MP

Είναι ανάλογο πουρίνης και μετατρέπεται στον οργανισμό σε νουκλεοτίδιο από το ένζυμο υποξανθίνη-γουανινη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός. Τα νουκλεοτίδια αυτά επίσης τριφωσφορυλιώνονται και ενσωματώνονται στο DNA. Η 6-MP μεταβολίζεται από την ξανθινοξειδάση σε 6-θειουρικό οξύ. Επομένως η αλλοπουρινόλη η οποία αναστέλλει την ξανθινοξειδάση αναστέλλει και τον μεταβολισμό της

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

6-MP και σε περίπτωση συγχορήγησης θα πρέπει η δόση της 6-MP να μειωθεί στο 75% ή και λιγότερο.

Ενδείξεις. Οξεία μυελοβλαστική, οξεία λεμφοβλαστική (ως θεραπεία συντήρησης).

Αντενδείξεις. Κύηση.

Παρενέργειες. Είναι καλά ανεκτό. Σε μεγάλες δόσεις μυελοτοξικότητα, ναυτία, εμετοί, ανορεξία, στοματίτιδα, διάρροια (σπάνια), μέτρια ηπατική βλάβη ανατάξιμη. Σε μερικά παιδιά με λευχαιμία η μακροχρόνια θεραπεία με 6-MP έχει ενοχοποιηθεί για κίρρωση του ήπατος. Υπερουριχαιμία. Η αλλοπουρινόλη ενισχύει τη δράση της. Puri-Nethol tabl.

6. 6-*ΘΕΙΟΓΟΥΑΝΙΝΗ* (6-Thioguanine, 6-TG)

Ανάλογο πουρίνης. Ο μηχανισμός δράσης όπως 6-MP. Μεταβολίζεται με μεθυλίωση και δεν απαιτείται μείωση της δόσης όταν ο ασθενής λαμβάνει αλλοπουρινόλη.

Ενδείξεις. Οξεία μυελοβλαστική και λεμφοβλαστική λευχαιμία. Δεν δίνεται σε κύηση.

Παρενέργειες. Όπως 6-MP αλλά με λιγότερη τοξικότητα από το πεπτικό.

Αλληλεπιδράσεις. Διασταυρούμενη αντίσταση με την μερκαπτοπουρίνη. (Να αποφεύγεται η σύγχρονη χορήγησή του). Η δράση του φαρμάκου είναι βραδεία και παρατεταμένη. Lanvis tabl.

Η *Δεοξυκοφορμυκίνη* είναι αναστολέας της απαμινάσης της αδενοσίνης και έχει πολύ καλά αποτελέσματα σε κακοήθειες των Τ κυττάρων και ειδικά στη λευχαιμία τριχωτών κυττάρων. Άλλα φάρμακα είναι Raltitrexed (αναστολέας της θυμιδιλικής συνθετάσης) για μεταστατικό καρκίνο εντέρου, παρόμοιας αποτελεσματικότητας με τη φθοριοουρακίλη.

ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΤΗΣ VINCA

Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν το σχηματισμό της μιτωτικής ατράκτου συνδεόμενα στην πρωτεΐνη τουμπουλίνη. Έτσι τα κύτταρα σταματούν στο στάδιο της μετάφασης. Μεταβολίζονται στο ήπαρ. Η βινκριστίνη χρησιμοποιείται σε Hodgkin's και μη Hodgkin's λέμφωμα. Η βινβλαστίνη στη νόσο του Hodgkin. Η βινδεσίνη είναι νεότερο φάρμακο της σειράς αυτής με τις ίδιες κλινικές χρήσεις και παρενέργειες (είναι μεταξύ των δύο άλλων). Χορηγούνται ΕΦ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΙΝΒΛΑΣΤΙΝΗ ΘΕΙΙΚΗ (Vinblastine sulphate)

Για νόσο του Hodgkin, μη Hodgkin λεμφώματα και συμπαγείς όγκους (καρκίνος όρχεων, πνεύμονος, μαστού κ.ά.), σάρκωμα Kaposi. **Αντενδείξεις** είναι η λευκοπενία, θρομβοπενία. Κύηση.

Παρενέργειες. Αλωπεκία, απώλεια τενοντίων αντανακλαστικών, καταστολή μυελού, ναυτία, εμετοί, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, κοιλιακοί πόνοι, ειλεός, αιμορραγίες από το ορθό, στοματίτιδα, αιμωδίες, περιφερική παραισθησία, νευρίτιδα, αδυναμία και κακουχία. Έκλυση αντιδιουρητικής ορμόνης όχι συχνά.

Αλληλεπιδράσεις. Αυξάνει την πρόσληψη της μεθοτρεξάτης από τα κακοήθη κύτταρα. Αναφέρεται συνεργική δράση με τη βλεομυκίνη στη θεραπεία των όγκων των όρχεων.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ Η ΕΝΔΟΡΡΑΧΙΑΙΑ χορήγηση (μπορεί να είναι θανατηφόρα).

Χορηγείται ενδοφλέβια. Κίνδυνος αζωοσπερμίας από τη χρήση του. Σε περίπτωση ηπατοπάθειας, μείωση της δόσης. Velbe inj.

ΒΙΝΚΡΙΣΤΙΝΗ ΘΕΙΪΚΗ (Vincristine sulphate)

Έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης. Δίνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα στην η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, στη νόσο του Hodgkin και τα μη-Hodgkin λεμφώματα, καρκίνο του μαστού και του πνεύμονος, στα σαρκώματα των μαλακών μορίων, συμπεριλαμβανομένου και του σαρκώματος Ewing και του όγκου του Wilms. Χορηγείται επίσης στην ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, στη βλαστική κρίση της χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας και στη χρονία λεμφογενή λευχαιμία. **Αντενδείξεις**. Κύηση.

Παρενέργειες. Όπως βινβλαστίνη αλλά λιγότερη καταστολή μυελού και περισσότερη νευροτοξικότητα (αρχικά παραισθησία δακτύλων και κάτω άκρων και απώλεια των εν τω βάθει αντανακλαστικών). Αλληλεπιδράσεις. Βλέπε βινβλαστίνη. Oncovin

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΟΔΟΦΥΛΛΟΤΟΞΙΝΕΣ (Αναστολείς τοποϊσομεράσης)

ΕΤΟΠΟΣΙΔΗ (Etoposide)

Ενδείξεις. Οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία, μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος, νόσο του Hodgkin και μη Hodgkin λέμφωμα, καρκίνωμα όρχεων, όγκος του Wilms, σάρκωμα Kaposi.

Αντενδείξεις. Κύηση.

Παρενέργειες. Μυελοτοξικότητα, ναυτία, εμετοί, ανορεξία, αλωπεκία, πυρετός, υπόταση στη διάρκεια της χορήγησης θρομβοφλεβίτιδα στην περιοχή της ένεσης και μικρή άνοδος ηπατικών ενζύμων.

Αλληλεπιδράσεις. Πιθανή συνεργική δράση με την σισπλατίνη και τα παράγωγα της vinca.

Προσοχή. Η ΕΦ χορήγηση να γίνεται αργά (διάρκεια τουλάχιστο 30 λεπτών) για την αποφυγή πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Etoposide, Vepesid caps, inj.

Παρόμοιο φάρμακο είναι η τενιποσίδη.

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Περιλαμβάνονται οι ανθρακυκλίνες δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη), δαουνομυκίνη, επιρουβικίνη, ακλαρουβικίνη, ιδαρουβικίνη, και η μιτοξανθρόνη. Επίσης τα αντιβιοτικά βλεομυκίνη, δακτινομυκίνη (ακτινομυκίνη D), πλικαμυκίνη (μιθραμυκίνη), μιτομυκίνη.

Επειδή πολλά κυτταροτοξικά αντιβιοτικά έχουν ακτινομιμητική δράση η ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται.

1. ***ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ*** ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ (Doxorubicin HCl) ή αδριαμυκίνη

Έχει ευρύ αντινεοπλασματικό φάσμα. Χρησιμοποιείται σε κακοήθεις νόσους του αίματος κυρίως σε ΟΛΛ, νόσο του Hodgkin και μη-Hodgkin λεμφώματα αλλά και συμπαγείς όγκους, σάρκωμα Kaposi. Δρα συνδεόμενο στο DNA (παρεμβαλλόμενο). Χορηγείται ΕΦ και απομακρύνεται σε τρεις φάσεις: μια ταχεία φάση που αφορά την κατανομή στους ιστούς διάρκειας 15 λεπτών, μια δεύτερη φάση (μεταβολισμός και απομάκρυνση) διάρκειας αρκετών ωρών και μία τρίτη διάρκειας 24-48 ωρών που αφορά απελευθέρωση του φαρμάκου από τις θέσεις σύνδεσης. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και η δόση πρέπει να μειώνεται σε ηπατική βλάβη.

Παρενέργειες. Μυελοτοξικότητα, ναυτία, έμετος, διάρροια, αλωπεκία, πυρετός.

Βλάβη των βλεννογόνων ειδικά όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις ή όταν συνδυάζεται με φάρμακα που προκαλούν παρόμοια βλάβη και αντίδραση των ιστών όταν χορηγείται προ ή

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

μετά από ακτινοβολία. Μια άλλη σημαντική παρενέργεια είναι η καρδιοτοξικότητα που εκδηλώνεται οξέως με καρδιακές αρρυθμίες, ανωμαλίες αγωγής και σύνδρομο περικαρδίτιδας-μυοκαρδίτιδας. Η καρδιακή βλάβη εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου. Η μέτρηση του κλάσματος (όγκου) εξωθήσεως της καρδιάς βοηθά στην διάγνωση της μείωσης της λειτουργίας του μυοκαρδίου και στην απόφαση διακοπής της θεραπείας.

Όταν η καρδιακή βλάβη είναι εμφανής επιπλέκεται συνήθως από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με υψηλή θνησιμότητα μέχρι 48%. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μέσα σε ένα μήνα. Οι δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 450-550mg/m2 συνολικά. Μικρές δόσεις μειώνουν την συχνότητα της επιπλοκής αυτής Όταν η συνολική δόση φθάνει τα 250-300mg/m2 καλό είναι να παρακολουθείται η καρδιά (το κλάσμα εξωθήσεως). Ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή νόσο, ηλικιωμένοι ή που έχουν λάβει ακτινοβολία πρέπει να τύχουν ιδιαίτερης προσοχής. Αν το φάρμακο εξαγγειωθεί προκαλεί σοβαρή βλάβη (νέκρωση) των ιστών. Ερυθρά χρώση των ούρων. Doxorubicin inj.

2. *ΔΑΟΥΝΟΜΥΚΙΝΗ* ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ (Daunomycin ή daunorubicin HCl)

Είναι παρόμοια με τη δοξορουβικίνη. Χρησιμοποιείται μόνο για οξεία μυελογενή λευχαιμία (σε συνδυασμό με Ara-C). Cerubidim inj.

3. ***ΕΠΙΡΟΥΒΙΚΙΝΗ*** (Epirubicin). Είναι παρόμοια με τη δοξορουβικίνη αλλά με λιγότερη καρδιοτοξικότητα. Φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με τη δοξορουβικίνη και έχει τις ίδιες ενδείξεις. Pharmorubicin inj.

4 & 5. ***ΙΝΤΑΡΟΥΒΙΚΙΝΗ*** και ***ΑΚΛΑΡΟΥΒΙΚΙΝΗ*** είναι νεότερες ανθρακυκλίνες που ομοιάζουν με τη δοξορουβικίνη. Η ινταρουβικίνη με T/2 15 ώρες με παρενέργειες όπως μιτοξανθρόνη. Κατάλληλο για οξεία μυελογενή λευχαιμία. Zavedos caps, inj. και Aclacin inj.

6. ***ΜΙΤΟΞΑΝΘΡΟΝΗ*** (Mitoxanthrone, mitozantrone). Είναι παρόμοια με τη δοξορουβικίνη αλλά με πολύ λιγότερη καρδιοτοξικότητα. Εναλλακτικό για οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία. Η μιτοξανθρόνη συνδέεται κατά 95% στις πρωτεΐνες και μεταβολίζεται στο ήπαρ απεκκρινόμενο στη χολή και ούρα με T/2 από 37-212 ώρες. **Παρενέργειες** είναι ναυτία, έμετος, ηπατική δυσλειτουργία και καρδιακές ανωμαλίες. Novantron inj.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

7. ***ΒΛΕΟΜΥΚΙΝΗ*** ΘΕΙΪΚΗ (Bleomycin sulphate)

Δρα στο DNA σχηματίζοντας σύμπλεγμα με Fe2 με αποτέλεσμα την παραγωγή ελευθέρων ριζών που δρουν στο DNA προκαλώντας θραύση του Η καταστροφή των κυττάρων είναι μεγαλύτερη όταν ευρίσκονται στη φάση G2.

Ενδείξεις. Νόσος του Hodgkin και μη-Hodgkin λεμφώματα, συμπαγείς όγκοι.

Παρενέργειες. Δεν προκαλεί μυελοκαταστολή. Αντίδραση υπερευαισθησίας με πυρετό και ρίγος (και σπάνια καρδιαγγειακή καταπληξία), δερματική αντίδραση (αρχικά στην κεφαλή, δάχτυλα και αρθρώσεις) με υπερχρωση και υποδόριες σκληρωτικές πλάκες ή και έλκη, βλάβες βλεννογόνων και φαινόμενο Raynaud σπάνια. Η σημαντικότερη είναι η προοδευτικά εξελισσόμενη πνευμονική ίνωση. Τα παραπάνω είναι δοσοεξαρτώμενα. Καλό είναι να προηγείται δοκιμαστική δόση 5 μονάδων για το ενδεχόμενο αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Bleomycin inj.

8. ***ΑΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ*** **D** (Actinomycin ή Dactinomycin)

Συνδέεται στο DNA (παρεμβάλλεται στην έλικα). Απεκκρίνεται σχεδόν αναλλοίωτο στη χολή και τα ούρα. Ο T/2 είναι 36 ώρες.

Ενδείξεις Όγκος του Wilms, χοριοκαρκίνωμα, οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing, ραβδομυοσάρκωμα. **Παρενέργειες**. Είναι παρόμοιες με της δοξορουβικίνης χωρίς όμως καρδιοτοξικότητα. Cosmegen Lyovac inj.

9 ***ΑΜΣΑΚΡΙΝΗ*** (Amsacrine)

Η αμσακρίνη (amsacrine) είναι παράγωγο της ακριδίνης που αναστέλλει τη σύνθεση του DNA παρεμβαλλόμενο μεταξύ των βάσεων αδενίνης και θυμίνης. Αναφέρονται και άλλοι μηχανισμοί δράσης. Συνδέεται με πρωτεΐνες 50% και μεταβολίζεται στο ήπαρ απεκκρινόμενο στη χολή αλλά και στα ούρα. Ο T/2 είναι 8 ώρες. Οι παρενέργειες είναι ναυτία, έμετος, ηπατική βλάβη, και λιγότερο συχνά καρδιακές διαταραχές. Για μυελοειδή λευχαιμία. Amcidine inj.

10. ***ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ-C*** (Mitomycin-C)

Προκαλεί διασταυρούμενο δεσμό στο DNA αφού αναχθεί σε δραστικό μεταβολίτη.

Ο χρόνος ημιζωής είναι 30-90 λεπτά. Δίνεται σε νεοπλασίες του μαστού και του ανωτέρου γαστρεντερικού συστήματος. Είναι σχετικά τοξικό φάρμακο. Προκαλεί ναυτία, έμετο και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

καταστολή του μυελού που αργεί να εμφανισθεί (3-5 εβδομάδες) και η οποία σε παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να είναι μόνιμη. Μπορεί να προκαλέσει πνευμονική ίνωση καθώς και σοβαρή νεφρική βλάβη. Mitomycin-C inj.

11. *ΠΛΙΚΑΜΥΚΙΝΗ* ή **ΜΙΘΡΑΜΥΚΙΝΗ** (Plicamycin ή mithramycin)

Χρησιμοποιείται μόνο σε υπερασβεστιαιμία από κακοήθεις νόσους.

Αντενδείξεις. Θρομβοπενία και γενικά νόσοι με διαταραχές της πήξεως ή αιμορραγικές διαθέσεις. Κύηση.

Παρενέργειες. Αιμορραγία, ναυτία, εμετοί, διάρροια, ηπατο- και νεφροτοξικότητα.

Στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπερασβεστιαιμίας (15-25μg/kg ανά εβδομάδα) δεν παρατηρούνται σοβαρές παρενέργειες. Mithracin inj.

ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. *ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ* (Hydroxyurea)

Αναστέλλει την αναγωγάση των ριβονουκλεοτιδίων. Δρα στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Για χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία (ισοδύναμο με βουσουλφάνη αλλά με λιγότερες παρενέργειες) και αληθή πολυκυτταραιμία. Δίνεται μόνη ή με α-ιντερφερόνη. Οι παρενέργειες είναι καταστολή μυελού, ναυτία, εξάνθημα.

2. *ΜΙΤΟΤΑΝΗ* (Mitotane)

Για καρκίνο των επινεφριδίων. Αθροίζεται στο λιπώδη ιστό και απελευθερώνεται αργά. Προκαλεί ναυτία, έμετο, διάρροια, δερματίτιδα, μυϊκό τρόμο, πνευματική καταστολή.

3. l-*ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗ* (l-Asparaginase)

Είναι ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση της ασπαραγίνης σε β ασπαρτικό οξύ και αμμωνία με αποτέλεσμα μείωση της ασπαραγίνης που είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ορισμένων κακοήθων κυττάρων (λεμφοειδή κύτταρα). Ο T/2 είναι 14-24 ώρες. Η ασπαραγινάση που χρησιμοποιείται κλινικά προέρχεται είτε από την E. coli ή την E. carotova. Χρησιμοποιείται στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Μετά απλή δόση του φαρμάκου η ασπαραγίνη μειώνεται και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά 10 ημέρες.

Παρενέργειες. Η αντίδραση υπερευαισθησίας είναι συχνή και ποικίλει από κνησμώδες εξάνθημα μέχρι αναφυλακτικό shock, παρουσιάζεται δε μετά την 1η δόση. Επειδή το φάρμακο

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αναστέλλει την σύνθεση των πρωτεϊνών και στους υγιείς ιστούς προκαλεί υποπρωτεϊναιμία, μείωση των παραγόντων της πήξης και μείωση ινσουλίνης. Σε μεγάλες δόσεις εγκεφαλικές διαταραχές, παγκρεατίτιδα. Σκεύασμα Kidrolase inj.

4. ***ΚΡΙΣΑΝΤΑΣΠΑΣΗ*** (Crisantaspase) Είναι ασπαραγινάση προερχόμενη από Erwinia chrysanthemi. Δίνεται ΕΜ σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

5. ***ΠΡΟΚΑΡΒΑΖΙΝΗ*** ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ (Procarbazine hydrochloride)

Είναι παράγωγο της μεθυλυδραζίνης και δρα στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. **Ενδείξεις**. Νόσος του Hodgkin (σχήμα MOPP, μουστίνη, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη και πρεδνιζόνη) μη Hodgkin λεμφώματα, όγκοι εγκεφάλου. **Αντενδείξεις**. Κύηση. **Παρενέργειες**. Ναυτία, μυελοκαταστολή, και αλλεργικό εξάνθημα που μπορεί να αποτελέσει αιτία διακοπής της θεραπείας. Η προκαρβαζίνη είναι αναστολέας της ΜΑΟ ώστε η λήψη οινοπνεύματος μπορεί να προκαλέσει αντίδραση δισουλφιράμης.

Η ***πακλιταξέλη*** (paclitaxel, Taxol) ανήκει στις ταξάμες και δίνεται στο μεταστατικό καρκίνο ωοθηκών όταν αποτύχει η θεραπεία με σισπλατίνη. Αναστέλλει τη φάση G2 της μίτωσης. Κύριες **παρενέργειες** είναι η αντίδραση υπερευαισθησίας (οφειλόμενη περισσότερο στο καστορέλαιο στο οποίο είναι διαλυμένη για ΕΦ χρήση), η μυελοκαταστολή, η περιφερική νευροπάθεια, διαταραχές αγωγής στην καρδιά, μυϊκός πόνος κ.ά. Taxol inj.

Η **πεντοστατίνη** (pentostatin) είναι επίσης ένα νέο φάρμακο κατά της λευχαιμίας τριχωτών κυττάρων. Nipent inj.

Βάκιλλος Calmette-Guerin (BCG στέλεχος Tice) εφαρμόζεται μόνο τοπικά σε επιφανειακό καρκίνωμα ουροδόχου κύστεος (διάλυμα).

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ. Η αλδεσλευκίνη (aldesleukin) είναι ιντερλευκίνη-2 για μεταστατικό νεφρικό καρκίνωμα, αλλά η μεγάλη της τοξικότητα περιορίζει τη χρήση της.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 31

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ	ΟΛΛ, ΛΕΜΦΩΜΑ, ΟΓΚΟΙ	ΜΥΕΛΟΣ + ΚΑΡΔΙΑ
ΔΑΟΥΝΟΜΥΚΙΝΗ	ΟΜΛ	ΟΠΩΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ
(ΕΠΙΡΟΥΒΙΚΙΝΗ, ΙΝΤΑΡΟΥΒΙΚΙΝΗ	ΟΠΩΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ	ΟΠΩΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ
)	ΟΜΛ	
ΑΚΛΑΡΟΥΒΙΚΙΝΗ	ΟΜΛ	ΟΠΩΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ
ΜΙΤΟΞΑΝΘΡΟΝΗ	ΟΜΛ	ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ
ΒΛΕΟΜΥΚΙΝΗ	ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ, ΟΓΚΟΙ	ΜΥΕΛΟΣ, ΓΑΣΤΡ, ΝΕΥΡΙΚΟ
ΑΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ	Wilms, ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ	ΓΑΣΤΡΕΝ, ΗΠΑΡ
ΑΜΣΑΚΡΙΝΗ	ΟΜΛ	ΜΥΕΛΟΣ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ
ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ-C	ΜΑΣΤΟΣ, ΑΝΩΤ ΠΕΠΤ, ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤ	ΓΑΣΤΡΕΝ, ΝΕΦΡΟΙ
ΜΙΘΡΑΜΥΚΙΝΗ		

ΟΛΛ= ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΟΜΛ=ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Β. ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΡΜΟΝΩΝ

Πολλοί καρκίνοι, ειδικά μαστού και προστάτη είναι ορμονοεξαρτώμενοι. Υποδοχείς στο κυτταρόπλασμα ενώνονται με στεροειδές και εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου ρυθμίζοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Όταν το καρκινικό κύτταρο έχει αυτούς τους υποδοχείς μπορούμε να επιδράσουμε ορμονικά, διαφορετικά όχι.

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

1. ***ΣΤΙΛΒΕΣΤΡΟΛΗ.*** Σε μεταστατικό καρκίνο προστάτη. Οι παρενέργειες είναι ναυτία, κατακράτηση υγρών, θρόμβωση αγγείων, γυναικομαστία, ανικανότητα, ηπατική βλάβη.

2. ***ΦΩΣΦΕΣΤΡΟΛΗ***. Όπως στιλβεστρόλη.

3. ***ΕΘΙΝΥΛΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ***. Είναι ισχυρό οιστρογόνο και χρησιμοποιείται σε καρκίνο μαστού. Παρενέργειες, όπως στιλβεστρόλη.

4. ***ΠΟΛΥΕΣΤΡΑΔΙΟΛΗ.*** Είναι οιστρογόνο μεγάλης διάρκειας, για καρκίνο προστάτη.

ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ

Αποτελούν φάρμακα 2ης ή 3ης εκλογής για καρκίνο μαστού. Επίσης για καρκίνο ενδομητρίου και υπερνέφρωμα. Οι παρενέργειες είναι ναυτία, κατακράτηση υγρών και απόκτηση βάρους. Νεότερα είναι η γεστρονόλη (και για καλοήθη υπερτροφία του προστάτη), η νορεθιστερόνη και η οξική νορεθιστερόνη.

1. ***ΜΕΔΡΟΞΥΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ*** ΟΞΕΙΚΗ (Medroxyprogesterone acetate)

Από το στόμα 100-500 mg/ημέρα ανάλογα με την περίπτωση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. ***ΜΕΓΕΣΤΡΟΛΗ*** ΟΞΕΙΚΗ (Megestrol acetate)

Από το στόμα 160mg (καρκίνος μαστού)- 320mg (ενδομήτριο) την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις.

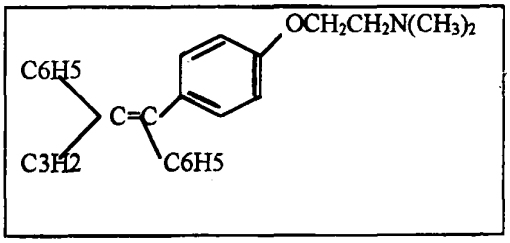
ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Αποτελούν φάρμακα 2ης ή 3ης εκλογής για μεταστατικό καρκίνο μαστού. Χρησιμοποιούνται η προπιονική τεστοστερόνη σε δόση 100mg 3 φορές την εβδομάδα ΕΜ και η φλουοξυμεστερόνη σε δόση 20-40mg/ ημέρα. Άλλες ενδείξεις, αντενδείξεις, παρενέργειες κ.λ.π. βλέπε κεφάλαιο ορμονών.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΡΜΟΝΩΝ

1. ***ΤΑΜΟΞΙΦΕΝΗ ΚΙΤΡΙΚΗ*** (Tamoxifen citrate)

Είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων των οιστρογόνων.



Ενδείξεις. Μεταταστικός καρκίνος μαστού γυναικών, ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση και με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων (75% των γυναικών αυτών έχουν οιστρογονικούς υποδοχείς). Η δράση είναι ασθενέστερη σε γυναίκες με έμμηνο ρύση. Ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς απαντούν λιγότερο (10%). Δίνεται επίσης για την πρόληψη μετάστασης καρκίνου στο μαστό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά τη θεραπεία του πρωτοπαθούς. Συνιστάται η χορήγηση της για 5 χρόνια. Αν η ασθενής έχει ήδη μεταστάσεις η ανταπόκριση είναι ίσως πτωχότερη και διαρκεί μικρότερο χρονικό διάστημα.

Παρενέργειες. Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις πόνος συνοδευόμενος μερικές φορές από υπερασβεστιαιμία. Αμηνόρροια σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Πιθανός αυξημένος κίνδυνο θρόμβωσης. Προσοχή σε πορφυρία. Zymoplex, Nolvadex tabl

Η ***τορεμιφένη*** είναι δομικά παρόμοια με την ταμοξιφένη αλλά πιθανώς ασφαλέστερη.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2. *ΑΜΙΝΟΓΛΟΥΤΕΘΙΜΙΔΗ* (Aminogloutethimide)

Αναστέλλει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στους περιφερικούς ιστούς (αναστολέας της αρωματάσης).

Ενδείξεις. Προχωρημένος καρκίνος μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (β εκλογής), καρκίνος προστάτη, σύνδρομο Cushing (από κακοήθη νόσο).

Παρενέργειες. Υπνηλία, ζάλη, ναυτία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, κατακράτηση υγρών, χολοστατικός ίκτερος, κράμπες. Υποκατάσταση κορτικοειδών είναι απαραίτητη. Προσοχή σε πορφυρία. Orimeteme tabl.

Παρόμοιο φάρμακο με την αμινογλουτεθιμίδη είναι η **τριλοστάνη** η οποία δίνεται σε γυναίκες με καρκίνο μαστού μετά την εμμηνόπαυση.

Νεότερος ειδικός αναστολέας της αρωματάσης είναι η ***φορμεστάνη*** (4-hydroxy-androstenedione) για θεραπεία προχωρημένου καρκίνου του μαστού χορηγούμενη ΕΜ, σε γυναίκες με εμμηνόπαυση. Επίσης και άλλοι ειδικοί αναστολείς της αρωματάσης αναμένεται να κυκλοφορήσουν. Η **γκοσερελίνη** δίνεται επίσης σε καρκίνο μαστού πριν την εμμηνόπαυση.

3. ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΣ GnRH

Χρησιμοποιούνται σε καρκίνο του προστάτη και είναι εξίσου αποτελεσματικά με την ορχεκτομή. Είναι η βουσερελίνη, η γκοσερελίνη και η λιουπρορελίνη. Διεγείρουν την παραγωγή της γοναδοτροπίνης με αποτέλεσμα έκκριση τεστοστερόνης που με τη σειρά της αναστέλλει την γοναδοτροπίνη. Ο συνδυασμός με αντιανδρογόνα προκαλεί πολύ καλά αποτελέσματα. Δίνονται υποδόρια και οι παρενέργειες είναι αρχικά πόνος στα οστά, ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, κνησμός και εκείνα όπως της ορχεκτομής. (Βλέπε και ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ).

4. *ΚΥΠΡΟΤΕΡΟΝΗ* ΟΞΕΙΚΗ (Cyproterone acetate)

Ανταγωνίζεται τη σύνδεση των ανδρογόνων στους υποδοχείς και επειδή έχει προγεσταγόνο δράση καταστέλλει την έκκριση των γοναδοτροπινών με αποτέλεσμα μείωση τεστοστερόνης. Η κυπροτερόνη είναι αντιανδρογόνο για τον καρκίνο του προστάτη και για τη θεραπεία σοβαρής σεξουαλικής (ερωτικής) δραστηριότητας του άρρενος. Αναστέλλει τη σπερματογένεση. Χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της ακμής και της υπερτρίχωσης στις γυναίκες

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αντενδείξεις. Ουδεμία σε καρκίνο προστάτη. Για τις άλλες χρήσεις αντενδείξεις είναι ηπατική νόσος, νεοπλάσματα, σοβαρή κατάθλιψη και ηλικία < 18 ετών.

Παρενέργειες. Κόπωση, αλλαγές στην τριχοφυία, γυναικομαστία και ηπατική δυσλειτουργία όχι συχνά, αναστολή σπερματογένεσης. Androcur tabl., inj.

5. *ΦΛΟΥΤΑΜΙΔΗ* (Flutamide)

Είναι αντιανδρογόνο για καρκίνο του προστάτη μόνο του ή σε συνδυασμό.

Οι παρενέργειες είναι γυναικομαστία, αίσθημα καύσου στο πρόσωπο, ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, μειωμένη libido, αιματολογικές και ηπατικές ανωμαλίες, ΚΝΣ (ζάλη, κεφαλαλγία, εκνευρισμός), δερματολογικές, σύνδρομο σαν γρίπη κ.α. Flucinom tabl.

6 *ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ* (Finasteride)

Η φιναστερίδη είναι συνθετική ουσία, αναστολέας της 5α-αναγωγάσης των στεροειδών (ενδοκυττάριο ένζυμο που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT) στον προστάτη, ήπαρ και δέρμα). Η DHT είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του προστάτη. Άτομα που έχουν ανεπάρκεια του ενζύμου αυτού έχουν μικρό προστάτη και δεν εμφανίζουν καλοήθη υπερτροφία του προστάτη. Η φιναστερίδη προκαλεί αναστολή του ενζύμου και ταχεία πτώση της DHT. Η χρόνια χορήγηση της σε δόση 5mg/ημέρα από το στόμα προκαλεί μείωση του μεγέθους του προστάτη σε άτομα με καλοήθη υπερτροφία του προστάτη ενώ τα επίπεδα της τεστοστερόνης αυξάνονται μόνο κατά 10%. Τα επίπεδα των άλλων ορμονών γενικά δεν επηρεάζονται. Μετά χορήγηση από το στόμα η βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 60% και δεν επηρεάζεται από την τροφή. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες κατά 90% και έχει T/2 από 3-16 ώρες. Αποβάλλεται στα σύρα (40%) και στα κόπρανα (60%). Διάφορες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι μειώνει ικανοποιητική το μέγεθος του διογκωμένου προστάτη (περίπου 25% σε 2 χρόνια θεραπείας).

Οι **ενδείξεις** είναι η συμπτωματική καλοήθης υπερτροφία του προστάτη. Άλλες ενδείξεις που χρήζουν περαιτέρω μελέτης είναι η ανδρική αλωπεκία, ακμή, αρχικά στάδια καρκίνου προστάτη. Είναι καλά ανεκτή με **παρενέργειες** σεξουαλική δυσλειτουργία σε μικρή συχνότητα. **Προφυλάξεις**. Σε καρκίνο προστάτη μειώνει το PSA (ειδικό προστατικό αντιγόνο) που αποτελεί ένδειξη για καρκίνο προστάτη (η μειωμένη τιμή δεν τον αποκλείει). Πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα καρκίνου προστάτη. Προσοχή επίσης σε αποφρακτική ουροπάθεια. Απαιτείται θεραπεία τουλάχιστον 6-12 μήνες για να γίνει εμφανής η κλινική ανταπόκριση. Proscar tabl,

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

7. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΕΠΤΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗ ΟΞΕΙΚΗ (Octreotide acetate)

Είναι ανάλογο της σωματοστατίνης (δρα στους ίδιους υποδοχείς) και αναστέλλει την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης, της γλυκαγόνης και λιγότερο της ινσουλίνης. Δίνεται σε καρκινοειδές σύνδρομο, βίπωμα (VIP-ωμα), γλυκαγόνωμα, ακρομεγαλία και όγκους νησιδίων του παγκρέατος. Οι παρενέργειες είναι ερεθισμός τοπικά, γαστρεντερικές διαταραχές, κοιλιακός πόνος, υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία, διαταραχές ήπατος και σχηματισμός χολόλιθων σε μακροχρόνια χορήγηση. Η δοσολογία είναι από 100 - 600μg/ημέρα ΥΔ σε 2-3 διαιρεμένες δόσεις ανάλογα με την αιτία. Ο Τ/2 είναι 2 ώρες. Sandostatin inj.

Νεότερα που δοκιμάζονται είναι η βαπρεοτίδη και η λανρεοτίδη.

Πίνακας 32 **ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ**

	ΕΝΔΕΙΞΗ	ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
ΣΤΙΛΒΕΣΤΡΟΛΗ	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ (ΜΕΤΑΣΤ)	ΓΑΣΤΡΕΝ, ΕΠΙΔΡΑΣ ΟΡΜΟΝ
ΦΩΣΦΕΡΟΛΗ	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ (ΜΕΤΑΣΤ)	ΓΑΣΤΡΕΝ, ΕΠΙΔΡΑΣ ΟΡΜΟΝ
ΕΘΙΝΥΛΟΕΣΤΡΑΔΙΟΛΗ	ΜΑΣΤΟΣ	ΓΑΣΤΡΕΝ, ΕΠΙΔΡΑΣ ΟΡΜΟΝ
ΠΟΛΥΕΣΤΡΑΔΙΟΛΗ	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ	ΓΑΣΤΡΕΝ, ΕΠΙΔΡΑΣ ΟΡΜΟΝ
ΜΕΔΡΟΞΥΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ	ΜΑΣΤΟΣ (2ης εκλογής)	[ΝΑΥΤΙΑ,
ΜΕΓΕΣΤΡΟΛΗ ΟΞΕΙΚΗ	ΜΑΣΤΟΣ (2ης εκλογής)	ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ,
ΝΟΡΕΘΙΣΤΕΡΟΝΗ	ΜΑΣΤΟΣ (2ης εκλογής)	ΚΑΤΑΚΡΑΤΗΣΗ ΥΓΡΩΝ]
ΓΕΣΤΡΟΝΟΛΗ	ΚΑΛΟΗΘ ΥΠΕΡΤΟΦ ΠΡΟΣΤΑΤ	
ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ	ΜΕΤΑΣΤ. ΜΑΣΤΟΥ	ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΡΜΟΝΩΝ		
ΤΑΜΟΞΙΦΑΙΝΗ	ΜΕΤΑΣΤ. ΜΑΣΤΟΥ	ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΜΙΑ & ΠΟΝΟΣ
ΑΜΙΝΟΓΛΟΥΤΕΘΙΜΙΔΗ	ΜΑΣΤΟΣ, ΠΡΟΣΤ,Cushing	ΓΑΣΤΡΕΝΤ, ΙΚΤΕΡΟΣ
ΑΝΑΛΟΓΑ GnRH (ΒΟΥΣΕΡΕΛΙΝΗ κλπ)	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ	ΟΣΤΙΚ ΠΟΝΟΣ, ΓΑΣΤΡΕΝΤ.
ΚΥΠΡΟΤΕΡΟΝΗ	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ, ΣΕΞ. ΑΝΕΠΑΡΚ	ΑΠΟ ΚΝΣ
ΦΛΟΥΤΑΜΙΔΗ	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ	ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ, ΓΥΝΑΙΚΟΜΑΣΤΙΑ
ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ	ΚΑΛΟΗΘ ΥΠΕΡΤΟΦ ΠΡΟΣΤΑΤ	Σεξουαλ. δυσλειτουργία

Η ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗ ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ ΠΕΠΤΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Γ. ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Η κύρια χρήση τους είναι η καταστολή της ανοσολογικής απάντησης με σκοπό την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευθέντων οργάνων. Δευτερεύουσα κλινική χρήση είναι νοσήματα που αποδίδονται σε διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης όπου το ανοσολογικό σύστημα αδυνατεί να διακρίνει μεταξύ δικού του και ξένου (αντιγόνο).

Η **πρεδνιζόνη** είναι το πρώτο από τα ανοσοκατασταλτικά. Μειώνει τον αριθμό των λευκοκυττάρων στη κυκλοφορία και επηρεάζει τη κατανομή τους στους ιστούς καθώς και τη λειτουργικότητα των Τ λεμφοκυττάρων. Επιδρά επίσης και σε άλλα κύτταρα και μηχανισμούς. Βλέπε κορτικοστεροειδή.

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ (Azathioprine)

Μετατρέπεται στον οργανισμό σε 6-MP και είναι κυτταροστατικό φάρμακο ειδικό του κυτταρικού κύκλου. Είναι ανάλογο πουρινών, αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. Το φάρμακο καταστέλλει την κυτταρική και τη χυμική ανοσία καταστέλλοντας τα λεμφοκύτταρα που ενεργοποιούνται μετά από έκθεση στο αντιγόνο (περισσότερο καταστέλλει τα Τ λεμφοκύτταρα) καθώς και τα NK (natural killer) και K (killer) κύτταρα.

Ενδείξεις. Μεταμοσχεύσεις οργάνων για πρόληψη απόρριψης, νόσοι συνδετικού ιστού, χρόνια ενεργός ηπατίτιδα και χολική κίρρωση και άλλων ανοσολογικών θεωρουμένων παθήσεων μόνη ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Imuran tabl., inj.

ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ (Cyclosporin)

Είναι λιπόφιλο κυκλικό πολυπεπτίδιο προερχόμενο από μύκητα.

Αναστέλλει εκλεκτικά τη λειτουργία των Τ helper λεμφοκυττάρων προλαμβάνοντας έτσι την ανοσολογική απάντηση που εξαρτάται από αυτά τα λεμφοκύτταρα εμποδίζοντας την απόρριψη αλλογενούς μοσχεύματος. Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει τη σύνθεση και έκκριση της ιντερλευκίνης-2 (IL-2) που είναι υπεύθυνα για τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιηθέντων λεμφοκυττάρων και περιορίζει τους υποδοχείς των ενεργοποιημένων Τ-helper λεμφοκυττάρων για την IL-2. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυξάνεται με τη συγχορήγηση

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

κορτικοστεροειδών. Μετά χορήγηση από το στόμα η βιοδιαθεσιμότητα είναι απροκαθόριστη. Συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς (ιδιαίτερα λιπώδη, νεφρούς, επινεφρίδια και ήπαρ) όπου παραμένει για αρκετό χρόνο. Στο αίμα συγκεντρώνεται κυρίως στα ερυθροκύτταρα. Η συγκέντρωση στους ιστούς είναι πολλαπλάσια του πλάσματος. Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα p-450 και απεκκρίνεται στη χολή.

Ενδείξεις. Πρόληψη απόρριψης σε μεταμοσχεύσεις οργάνων είναι η κύρια ένδειξη.

Έχει χρησιμοποιηθεί σε ρευματοειδή αρθρίτιδα επί αποτυχίας θεραπείας με άλλα φάρμακα και στο σύνδρομο Behcet. Επίσης στη νόσο του Crohn και στη ψωρίαση.

Αντενδείξεις. Κύηση, γαλουχία, πορφυρία.

Παρενέργειες. Η σημαντικότερη είναι η νεφρική ανεπάρκεια που είναι γενικά αναστρέψιμη. Άλλες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, τρόμος, ηπατική βλάβη, υπερτρίχωση, υπέρταση, υπερκαλιαιμία, κατακράτηση υγρών, αύξηση ουρικού οξέος, υπομαγνησιαιμία, υπερπλασία των ούλων. Λόγω της ανοσοκαταστολής μπορεί να προκληθούν σοβαρές λοιμώξεις. Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να ευνοεί την ανάπτυξη λεμφώματος Β λεμφοκυττάρων (οφειλόμενου στον ιό Epstein-Barr). Δεν προκαλεί καταστολή του μυελού.

Προφυλάξεις. Τα επίπεδα στο αίμα πρέπει να μετρώνται κυρίως λόγω της απροκαθόριστης βιοδιαθεσιμότητας και του μειωμένου θεραπευτικού εύρους.

Αλληλεπιδράσεις. Φάρμακα που επάγουν το p-450 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη) αυξάνουν το μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης και μειώνουν τα επίπεδα της, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με φάρμακα που αναστέλλουν το p-450 ή συναγωνίζονται για αυτό (όπως αναστολείς ασβεστίου, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη). Με νεφροτοξικά φάρμακα αυξάνεται η νεφροτοξικότητα.

Δοσολογία. Χορηγείται από το στόμα ή ΕΦ πριν και μετά την μεταμόσχευση οργάνων ή μυελού των οστών. Sandimmun caps, sol.

Το νεότερο φάρμακο **tacrolimus** (είναι ανοσοκατασταλτική μακρολίδη) ομοιάζει με την κυκλοσπορίνη αλλά είναι τοξικότερο (νευροτοξικότητα, νεφροτοξικότητα, καρδιομυοπάθεια, διαταραχές γλυκόζης).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

19. ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ

Κάθε χημική ένωση φυσική ή συνθετική της οποίας μικροποσότητες μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή βιολογική βλάβη ή θάνατο καλείται δηλητήριο. Υπό αυτή την έννοια δηλητηρίαση μπορούν να προκαλέσουν όχι μόνο ουσίες που απαντούν στην φύση (φυτικές, ζωικές ή χημικά στοιχεία και ενώσεις τους) αλλά και φάρμακα.

Υπάρχουν κατάλληλα ενημερωμένα βιβλία τα οποία περιέχουν όλες τις πληροφορίες για φάρμακα, χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στο σπίτι και στη βιομηχανία, περιβαλλοντικές τοξίνες καθώς και βιολογικές (φυτικές και ζωικές).

Στη Ελλάδα πληροφορίες για δηλητήρια και αντιμετώπιση τους παρέχονται από το Κέντρο Δηλητηριάσεων στην Αθήνα (τηλ 7793777).

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ

Οι περισσότερες δηλητηριάσεις συμβαίνουν στο οικιακό περιβάλλον.

Δηλητηριάσεις από λάθος συμβαίνουν κυρίως σε παιδιά <5 ετών και γι' αυτό το λόγο κάθε φάρμακο και ιδιαίτερα τα γεωργικά φάρμακα θα πρέπει να φυλάσσονται σε μέρη που δεν μπορούν τα παιδιά να τα πάρουν. Στην Ελλάδα πολλές δηλητηριάσεις συμβαίνουν κατά λάθος από τα γεωργικά φάρμακα είτε επειδή δεν λαμβάνονται οι σωστές προφυλάξεις κατά την χρήση τους είτε επειδή φυλάσσονται σε δοχεία χωρίς προειδοποιητική επιγραφή με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται στην παρασκευή τροφών ή ροφημάτων ανάλογα με το δηλητήριο. Αρκετές δηλητηριάσεις συμβαίνουν οικειοθελώς (απόπειρες αυτοκτονίας). Η λήψη του δηλητηρίου γίνεται συνήθως από το στόμα αλλά και η επαφή ή η είσοδος του δηλητηρίου από το δέρμα (γεωργικά φάρμακα, έντομα, φίδια) είναι συχνή ιδιαίτερα την άνοιξη και καλοκαίρι.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ

Επειδή για τα περισσότερα δηλητήρια δεν υπάρχουν ειδικά αντίδοτα είναι απαραίτητο μέχρις ότου βρεθεί το αίτιο της δηλητηρίασης να ληφθούν υποστηρικτικά μέσα ξεκινώντας με την διατήρηση ανοικτής της αεροφόρου οδού και φλέβας για χορήγηση υγρών και φαρμάκων εφόσον ο ασθενής βρίσκεται σε κώμα. Η πρώτη μέριμνα είναι η διατήρηση της αναπνοής και της κυκλοφορίας και η συνεχής παρακολούθηση ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, καρδιά, αναπνοή, θερμοκρασία) και της οξεοβασικής ισορροπίας. Στη συνέχεια πληροφορίες από το περιβάλλον του ασθενούς ή η ύπαρξη φαρμακευτικών ουσιών στο σημείο όπου ο ασθενής ανεβρεθεί υποβοηθούν στο καθορισμό του δηλητηρίου.

Σε ασθενείς που παρουσιάζονται με πνευματικές διαταραχές πρέπει να δοκιμάζεται η χορήγηση γλυκόζης (για πιθανότητα υπογλυκαιμίας αν ο ασθενής είναι διαβητικός και παίρνει θεραπεία) ή και η χορήγηση ναλοξόνης για την πιθανότητα υπερβολικής λήψης οπιοειδών (εκτιμώνται τα κλινικά σημεία). Το ιστορικό σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα βοηθά στη θεραπεία αφού προηγουμένως εξασφαλισθούν οι ζωτικές λειτουργίες.

Οι στόχοι της θεραπείας της οξείας δηλητηρίασης είναι:

1Α. Να εμποδισθεί η περαιτέρω απορρόφηση του δηλητηρίου (αν δεν έχει ολοκληρωθεί),

Β. Να υποβοηθηθεί η απομάκρυνση του από τον οργανισμό και

Γ. Να εξουδετερωθεί το δηλητήριο αν υπάρχει αντίδοτο.

Α. Πρόληψη απορρόφησης δηλητηρίου

Απομάκρυνση του δηλητηρίου από το δέρμα (σαπούνι και νερό αφού αφαιρεθούν τα ρούχα του ασθενούς), από τα μάτια (νερό βρύσης ή φυσιολογικός ορός). Δεν συνιστάται η χορήγηση νερού από το στόμα επειδή επιταχύνεται η κένωση του στομάχου και η προώθηση του δηλητηρίου στο έντερο. Επίσης σε περίπτωση δηλητηρίασης μετά κατάποση δισκίων διευκολύνεται η αποσάθρωση τους και η απορρόφηση του φαρμάκου.

Εμετος. Η πρόκληση εμέτου είναι ο καλύτερος τρόπος για να απομακρυνθεί το δηλητήριο. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση σιροπίου ιπεκακουάνας. Άλλα αντιεμετικά όπως αλατόνερο, μουστάρδα κ.λ.π. δεν χρησιμοποιούνται. Η υδροχλωρική απομορφίνη επίσης δεν χρησιμοποιείται λόγω των παρενεργειών της.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ο έμετος αντενδείκνυται:

1. σε κωματώδεις ασθενείς ή σε ασθενείς που είναι πιθανόν να μεταπέσουν σε κώμα γρήγορα,
2. σε ασθενείς με επιληψία ή που πρόκειται να την εμφανίσουν από το δηλητήριο,
3. σε λήψη καυστικών ουσιών ή αιχμηρών αντικειμένων
4. σε δηλητηρίαση με προϊόντα απόσταξης πετρελαίου καθώς και
5. σε ασθενείς με απώλεια του αντανακλαστικού του βήχα.

Ενεργός άνθρακας

Σε ασθενείς όπου ο έμετος δεν αναμένεται να αποδώσει επειδή έχει παρέλθει αρκετός χρόνος από τη λήψη του δηλητηρίου η χορήγηση ενεργού άνθρακα προλαμβάνει την απορρόφηση του δηλητηρίου σε πολλές περιπτώσεις. Κατά την διεργασία της παρασκευής του ενεργού άνθρακα δημιουργείται δίκτυο πόρων το οποίο αυξάνει την επιφάνεια του και μπορεί να απορροφήσει 100-1000mg τοξικής ουσίας ανά g. Ο συνδυασμός ενεργού άνθρακα με σορβιτόλη επιταχύνει την αποβολή του ενεργού άνθρακα από το έντερο.

Ο ενεργός άνθρακας πρέπει να δίνεται μέσα σε 1-2 ώρες από τη λήψη του φαρμάκου για να έχει καλύτερα αποτελέσματα σε δόση 50-100g μέσα σε νερό ακολουθούμενος ή όχι από καθαρτικό. Επανειλημμένες δόσεις ενεργού άνθρακα μπορούν να δοθούν.

Ως καθαρτικά μπορούν να δοθούν το θειικό ή κιτρικό μαγνήσιο και το θειικό νάτριο.

Η σορβιτόλη προτιμάται όταν δεν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο ενεργός άνθρακας δε είναι αποτελεσματικός σε δηλητηρίαση από σίδηρο, υδρογονάνθρακες, λίθιο καθώς και αλκοόλες, κυανιούχα και καυστικές ουσίες.

Τα κόπρανα γίνονται μαύρα από τη χορήγηση ενεργού άνθρακα.

Σκεύασμα Ultracarbon της Galenica σε δισκία των 250mg και Carbomix της Scat σε σκόνη.

Πλύση στομάχου. Η πλύση στομάχου χρησιμοποιείται πιο πολύ σε ασθενείς που δεν μπορούν να συνεργασθούν ή είναι σε κωματώδη κατάσταση. Προηγείται διασωλήνωση της τραχείας για προστασία του αναπνευστικού από εισρόφηση και η πλύση είναι αποδοτική συνήθως όταν γίνεται σε 1 ώρα περίπου από τη λήψη του δηλητηρίου. Μετά την πλύση μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας.

Οι **αντενδείξεις** για πλύση στομάχου είναι ίδιες με του προκλητού εμέτου (εκτός από την κωματώδη κατάσταση).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Β. Επιτάχυνση αποβολής δηλητηρίου

Επιτυγχάνεται με διάφορες μεθόδους και είναι αποτελεσματική μόνο για ουσίες με μικρό όγκο κατανομής (Vd). Σε φάρμακα με κινητική πρώτης τάξης και με μεγάλο όγκο κατανομής ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνεται όταν αυξηθεί η νεφρική κάθαρση της ουσίας. Όταν ο Vd είναι ίσος ή μικρότερος από το συνολικό ύδωρ του σώματος (0,6l/kg) τότε η απομάκρυνση είναι αποτελεσματική. Σε φάρμακα με ισχυρή σύνδεση με πρωτεΐνες μικρό μέρος είναι ελεύθερο το οποίο και απομακρύνεται ενώ μετά λίγο χρόνο τα επίπεδα πλάσματος επαναφέρονται στα προηγούμενα όρια λόγω εξόδου του φαρμάκου από τους ιστούς και επαναφοράς στο αίμα. Σε περίπτωση φαρμάκων που μεταβολίζονται από το ήπαρ είναι δυνατόν τα ηπατικά ένζυμα να κορεσθούν και η απομάκρυνση να είναι σταθερή, ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του φαρμάκου (κινητική μηδενικής τάξης). Τέτοια φάρμακα είναι η θεοφυλλίνη, σαλικυλικά, παρακεταμόλη κ.ά.

Αναγκαστική διούρηση (500-100mL/ώρα). Επιτυγχάνεται με χορήγηση ικανών ποσοτήτων υγρών ή διουρητικών (φουροσεμίδη) ή μαννιτόλης. Είναι αποτελεσματική για φάρμακα που συνδέονται ασθενώς με πρωτεΐνες όπως λίθιο, αμφεταμίνες, ισονιαζίδη κ.ά.
Αντενδείξεις είναι η νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια και παρενέργειες το πνευμονικό οίδημα και ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Οξινοποίηση ή αλκαλοποίηση των ούρων. Εφαρμόζεται για φάρμακα που ιονίζονται. Η αλκαλοποίηση των ούρων για απομάκρυνση ασθενών οξέων (σαλικυλικά, φαινοβαρβιτάλη) και λιγότερο αποτελεσματική η οξινοποίηση (αμφεταμίνες).

Αιμοκάθαρση. Αποτελεσματική για ουσίες με μικρό όγκο κατανομής και μικρό μοριακό βάρος (< 500 daltons), υδρόφιλες με ασθενή σύνδεση με πρωτεΐνες (δηλητηριάσεις με σαλικυλικά, λίθιο, αιθανόλη, μεθανόλη, βαρέα μέταλλα κ.ά.). Η περιτοναϊκή κάθαρση λιγότερο χρήσιμη.

Αιμοδιάχυση, αιμοδιήθηση. Οι τοξική ουσία απομακρύνεται μέσω άνθρακα ή ρητίνης και είναι αποτελεσματική και για υδρόφοβες ουσίες καθώς και για ουσίες που συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες. **Αντικατάσταση αίματος** όπου ποσότητα αίματος αντικαθίσταται με φρέσκο αίμα (σοβαρή μεθαιμοσφαιριναιμία ή δηλητηρίαση με σίδηρο).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πλασμαφαίρεση. Αντικατάσταση ποσοτήτων πλάσματος χρήσιμη για απομάκρυνση ουσιών που συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες. Σήμερα δεν θεωρείται ως κατάλληλη θεραπεία δηλητηριάσεων. Η αιμοκάθαρση και η αντικατάσταση αίματος είναι αποτελεσματικότερες.

ΙΠΕΚΑΚΟΥΑΝΑ ΣΙΡΟΠΙ (Ipecac syrup)

Προκαλεί έμετο με τοπική (στομάχι) και κεντρική δράση.

Ενδείξεις. Πρόκληση εμέτου σε δηλητηριάσεις.

Δίνεται σε δόση 15-30ml σε ενήλικες και 5-15ml σε παιδιά. Αν δεν προκληθεί έμετος σε 20 λεπτά η δόση επαναλαμβάνεται. Αν δεν υπάρχει ανταπόκριση και η ιπεκακουάνα παραμείνει στο στομάχι, απορροφάται και μπορεί να προκαλέσει καρδιοτοξικότητα (Βλέπε ΕΜΕΤΙΝΗ). Ο ενεργός άνθρακα προσροφά την ιπεκακουάνα.

Προσοχή. Το σιρόπι ιπεκακουάνας να μη συγχέεται με το υγρό εκχύλισμα ιπεκακουάνας το οποίο είναι 14 φορές ισχυρότερο.

Παρενέργειες. Ναυτία και άλλες διαταραχές από το γαστρεντερικό.

Σε υπερδοσολογία τα συμπτώματα είναι από την καρδιά (Βλέπε ΕΜΕΤΙΝΗ). Η θεραπεία υπερδοσολογίας γίνεται με χορήγηση ενεργού άνθρακα, πλύση στομάχου και υποστηρικτική.

Σκεύασμα Ipecavom της Elpen. 15ml ανά φιαλίδιο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΝΤΙΔΟΤΑ

Είναι οι χημικές ουσίες που εξουδετερώνουν τα δηλητήρια είτε επειδή ανταγωνίζονται την σύνδεση τους με υποδοχείς (φαρμακολογικός ανταγωνισμός) είτε ανταγωνίζονται τα αποτελέσματα τους (φυσιολογικός ανταγωνισμός), είτε επειδή αλλοιώνουν τη χημική τους δομή ή επιδρούν στο μεταβολισμό τους.. Βλέπε Αντιμετώπιση Υπερδοσολογίας σε κάθε φάρμακο που αναφέρεται στο βιβλίο αυτό. Ειδικά αντίδοτα υπάρχουν μόνο για λίγες τοξικές ουσίες.

Πίνακας 33

ΤΟΞΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΑΝΤΙΔΟΤΟ
ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ
ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΑ	ΑΤΡΟΠΙΝΗ + 2-PAM
ΔΙΓΟΞΙΝΗ	Αντισώματα (Fab κλάσμα)
ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ	Βιτ. Β6
ΟΠΙΟΕΙΔΗ	ΝΑΛΟΞΟΝΗ
ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ	Ν-ΑΚΕΤΥΛΚΥΣΤΕΙΝΗ
ΣΙΔΗΡΟΣ	ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗ
ΚΥΑΝΙΟΥΧΑ	ΝΙΤΡΩΔΗ, ΔΙΚΟΒΑΛΤΙΟ κ.ά.
ΜΕΘΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ	ΚΥΑΝΟΥ ΜΕΘΥΛΕΝΙΟΥ
ΜΕΘΑΝΟΛΗ, ΑΙΘΥΛΕΝΟ- και ΔΙΑΙΘΥΛΕΝΟ ΓΛΥΚΟΛΗ	ΑΙΘΑΝΟΛΗ Αναστέλλει το μεταβολισμό τους
ΤΕΤΡΑΧΛΩΡΑΝΘΡΑΞ και ΧΛΩΡΟΦΟΡΜΙΟ	Ν-ΑΚΕΤΥΛΚΥΣΤΕΙΝΗ Για πρόληψη ηπατοκυτταρικής βλάβης
ΑΡΣΕΝΙΚΟ, ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ	BAL, ΠΕΝΙΚΙΛΛΑΜΙΝΗ
ΜΟΛΥΒΔΟΣ (Pb)	Ca EDTA, BAL, DMSA, ΠΕΝΙΚΙΛΛΑΜΙΝΗ
ΧΑΛΚΟΣ	ΠΕΝΙΚΙΛΛΑΜΙΝΗ, Ν-ΑΚΕΤΥΛΚΥΣΤΕΙΝΗ

ΔΙΜΕΡΚΑΠΡΟΛΗ (BAL)

Είναι χηλικός παράγων. Για δηλητηρίαση από αντιμόνιο, αρσενικό, βισμούθιο, υδράργυρο, χρυσό, θάλλιο και μόλυβδο.

Παρενέργειες. Υπέρταση και ταχυκαρδία στο 50% των ασθενών (μέχρι και 50mmHg, επιπλέον) γαστρεντερικές διαταραχές, μυικοί σπασμοί, κεφαλαλγία, ρινόρροια, δακρύρροια, σιελόρροια, αιμόλυση σε ανεπάρκεια G6PD). Δίνεται βαθιά ΕΜ 2-3mg/kg κάθε 4 ώρες για 2 ημέρες και μετά αραιότερα μέχρι 10 ημέρες περίπου. Τα ούρα να αλκαλοποιούνται για

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αποφυγή διάσπασης του συμπλόκου στους νεφρούς. Μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD. Σκεύασμα BAL της Boots και της Serb.

ΠΕΝΙΚΙΛΛΑΜΙΝΗ (D-penicillamine)

Για δηλητηρίαση από χαλκό και μόλυβδο, νόσο WILSON, ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Αντενδείξεις. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αλλεργία στη πενικιλλίνη, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παρενέργειες. Η χρόνια χρήση του συνοδεύεται με μεγάλο ποσοστό παρενεργειών (>35%) που απαιτούν τη διακοπή του φαρμάκου στο 1/2 των ασθενών. Απορροφάται από το γαστρεντερικό 40-70%. Εξάνθημα και άλλες δερματολογικές αντιδράσεις (συνδέονται συχνά με HLA DRW6), απώλεια γεύσης, ναυτία και άλλες γαστρεντερικές διαταραχές (στην αρχή της θεραπείας), έλκη στόματος, αντίδραση υπερευαισθησίας, σοβαρή πτώση αιμοπεταλίων βραδεία ή οξεία (συνδέεται με HLA DR3), οίδημα, πυρετός, ερυθηματώδης λύκος, μυασθένεια (συνδέεται με HLA DR1). Πρωτεϊνουρία με νεφρίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα συμβαίνει σε αρκετό ποσοστό ασθενών αλλά συνήθως υποχωρεί. Διόγκωση μαστών έχει επίσης αναφερθεί.

Προφυλάξεις. Έλεγχος αίματος τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και μετά κάθε μήνα, έλεγχος για πρωτεϊνουρία. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα η συχνότητα των παρενεργειών είναι αυξημένη.

Δοσολογία. **Δηλητηρίαση από μόλυβδο ή χαλκό** 1-2g από το στόμα σε διαιρεμένες δόσεις (25-35mg/kg/ημέρα).
Στη **νόσο του Wilson** 1,5-2g για αρκετό χρόνο και 0,5-1g δόση συντήρησης.
Σε **κυστινουρία** δόσεις όπως Wilson (στόχος →κυστίνη ούρων <300mg/l).
Σε **ρευματοειδή αρθρίτιδα** αρχική δόση 125-250mg/ημέρα αυξανόμενη προοδευτικά κάθε 1-3 μήνες μέχρι δόση 500-750mg/ημέρα. Σκεύασμα Penicillamine caps 250mg.

DMSA (Dimercaptosuccinic acid)

Δίνεται από το στόμα σε δηλητηρίαση από μόλυβδο με τον οποίο σχηματίζει χηλικό σύμπλεγμα. Επίσης είναι αποτελεσματικό σε δηλητηρίαση από αρσενικό με το πλεονέκτημα έναντι του BAL οτι δεν προκαλεί συσσώρευση αρσενικού στον εγκέφαλο. Παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές και εξάνθημα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΗΜΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΜΟΛΥΒΔΟ

Σε χρόνια δηλητηρίαση:		
επίπεδα μολύβδου στο αίμα	<9μg/100ml :	επανέλεγχος σε 6-12 μήνες.
"	10-14 "	" σε 3 μήνες
"	15-19 "	" σε 1 μήνα και έλεγχος σιδήρου αίματος, έλεγχος ύπαρξης πηγών μόλυνσης.
"	20-44 "	Πιθανή θεραπεία, έλεγχος περιβάλλοντος
"	45-69 "	DMSA η CaNa2 EDTA , έλεγχος για έκθεση στο περιβάλλον.
"	>69	Άμεση θεραπεία με BAL + CaNa2 EDTA

ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗ ΜΕΘΑΝΟΣΟΥΛΦΟΝΙΚΗ (Desferrioxamine mesylate)

Συναγωνίζεται την τρανσφερίνη για τον Fe3+ με τον οποίο.σχηματίζει χηλική ένωση και απεκκρίνεται στα ούρα συμπαρασύροντας τον.

Ενδείξεις. Οξεία δηλητηρίαση από σίδηρο. Χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου από επανειλημμένες μεταγγίσεις αίματος (κυρίως σε αιμοσφαιρινοπάθειες) ή και ιδιοπαθή αιμοχρωμάτωση.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία στο φάρμακο, βαριά νεφρική ανεπάρκεια.

Παρενέργειες. Πόνος και τοπικός ερεθισμός σε υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση, αναφυλακτική αντίδραση και υπόταση σε ταχεία ΕΦ έγχυση. Επίσης αρρυθμίες, διαταραχές όρασης και ακοής, δερματικές αντιδράσεις.

Αλληλεπιδράσεις. Με βιταμίνη C ενισχύεται η αποβολή του σιδήρου

Προσοχή. Νεφρική ανεπάρκεια, έλεγχος όρασης και ακοής, κύηση, γαλουχία.

Δοσολογία. **Σε οξεία δηλητηρίαση** ΕΜ 1g αρχικά ακολουθούμενη από 0,5g μετά 4 και 8 ώρες. Η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 6g. Σε ασθενείς με shock ΕΦ έγχυση (15 mg/kg/ώρα και όχι παραπάνω από 80mg/kg/24ωρο) επιστρέφοντας το συντομότερο στην ΕΜ χορήγηση. Σε έγκαιρη προσέλευση του ασθενούς γίνεται πλύση στομάχου αφήνοντας στο τέλος 5-10g δεσφερριοξαμίνης σε 50-100ml νερό.

Σε **χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου** δίνεται υποδόρια. Μπορεί να δοθεί επίσης ΕΦ κατά τη διάρκεια της μετάγγισης (2g/φιάλη αίματος) Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με υπερφόρτωση αλουμινίου μπορεί να δοθεί ΕΦ.

ΑΣΒΕΣΤΙΟΕΔΕΤΙΚΟ ΔΙΝΑΤΡΙΟ (Edetate calcium disodium, CaNa2 EDTA)

Για βαρέα μέταλλα και κυρίως μόλυβδο. Χηλικός παράγοντας που δεσμεύει δισθενή και τρισθενή ιόντα βαρέων μετάλλων σχηματίζοντας υδατοδιαλυτά σύμπλοκα τα οποία απεκκρίνονται.

Δίνεται ΕΦ και προκαλεί ναυτία, κράμπες, παροδική πτώση της αρτηριακής πίεσης, υπασβεστιαιμία και νεφρική βλάβη σε μεγάλες δόσεις. Το 50% της δόσης απεκκρίνεται σε 1 ώρα και το 95% σε 24 ώρες. Αντενδείκνυται σε αυξημένη πίεση εγκεφαλονωτιαίου υγρού,

Δοσολογία. ΕΦ έγχυση 15-25mg/kg σε 250-500 ml γλυκόζης 5% σε 1-2 ώρες Χ 2/ημέρα για 5 ημέρες. Μπορεί να δοθεί και ΕΜ. κεύασμα: Ledclair της Sinclair

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΔΕΤΙΚΟ ΔΙΚΟΒΑΛΤΙΟ (Dicobalt edetate)

Για οξεία δηλητηρίαση από κυανισύχα με τα οποία σχηματίζει σταθερά σύμπλοκα. Δίνεται ΕΦ 600mg σε ένα λεπτό. Αν δεν υπάρξει βελτίωση επαναχορηγείται σε δόση 300mg. Επειδή μπορεί να προκαλέσει καρδιαγγειακές διαταραχές πρέπει η διάγνωση να είναι βέβαιη. Σκεύασμα Kelocyanor της L' Arguenon.

ΘΕΙΟΘΕΙΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ (Sodium thiosulphate)

Για οξεία δηλητηρίαση από κυανισύχα. Δίνεται ΕΦ. Προηγείται η χορήγηση 10ml νιτρώδους νατρίου 3% ΕΦ και στη συνέχεια 25% διάλυμα θειοθειικού νατρίου 1ml/kg (μέχρι 50ml μέγιστο) συν οξυγόνο.

ΑΚΕΤΥΛΑΚΥΣΤΕΙΝΗ (Acetylcysteine)

Η δηλητηρίαση από παρακεταμόλη μπορεί να προκληθεί με λήψη 10-15g και οδηγεί σε ηπατοκυτταρική νέκρωση. Στα παιδιά σοβαρή βλάβη με δόση >150mg/kg. Τα πρώιμα συμπτώματα (ναυτία, έμετος) δεν είναι ειδικά και η εμφάνιση συμπτωμάτων όπως πόνος στο δεξιό υποχόνδριο συνήθως σημαίνει βλάβη του ήπατος. Η αντιμετώπιση γίνεται με γαστρική πλύση αν ο ασθενής έλθει τις πρώτες 4 ώρες. Η N-ακετυλκυστεϊνη μπορεί να δοθεί μέσα στις 12-15 ώρες αν τα επίπεδα στο πλάσμα είναι υψηλά (>150-200μg/ml περίπου 4 ώρες μετά λήψη ως 50μg/ml στις 12 ώρες). Αποτελεσματικότερη, γενικά, όταν δοθεί μέσα στις πρώτες 8 ώρες. Δίνεται με ΕΦ έγχυση (5% γλυκόζη) σε δόση 150mg σε 200ml και μετά σε δόση 50mg σε 500ml (5% γλυκόζη) αργά (σε 4 ώρες) κάθε 4 ώρες μέχρι σύνολο 17 δόσεων αν είναι απαραίτητο ή 100mg σε 1000ml (5% γλυκόζη) για 16 ώρες. Μπορεί να δοθεί και από το στόμα αν δεν υπάρχει σκεύασμα για ΕΦ χρήση, αν η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει. Η N-ακετυλκυστεϊνη υδρολύεται σε κυστεϊνη η οποία είναι πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση της γλουταθειόνης με αποτέλεσμα η γλουταθειόνη να αναγεννάται ταχύτερα αδρανοποιώντας το τοξικό μεταβολίτη της παρακεταμόλης.

Προσοχή. Εάν ο ασθενής παίρνει φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα (p450) όπως η καρβαμαζεπίνη, τα βαρβιτουρικά, η φαινυτοϊνη, η ριφαμπικίνη καθώς και οινόπνευμα τότε παράγονται μεγαλύτερα ποσά τοξικού μεταβολίτη και η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις (π.χ. σε επίπεδα μετά 4 ώρες από τη λήψη >90-100 mg/L αντί 200 mg/L εάν δεν παίρνει άλλα φάρμακα ή επίπεδα >50 mg/L αντί >100 mg/L εάν έχουν περάσει 8 ώρες από τη λήψη).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Παρενέργειες. Οι παρενέργειες είναι σπάνια βρογχόσπασμος, στοματίτιδα, ρινόρροια. Σε μεγάλες δόσεις (ως αντίδοτο σε δηλητηριάσεις) ναυτία, έμετος και σπανιότατα αλλεργικό εξάνθημα και κνησμός. Σκεύασμα: Parvolex (Evans Medicals) inj, sol 2g/10ml .

Σε δηλητηρίαση από παρακεταμόλη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η ***μεθειονίνη*** (methionine tabl 250mg) από το στόμα σε δόση 2,5g σε απομακρυσμένες από νοσοκομείο περιοχές, μετά από πλύση στομάχου (η πλύση εντός 4 ωρών από τη λήψη). Άλλος τρόπος αντιμετώπισης της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη είναι η χορήγηση μεγάλων δόσεων ***ρανιτιδίνης*** η οποία αναστέλλει το p450, μειώνοντας με αυτό το τρόπο την αυξημένη παραγωγή του τοξικού μεταβολίτη.

ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΓΛΥΚΟΝΙΚΟ (Calcium gluconate)

Δίνεται σε δηλητηριάσεις από μαγνήσιο (βλέπε υπερμαγνησιαιμία), αιθυλενογλυκόλη (αντιψυκτικό αυτοκινήτων), φθορισύχα, πολυφωσφορικό νάτριο (περιέχεται σε απορρυπαντικά πλυντηρίων). Δοσολογία Αργή ενδοφλέβια έγχυση γλυκονικού ασβεστίου (διάλυμα 10%) 0,5-1 g σε ενήλικες και 200-500mg σε παιδιά.

ΑΤΡΟΠΙΝΗ. Σε δηλητηρίαση από καρβαμιδικούς και οργανοφωσφορικούς εστέρες, άλλα χολινεργικά, μανιτάρια. Βλέπε και ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ

ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΜΕ ΜΑΝΙΤΑΡΙΑ

Είναι γνωστή από τα αρχαία χρονια. Σε δηλητηρίαση από είδη που περιέχουν μουσκαρίνη τα συμπτώματα εμφανίζονται σε 30-60 λεπτά της ώρας, και είναι δακρύρροια, σιελόρροια, ναυτία, εμετος, βρογχόσπασμος, κωλικοί, διάρροια, βραδυκαρδία, υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία. Η θεραπεία γίνεται με ΑΤΡΟΠΙΝΗ 2mg ΕΦ. Στη δηλητηρίαση με Amanita muscaria, τα συμπτώματα (σε 1-2 ώρες) οφείλονται σε αντιχολινεργική και σε ΨΕΥΔΑΙΣΘΗΣΙΟΓΟΝΟ δράση. Η ατροπινη ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ. Θεραπεία με ηρεμιστικά, φυσοστιγμίνη και συμπτωματική αντιμετώπιση.

Η χειρότερη δηλητηρίαση είναι από amanita phalloides, verna, κ.ά., που είναι πολύ κοινά στη Ευρώπη και Β. Αμερική, και ευθύνονται για το 90% των θανάτων από μανιτάρια. Οι κυριότερες τοξίνες είναι η α- και β-αμανιτίνη. Είναι κυκλικά πολυπεπτίδια που αναστέλλουν την RNA-πολυμεράση και έτσι αναστέλλουν τη σύνθεση του mRNA. Αυτό προκαλεί κυτταρικό θάνατο, κυρίως του εντερικού βλεννογόνου, ήπατος, νεφρών, με διάρροια και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

κοιλιακούς πόνους. Ο θάνατος επέρχεται σε 7-10 μέρες από ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική. Σε δηλητηρίαση από άλλα είδη η θεραπεία είναι επίσης υποστηρικτική.

ΣΙΛΙΜΠΙΝΙΝΗ (Silibinin) Δίνεται σε δηλητηρίαση από μανιτάρια του είδους Phaloides για προστασία του ήπατος. Δίνεται σε ΕΦ έγχυση διάρκειας 2 ωρών σε δόση 5mg/kg X 4 φορές /24ωρο μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΔΙΓΟΞΙΝΗΣ (Digoxin immune Fab).

Αντισώματα κατά της διγοξίνης παραγόμενα από πρόβατα. Συνδέονται με μόρια διγοξίνης και στη συνέχεια απεκκρίνονται στα σύρα. Δίνονται ΕΦ και ο T/2 είναι 15-20 ώρες.
Δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Οι παρενέργειες σε λίγες περιπτώσεις προέρχονται ουσιαστικά από την άρση της δράσης της δακτυλίτιδας. Η πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης δεν πρέπει να αποκλείεται αν και είναι σπάνια (<1%). Για την αδρανοποίηση 1mg ληφθείσης διγοξίνης απαιτούνται 40mg αντισωμάτων. Τα αποτελέσματα είναι εμφανή σε 1 ώρα και πλήρης αναστροφή της δηλητηρίασης σε 4 περίπου ώρες.

Δοσολογία. Η δόση είναι ανάλογη με το ποσό της διγοξίνης που πρέπει να εξουδετερωθεί. Υπάρχουν πίνακες που υποδεικνύουν την απαιτούμενη δόση είτε σε οξείες καταστάσεις ανάλογα με τα καταποθέντα δισκία (απόπειρα αυτοκτονίας ή εκ λάθους) ή ανάλογα με τα επίπεδα του αίματος σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν δακτυλίτιδα (επίπεδα πλάσματος σε ng/ml X 0,00056 X σωματικό βάρος= δόση αντισωμάτων σε mg. Η δόση χορηγείται ΕΦ σε διάστημα 30 λεπτών χρησιμοποιώντας φίλτρο (μεμβράνη 0,22μm). Digibind της εταιρείας Wellcome 40mg αντισωμάτων ανά φιαλίδιο.

ΒΕΝΤΟΝΙΤΗΣ (Bentonite). Πρόκειται για ένυδρο κολλοειδές αργίλιο και δίνεται σε δηλητηρίαση από το ζιζανιοκτόνο Paraquat, (το Paraquat κυκλοφορεί με το όνομα Gramoxone το οποίο περιέχει 10-20% Paraquat και είναι πολύ τοξικό). Σε περίπτωση κατάποσης προκαλούνται επώδυνα έλκη στόματος, και πιθανή νεφρική ανεπάρκεια μετά 48 ώρες και μετά μερικές ημέρες πνευμονική βλάβη. Η άμεση αντιμετώπιση γίνεται με ενεργοποιημένο άνθρακα (100gr) μαζί με ένα υπακτικό (όπως θειικό μαγνήσιο) τα οποία πρέπει απαραιτήτως να υπάρχουν στο αγροτικό ιατρείο ή το Κέντρο Υγείας. Η δόση του βεντονίτη είναι 250-500 ml από το στόμα, από υδατικό εναιώρημα 7%, κάθε 2-4 ώρες, μαζί με αλατούχο καθαρτικό. Σκεύασμα Bentonite σκόνη για εναιώρημα 70g.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΥΑΝΟΥΝ ΜΕΘΥΛΕΝΙΟΥ

Δίνεται σε μεθαιμοσφαιριναιμία από διάφορες ουσίες (ανιλίνη κ.ά.). Προσοχή σε ανεπάρκεια νεφρική και έλλειψη G6PD.

ΝΑΛΟΞΟΝΗ (Naloxone hydrochloride)

Αντίδοτο σε υπερδοσολογία από οπιοειδή. Βλέπε ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ. Σκεύασμα Narcan inj amp 0,4mg/ml της Vianex και της Du Pont και Narcan neonatal 20 μg/ml της Du Pont.

ΠΡΑΛΙΔΟΞΙΜΗ

Δίνεται σε δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικούς εστέρες. Βλέπε χολινεργικά φάρμακα. Σκεύασμα Contrathion.

ΠΡΩΤΑΜΙΝΗ

Δίνεται σε υπερδοσολογία ηπαρίνης και σχηματίζει σταθερό σύμπλοκο μαζί της. Μπορεί να προκαλέσει αντίδραση υπερευαισθησίας ειδικά σε ασθενείς αλλεργικούς σε ψάρια. Βλέπε και ΗΠΑΡΙΝΗ. Σκεύασμα Protamine sulphate της Leo, inj vial 50mg/5ml

ΦΛΟΥΜΑΖΕΝΙΛΗ (Flumazenil)

Ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών. Δίνεται ΕΦ σε δόση 0,3mg και εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση σε 1 λεπτό η δόση επαναλαμβάνεται μέχρι συνολικής δόσης 2mg. Στα παιδιά η δόση είναι 0,01mg/kg. Βλέπε και Βενζοδιαζεπίνες. Δεν δίνεται σε δηλητηρίαση από τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Σκεύασμα. Anexate amp 0,5mg/5ml της Roche.

ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ (Physostigmine Salicylate)

Δίνεται σε δηλητηρίαση από Ατροπίνη, Βλέπε ΑΤΡΟΠΙΝΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΑΠΟ ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΑ

Πρώιμα συμπτώματα τοξικής επίδρασης είναι οι εμβοες ώτων και οι διαταραχές της ακοής. Τα σαλικυλικά επηρεάζουν το έσω ους με απώλεια ακοής, ίλιγγο, ζάλη και (σε επίπεδα άνω των 30mg/100ml) εμβοες. Το τοξικό αποτέλεσμα εξαρτάται από το ποσόν του ελεύθερου φαρμάκου και μικρές μεταβολές των λευκωματινών προκαλούν ευκολότερα δηλητηρίαση. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να μην εμφανίσουν εμβοες ώτων αλλά μόνο απώλεια της ακοής.

Τα συμπτώματα εξαρτώνται από τη δόση. **Η ήπια μορφή (σαλικυλισμός)** εκδηλώνεται με εμβοες ώτων, μείωση ακοής, ζάλη, πονοκέφαλο και σύγχυση. Παρόμοια κλινική εικόνα εμφανίζει ο κιγχονισμός μετά δηλητηρίαση από κινίνη ή κινιδίνη. Στα παιδιά δεν υπάρχουν ωτικά συμπτώματα, αλλά υπέρπνοια, εμετοί, υπερθερμία, εφίδρωση (οδηγούν σε έντονη αφυδάτωση), υποκαπνία, λήθαργος, και **σε μεγαλύτερες δόσεις** εντονότερος λήθαργος, διέγερση και μεταβολική οξέωση. Η αναπνευστική αλκάλωση στα παιδιά διαρκεί συνήθως πολύ λίγο, ώστε όταν το παιδί εισέλθει στο νοσοκομείο κυριαρχεί η μεταβολική οξέωση. Τα σαλικυλικά προκαλούν αποσύζευξη της οξειδωτικής φωσφορυλιωσης (αναστολή των μιτοχονδριακών ενζύμων), αναστολή του κύκλου του Krebs με υπογλυκαιμία, αυξημένη γλυκόλυση στους ιστούς και νεογλυκογένεση και αύξηση του μεταβολισμού των λιπιδίων. Η αυξημένη παραγωγή CO2 αντισταθμίζεται από υπέρπνοια, η οποία γίνεται εκσεσημασμένη όταν το φάρμακο εισέλθει στο ΚΝΣ και διεγείρει το αναπνευστικό κέντρο, με αποτέλεσμα εντονότερη υπέρπνοια και αναπνευστική αλκάλωση (επίπεδα του φαρμάκου 35-50mg/100ml). <u>**Υψηλότερες συγκεντρώσεις**</u> ή παρατεταμένη έκθεση στις παραπάνω συγκεντρώσεις, οδηγούν σε αναπνευστική καταστολή με επακόλουθη μεταβολική οξέωση (λόγω της συνεχιζόμενης παραγωγής CO2, πυρουβικού και γαλακτικού οξέος καθώς και της προηγηθείσης έντονης απέκκρισης διττανθρακικών). Επίσης παρατηρούνται υποπροθρομβιναιμία, αντιστρεπτή ηπατοτοξικότητα, κώμα, καρδιαγγειακή καταπληξία και νεφρική ανεπάρκεια σε υψηλές δόσεις (επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα 40-90mg/100ml). Έχει παρατηρηθεί υπεργλυκαιμία, αλλά σοβαρότερη είναι η υπογλυκαιμία ιδιαίτερα στα παιδιά. Η αιμορραγία από το γαστρεντερικό οφείλεται στη τοπική ερεθιστική επίδραση, στην αναστολή σύνθεσης των προσταγλανδινών και πιθανώς στην αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Οι αιμορραγικές πετέχιες είναι σοβαρό προγνωστικό σημείο. Η θανατηφόρα δόση στον ενήλικα είναι περίπου 20g εφάπαξ. Η σοβαρότητα της δηλητηρίασης μπορεί να εκτιμηθεί και με τη μέτρηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, μέχρι και 6 ώρες ή περισσότερο

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

σε οξεία δηλητηρίαση ή οποιαδήποτε στιγμή σε περιπτώσεις χρόνιας δηλητηρίασης. Επίπεδα των σαλικυλικών γύρω στα 50mg/100ml δείχνουν μέτρια ως σοβαρή δηλητηρίαση, ενώ επίπεδα άνω των 75mg/100ml είναι συχνά θανατηφόρα. Επειδή σε χρόνια δηλητηρίαση ή σοβαρή οξέωση, η μέτρηση των επιπέδων στο πλάσμα δεν είναι πάντοτε ακριβής, σαν γενικός κανόνας είναι ότι, δόση 100mg/kg στα παιδιά προκαλεί σοβαρή οξέωση, ενώ στους ενήλικες δόση 10g.

Θεραπεία. **Γαστρική πλύση ή εμετος** τις πρώτες 4 ώρες (σε παιδιά μέχρι και 24 ώρες), καθώς και χορήγηση ενεργού ανθρακα. Σε ελαφρές περιπτώσεις η απομάκρυνση του φαρμάκου επιταχύνεται με **αλκαλοποίηση των ούρων** με διττανθρακικό νάτριο. Η γαστρεντερική αιμορραγία αντιμετωπίζεται με χορήγηση αναστολέων H_2-ισταμινικών υποδοχέων (ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη κ.ά.). Σε σοβαρές περιπτώσεις πρώτη φροντίδα είναι η αντιμετώπιση της υπερθερμίας με ψυχρά επιθέματα και της αφυδάτωσης με επαρκή ενυδάτωση. Αν τα σύρα παραμένουν όξινα, με επαρκή όμως διούρηση και υπάρχει έλλειμμα καλίου, χορηγείται χλωριούχο κάλιο. Αν τα ούρα είναι λίγα παρά την ενυδάτωση ή συμβεί πνευμονικό οίδημα ή ο ασθενής χειροτερεύει, τότε απαιτείται αιμοκάθαρση. Επίσης σε σοβαρή δηλητηρίαση χορηγείται βιταμίνη K1.

Η διόρθωση της οξέωσης μετακινεί το φάρμακο από τον εγκέφαλο στο πλάσμα.

Η κέτωση και η υπογλυκαιμία αντιμετωπίζονται με γλυκόζη.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

20. ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ή ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΟΥΝ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΟΡΙΣΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ανοσολογικές αντιδράσεις από φάρμακα.

Τα φάρμακα προκαλούν ανοσολογική αντίδραση σε μικρό ποσοστό ασθενών. Υπάρχουν 4 τύποι ανοσοαντίδρασης.

Τύπος Ι (αντίδραση IgE- εξαρτώμενη). Το αντιγόνο συνδέεται με το μόριο της IgE το οποίο συνδέεται στα ευαισθητοποιημένα κύτταρα (μαστοκύτταρα) με αποτέλεσμα απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων ουσιών όπως οι λευκοτριένες, ο παράγων ενεργοποίησης αιμοπεταλίων κλπ) που προκαλούν (εντός λεπτών από τη λήψη του φαρμάκου), κνησμό, βρογχόσπασμο, οίδημα λάρυγγος ή και αναφυλακτικό shock. Η αντίδραση αυτή συμβαίνει συνήθως με τη πενικιλλίνη.

Τύπος ΙΙ . Το φάρμακο αντιδρά με ένα ιστό και σχηματίζει απτίνη στην επιφάνεια του κυττάρου. Αυτό καθιστά τον ιστό ευαίσθητο στη χυμική ή κυτταρική ανοσία. Το σύμπλεγμα φάρμακο-αντίσωμα συνδέεται στην επιφάνεια του κυττάρου προκαλώντας βλάβη του ιστού ή το φάρμακο προκαλεί παραγωγή αντισωμάτων κατά ιστικών αντιγόνων. Τέτοια αντίδραση είναι η θρομβοπενία από κινιδίνη.

Τύπος ΙΙΙ. Εδώ το φάρμακο προκαλεί παραγωγή αντισωμάτων και το σύμπλεγμα αντιγόνο-αντίσωμα είναι η αιτία αγγειίτιδας που οδηγεί σε ορονοσία (αρθρίτιδα, οίδημα, εξάνθημα, νεφρίτιδα). Συχνότερη αιτία οι πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, σκιερά ουσία χολοκυστογραφίας, κ.ά. Συμβαίνει λίγες ημέρες μετά την λήψη του φαρμάκου.

Τύπος IV (κυτταρική ανοσοαντίδραση). Το φάρμακο έρχεται σε επαφή με Τ κύτταρα με αποτέλεσμα διέγερση κυτταροτοξικότητας, απελευθέρωση τοπικά παραγόντων φλεγμονής και ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η οξεία αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, όπως, από τοπική χρήση νεομυκίνης ή και άλλων τοπικά χρησιμοποιουμένων παρασκευασμάτων, οφείλεται σε αυτό το μηχανισμό.

Μη ανοσολογικές αντιδράσεις στα φάρμακα, όπως είναι η υπερδοσολογία, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, συσσωρευμένη τοξικότητα, ενεργοποίηση κάποιων οδών που προκαλούν την εμφάνιση δερματολογικών αλλοιώσεων είναι συχνότερες από τις ανοσολογικού τύπου αντιδράσεις. G. Krenek, T. Rosen (1995), Consultant 35, 1389-1337

Αμηνόρροια. Διαχωρίζεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Αιτίες συνήθεις είναι συγγενείς ανωμαλίες (σύνδρομα Turner, Kallmann , κ.ά.), χαμηλό σωματικό βάρος (αθλήτριες, σκόπιμη έντονη απώλεια βάρους μέχρι νευρογενής ανορεξία, έλλειψη τροφής σε υπανάπτυκτες χώρες ή πόλεμο κ.ά.), πολυκυστικές ωοθήκες, υπερπρολακτιναιμία κ.ά. Η θεραπεία είναι η άρση του αιτίου, αν αυτό είναι εφικτό, και η χορήγηση οιστρογόνων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο πρωτοπαθές
Πρόκειται για αντισώματα αντικαρδιολιπίνης (aCL) κατά των φωσφολιπιδίων σε ασθενείς με αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση, θρομβοπενία, ή σε γυναίκες με συχνές αποβολές. Αν ο ασθενής πάσχει από κάποια αυτοάνοση νόσο του συνδετικού ιστού (π.χ. συστηματικό ερυθυματώδη λύκο) τότε ονομάζεται "δευτεροπαθές". Τα συμπτώματα είναι τα ίδια (αγγειίτιδα 50%, βαλβιδοπάθεια, εξάνθημα, αρθρίτιδα) και η θεραπεία ασπιρίνη ή και βαρφαρίνη.

Bartter σύνδρομο. Χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία, υπερρενιναιμία, φυσιολογική αρτηριακή πίεση και αντίσταση στο υπερτασικό αποτέλεσμα της αγγειοτενσίνης ΙΙ. Οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή προσταγλανδινών. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (καπτοπρίλη κ.ά.) δίνονται θεραπευτικά καθώς και τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

BEHCET σύνδρομο Έλκη στόματος, γεννητικών οργάνων, οφθαλμός, αρθρίτιδα, κρανιακά νεύρα. Θεραπεία ⇒ κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά

ΓΡΙΠΠΗ

Η γρίπη οφείλεται στον ιό γρίπης τύπου Α και Β. Παρουσιάζει μεγάλη θνησιμότητα όταν επιπλακεί με πνευμονία. Οι επιπλοκές από τους πνεύμονες είναι πρωτοπαθής πνευμονία από τον ίδιο τον ιό (σπάνια) με μεγάλη θνησιμότητα, μικροβιακή πνευμονία συνήθως από σταφυλόκοκκο, στρεπτόκοκκο ή αιμόφιλο ινφλουέντζας (5-6 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων γρίπης), βρογχιολίτιδα. Η πρόληψη γίνεται με εμβολιασμό κατά του ιού.
Η *αμανταδίνη* προλαμβάνει τη νόσο κατά 70-90% όταν οφείλεται στον ιό της γρίπης τύπου Α μόνο και όχι τύπου Β. Εάν το φάρμακο δοθεί μετά 1-2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων τότε μειώνει την διάρκεια και την ένταση των συμπτωμάτων.
Η προφύλαξη συνιστάται σε άτομα που έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν πνευμονικές επιπλοκές αν προσβληθούν από γρίπη όπως:
1. Άτομα με χρονία πνευμονική ή καρδιαγγειακή νόσο.
2. Άτομα όπως τα παραπάνω τα οποία έχουν εμβολιασθεί πρόσφατα και δεν έχουν ακόμη αναπτύξει αντισώματα (2-3 πρώτες εβδομάδες από τον εμβολιασμό).
3. Άτομα με μειωμένη ανοσία (π.χ. ασθενείς HIV θετικοί).
4. Άτομα στα οποία αντενδείκνυται ο εμβολιασμός,
καθώς και άτομα που έχουν την φροντίδα ασθενών με γρίπη τύπου Α (ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, και μέλη της οικογένειας που δεν έχουν εμβολιασθεί) για να μειωθεί η μετάδοση της νόσου.

ΓΛΑΥΚΩΜΑ.

Στο γλαύκωμα η ενδοφθάλμια πίεση είναι πολύ αυξημένη (φυσιολογική πίεση είναι 10-21mm Hg). Διακρίνεται σε οξύ (κλειστής γωνίας) και χρόνιο (ανοικτής γωνίας) γλαύκωμα. Στο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας (στενεύει ο πρόσθιος θάλαμος) με συμπτώματα οξύ πόνο και θάμβος ορασης και πιθανή ναυτία και έμετο και κοιλιακό άλγος σε ηλικιωμένους. Το μάτι είναι κόκκινο, η κόρη είναι ελαφρά διασταλμένη και δεν αντιδρά στο φως. Επιτείνεται με μυδριατικά αλλά και εφαρμογή πιλοκαρπίνης σε μυδριατική κόρη. Αν δεν αντιμετωπισθεί οδηγεί σε τύφλωση σε λίγες ημέρες. Αμεση θεραπεία με μανιτόλη (ή ακεταζολαμίδη 500mg ΕΦ και στη συνέχεια 250mgX4 απο το στόμα). Οταν η ενδοφθάλμια πίεση αρχίζει και πέφτει τότε δίνουμε πιλοκαρπίνη τοπικά στο μάτι απο διάλυμα 4%, 1 σταγόνα κάθε 15 λεπτά τη πρώτη ώρα και μετά 1 σταγόνα Χ 4/24ωρο.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Στο ανοικτής γωνίας γλαυκωμα η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης γίνεται προοδευτικά σε διάστημα μηνών και υπάρχει μείωση οπτικών πεδίων και ατροφία του οπτικού νεύρου. Στα αρχικά στάδια δεν υπάρχουν συμπτώματα. Η θεραπεία γίνεται με τιμολόλη (β-αδρενερικός αναστολέας) 0,25-,5%, 1 σταγόνα κάθε 12 ώρες. Εναλλακτικά δίνεται η λεβοβουνολόλη. Απο αδρενεργικά σταγόνες αδρεναλίνης (0,5-1% Χ 2/24ωρο). Ακολουθεί η πιλοκαρπίνη. Η ακεταζολαμίδη δίνεται σε περίπτωση που πρόκειται να εφαρμοσθεί κάποια χειρουργική τεχνική όταν τα άλλα φάρμακα αποτύχουν.

ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ

Η δυσμηνόρροια ταξινομείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή.

Στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια τα συμπτώματα εμφανίζονται λίγο πριν ή στην αρχή της έμμηνης ρύσης και δεν υπάρχουν ιδιαίτερα μακροσκοπικά παθολογοανατομικά ευρήματα. Η δευτεροπαθής δυσμηνόρροια παρουσιάζει ειδικά ευρήματα και μερικές από τις αιτίες της είναι η ενδομητρίωση, πολύποδες μήτρας, φλεγμονώδεις νόσοι πυέλου, ανατομικές ανωμαλίες κ.ά. Στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια ο αιτιολογικός ρόλος των προσταγλανδινών είναι γνωστός. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη έχουν σημαντικό ρόλο στη βιοσύνθεση των προσταγλανδινων (PG) στη μήτρα. Οι προσταγλανδίνες απελευθερώνονται από το ενδομήτριο, που αρχίζει να αποπίπτει στην αρχή της εμμηνης ρύσης, και προκαλούν αγγειοσύσπαση. Το 90% των προσταγλανδινων απελευθερώνεται το πρώτο 48ωρο της εμμηνης ρύσης. Τα επίπεδα της προσταγλανδίνης F2a (PGF2a) στη πρωτοπαθή δυσμηνόρροια είναι μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά. Ισχυρή απόδειξη του ρόλου των προσταγλανδινων στη δυσμηνόρροια είναι οι κλινικές παρατηρήσεις στις οποίες, με εξαίρεση την ασπιρίνη, όλα τα NSAID ελαττώνουν σημαντικά την ένταση των συμπτωμάτων. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι εξίσου αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας. Και στις δυο περιπτώσεις η βελτίωση σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή των προσταγλανδινων, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό.

Η χορήγηση όμως αντισυλληπτικών από το στόμα για 21 ημέρες, με μόνο σκοπό τη πρόληψη των συμπτωμάτων της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας, που διαρκούν 1-2 ημέρες, δεν δικαιολογείται από πολλούς. Αντίθετα τα NSAID χορηγούνται λίγο πριν ή αμέσως με την έναρξη της εμμηνορρυσίας και η διάρκεια χορήγησης είναι 2-3 ημέρες, ενώ λόγω της μικρής διάρκειας χορήγησης οι παρενέργειες είναι γενικά ήπιες. από τότε που διαπιστώθηκε ο αιτιολογικός ρόλος των PG στη πρωτοπαθή δυσμηνόρροια πολλά NSAID έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτό το σκοπό και όλα έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικά, με εξαίρεση την ασπιρίνη η οποία είναι ασθενής αναστολέας της σύνθεσης των προσταγλανδινων. Παρά ταύτα δεν χρησιμοποιούνται όλα τα NSAID στη πρωτοπαθή δυσμηνόρροια επειδή οι παρενέργειες μερικών από αυτά είναι μεγαλύτερες. Έτσι για παράδειγμα η ινδομεθακινη δεν συνίσταται λόγω συχνότερων παρενεργειών. Η ανοχή της ασθενούς (που μπορεί να είναι διαφορετική σε κάθε ασθενή) καθώς και η ύπαρξη καταστάσεων στις οποίες αντενδείκνυται το φάρμακο παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιλογή του φαρμάκου. Για παράδειγμα η ύπαρξη φλεγμονώδους νόσου του γαστρεντερικού ή διάρροιας αποκλείει τη χρήση του μεφαιναμικού ή φλουφεναμικού οξέος.

ΕΡΠΗΤΟΕΙΔΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ.

Τα αίτια είναι η εντεροπάθεια εκ γλουτένης κλινική και υποκλινική μορφή. Τα συμπτώματα είναι φυσαλίδες με κνησμό στα γόνατα, αγκώνες και τριχωτό κεφαλής λόγω ανοσοσυμπλεγμάτων (η γλιαδίνη αποτελεί το αντιγόνο, ενισχύεται η δράση των Κ-λεμφοκυττάρων και προκαλείται βλάβη των βλεννογόνων).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

Ηπατίτιδα Α

Αιτίες μετάδοσης μολυσμένες τροφές ή νερό, θαλασσινά (μύδια, κυδώνια κ.ά.) Η καλύτερη πρόληψη είναι ο εμβολιασμός κυρίως σε παιδιά < 12 ετών, σε ταξιδιώτες προς ενδημικές περιοχές, στο προσωπικό βρεφονηπιακών σταθμών, εμπλεκόμενους σε παρασκευή ή διακίνηση τροφίμων χρήστες ΕΦ ναρκωτικών, εργαζόμενους σε νοσοκομεία λοιμωδών και παιδιατρικά τμήματα, εργατών καθαριότητας, στρατιωτικού προσωπικού.

Ηπατίτιδα Β

Μεταδίδεται με την σεξουαλική επαφή και τη μετάγγιση μολυσμένου αίματος.

Ηπατίτιδα C

Συνοδεύει συνήθως τη μόλυνση από ηπατίτιδα Β Εμβόλιο για ηπατίτιδα C ακόμη υπό έρευνα.

Ηπατίτιδα D

Ο ιός HD είναι RNA ιός και μεταδίδεται όπως και ο HBV. Ο ιός HD για να εισέλθει στα ηπατικά κύτταρα και να εξέλθει απαιτεί την παρουσία του επιφανειακού αντιγόνου της Β ηπατίτιδας (HBsAg) και επομένως το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β προφυλάσσει και από την ηπατίτιδα D. Συνεισφέρει στην οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα και η θνησιμότητα από την ηπατίτιδα D κυμαίνεται από 2-20% ενώ της ηπατίτιδας Β είναι λιγότερο από 1%. Σε φορείς ηπατίτιδας Β (HBsAg) η επιλοίμωξη με τον ιό D οδηγεί κατά 80% σε χρόνια ηπατίτιδα. Η εργαστηριακή διάγνωση είναι δύσκολη. Η αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) είναι ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση της ηπατίτιδας D. Θεραπεία με ιντερφερόνη alpha-2a, όχι ικανοποιητική.

Η ηπατίτιδα Ε (HEV)

μεταδίδεται εντερικά. Δεν υπάρχουν ειδικές εξετάσεις για την διάγνωση αλλά σύτε ειδική θεραπεία. Η κλινική της εικόνα ομοιάζει με της ηπατίτιδας Α.

Η ανίχνευση του ιού γίνεται με τη τεχνική PCR. Το πλύσιμο των χεριών, η πόση καθαρού νερού και γενικά η καλή υγιεινή προφυλάσσει από τη μόλυνση. Δεν υπάρχει εμβόλιο μέχρι τώρα κατά του HEV.

Ηπατίτιδα GV/BGV-C. Θεωρείται ένα από τα αίτια της non-A-E ηπατίτιδας. Ο ιός απομονώθηκε το 1967 από ένα χειρουργό (με τα αρχικά G.B.). Είναι μονής αλύσεως RNA ιός που ανήκει στους φλαβο-ισούς Δεν έχει διευκρινισθεί κατά πόσο συνεισφέρει στην κλινική εικόνα οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας ή αν προκαλεί σοβαρής μορφής ηπατίτιδας. Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν προκαλεί σοβαρής μορφής ηπατίτιδα και είναι πιθανόν ότι άλλος άγνωστος παράγων είναι συνυπεύθυνος ή υπεύθυνος για τις σοβαρές μορφές οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας όταν δεν ανευρίσκεται άλλη αιτία (Alter H.J. (1996) The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. Editorial. The New England Journal of Medicine, 334, 1536-37.)

Ηπατίτιδα αυτοάνοση Μπορεί να είναι κλινικά αφανής ή να προκαλέσει σοβαρά συμπτώματα. Η βιοψία ήπατος και ο αποκλεισμός άλλων αιτίων οδηγούν στη διάγνωση. Η θεραπεία γίνεται με πρεδνιζόνη ή και αζαθειοπρίνη ανάλογα με τα συμπτώματα και τη πορεία της νόσου

Hantavirus (family Bunyaviridae) προκαλεί πνευμονικό σύνδρομο (Hantavirus Pulmonary Syndrom, HPS), που αναγνωρίσθηκε πρώτα στις ΗΠΑ το 1993 Η ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΠΥΡΕΤΟ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, HFRS) που χαρακτηρίζεται από νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων και κυκλοφορική καταπληξία που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.

Μεταδίδεται με τρωκτικά, κυρίως ποντίκι, αρουραίο και στην Ελλάδα έχει ευρεθεί μεταξύ άλλων στη βόρεια παραμεθόριο περιοχή (κύριος ξενιστή Apodemus flavicollis κ.α.) Μεταδίδεται από τα τρωκτικά στον άνθρωπο είτε με την αναπνευστική οδό ή με μόλυνση

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αντικειμένων ή τροφής ή του νερού (και στάσιμα νερά) από τις εκκρίσεις ή το σάλιο του τρωκτικού.
Υπάρχουν διάφοροι τύποι του ιού. Στην Ευρώπη και Ασία η νόσος ενδημεί.
Πρόδρομα συμπτώματα του HFRS είναι πυρετός, κόπωση κεφαλαλγία, πόνος στη πλάτη και στη συνέχεια θρομβοπενία, αιματουρία, πρωτεϊνουρία, ολιγουρία και ενδεχομένως υπόταση και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Το πνευμονικό σύνδρομο, με υψηλή θνητότητα, εκδηλώνεται με υπόταση, θρομβοπενία και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα.
Hantavirus Pulmonary Syndrom. Consultant Jan 1996, Clin Infect Dis 1995, 21, 643 and JAMA 275, 463-468

FANCONI σύνδρομο. Πρόκειται για βλάβη των εγγύς νεφρικών σωληναρίων που εκδηλώνεται με πολυουρία, πολυδιψία, γλυκοζουρία, φωσφατουρία, αμινοξυσυρία.
Οι τετρακυκλινες προκαλούν σύνδρομο Fanconi όταν έχει λήξει η ημερομηνία χρήσης τους. Άλλες αιτίες του συνδρόμου είναι η νεφρική μεταμόσχευση, το πολλαπλούν μυέλωμα, η αμυλοείδωση, τα βαρέα μέταλλα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D, η 6-μερκαπτοπουρίνη και η κληρονομική μορφή. Η θεραπεία γίνεται με χορήγηση διττανθρακικού νατρίου και φωσφόρου από το στόμα.

Jarisch-Herxheimer αντίδραση. Συμβαίνει κατά τη θεραπεία της σύφιλης με αντιβιοτικά και οφείλεται σε απελευθέρωση ενδοτοξινών από τα μικρόβια που καταστρέφονται. Παρατηρείται σε πρωτοπαθή και κυρίως σε δευτεροπαθή σύφιλη και λιγότερο στη πρώιμη λανθάνουσα. Η αντίδραση αρχίζει μετά 4-12 ώρες από την πρώτη ένεση πενικιλίνης με αδυναμία, πυρετό, αγγειοδιαστολή, ερυθρότητα προσώπου), ταχυκαρδία, λευκοκυττάρωση και ένταση των υπαρχόντων συφιλιδικών βλαβών. Αν συμβεί σε λανθάνουσα σύφιλη τα συμπτώματα είναι εντονότερα και είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ταχεία επιδείνωση της νόσου ή και θάνατος. Αντίδραση Jarisch-Herxheimer έχει παρατηρηθεί και στη θεραπεία νοσημάτων από άλλες σπειροχαίτες με τετρακυκλίνη ή πενικιλλίνη όπως λεπτοσπείρωση, υποτροπιάζοντα πυρετός αλλά και σε μελιταίο πυρετό. Αντιμετωπίζεται με αδρεναλίνη και συμπληρωματικά με υδροκορτιζόνη και αντιϊσταμινικά.

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.

Είναι σοβαρής μορφής εξωπυραμιδική συνδρομή που χαρακτηρίζεται από οξεία εμφάνιση πυρετού (όχι πάντα), μυικής δυσκαμψίας, διαταραχές συνείδησης και λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (εφιδρώσεις, ταχυκαρδία, διαταραχές αρτηριακής πίεσης), αναπνευστικές διαταραχές, λευκοκυττάρωση (όχι πάντα), πιθανή άνοδο της CPK, λήθαργο, κώμα. Εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν νευροληπτικά φάρμακα που σχετίζονται με κεντρική αναστολή των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Η συχνότητα είναι 0,5-1,4% με θνησιμότητα περίπου 11%. Η διαφορική διάγνωση γίνεται από κακοήθη υπερθερμία (βλέπε ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ), θερμικό shock, τοξικότητα από αντιχολινεργικά (βλέπε ΑΤΡΟΠΙΝΗ), λοιμώξεις ΚΝΣ, θυρεοτοξίκωση, τέτανο, δηλητηρίαση από στρυχνίνη, σύνδρομο stiff-man (χαρακτηρίζεται από μυϊκή υπερτονία στην οποία ανευρίσκονται αυτοαντισώματα GAD, γλουταμική αποκαρβοξυλάση), και άλλα νοσήματα με παρόμοια εικόνα. Οφείλεται σε διαταραχή έκλυσης της ντοπαμίνης (στο ραβδωτό και στον υποθάλαμο) και αναστολής δράσης της στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η θεραπεία επομένως συνίσταται στη χορήγηση L-dopa/carvidopa (για αποκατάσταση της ντοπαμινεργικής δράσης), και βρωμοκρυπτίνης ή αμανταδίνης (αγωνιστές ντοπαμινεργικών υποδοχέων), ή δανδρολένης (Η δαντρολένη δρα ενδοκυττάρια μειώνοντας την απελευθέρωση του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο διακόπτοντας τη σύζευξη διέγερσης συστολής).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ Υπολογισμός κάθαρσης κρεατινίνης σε ml/λεπτό.

ΑΝΔΡΕΣ $\frac{\text{Βάρος σώματος (kg) X (140 - έτη ηλικίας)}}{\text{72 X κρεατινίνη ορού (mg/100ml)}}$

ΓΥΝΑΙΚΕΣ = Το παραπάνω αποτέλεσμα X 0,85

Κυστική ίνωση Είναι κληρονομική νόσος που οφείλεται σε μεταλλαγμένο γονίδιο στο χρωμόσωμα 7. Αποτέλεσμα είναι ότι παραβλάπτεται η μεταφορά χλωρίου στα επιθηλιακά κύτταρα αναπνευστικού, γαστρεντερικού και στο πάγκρεας και συνοδεύεται από μειωμένη μεταφορά νατρίου και ύδατος με κατάληξη αφυδάτωση των κυττάρων και κολλώδη έκκριση με ενδαυλική απόφραξη και καταστροφή. Το 80-90% αναπτύσσει παγκρεατική ανεπάρκεια, 90% αζωοσπερμία, και λιγότερο απόφραξη χοληφόρων, σακχαρώδη διαβήτη κ.ά. Η κύρια όμως αιτία θανάτου είναι λόγω αποφρακτικής πνευμονικής νόσου, συνεχών πνευμονικών λοιμώξεων, και τελικά αναπνευστική ανεπάρκεια. Η θεραπεία είναι παγκρεατικά ένζυμα, αντιμετώπιση λοιμώξεων, μείωση κολλώδους έκκρισης αναπνευστικού (φάρμακο dornase), βρογχοδιασταλτικά. Μελετάται γονιδιακή θεραπεία (CFTR γονίδιο, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Ο μέσος όρος ζωής το 1993 ήταν 25 έτη, αλλά πιθανολογείται η αύξηση του δραματικά, ειδικά με τη σύγχρονη θεραπεία και περαιτέρω με την ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας

Lassa πυρετός. Ιογενής νόσος που ενδημεί στη Δ. Αφρική. Μεταδίδεται με άμεση επαφή και με μολυσμένα αντικείμενα. Προκαλεί πυρετό, πονοκέφαλο, κακουχία, έντονο πονόλαιμο, ναυτία, εμετό, διάρροια κ.ά. Αιμορραγικές εκδηλώσεις σε 15-20%. Θεραπεία Ριβαβιρίνη ή τριβαβιρίνη. Υπάρχει και εμβόλιο.

ΛΕΠΡΑ

Βλέπε σελίδα 293

Lyme νόσος. Οφείλεται σε σπειροχαίτη (borrelia bulgdorferi) και χαρακτηρίζεται από χαρακτηριστικό δερματικό εξάνθημα, συμπτώματα γρίπης (στάδιο 1), νευρολογικές ή καρδιακές ανωμαλίες (στάδιο 2) και αρθρίτιδα μόνιμη (στάδιο 3).

Λιστερίωση. Οφείλεται στη λιστέρια τη μονοκυτογόνο. Μεταδίδεται κυρίως με τη τροφή και η επίπτωση της σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς είναι 100-300 φορές μεγαλύτερη από ότι στο γενικό πληθυσμό. Προκαλεί αποβολή του εμβρύου, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, σηψαιμία και τοπικά οστεομυελίτιδα, απόστημα κ.ά.
Θεραπεία αμπικιλίνη συν αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνη συν αμινογλυκοσίδες κ.ά.

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

Κοιλιακό ή θωρακικό άλγος, λευκοκυττάρωση, περιτονίτιδα, εναπόθεση αμυλοειδούς σε νεφρούς- καρδιά

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ από G- μικρόβια θεραπεύεται εμπειρικά με ευρέως φάσματος πενικιλλίνη (π.χ. τικαρκιλίνη+κλαβουλανικό) ή συνδυασμό μιας αντιψευδομοναδικής κεφαλοσπορίνης (π.χ. κεφταδιζίμη) και μιας αμινογλυκοσίδης. Σε περίπτωση ουδετεροπενίας μπορεί να γίνει συνδυασμός μιας αμινογλυκοσίδης και ευρέως φάσματος πενικιλίνης με κλαβουλανικό οξύ.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

(HLA DR2) αδυναμία, αιμωδίες, αστάθεια, σπαστικότητα, ΚΝΣ

Θεραπεία ⇒ κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά, ιντερφερόνη.

Πολυκυστική νόσος των νεφρών.

Είναι κληρονομική νόσος (αυτοσωματική με επικρατούντα χαρακτήρα) με κύστεις στους νεφρούς, και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια (στη 4η-5η δεκαετία της ζωής) και συχνά εξωνεφρικές επιπλοκές, από το ΚΝΣ (όπως αγγειακό ανεύρυσμα στον κύκλο του Willis), από το γαστρεντερικό (κύστεις ήπατος, εκκολπωμάτωση του εντέρου ⇒ 80% των ασθενών), από το καρδιαγγειακό (υπέρταση, αορτική ανεπάρκεια, πρόπτωση μιτροειδούς, ανευρύσματα κ.ά.)

ΠΟΡΦΥΡΙΕΣ. Ομάδα κληρονομικών νόσων που χαρακτηρίζονται από διαταραχή βιοσύνθεσης της αίμης. Στις οξείες πορφυρίες υπάρχει υπερπαραγωγή πορφυρινών και των προδρόμων ουσιών τους. Η σοβαρότερη είναι η οξεία διαλείπουσα πορφυρία (με συμπτώματα κοιλιακό άλγος, έμετο, δυσκοιλιότητα, περιφερική νευρίτιδα και άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές) και αυξημένο πορφοχολινογόνο στα ούρα. Η σημαντικότητα της νόσου από φαρμακολογική άποψη έγκειται στο ότι μεγάλος αριθμός φαρμάκων μπορεί να εκλύσει κρίση πορφυρίας (αντιβιοτικά, αναισθητικά, υπογλυκαιμικά per os, αντιεπιληπτικά, αντισυλληπτικά κ.ά.), Η πρόληψη των κρίσεων συνίσταται στην αποφυγή εκλυτικών παραγόντων όπως φάρμακα, ανεπαρκής πρόσληψης θερμίδων (π.χ. νηστεία, δίαιτες), οινοπνευματώδη, λοιμώξεις, ορμόνες. Η θεραπεία των κρίσεων είναι συμπτωματική (π.χ. β-αναστολείς για ταχυκαρδία και υπέρταση, οπιοειδή για το πόνο κ.λ.π.) και χορήγηση σκευασμάτων αίμης (Normosang) η οποία καταστέλλει την υπερπαραγωγή πορφυρινών και των προδρόμων ουσιών τους (αρνητικό feedback).

ΠΡΟΟΔΕΥΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

Πάχυνση δέρματος, Raynaud 95%, τηλαγγειεκτασία, δυσφαγία

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

Αντιμιτοχονδριακά αντισώματα >90%, ηπατοσπληνομεγαλία

Reye's σύνδρομο. Πρόκειται για εγκεφαλοπάθεια συνοδευόμενη από ηπατική ανεπάρκεια. Η αιτία είναι λοιμώδης παράγοντας και πιθανή αιτία ή ασπιρίνη.
Εκδηλώνεται με έμετο, πυρετό και θόλωση συνειδήσεως. Οι τρανσαμινάσες και η αμμωνία αίματος είναι αυξημένες. Σε 2ο στάδιο τα συμπτώματα είναι εντονότερα από το ΚΝΣ. Η ενδοκρανιακή πίεση είναι αυξημένη και πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Η θειοπεντόνη μειώνει την εγκεφαλική ροή αίματος και τον μεταβολισμό και μπορεί να αποβεί σωτήρια. Το εγκεφαλικό οίδημα αντιμετωπίζεται με μαννιτόλη 20%. Απαιτείται περιορισμός υγρών και έλεγχος σακχάρου αίματος και χρόνου προθρομβίνης. Η επίπτωση του συνδρόμου σε παιδιά <16 ετών είναι 3-7 παιδιά/εκατομμύριο από τα οποία ποσοστό >90% είναι ηλικίας <12 ετών.
Έτσι η ασπιρίνη από πολλούς δεν χορηγείται σε παιδιά παρά μόνο στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το σύνδρομο Reye είναι περίπου 50% θανατηφόρο.

Σύνδρομο Stevens-Johnson

Το σύνδρομο αυτό και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση είναι καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή. Η νέκρωση της επιδερμίδας προκαλεί διάβρωση του βλεννογόνου και αποκόλληση της επιδερμίδας, η οποία όταν είναι εκτεταμένη μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Στο σύνδρομο Stevens-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Johnson η αιτία είναι φάρμακα αλλά και λοιμώξεις ή συνδυασμός αυτών. Η επίπτωση της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης είναι 0,4-1,2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο άτομα-χρόνο και του Stevens-Johnson 1-6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο άτομα-χρόνο. Τα φάρμακα που προκαλούν συχνότερα τις δύο αυτές καταστάσεις είναι οι **σουλφοναμίδες**, τα **αντιεπιληπτικά**, η **καρβαμαζεπίνη** οι **οξικάμες** (από τα NSAID), η **αλλοπουρινόλη**, η **χλωρμεζανόνη** και τα **κορτικοστεροειδή**. Άλλα φάρμακα που προκαλούν τις ανωτέρω καταστάσεις (αλλά με μικρότερη συχνότητα) είναι οι αμινοπενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες, οι κινολόνες, οι τετρακυκλίνες και τα αντιμυκητικά ιμιδαζολικά παράγωγα. Τα θειαζιδικά διουρητικά και οι υπογλυκαιμικοί παράγοντες δεν φαίνεται να αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου.

Η αντίδραση συμβαίνει συχνότερα στην αρχή της θεραπείας (μέχρι 2 μήνες για τα χρονίως χορηγούμενα φάρμακα). Χαμηλή επίπτωση παρατηρείται με ακεταμινοφαίνη, ασπιρίνη, αντισυλληπτικά από το στόμα. Γενικά κανένα από τα φάρμακα που αναφέρθηκαν δεν προκαλεί περισσότερες από 5 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο χρήστες/εβδομάδα. (1995, N Engl J Med 333, No 24)

ΤΟΞΙΚΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗ ΝΕΚΡΟΛΥΣΗ

Είναι σπάνια αλλεργική αντίδραση σε φάρμακα που χαρακτηρίζεται από αποκόλληση του βασικού στρώματος της επιδερμίδας. Η θνησιμότητα ανέρχεται σε 65% περίπου. Αντιμετωπίζεται όπως τα βαρέα εγκαύματα. Η συστηματική χρήση κορτιζόνης θεραπευτικά είναι αμφιλεγόμενη. Βλέπε σύνδρομο Stevens-Johnson.

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Βλέπε σελίδα 287

ΦΑΙΝΥΛΚΕΤΟΝΟΥΡΙΑ

Είναι κληρονομική (αυτοσωματική) νόσος με ανεπάρκεια της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης που μπορεί να προκαλέσει διανοητικές βλάβες. Θεραπεία με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε φαινυλαλανίνη.

Χ σύνδρομο

Υπερινσουλιναιμία, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, διαταραχές λιπιδίων.

ΨΕΥΔΟΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑ

Οφείλεται σε υπερανάπτυξη κλωστηριδίων στο έντερο μετά από χρήση αντιβιοτικών.
Συμπτώματα. Σπαστικό κοιλιακό άλγος, διάρροια, πυρετός 39-39,5Co Σπάνια συμβαίνει διάτρηση ή τοξικό μεγάκολο. Η διάγνωση γίνεται με καλλιέργεια κοπράνων, ενδοσκόπηση, βιοψία ή ανίχνευση τοξινών.
Θεραπεία. Βανκομυκίνη 125mgX 4/ημέρα p.os ή μετρονιδαζόλη. Δεν χορηγούνται σπασμολυτικά (κίνδυνος τοξικού μεγάκολου).
Πρόληψη. Οι διαρροϊκές κενώσεις είναι πολύ μεταδοτικές.
Απολύμανση με υποχλωρικό νάτριο ή γλουταραλδεϋδη.

Wilson νόσος. Πρόκειται για κληρονομική διαταραχή κατά την οποία υπάρχει αδυναμία αποβολής του χαλκού μέσω της χολής με αποτέλεσμα την άθροιση του στα ηπατοκύτταρα και στη συνέχεια στον εγκέφαλο και κερατοειδή και λιγότερο στα νεφρά. Το αποτέλεσμα είναι βλάβη στο ήπαρ (αρχικά επεισόδια ηπατίτιδας διαφόρου βαθμού και αργότερα κίρρωση ήπατος), νευρολογικές βλάβες ποικίλου βαθμού (διαταραχές ομιλίας, μάθησης, τρόμος κ.α.)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

χωρίς επίδραση στην αισθητική οδό. Εναπόθεση στον κερατοειδή σχηματίζει το δακτύλιο Kayser Fleischer που είναι παθογνωμονικό σημείο της νόσου. Ο χαλκός στα ούρα 24ώρου είναι αυξημένος (>>30mg), στο αίμα επίσης (>>135mg/ 100ml) και η συγκέντρωση της σερουλοπλασμίνης χαμηλή. Θεραπεία με πενικιλλαμίνη ή τριεντίνη σε ασθενείς που δεν ανέχονται την πενικιλλαμίνη. Η τριεντίνη χρησιμοποιείται μόνο για τη νόσο του Wilson και όχι σε ρευματοειδή αρθρίτιδα ή κυστινουρία.

Zollinger-Ellison σύνδρομο. Η γαστρίνη εκκρίνεται από τα ενδοκρινικά κύτταρα του άντρου του στομάχου και του δωδεκαδάκτυλου. Το σύνδρομο οφείλεται σε υπερέκκριση γαστρίνης από αδένωμα.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η εφαρμογή της μοριακής γενετικής σον άνθρωπο βοηθά στην ταυτοποίηση και κλωνοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με διάφορα νοσήματα και στη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των νοσημάτων αυτών και επακόλουθα στην αντιμετώπιση τους. Η σωματική γονιδιακή θεραπεία αφορά την εισαγωγή ανασυνδυασμένων γονιδίων στα σωματικά κύτταρα με σκοπό τη διόρθωση της ανωμαλίας. Είναι φανερό ότι η μακροχρόνια έκφραση ενός ομαλού γονιδίου (που εισάγεται στον οργανισμό) θα διορθώσει την ανωμαλία. Αυτό έχει μεγάλη σημασία ιδιαίτερα για νοσήματα σοβαρά όπως για παράδειγμα η κυστική ίνωση (αυτοσωματική κληρονομική νόσος με κύρια προβλήματα από το αναπνευστικό και πεπτικό). Η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να δρα ενδοκυττάρια αντικαθιστώντας για παράδειγμα κάποιο ελαττωματικό ή ακόμη και ελλείπον γονίδιο, ή παράγοντας προϊόντα που αναστέλλουν την ανάπτυξη κάποιων κυττάρων. Η εξωκυττάρια δράση συνίσταται στη παραγωγή από το νέο γονίδιο ουσιών που δρουν τοπικά ή σε άλλα σημεία του σώματος μέσω της κυκλοφορίας. Η μεταφορά των ανασυνδυασμένων γονιδίων στο τόπο δράσης γίνεται μέσω ιών που αποτελούν το όχημα μεταφοράς των. Οι ιοί που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι οι αδενοιοί. Επίσης δοκιμάζονται λιποσώματα και άλλα λιπιδικά σώματα για τη μεταφορά γονιδίων. Μελέτες γονιδιακής θεραπείας γίνονται ή προγραμματίζονται για κληρονομικά νοσήματα (όπως ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης, κυστική ίνωση, οικογενή υπερχοληστερολαιμία κ.ά) αλλά και επίκτητα (όπως HIV, καρκίνος κ.ά.). Οι μέχρι τώρα κλινικές δοκιμές δεν είναι επιτυχείς για πολλούς λόγους αλλά δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι ευρισκόμεθα ακόμη στην αρχή και ότι πολλές δυσκολίες πρέπει να υπερνικηθούν. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η γονιδιακή θεραπεία θα βοηθήσει στην "εξάλειψη" πολλών νόσων. από την άλλη πλευρά αναδύονται κολοσσιαία ηθικά διλήμματα όσον αφορά την επέκταση της γονιδιακής θεραπείας σε σκοπούς μη αυστηρά ιατρικούς.

GENE THERAPY- PROMISE, PITFALLS, AND PROGNOSIS (1995) J. M. LEIDEN, N Engl J Med 333, 871-872
GENE THERAPY- A Novel Form of Drug Delivery (1995) H.M. Blau, and M.L. Springer. N Engl J Med, 333, 1204-7
Adenoviruses as gene-delivey vehicles. (1996) J.M. Whilson W. N Engl J Med, 334 1185-87

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΥΡΙΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΒΛΙΑ

British National Formulary Number 35, March 1998, publ. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.

Drug Facts and Comparison, 1994 (revised monthly), J.B. LIPPINCOTT Co, USA

Goodman And Gilman's. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 1990, Pergamon Press

ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ, Andres Goth, 10η εκδοση, μετάφραση Μ. Μαρσέλος, 1982, εκδόσεις ΛΙΤΣΑΣ, ΑΘΗΝΑ.

MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia, Thirteth Edition, ed. by James E. F. Reynolds, London, THE PHARMACEUTICAL PRESS, 199

Modern Pharmacology, ed. by C. P. Graig and R. E. Stitzel, 1990, USA

PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR),EDITION 45, published by Medical Economic Data, USA, 1991.

Textbook of Pharmacology, Smith and Reynard, 1992, W.B Saunders Company, USA.

Textbook of Clinical Pharmacology, J. M. Ritter, L. D. Lewis and G. K. Mant, third ed. published by E. Arnold, 1995, Great Britain.

Current Medical Diagnosis & Treatment edited by L. M. Tierney, Jr., S. J. , McFhee, M. Papadakis, 1994, Appleton & Lange, USA.

Drugs Guide, 1991-92 edition, RIVERSIDE HAELTH AUTHORITY, LONDON.

ΕΘΝΙΚΟ ΣΥΝΤΑΓΟΛΟΓΙΟ, ΕΟΦ, ΑΘΗΝΑ, 1996

The **MERCK MANUAL** of Diagnosis and Therapy , by R. Berkow and A.J. Fletcher, fifteenth edition, 1987 (3d print. 1989), MERCK & CO., INC., Rahway, N.J., USA.

CECIL ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, 3η έκδοση, μετάφραση Χ. Μουτσόπουλος, 1996, εκδόσεις ΛΙΤΣΑΣ, ΑΘΗΝΑ.

OXFORD TEXTBOOK OF MEDICINE, edited by D.J. WEATHERALL, J.G.G. LEDINGHAM, and D.A. WARRELL. Third edition (1996), Oxford University Press.

RECENT ADVANCES IN SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES AND AIDS, edited by J.R.W. Harris and S.M. Foster, 1991, CHURCHILL LIVINGSTONE, LONDON

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Treatment manual: **Nephrology**, edited by T.Risler, G.A. Miller and W. Rosendahl together with N. Braun, C.M. Erley, B. Kramer, M. Estler, W. Schareck and F. Strutz (1997), Urban and Schwarzenberg, Munich.

ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (σημαντικότερα άρθρα) Βλέπε και βιβλιογραφία στο τέλος κάθε κεφαλαίου.

Alter H.J. (1996) The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. Editorial. The New England Journal of Medicine, 334, 1536-37.
Bagatell C. J. and Bremner W.J (1996) Androgens in men-uses and abuses. N Engl J Med, 334, 707-714.
Barnes P. J. and I. Adcock (1993). Anti-infammatory actions of steroid: molecular mechanisms. Trends in Pharmacological Sciences, 14, 436-441.
Barnes P. F. et al (1996). Transmission of Tuberculosis among the urban homeless. JAMA, 275, 305-7.
Barry M. G., D. J. Back & A. M. Breckenridge (1995). Zidovudine therapy in HIV infection: Which patients should be treated and when. Br. J. Clin. Pharmacol, 40, 107-110.
Berman Ellin (1992). New drugs in acute myelogenous Leukemia: A Review. Journal of Clinical Pharmacology, 32, 296-309
Bhaskar Dasgusta (1991). Adverse reaction profile: Penicillamine. Prescriber's Journal, 31, 72-77, (HMSO publ. LONDON)
Borel J. F. (1989). Pharmacology of Cyclosporine (Sandimmune)-Pharmacological Properties in Vivo. Pharmacological Reviews, 41, 259-371.
Briejer M. R. et al., (1995). Gastrointestinal Prokinetic Benzamides: The Pharmacology Underlying Stimulation of Motility. Pharmacol Rev, 47: 631-651.
Bryan J. P. (1995). Viral Hepatitis: Update on Hepatitis D and E. Consultant, 35, 1846-1850.
Chien J.Y. (1997). Influence of polymorphic N-acetyltransferase phenotype on the inhibition and induction of acetaminophen bioactivation with long-term isoniazid. Clin Pharmacol Ther 61, 24-34.
Chopra Ian (1996) New approaches to the control of infections caused by antibiotic-resistant bacteria. JAMA, 275, 401-3.
Collinge J. (1996). New Diagnostic tests for Prion Diseases. N Engl J Med, 335, 963-5.
Cost R.G. and S.E. Straus (1996). Posterpetic Neuralgia-Pathogenesis, Treatment and Prevention. N Engl J Med, 335, 32-42.
Crotty D., D. P. Jewell (1992). Drug therapy in ulcerative colitis (review).
British Journal of Clinical Pharmacology, 34, 189-198.
Dominguez E. A., W., A., Keitel (1991) . Herpesvirus Infections: Management Guidelines for Primary and Reccurent Episodes. Consultant, 31 (11), 21-30
Dray A., L. Urban and A. Dickenson (1994). Pharmacology of chronic pain.
Trends in Pharmacological Sciences, 15, 190-197
Ebadi M. and S. K. Srinivasan (1995). Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Neuroleptic-Induced Movement Disorders. Pharmacol. Rev. 47: 575-604.

Eickhoff T. (1995). Innfluenza: Act Now to Minimiza the Impact This Winter.
Consultant V.35, 1271-1278.
Furberg C. D. et al. (1994). Overtreatment and undertreatment of hypertension.
Journal of Internal Medicine, 235, 387-397.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Fraser D. R. (1995) Vitamin D. Lancet, 345, 104-107
Fricker J. (1996) Artificial blood- bad news for vampires? Lancet, 347,1322
Hayden F.G., J.J. Treanor, R.F. Betts, M. Lobo, J.D. Esinhart, E.K. Hussey (1996) Safety and Efficasy of the Neuraminidase Inhibiyor GG167 in Experimental Human Influenza. JAMA 275, 295-99.
Hedner U. (1990) Factor VIIa in the treatment of hemophilia. Blood Coagul Fibrinolysis 3, 307-317
Heyka R. J., D. G. Vidt (1996). Hypertension: Pitfalls in Diagnosis, Pointers on Finding the Source, Consultant V36, 226-239.
Hoffman S.L. (1996) Artemether in Severe Malaria- Still Too Many Deaths.
N Engl J Med, 335, 124-6
Horsburgh C. R. (1996). Advances In the prevention and treatment of Mycobacterium avium Disease. N Eng J Med 335, 428-30.
Goldmann D.A. et al (1996) Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistance microorganisms in hospitals. JAMA, 275,.234-240.
Goodfriend T.L., M.E. Elliott and K.J. Catt (1996) Angiotensin Receptors and Their Antagonists.
N Engl J Med, 335, 1649-55.
Krause P.J., Ryan R., Pollack R. (1996) Concurrent Lyme Disease and Babesiosis. JAMA, 275, 1657-60.
Krawitt E.L. (1996) Autoimmune hepatitis. The New England Journal of Medicine, 897-903)
Lertora J. L. et al. (1991), Pharmacokinetics and long-term tolerance to ribavirin in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Pharmac Ther, 50, 442-449.
Lindholm A. (1991). Therapeutic monitoring of cyclosporin - an update.
European Journal of Clinical Pharmacology, 41, 273-283.
Masuko K. et al. (1996) Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis.N Engl J Med, 334, 1485-1490.
Liu L. and P.F. Weller (1996) Antiparasitic Drugs. N Engl J Med, 334, 1178-84.
Macik B. G. et al. (1989) στο Am J Hematol, 32, 232-234.
Maher M. Khodor, and M. M. Sklar (1995). NIDDM. Making the best Use of Oral Hypoglykemics. Consultant V35, 361-372
McDonnell W.M., and F.K. Ascari (1996) DNA Vaccines. N Engl J Med, 334, 42-5
McGill K.A., W.W. Busse (1996) Zileuton. Lancet, 348, 519-24
Nieremberg D. et al. (1991). Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Clinical Pharmacology and Therapeurics, 50, 580-586.
Olliaro P., Cattani J., Wirth D (1996). Malaria, the Submerged Disease. JAMA, 275, 230-4.
Patz J. A. (1996) Global climate change and emerging infectious diseases. JAMA, 275, 217-223.
Payne S. K. and M. S. Wheby (1995) Anemia : How to Streamline the Diagnosis, Identify Reversible Causes. Connsultant 35, 11692
Prince R. N. et al. (1996). Effects of Arrtemisinin derivatives on malaria tranmissibility. Lancet, 347, 1654-1661.
Quesniaux V. F. J., (1989). Pharmacology of cyclosporine (Sandimmune).
Immunochemistry and Monitoring. Pharmacological Reviews, 41, 249-258.
Ramsey B.W. (1996) Management of Pulmonary Diseases in Patients with Cystic Fibrosis
N Engl J Med, 335, 179-188.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ralston S. H. (1992). Medical management of hypercalcaemia, British Journal of Clinical Pharmacology, 34, 11-20.
Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., Rzany B., Stern R.S., Anderson T., Auquier A., Bastuji-Garin S., Correia O., Locati F., Mockenhaupt M., Paoletti C.,Shapiro P., Shear N., Schope, and **Kaufman D.W.** (1995) Medication Use and the Risc of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. N Engl J Med, 333, 1600-607
Rutecki G. W. and F. C. Whittier (1955) Polycystic Kidney Disease: Detectinng and Managing Extrarenal Compications, Connsultant 35, 1667-1678.
Sorensen J. B. et al (1995). Syndrome of inappropiate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med, 238, 97-110.
Southwick F.S., and Purich D. (1996) Intracellular Pathogenesis of Listeriosis. N Engl J Med, 334, 770-6.
Sowers J. R. (1992). Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Dislipidemia, Hypertension, and Accelerated Atherosclerosis. Journal of Clinical Pharmacology, 32, 529-535
Sundar Shyam and Murray H.W. (1995) Effect of Treatment with Interferon-γ Alone in Visceral Leishmaniasis. Journal of Infectious Diseaases, 172, 1627-9
TARRY S. P. and B.R. CELLI (1995). LONG-TERM OXYGEN THERAPY. N Engl J Med 333, 710-714.
Tenover F.C., J.M. Hughes (1996) The Challenges of Emerging Infectious Diseases. JAMA, 275, 300-304
Wallace J.L. & G. Cirino (1994). The development of gastrointestinal-sparing nonsteroidal anti- inflammatory drugs. Trends in Pharmacological Sciences, 15, 405-406.
Whelton A. and C. W. Hamilton (1991). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Effects on Kindney Function. Journal of Clinical Pharmacology 31, 588-598.
White N. J. (1992) Antimalarial pharmacokinetics and treatment regimens. British Journal Of Clinical Pharmacology, 34, 1-10.
White N. J. (1996). The Treatment of Malaria. N Engl J Med, 335, 800-806.
Wilson J.M. (1996) Adenoviruses as gene-delivery vehicles. N Engl J Med, 334, 1185-7.
Vieth R. (1990) The mechanism of vitamin D toxicity. Bone miner 11:262-72.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΛΦΑΒΗΤΙΚΟ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΙ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΟ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

A

A I D S, 315
Acarbose, 152
Acetylcysteine, 387
Acipimox, 51
Acitretin, 205
Acrozoxacin, 278
ACTH, 158
Actinomycin, 367
Acyclovir, 307
Adenosine, 25
ADH, 159
$Al(OH)_3$, 115
Albendazole, 343
Alteplase, 66
Amantadine, 311
amifostine, 201
Amikacin, 259
Amiloride, 77
Aminogloutethimide, 372
Amlodipine, 40
Amorolfine, 301
Amoxycillin, 243
Amphotericin, 295
Ampicillin, 241
Amsacrine, 367
Anistreplase, 67
ANP, 7
ARDS, 109
Artemether, 328
Artemisia annua, 328
Artesunate, 328
ascorbic acid, 210
ATG, 199
Azathioprine, 376
Azithromycin, 267
AZT, 317
Aztreonam, 253

B

Babesiosis, 329
Bacampicillin, 243
BAL, 384
Bartter σύνδρομο, 394
beclomethazone, 101
Bentonite, 389
Benzylpenicillin, 240
Beractant, 109
beri-beri, 211
Betamethazone, 176
bezafibrate, 50
Bleomycin, 367
BNP, 7
brivudine, 313
budesonide, 101
buserelin, 157
Busulphan, 358

C

Calcitonin, 166; 169
candesartan, 88
Capreomycin, 292
Carbimazole, 163
Carboplatin, 360
Carmustine, 358
Cefuroxime, 250
Chlorambucil, 357
Chloroquine, 326
Cholestyramine, 52
Cidofovir, 310
cilastatin, 253
Cinoxacin, 278
cipofibrate, 50
Ciprofloxacin, 275
cisapride, 124
Clarithromycin, 268
Clofazimine, 294
Clofibrate, 49
Clotrimazole, 298
Codeine, 130
Cortisol, 176
Crisantaspase, 369
cryptosporidium, 338
Cushing, 174
Cyclophosphamide, 356
Cycloserine, 292
Cyclosporin, 376
Cyproterone, 373

D

Dacarbazine, 360
Dactinomycin, 367
danazol, 157
danthron, 127
Dapsone, 293
Daunomycin, 366
daunorubicin, 366
ddC, 319
ddI, 318
desciclovir, 309
Desferrioxamine, 386
desmopressin, 160
Dexamethazone, 176
Dextrothyroxine, 54
Diazoxide, 153
Dicobalt edetate, 386
dideoxycytocine, 319
dideoxyinosine, 318
Diethylcarbamazine, 342

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Digitalis, 3
diloxanide, 330
Diltiazem, 39
Dinoprostone, 188
Diphenoxine, 130
Diphenoxylate, 129
Dirithromycin, 268
Disopyramide, 17
DMSA, 385
DMSO, 138
domperidonne, 124
Dornase, 110
Doxorubicin, 365
ducasate, 128

E

Eflornithine, 335
Enalapril, 87
Enoxacin, 278
Epoprostenol, 69
Erythromycin, 266
Estramustine, 357
Ethambutol, 292
Ethionamide, 294
Etoposide, 365
ΕΠΟΠΡΟΣΤΕΝΟΛΗ, 69

F

famciclovir, 309
FANCONI σύνδρομο, 397
Felodipine, 41
fenofibrate, 50
Filgrastim, 201
Finasteride, 136; 374
Flecainide, 20
Flucloxacillin, 244
Fluconazole, 299
Flucytosine, 300
Fludarabine, 362
Flumazenil, 390
fluorouracil, 361
Flutamide, 374
fluticasone, 101
Folic acid, 198
Foscarnet, 310
Fosfomycin, 285
framycetin, 259
frusemide, 75
FSH, 156
Fucidin, 269
Furosemide, 75

G

Galega officinalis, 151
Ganciclovir, 309
garbegoline, 155
Gemfibrozil, 49
gentamicin, 259
GH, 154
Giardia lamblia, 331
Glucagon, 152
Gluceryl trinitrate, 30
GnRH, 373
Gn-RH, 157
gonadorelin, 157
goserelin, 157
Griseofulvin, 300
Growth hormone, 154

H

Halofantrine, 325
Hantavirus, 396
Helicobacter pylori, 114
Heparin, 60
Hetastarch, 219
Hirudin, 62
Hydroxyurea, 368

I

Idoxuridine, 312
Ifofosfamide, 356
Imipenem, 253
Indinavir, 321
Inosine Pranobex, 313
Insoulin, 145
Iodine, 164
Ipecac, 383
irbesartan, 88
isospora belli, 338
Isotretinoin, 204
Isradipine, 40
Ivermectin, 342
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ, 145

J

Jarisch-Herxheimer, 397

K

Kanamycin, 259
Ketoconazole, 297
Korsakoff, 211

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

L

Lacidipine, 40
lansoprazole, 120
Lassa πυρετός, 398
Leishmania, 333
lenograstim, 201
leuprorelin, 157
Levodropropizine, 105
LH, 156
Lidocaine, 18
lignocaine, 18
Lomefloxacin, 278
lomustine, 358
Loperamide, 130
losartan, 88
Lyme νόσος, 398

M

Mannitol, 79
Mebendazole, 341
Mebeverine, 122
Mechlorethamine, 357
Mecillinam, 243
Medroxyprogesterone, 371
Mefloquine, 325
Megestrol, 371
Melarsoprol, 335
Melphalan, 357
Mercaptopurine, 362
mesalazine, 283
MESNA, 106; 357
methionine, 388
Metoclopramide, 123
Metrifonate, 343
Metronidazole, 285
Mexiletine, 19
Mezlocillin, 243
$Mg(OH)_2$, 115
mibefradil, 41
Miconazole, 298
Milrinone, 5
Misoprostol, 120
mithramycin, 368
Mitomycin, 367
Mitotane, 368
Mitoxanthrone, 366
MSH, 159
muzolimine, 76
ΜΕΓΕΣΤΡΟΛΗ, 371
Μετολαζόνη, 74

N

Nabilone, 125
nafarelin, 157
Nalidixic acid, 278
Naloxone, 390
Neomycin, 259
Netilmicin, 259
Nicardipine, 41
Niclosamide, 341
Nicofuranose, 51
Nicorandil, 43
Nicotinamide, 213
Nicotinic acid, 51
Nifedipine, 39
Nifurtimox, 335
Nimodipine, 41
Niridazole, 343
Nisoldipine, 41
Nitrendipine, 41
Nitrofurantoin, 284
nitroglycerin, 30
Norfloxacin, 277
Nystatin, 296

O

Octreotide, 375
Ofloxacin, 277
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ, 181
Olestra, 56
olsalazine, 283
Omeprazole, 119
Oxamniquine, 343
Oxytocin, 160

P

paclitaxel, 369
penicillamine, 385
Pentamidine, 337
Pentastarch, 219
pentostatin, 369
Physostigmine, 390
Piperazine, 341
pirenzepine, 121
Piroplasmosis, 329
Pivampicillin, 243
Pivmecillinam, 243
Plicamycin, 368
Podophyllum, 313
Poractant, 109
Potassium canrenoate, 78
Povidon iodine, 350
Praziquantel, 341
Prednisolone, 176
Primaquine, 325
Probucol, 53
Procainamide, 16

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Procarbazine, 369
Proguanil, 327
Prolactine, 155
Propylthiuracil, 164
pumactant, 109
Pyrantel, 341
Pyrazinamide, 291
pyridoxine, 212

Q

quinagolide, 155
Quinidine, 15
Quinine, 323

R

Ranitidine, 118
Reye's σύνδρομο, 399
ribavirin, 312
Rifabutin, 291
Rifampicin, 290
Rimantadine, 312
Ritonavir, 320
rivoflavin, 212
rosoxacin, 278
Roxithromycin, 268

S

Saquinaqvir, 320
Sildenafil, 141
Silibinin, 389
Simvastatin, 55
sodium hypochlorite, 352
Spiramycine, 268
Spironolactone, 78
Stavudine, 319
Stevens-Johnson, 400
stiboglyconate, 333
Streptokinase, 67
Streptomycin, 259
Streptozocin, 358
Suramin, 334

T

T3, 162
tacrolimus, 377
Talampicillin, 243
Teicoplanin, 270
temocillin, 244
Terbinafine, 301
Testosterone, 179
Thiabendazole, 342
thiamin, 211
Thioguanine, 363
Ticarcillin, 245
TMP-SMZ, 283; 337; 338
tobramycin, 259
Tocainide, 19
tocopherols, 208
Tolrestate, 152
Toxoplasma gondii, 336
Tretinoin, 205
TRH, 157
Triaconazole, 300
triamcinolone, 101
Triamterene, 78
Tribavirin, 312
trichomonas, 331
Trifluridine, 312
Trimebutine, 122

U

Urokinase, 67

V

Vacitracin, 269
valaciclovir, 309
valsartan, 88
Vancomycin, 270
Vasopressin, 159
Vastarel, 43
Vepridile, 41
Verapamil, 24
Viagra, 141
Vinblastine, 363
Vincristine, 364
Vitamin A, 203
Vitamin B_1, 211
Vitamin B_2, 212
Vitamin B_6, 212
Vitamin C, 210
Vitamin D, 205
Vitamin E, 208
Vitamin K), 208

W

Warfarin, 63
Wernicke, 211
Wilson νόσος, 400

Z

Zalcitabine, 319
Zidovoudine, 317
Zollinger-Ellison, 401

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Α

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ, 93
Asparaginase, 368
Atovaquone, 337
αβηταλιποπρωτεϊναιμία, 208
ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ, 44
ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ, 25
αδριαμυκίνη, 365
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ, 376
Αζιδοθυμιδίνη, 317
ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ, 267
αζλοκιλλίνη, 245
AZT, 317
ΑΖΤΡΕΟΝΑΜΗ, 253
ΑΙΘΙΝΥΛΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ, 183
αιμολυτικές αναιμίες, 199
αιμορροΐδες, 132
αιμορροφιλία Α, 218
αιμορροφιλία Β, 218
ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΑ, 68
ακαρβόζη, 152
ακεβουτολόλη, 33
ΑΚΕΤΥΛΚΥΣΤΕΙΝΗ, 387
ΑΚΕΤΥΛΟΚΥΣΤΕΙΝΗ, 106
ΑΚΙΤΡΕΤΙΝΗ, 205
ΑΚΛΑΡΟΥΒΙΚΙΝΗ, 366
ακριβαστίνη, 103
ΑΚΡΟΖΟΞΑΣΙΝΗ, 278
ΑΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ, 367
ΑΚΥΚΛΟΒΙΡΗ, 307
ΑΛΒΕΝΔΑΖΟΛΗ, 343
αλβουτερόλη, 95
αλγλυκεράση, 213
ΑΛΔΕΫΔΕΣ, 350
ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ, 172
ΑΛΚΑΛΟΠΟΙΗΤΙΚΑ, 137
αλκοόλη, 349
ΑΛΟΦΑΝΤΡΙΝΗ, 325
ΑΛΠΡΟΣΤΑΔΙΛΗ, 140
αλπροσταδίλη, 189
ΑΛΤΕΠΛΑΣΗ, 66
αλφακαλσιδόλη, 205
Αλφουζοσίνη, 136
ΑΜΑΝΤΑΔΙΝΗ, 311
αμανταδίνη, 394
Αμηνόρροια, 393
ΑΜΙΚΑΚΙΝΗ, 259
ΑΜΙΛΟΡΙΔΗ, 77
ΑΜΙΝΟΓΛΟΥΤΕΘΙΜΙΔΗ, 372
ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ, 255
αμινοφυλλίνη, 98
αμφοστίνη, 201
ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ, 22
ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ, 40
ΑΜΟΙΒΑΔΟΚΤΟΝΑ, 329
ΑΜΟΞΥΚΙΛΛΙΝΗ, 243
αμορολφίνη, 301
ΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ, 241
αμρινόνη, 5
ΑΜΣΑΚΡΙΝΗ, 367
ΑΜΥΛΟ, 219
ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β, 295
ΑΝΑΒΟΛΙΚΑ, 180
ΑΝΑΙΜΙΕΣ, 191
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Na+, 14
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ, 24; 36
Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, 71
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ, 5
ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ, 179; 372
ΑΝΘΕΛΜΙΝΘΙΚΑ, 339
ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ, 323
ανθρακικό ασβέστιο, 115
ανισινδιόνη, 63
ΑΝΙΣΤΡΕΠΛΑΣΗ, 67
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ, 355; 376
ανοσολογική αντίδραση, 393
ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ, 345
Ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης Π, 88
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΑΖΟΠΡΕΣΣΙΝΗΣ, 80
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ H_2-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ, 116
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ, 69
ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΑ, 181
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ, 8
ΑΝΤΙΒΗΧΙΚΑ, 105
ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ, 159
ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ, 125
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ ΙΙΙ, 62
αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, 199
ΑΝΤΙΠΝΩΔΟΛΥΤΙΚΑ, 68
ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ, 103
ΑΝΤΙΛΑΜΒΛΙΑΚΑ, 331
ΑΝΤΙΛΕΠΡΙΚΑ, 293
ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ, 361
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΚΑ, 295
ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ, 355
ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ, 115
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ, 59
ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ, 349
ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ, 122
ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ, 29
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ, 185
ΑΝΤΙΤΡΙΧΟΜΟΝΑΔΙΚΑ, 331
ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ, 81
ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ, 287
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, 394
απλαστικές αναιμίες, 199
ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ, 349

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΠΟΧΡΕΜΠΤΙΚΑ, 106
ακροτινίνη, 68
ΑΡΓΥΡΟΣ, 353
ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ, 8
αρτεμισίνη, 328
ΑΣΒΕΣΤΙΟ, 217; 388
Ασβέστιο γλυκονικό, 216
ΑΣΒΕΣΤΙΟΕΛΕΤΙΚΟ, 386
ασενοκουμαρόλη, 63
ΑΣΠΙΡΙΜΟΞΗ, 51
ασκορβικό οξύ, 137
ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗ, 368
αστεμιζόλη, 103
ατενολόλη, 33
Ατοβακουόνη, 337
ατορβαστατίνη, 56
ΑΤΡΟΠΙΝΗ, 26; 388
ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ, 154

Β

β_2 αδρενεργικοί διεγέρτες, 94
BEHCET σύνδρομο, 394
ΒΑΒΕΣΙΟΣΗ, 329
β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ, 21; 33
βαζοπρεσσίνη, 132
ΒΑΚΙΤΡΑΚΙΝΗ, 269
ΒΑΛΑΝΤΙΔΙΑΣΗ, 332
βαλασικλοβίρη, 309
βαλσαρτάνη, 88
ΒΑΜΒΟΥΤΕΡΟΛΗ, 95
Βάμμα ιωδίου, 350
ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ, 270
βαπρεοτίδη, 375
ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ, 353
ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ, 63
βεζαφιβράτη, 50
βεθανιδίνη, 84
ΒΕΚΛΟΜΕΘΑΖΟΝΗ, 176
βεκλομεταζόνη, 101
βεναζεπρίλη, 86
Βενδροφλουαζίδη, 74
ΒΕΝΖΑΘΙΝΙΚΗ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ, 241
ΒΕΝΖΑΛΚΟΝΙΟ, 351
βενζεθειόνιο, 333
βενζονατάτη, 105
ΒΕΝΖΥΛΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ, 240
ΒΕΝΤΟΝΙΤΗΣ, 389
ΒΕΠΡΙΔΙΛΗ, 41
ΒΕΡΑΠΑΜΙΛΗ, 24; 39
βεσναρινόνη, 5
βετανεχόλη, 135
βεταξολόλη, 33
ΒΗΤΑΜΕΘΑΖΟΝΗ, 176
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ, 402
ΒΙΔΑΡΑΒΙΝΗ, 312
ΒΙΝΒΛΑΣΤΙΝΗ, 363
ΒΙΝΚΡΙΣΤΙΝΗ, 364
Βισμούθιο, 115; 121
ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ, 203
ΒΙΤΑΜΙΝΗ B^{12}, 197
ΒΙΤΑΜΙΝΗ C, 210
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D, 205
ΒΙΤΑΜΙΝΗ K, 208
Βιταμίνη A, 203
ΒΙΤΑΜΙΝΗ B_1, 211
ΒΙΤΑΜΙΝΗ B_2, 212
ΒΙΤΑΜΙΝΗ B_6, 212
ΒΙΤΑΜΙΝΗ E, 208
ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΩΣΗ, 332
ΒΛΑΣΤΟΜΥΚΩΣΗ, 302
ΒΛΕΝΝΟΛΥΤΙΚΑ, 106
ΒΛΕΟΜΥΚΙΝΗ, 367
βουδεσονίδη, 101
βουσερελίνη, 157
ΒΟΥΣΟΥΛΦΑΝΗ, 358
βρετύλιο, 23
βριβουδίνη, 313
ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ, 94
βρωμοκρυπτίνη, 155

Γ

ΓΑΝΣΙΚΛΟΒΙΡΗ, 309
γοναδορελίνη, 157
ΓΑΣΤΡΟΚΙΝΗΤΙΚΑ, 122
γεμεπρόστη, 188
ΓΕΜΦΙΒΡΟΖΙΛΗ, 49
ΓΕΝΤΑΜΙΚΙΝΗ, 259
γκαρμπεγολίνη, 155
γκοσερελίνη, 157; 373
ΓΚΡΙΖΕΟΦΟΥΛΒΙΝΗ, 300
ΓΛΑΥΚΩΜΑ, 394
γλιβενκλαμίδη, 149
γλιπιζίδη, 149
ΓΛΟΥΤΑΡΑΛΔΕΥΔΗ, 350
ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ, 152
γλυκερίνη, 80; 127
ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ, 173
γλυκύριζα, 121
ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, 401
Γουαναβενζη, 84
Γουανεθιδίνη, 84
Γουανφασίνη, 84
ΓΡΙΠΠΗ, 394

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δ

ΔΑΚΑΡΒΑΖΙΝΗ, 360
δαναζόλη, 157
δανθρόνη, 127
ΔΑΟΥΝΟΜΥΚΙΝΗ, 366
ΔΑΨΟΝΗ, 293
δεβρισοκίνη, 84
δεκινίνη, 80
δεμεκλοκυκλίνη, 80; 260
ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ, 176
ΔΕΞΤΡΑΝΕΣ, 219
ΔΕΞΤΡΟΘΥΡΟΞΙΝΗ, 54
Δεξτρομεθορφάνη, 105
Δεοξυκοφορμυκίνη, 363
δεσικλοβίρη, 309
δεσμοπρεσσίνη, 137; 160
ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗ, 386
δεσφερριοξαμίνη, 194
ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ, 379
ΔΙΑΖΟΞΙΔΗ, 153
διαζοξίδη, 74; 150
ΔΙΑΙΘΥΛΟΚΑΡΒΑΜΑΖΙΝΗ, 342
Διάλυμα επανυδάτωσης, 216
διάλυμα καλαμίνης, 353
διάρροια των ταξιδιωτών, 131
διγιτοξίνη, 3
ΔΙΓΟΞΙΝΗ, 26; 389
διγοξίνη, 3
ΔΙΓΟΥΑΝΙΔΙΑ, 151
Διδανοσίνη, 318
Διδεοξυνουκλεοσίδια, 317
ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΑΝΑΠΝΟΗΣ, 104
δικλοξακιλλίνη, 244
ΔΙΛΟΞΑΝΙΔΗ, 330
ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗ, 39
ΔΙΜΕΡΚΑΠΡΟΛΗ, 384
δινιτρικός ισοσορβίτης, 32
ΔΙΝΟΠΡΟΣΤΟΝΗ, 188
ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ, 71
διπυριδαμόλη, 69
Διριθρομυκίνη, 268
δισακοδύλη, 127
ΔΙΣΟΠΥΡΑΜΙΔΗ, 17
Διστιγμίνη, 135
Διττανθρακικό νάτριο, 216
διϋδρογεστερόνη, 184
διϋδροεμετίνη, 330
διϋδροταχυστερόλη, 205
ΔΙΦΑΙΝΟΞΙΝΗ, 130
ΔΙΦΑΙΝΟΞΥΛΑΤΗ, 129
ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ, 169
δομπεριδόνη, 124
δοξαζοσίνη, 84; 136
δοξαπράμη, 104
ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ, 365
δοξυκυκλίνη, 131; 260; 261
ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ, 395

Ε

Epirubicin, 366
ΕΔΕΤΙΚΟ ΔΙΚΟΒΑΛΤΙΟ, 386
ΕΘΑΜΒΟΥΤΟΛΗ, 292
εθακρυνικό οξύ (, 76
εθαμσυλάτη, 68
ΕΘΕΙΟΝΑΜΙΔΗ, 294
ΕΘΙΝΥΛΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ, 371
έλαιο αραχίδος, 127
ελκώδη κολίτιδα, 132
ελονοσία, 323
Εμβόλια, 110; 345
Εμβόλια DNA, 346
ΕΜΕΤΙΝΗ, 330
ΕΝΑΛΑΠΡΙΛΗ, 87
Ενδοθηλίνες, 89
ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ, 143
Ενεργός άνθρακας, 381
Ενκαϊνίδη, 20
ΕΝΟΞΑΣΙΝΗ, 278
ενοξιμόνη, 5
ΕΞΑΜΕΘΥΛΑΜΕΛΑΜΙΝΗ, 359
εξαχλωροφαίνη, 352
ΕΞΑΧΛΩΡΟΦΑΙΝΙΟ, 352
εξαχλωροφάνη, 352
ΕΠΙΡΟΥΒΙΚΙΝΗ, 366
εργοκαλσιφερόλη, 205
εργομητρίνη, 188
ΕΡΠΗΤΟΕΙΔΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ., 395
ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗ, 266
ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ, 200
εσμολόλη, 21; 33
ΕΣΤΡΑΜΟΥΣΤΙΝΗ, 357
ετιδρονάτη, 169
ΕΤΟΠΟΣΙΔΗ, 365
ΕΤΡΕΤΙΝΑΤΗ, 205
ΕΤΡΕΤΙΝΗ, 205
ευκαλυπτόλη, 110
ΕΦΛΟΡΝΙΘΙΝΗ, 335
εφορμοτερόλη, 95

Ζ

Zileuton, 102
ζαλσιταβίνη, 319
ΖΕΛΑΤΙΝΗ, 219
ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ, 317

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η

ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ, 215
ΗΠΑΡΙΝΗ, 60
ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ, 396

Θ

ΘΕΙΑΒΕΝΔΑΖΟΛΗ, 342
Θειαζιδικά, 72
ΘΕΙΟΓΟΥΑΝΙΝΗ, 363
ΘΕΙΟΘΕΙΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ, 387
θεοβρωμίνη, 80
ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ, 96
θεοφυλλίνη, 80
ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ, 65
θυλακιοτρόπος, 156
ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ, 162
θυροξίνη, 162

Ι

ΙΒΕΡΜΕΚΤΙΝΗ, 342
ΙΔΟΞΟΥΡΙΔΙΝΗ, 312
ΙΜΙΔΑΖΟΛΕΣ, 297
ΙΜΙΠΕΝΕΜΗ, 253
Ινδαπαμιδη, 74
ινδεκαΐνίδη, 21
Ινδοραμίνη, 84; 136
ΙΝΗ, 288
ΙΝΤΑΡΟΥΒΙΚΙΝΗ, 366
ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ, 369
ιντερφερόνη, 132
ΙΝΤΙΝΑΒΙΡΗ, 321
ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, 303
ΙΠΕΚΑΚΟΥΑΝΑ, 383
ιπρατρόπιο, 99
ιρβεσαρτάνη, 88
ιρουδίνη, 62
ισοαμινίλη, 105
ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ, 288
ισοζουπρίνη, 189
ισοσορβίτης, 80
ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗ, 204
ΙΣΡΑΔΙΠΙΝΗ, 40
ΙΣΤΟΠΛΑΣΜΩΣΗ, 302
ΙΤΡΑΚΟΝΑΖΟΛΗ, 299
ΙΦΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ, 356
ΙΩΔΙΟ, 164
ΙΩΔΙΟΥΧΑ, 350
ιώδιο, 349

Κ

KCl, 216
καθαρτικά, 127
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ, 397
κακοήθης αναιμία, 197
ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ, 166; 169
καλσιτονίνη, 167
καλσιτριόλη, 205
ΚΑΝΑΜΥΚΙΝΗ, 259
κανδεσαρτάνη, 88
ΚΑΝΡΕΝΟΪΚΟ ΚΑΛΙΟ, 78
ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ, 302
ΚΑΠΡΕΟΜΥΚΙΝΗ, 292
καπτοπρίλη, 86
καρβαχόλη, 135
καρβεδιλόλη, 34
καρβενοζολόνη, 121
ΚΑΡΒΙΜΑΖΟΛΗ, 163
καρβόλη, 110
ΚΑΡΒΟΠΛΑΤΙΝΗ, 360
καρβοπρόστη, 188
ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΓΛΥΚΟΣΙΔΙΑ, 3
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, 2
ΚΑΡΔΙΟΤΟΝΩΤΙΚΑ, 2
ΚΑΡΜΟΥΣΤΙΝΗ, 358
καρνιτίνη, 213
καρφεκιλίνη, 245
καστορέλαιο, 127
καφεΐνη, 80
κετιριζίνη, 103
ΚΕΤΟΚΟΝΑΖΟΛΗ, 297
ΚΕΤΡΙΜΙΔΗ, 351
Κετυλπυριδίνιο, 351
κεφαδροξίλη, 249
κεφαζολίνη, 249
κεφακλόρη, 250
Κεφαλεξίνη, 249
κεφαλοθίνη, 249
ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ, 247
κεφαμανδόλη, 250
ΚΕΦΑΜΥΚΙΝΕΣ, 247
κεφαπιρίνη, 249
κεφεπίμη, 252
κεφεταμέτη, 251
κεφιξίμη, 251
κεφμεταζόλη, 250
κεφονισίδη, 250
κεφοξιτίνη, 250
κεφοπεραζόνη, 251
κεφορανίδη, 250
κεφοταξίμη, 251
κεφοτετάνη, 250
ΚΕΦΟΥΡΟΞΙΜΗ, 250
κεφουροξίμη, 250
κεφπροζίλη, 250

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

κεφραδίνη, 249
κεφσουλοδίνη, 251
κεφταζιδίμη, 251
κεφτιζοξίμη, 251
κεφτιμπουτένη, 251
ΚΕΦΤΡΙΑΞΟΝΗ, 251
κεφτριαξόνη, 251
καναγολίδη, 155
κινακρίνη, 331
κιναπρίλη, 86
ΚΙΝΙΔΙΝΗ, 15
ΚΙΝΙΝΗ, 323
κινολόνες, 273
Κιτρικό κάλιο, 216
κιτρικό νάτριο, 137
ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ, 268
Κλαριθρομυκίνη, 115
Κλινδαμυκίνη, 269; 336
κλοδρονάτη, 169
Κλονιδίνη, 84
κλοξακιλλίνη, 244
ΚΛΟΤΡΙΜΑΖΟΛΗ, 298
ΚΛΟΦΑΖΙΜΙΝΗ, 294
ΚΛΟΦΙΒΡΑΤΗ, 49
ΚΟΚΚΙΔΙΟΜΥΚΩΣΗ, 302
κολεστιπόλη, 53
Κολιστίνη, 270
Κολφοσερίλη, 109
κονδυλώματα, 313
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ, 176
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ, 101
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ, 398
κρεσόλη, 352
ΚΡΙΣΑΝΤΑΣΠΑΣΗ, 369
κρυοθεραπεία, 333
ΚΡΥΠΡΟΚΟΚΚΩΣΗ, 302
κυανού του μεθυλενίου, 200
ΚΥΑΝΟΥΝ ΜΕΘΥΛΕΝΙΟΥ, 390
ΚΥΚΛΟΣΕΡΙΝΗ, 292
ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ, 376
ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ, 356
ΚΥΠΡΟΤΕΡΟΝΗ, 373
κυπροτερόνη, 181
Κυστική ίνωση, 398
ΚΩΔΕΙΝΗ, 130
Κωδείνη, 105

Λ

λαβηταλόλη, 33
λακτιτόλη, 128
λακτουλόζη, 128
λανρεοτίδη, 375
λανσοπραζόλη, 120
ΛΑΣΙΔΙΠΙΝΗ, 40
λαταμοξέφη, 251
λεβοπροποξυφαίνη, 105
ΛΕΙΣΜΑΝΙΑΣΗ, 333
λενογραστίμη, 201
ΛΕΠΡΑ, 293; 398
ΛΙΔΟΚΑΙΝΗ, 18
λινκομυκίνη, 269
ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ, 269
λιουπρορελίνη, 157
λισινοπρίλη, 86
Λιστερίωση, 398
λοβαστατίνη, 56
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, 221
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ, 138
ΛΟΜΕΦΛΟΞΑΚΙΝΗ, 278
ΛΟΜΟΥΣΤΙΝΗ, 358
ΛΟΠΕΡΑΜΙΔΗ, 130
λοραταδίνη, 103
λοσαρτάνη, 88
λυπρεσσίνη, 160

Μ

ΜΑΓΝΗΣΙΟ, 217
Μαγνήσιο, 216
ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ, 265
ΜΑΝΙΤΑΡΙΑ, 388
ΜΑΝΝΙΤΟΛΗ, 79
ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ, 341
ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ, 197
μεγεστρόλη, 185
μεγλουμίνη, 333
ΜΕΔΡΟΞΥΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ, 371
μεδροξυπρογεστερόνη, 184
ΜΕΖΛΟΚΙΛΛΙΝΗ, 243
μεθειονίνη, 388
ΜΕΘΕΝΑΜΙΝΗ, 285
μεθικιλίνη, 244
μεθιμαζόλη, 163
ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ, 361
μεθυλκυτταρίνη, 126
Μεθυλντόπα, 84
Μεθυχλωθειαζίδη, 74
ΜΕΚΙΛΛΙΝΑΜΗ, 243
ΜΕΛΑΡΣΟΠΡΟΛΗ, 335
ΜΕΛΦΑΛΑΝΗ, 357
μεμπεβερίνη, 122
μεναδιόνη, 208
μενακινόνη, 208
μενθόλη, 110
μενοτροφίνη, 156
ΜΕΞΙΛΕΤΙΝΗ, 19
μεπακρίνη, 331

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΕΡΚΑΠΤΟΠΟΥΡΙΝΗ, 362
μεσαλαζίνη, 132; 283
μεστερολόνη, 180
μεστρανόλη, 183
Μετιροσίνη, 84
ΜΕΤΟΚΛΟΠΡΑΜΙΔΗ, 123
μετοπιρόνη, 177
μετοπρολόλη, 33
ΜΕΤΡΙΦΟΝΑΤΗ, 343
ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ, 285; 330; 331
Μετρονιδαζόλη, 115
μετυραπόνη, 177
μετφορμίνη, 151
ΜΕΦΛΟΚΙΝΗ, 325
Μεφροϊκσιδη, 74
ΜΕΧΛΩΡΑΙΘΑΜΙΝΗ, 357
Μιβεφραδίλη, 41
ΜΙΘΡΑΜΥΚΙΝΗ, 368
ΜΙΚΟΝΑΖΟΛΗ, 298
ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ, 233
ΜΙΛΡΙΝΟΝΗ, 5
μιλρινόνη, 5
Μινοκυκλίνη, 261
μινοκυκλίνη, 260
μινοξιδίλη, 85
ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗ, 120
ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ, 367
ΜΙΤΟΞΑΝΘΡΟΝΗ, 366
ΜΙΤΟΤΑΝΗ, 368
μιφεπριστόνη, 189
μολγραμοστίμη, 201
ΜΟΝΟΝΙΤΡΙΚΟΣ ΙΣΟΣΟΡΒΙΤΗΣ, 32
ΜΟΡΦΙΝΗ, 131
μουζολιμίνη, 76
ΜΠΑΚΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ, 243
μπερακτάντη, 109

Ν

NaOCl, 352
ΝΑΛΙΔΙΞΙΚΟ ΟΞΥ, 278
ΝΑΛΟΞΟΝΗ, 390
ΝΑΜΠΙΛΟΝΗ, 125
νανδρολόνη, 181
νατριουρητικά πεπτίδια, 90
ναφαρελίνη, 157
ναφκιλίνη, 244
ΝΕΒΙΡΑΠΙΝΗ, 319
Νεδοκρομίλη, 102
ΝΕΟΜΥΚΙΝΗ, 259
ΝΕΤΙΑΜΙΚΙΝΗ, 259
νευραμινιδάση, 312
ΝΙΖΑΤΙΔΙΝΗ, 118
ΝΙΚΑΡΔΙΠΙΝΗ, 41
ΝΙΚΛΟΣΑΜΙΔΗ, 341
νικορανδίλη, 43
ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΗ, 213
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ, 51
νικουμανόλη, 63
ΝΙΚΟΦΟΥΡΑΝΟΖΗ, 51
ΝΙΜΟΔΙΠΙΝΗ, 41
ΝΙΜΟΡΑΖΟΛΗ, 331
ΝΙΡΙΔΑΖΟΛΗ, 343
ΝΙΣΟΛΔΙΠΙΝΗ, 41
ΝΙΤΡΕΝΔΙΠΙΝΗ, 41
ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ, 30
νιτροπρωσσικό νάτριο, 85
ΝΙΤΡΟΦΟΥΡΑΝΤΟΙΝΗ, 284
νιτρώδες αμύλιο, 32
ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗ, 39
ΝΙΦΟΥΡΤΙΜΟΞΗ, 335
ΝΟ, 89
νορεθιστερόνη, 185
νορμοτροφίνη, 156
ΝΟΡΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, 277
νοσκαπίνη, 105
ντομπουταμίνη, 6
ντοπαμίνη, 6
ΝΥΣΤΑΤΙΝΗ, 296

Ξ

ξιπαμίδη, 73

Ο

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ, 398
οιστραδιόλη, 182
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ, 371
οιστρόνη, 182
ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗ, 375
οκτρεοτίδη, 132; 155
ολέστρα, 56
ολσαλαζίνη, 132; 283
ΟΞΑΜΝΙΚΙΝΗ, 343
ΟΞΕΙΑ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ, 170
οξείδιο του αζώτου, 90
ΟΞΙΝΟΠΟΙΗΤΙΚΑ, 137
οξιτρόπιο, 99
οξπρενολόλη, 33
οξυβουτινίνη, 137
ΟΞΥΓΟΝΟ, 107
οξυτετρακυκλίνη, 260
ΟΞΥΤΟΚΙΝΗ, 160
οξυφαινισατίνη, 127
οξυφαινόλη, 341
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ, 201

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΟΥΡΟΚΙΝΑΣΗ, 67
ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ, 135
ουροφολιτροπίνη, 156
ουρσοδεοξυ-χολικό, 132
ΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, 277

Π

Π Ε Π Τ Ι Κ Ο, 113
ΠΑΓΚΡΕΑΣ, 143
παγκρεατίνη, 132
πακλιταξέλη, 369
παμιδρονάτη, 169
παντοπραζόλη, 120
ΠΑΠΑΒΕΡΙΝΗ, 140
παραθορμόνη, 167
ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΕΙΣ, 167
ΠΑΡΑΚΟΚΚΙΔΙΟΜΥΚΩΣΗ, 302
παραφινέλαιο, 127
ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ, 220
παρομομυκίνη, 333
πενικιλίνη G, 240
ΠΕΝΙΚΙΛΛΑΜΙΝΗ, 385
ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ, 237
ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ V, 241
πενταερυθρική τετρανιτρόλη, 32
ΠΕΝΤΑΜΙΔΙΝΗ, 337
Πεντοξυβεϊνη, 105
πεντοστατίνη, 369
περινδοπρίλη, 86
ΠΙΒΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ, 243
ΠΙΒΜΕΚΙΛΛΙΝΑΜΗ, 243
πικοθειϊκό νάτριο, 127
πινδολόλη, 33
ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΗ, 341
πιπεραζίνη, 183
πιπερακιλλίνη, 245
ΠΡΒΟΥΤΕΡΟΛΗ, 95
πιρενζεπίνη, 121
πιρμενόλη, 17
Πλάσμα, 218
ΠΛΙΚΑΜΥΚΙΝΗ, 368
ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ, 398
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ, 110
ΠΝΕΥΜΟΝΟΚΥΣΤΩΣΗ, 337
Ποδοφυλλίνη, 313
ΠΟΔΟΦΥΛΛΟΤΟΞΙΝΕΣ, 364
Ποδοφυλλοτοξίνη, 313
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, 399
ΠΟΛΥΕΣΤΡΑΔΙΟΛΗ, 371
Πολυθειαζίδη, 74
Πολυκυστική νόσος, 399
ΠΟΛΥΜΥΞΙΝΕΣ, 270
πολυοιστραδιόλη, 183
πορακτάντη, 109
ΠΟΡΦΥΡΙΕΣ, 399
πουμακτάντη, 109
πραβαστατίνη, 56
ΠΡΑΖΙΚΟΥΑΝΤΕΛΗ, 341
Πραζοσίνη, 136
ΠΡΑΛΙΔΟΞΙΜΗ, 390
ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ, 176
πρεδνιζόνη, 376
ΠΡΙΜΑΚΙΝΗ, 325
ΠΡΟΒΟΥΚΟΛΗ, 53
ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ, 184; 371
ΠΡΟΓΟΥΑΝΙΛΗ, 327
ΠΡΟΚΑΙΝΑΜΙΔΗ, 16
ΠΡΟΚΑΙΝΟΥΧΟΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ, 240
ΠΡΟΚΑΡΒΑΖΙΝΗ, 369
ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ, 155
ΠΡΟΟΔΕΥΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ, 399
προπαφενόνη, 20
προπρανολόλη, 33
ΠΡΟΠΥΛΘΕΙΟΥΡΑΚΙΛΗ, 164
ΠΡΩΤΑΜΙΝΗ, 390
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ, 399
ΠΥΡΑΖΙΝΑΜΙΔΗ, 291
ΠΥΡΑΝΤΕΛΗ, 341
ΠΥΡΙΜΕΘΑΜΙΝΗ, 336
πυριμεθαμίνη, 336

Ρ

ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟ ΙΩΔΙΟ, 165
ραμιπρίλη, 86
ΡΑΝΙΤΙΔΙΝΗ, 118
ρανιτιδίνης, 388
ΡΕΠΡΟΤΕΡΟΛΗ, 95
ριβαβιρίνη, 312; 321
ΡΙΜΑΝΤΑΔΙΝΗ, 312
ΡΙΜΠΤΕΡΟΛΗ, 95
ρινικά αποσυμφορητικά, 104
ΡΙΝΙΤΙΔΑ, 103
ριτοδρίνη, 189
ΡΙΤΟΝΑΒΙΡΗ, 320
ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ, 290; 293
ριφαμπουτίνη, 291
ΡΟΞΑΤΙΔΙΝΗ, 118
ροξιθρομυκίνη, 268

Σ

ΣΑΚΙΝΑΒΙΡΗ, 320
σακχαρώδης διαβήτης, 143
ΣΑΛΒΟΥΤΑΜΟΛΗ, 95
σαλβουταμόλη, 189
ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΑ, 391

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΑΛΜΕΤΕΡΟΛΗ, 95
σαρκοκύστωση, 338
σέννα, 127
ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, 140
Σιδηροπενική αναιμία, 192
ΣΙΔΗΡΟΣ, 193
σιζαπρίδη, 124
σιλαζαπρίλη, 86
ΣΙΛΑΣΤΑΤΙΝΗ, 253
ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗ, 141
ΣΙΛΙΜΠΙΝΙΝΗ, 389
ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ, 55
ΣΙΜΕΤΙΔΙΝΗ, 118
ΣΙΝΟΞΑΣΙΝΗ, 278
σιπροφιβράτη, 50
ΣΙΠΡΟΦΛΟΞΑΚΙΝΗ, 275
ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ, 359
σορβιτολη, 381
σοταλόλη, 23
σουκραλφάτη, 121
Σουλφαδιαζίνη, 282
Σουλφαδιμιδίνη, 283
σουλφαμεθιζόλη, 282
σουλφασαλαζίνη, 132; 283
σουλφαχλωροπυριδαζίνη, 282
σουλφισοξαζόλη, 282
ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ, 280
ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ, 149
ΣΟΥΡΑΜΙΝΗ, 334
ΣΠΑΣΜΟΛΥΤΙΚΑ, 122
ΣΠΕΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗ, 78
ΣΠΕΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ, 269
Σπερματοκτόνα, 186
ΣΠΙΡΑΜΥΚΙΝΗ, 268
σπιραμυκίνη, 336; 338
σταβουδίνη, 319
ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ, 171
ΣΤΙΛΒΕΣΤΡΟΛΗ, 371
στιλβεστρόλη, 183
ΣΤΙΜΠΟΓΛΥΚΟΝΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ, 333
ΣΤΡΕΠΤΟΖΟΚΙΝΗ, 358
ΣΤΡΕΠΤΟΚΙΝΑΣΗ, 67
ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ, 259; 292
Σύνδρομο Stevens-Johnson, 399
σύνδρομο Χ, 144
σωματοστατίνη, 155
σωματροπίνη, 154

Τ

Τ4, 162
ΤΑΛΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ, 243
ΤΑΜΟΞΙΦΕΝΗ, 372
Ταμσουλοσίνη, 136
ΤΕΙΚΟΠΛΑΝΙΝΗ, 270
τελενζεπίνη, 121
ΤΕΜ, 359
τεμοκιλίνη, 244
τεραζοσίνη, 84; 136
ΤΕΡΒΙΝΑΦΙΝΗ, 301
ΤΕΡΒΟΥΤΑΛΙΝΗ, 95
τερβουταλίνη, 189
τερλιπρεσσίνη, 160
τερφεναδίνη, 103
ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ, 179
τετρακοσακτρίνη, 158
ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ, 260
Τετρακυκλίνη, 115; 260
ΤΕΧΝΗΤΟ ΑΙΜΑ, 201
τικαρκιλίνη, 245
ΤΙΚΑΡΚΙΛΛΙΝΗ, 245
τικλοπιδίνη, 69
τιμπολόνη, 183
ΤΙΝΙΔΑΖΟΛΗ, 331
ΤΟΚΑΙΝΙΔΗ, 19
τοκοφερόλη, 208
τολαζαμίδη, 150
τολβουταμίδη, 149
τολρεστάτη, 152
ΤΟΜΠΡΑΜΥΚΙΝΗ, 259
ΤΟΞΙΚΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗ ΝΕΚΡΟΛΥΣΗ, 400
ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ, 336
Τοπικά σκληρυντικά, 70
τορασεμίδη, 76
τορεμιφένη, 372
τουλοβουτερόλη, 95
τρανεξαμικό οξύ, 68
τραντολαπρίλη, 86
ΤΡΕΟΣΟΥΛΦΑΝΗ, 360
ΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗ, 205
ΤΡΙΑΖΟΛΕΣ, 299
ΤΡΙΑΙΘΥΛΕΝΟΘΕΙΟΦΩΣΦΟΡΑΜΙΔΗ, 359
τριακοζανόλη, 300
τριαμσινολόνη, 101
ΤΡΙΑΜΤΕΡΕΝΗ, 78
ΤΡΙΒΑΒΙΡΙΝΗ, 312
ΤΡΙΕΘΥΛΕΝΟΜΕΛΑΜΙΝΗ, 359
τριεντίνη, 213
τριϊωδοθυρονίνη, 162
ΤΡΙΚΛΟΣΑΝΗ, 352
τρικλοσάνη, 352
τριλοστάνη, 177; 373
Τριμεθαφάνη, 84
ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ, 283
τριμεθοπρίμη, 337
τριμεμπουτίνη, 122
τριμεταζιδίνη, 43
τριμετρεξάτη, 338

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΡΙΦΑΟΥΡΙΔΙΝΗ, 312
τριχομονάδα, 331
ΤΡΟΜΕΘΑΜΙΝΗ, 216
ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗ, 334

Υ

Υδραλαζίνη, 84
ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ, 353
υδροξείδιο μαγνησίου, 128
υδροξείδιο του αργιλίου, 115
ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ, 368
Υδροφλουμεθειαζίδη, 74
Υδροχλωροθειαζιδη, 74
υοσκίνη, 122
ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ, 170
ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ, 168
ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ, 168
ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ, 79
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ, 45
ΥΠΕΡΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ, 170
υπερνατριαιμία, 215
υπεροξείδιο του υδρογόνου, 349
υπερπαραθυρεοειδισμός, 167
ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ, 168; 170
ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ, 76
ΥΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ, 56
ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ, 170
υπονατριαιμία, 215
υποπαραθυρεοειδισμός, 167
ΥΠΟΦΥΣΗ, 154
ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ, 168

Φ

φαινινδιόνη, 63
ΦΑΙΝΟΛΕΣ, 352
ΦΑΙΝΟΛΗ, 352
φαινόλη, 352
Φαινοξυβενζαμίνη, 84
ΦΑΙΝΟΞΥΜΕΘΥΛΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ, 241
ΦΑΙΝΟΤΕΡΟΛΗ, 95
φαινοφιβράτη, 50
ΦΑΙΝΥΛΚΕΤΟΝΟΥΡΙΑ, 400
φαινφορμίνη, 151
ΦΑΜΟΤΙΔΙΝΗ, 118
φαμσικλοβίρη, 309
ΦΕΛΟΔΙΠΙΝΗ, 41
φεξοφεναδίνη, 103
ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ, 273
ΦΘΟΡΙΟΟΥΡΑΚΙΔΗ, 361
Φθοριοϋδροκορτιζόνη, 174
ΦΘΟΡΙΟΥΧΟ ΝΑΤΡΙΟ, 217
ΦΙΛΓΡΑΣΤΙΜΗ, 201
ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ, 136; 374
ΦΛΕΚΑΙΝΙΔΗ, 20
φλεκαϊνίδη, 20
φλουβαστατίνη, 56
ΦΛΟΥΔΑΡΑΒΙΝΗ, 362
ΦΛΟΥΚΛΟΞΑΚΙΛΛΙΝΗ, 244
ΦΛΟΥΚΟΝΑΖΟΛΗ, 299
ΦΛΟΥΚΥΤΟΣΙΝΗ, 300
ΦΛΟΥΜΑΖΕΝΙΛΗ, 390
φλουνισολίδη, 101
φλουοξυμεστερόνη, 372
ΦΛΟΥΤΑΜΙΔΗ, 374
φλουταμίδη, 181
φλουτικαζόνη, 101
Φολκοδίνη, 105
ΦΟΡΜΑΛΔΕΫΔΗ, 350
ΦΟΡΜΑΛΙΝΗ, 350
φορμεστάνη, 373
φοσινοπρίλη, 86
φουραζολιδόνη, 332; 338
ΦΟΥΡΟΣΕΜΙΔΗ, 75
ΦΟΥΣΙΔΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ, 269
ΦΡΑΜΥΚΙΤΙΝΗ, 259
ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ, 198
φυλοκινόνη, 208
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ, 287
ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ, 390
φυτομεναδιόνη, 209
ΦΩΣΚΑΡΝΕΤΗ, 310
ΦΩΣΦΕΣΤΡΟΛΗ, 371
ΦΩΣΦΟΜΥΚΙΝΗ, 285
φωσφορικά άλατα, 128
ΦΩΣΦΟΡΟΣ, 217

Χ

Χ σύνδρομο, 400
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ, 221
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ, 223
χηνοδεοξυ-χολικό, 132
ΧΛΩΡΑΜΒΟΥΚΙΛΗ, 357
ΧΛΩΡΑΜΦΑΙΝΙΚΟΛΗ, 263
ΧΛΩΡΕΞΙΔΙΝΗ, 351
ΧΛΩΡΙΝΗ, 352
χλωριούχο αμμώνιο, 137; 216
Χλωροθειαζιδη, 74
χλωροθαλιδόνη, 73
ΧΛΩΡΟΚΙΝΗ, 326
χλωροξυλενόλη, 352
χλωροπροπαμίδη, 149
χλωροτετρακυκλίνη, 260
ΧΟΛΕΣΤΥΡΑΜΙΝΗ, 52
χοληκαλσιφερόλη, 205
χοριονική γοναδοτροπίνη, 156
ΧΡΩΜΟΓΛΥΚΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ, 102

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ψ

ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ, 217
ΨΕΥΔΟΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑ, 400
ψύλλιο, 126

Ω

ΩΚΥΤΟΚΙΝΗ, 160
ΩΜΕΓΑ-3 ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ, 54
ωχρινοτρόπος, 156

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τυπώθηκε στο Πανεπιστημιακό Τυπογραφείο
με δαπάνη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ
Τυπογραφείο

Διανέμεται Δωρεάν στους φοιτητές.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ