

Má sjúklingur með lifrabólgu C fá díkloxacillín?



Elín I. Jacobsen
lyfjafræðingur, verkefnastjóri
Miðstöðvar lyfjaupplýsinga
Landspítala
elinjac@landspitali.is

Ungur maður með lifrabólgu C var með útbreidd sýkt sár á fingrum og þarfnadist sýklalyfjameðferðar. Lifrarpróf hans (ASAT og ALAT) voru vægt hækkuð en önnur blóðpróf eðlileg og ómskoðun af lifur jafnframt eðlileg. Sýklalyfið sem lækningin ætlaði að gefa hefur stundum valdið lifrarskaða. Miðstöð lyfjaupplýsinga fékk spurningu um hvort óhætt væri að gefa unga manningum díkloxacillín vegna lifrabólgunnar.

Lyfjahvörf margra lyfja breytast í lifrarsjúkdómum. Klínískt mikilvægi slíkra breytinga er meðal annars háð niðurbrotisleiðum lyfsins, hversu mikil umbrot eiga sér stað í fyrstu umferð í lifur og hversu skert lifrarstarfsemi er. Þannig eru líkur á að bráð veirulifrabólga hafi lítil áhrif á útskilnað lyfja en áhrif langvinnrar lifrabólgu fara eftir umfangi lifrarskaðans, með öðrum orðum hvort skorpulifur er til staðar og hversu alvarleg hún er. Engin ein mæling er til sem gefur til kynna efnaskiptahæfni lifrar en mælikvarðar eru til staðar á starfsemi hennar, svo sem Child-Pugh mælikvarði, sem byggir á bílirúbíni, albúmíni og INR í blóði, ásamt með tilvist vökva í kvíðarholi og lifrarheilakvilla, og svokölluðum MELD (*model for end stage liver disease*) mælikvarða sem byggir á INR, bílirúbíni og kreatíníni í blóði.¹

Aðrir eiginleikar sem hafa þarf í huga eru útskilnaðarhlutfall lyfs í lifur (*extraction ratio*) og magn lyfs sem skilst út með galli. Útskilnaðarhlutfall er það hlutfall lyfs sem er fjarlægt úr blóði í lifur og er talað um hátt og lágt útskilnaðarhlutfall lyfja. Breytingar á útskilnaði lyfja geta leitt til klínískt mikilvægra breytinga í aðgengi, sérstaklega lyfja með hátt útskilnaðarhlutfall í lifur.¹ Útskilnaður lyfja í lifur er háður tveimur þáttum, efnaskiptahæfni og blóðflæði til lifrar. Efnaskiptahæfni lifrar er skert bæði í bráða- og alvarlegum langvinnum lifrarskaða og getur þurft að lækka skammta margra lyfja. Auk þess dregur úr útskilnaði sumra lyfja þegar blóðflæði um lifur er skert. Í skorpulifur er blóðflæði um lifur skert og portæðarháþrýstingur getur valdið því að blóð flæðir framhjá lifur og þannig getur aðgengi sumra lyfja, sem verða venjulega fyrir miklu umbroti í fyrstu umferð um lifur, aukist. Sem dæmi má nefna própranolól, sem hefur mikið umbrot í fyrstu umferð um lifur. Própranolól er notað sem fyrirbyggjandi meðferð við blæðandi æðagúlum hjá skorpulifrarsjúklingum og verður að gefa í mun lægri skömmtum hjá sjúklingum

með alvarlega skorpulifur en hjá sjúklingum með háþrýsting, til að forðast fyrirsjáanlegar aukaverkanir, svo sem lága púlstíðni og lágan blóðþrýsting.

Próteinbinding lyfja getur skipt máli við skerta lifrarstarfsemi. Í langvinnum lifrarsjúkdómi getur þéttni albúmíns í blóði lækkað, en albúmín er framleitt í lifur, og eykst þá svonefnt frítt form lyfja sem eru mikið próteinbundin, dæmi um þetta eru fenýtóín og warfarín.²

Við mat á því hvort óhætt sé að gefa lyf í lifrarsjúkdómi þarf að hafa eftirfarandi þætti í huga:

- Um hvers konar lifrarskaða er að ræða, einkenni (til dæmis vökvasöfnun í kvíðarholi), lifrarpróf, albúmín og INR sem mælikvarða á framleiðslugetu lifrar.
- Aukaverkanir lyfja sem eru aðallega brotin niður í lifur og íhuga skammtalækkun í alvarlegum lifrarsjúkdómi.
- Íhuga skammtalækkun mikið próteinbundinna lyfja ef albúmín mælist lágt í blóði.
- Forðast lyf með róandi verkun ef hætta er á lifrarheilakvilla.

Díkloxacillín umbrotnar að litlum hluta í virk og óvirk niðurbrotsefni með hýdroxyleringu en er aðallega skilið út í þvagi með gauksúun (10%) og seytingu um nýrnapiplur (90%). Lyfið skilst einnig að litlum hluta út með galli í hægðum. Díkloxacillín er að vísu mikið próteinbundið (95%) en lyfið er lítið eitrad og því skapast ekki hætta þó meira sé á fríu formi. Sjaldgæf aukaverkun er skaði á smáum gallvegum innan lifrar (*cholestasis*).³

Þrátt fyrir að lifrarskaði sé þekkt aukaverkun lyfs eru almennt ekki taldar meiri líkur á því hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm en hjá öðrum. Þó að orsakir lifrarskaða af völdum lyfja séu í flestum tilfellum ekki þekktar, er oftast um að ræða erfðabundna galla við umbrot lyfsins. Aftur á móti ef sjúklingar með mikið skerta lifrarstarfsemi lenda í því að fá lifrarskaða getur þeirra lifur átt í meiri vandkvæðum með að jafna sig eftir skaðann.

Svar: Óhætt er að meðhöndla þennan sjúkling með díkloxacillíni.

1. Johnson T, Thomson A. Pharmacokinetics og drugs in liver disease. In: North-Lewis P, ed. *Drugs and the Liver*. 1st ed. Pharmaceutical Press, London 2008: 101-33.
2. Nickless G. An overview of hepatitis: part 1. *Pharmaceut J* 2008; 280: 411-4.
3. Lyfjastofnun - Lyfjaupplýsingar 2011. serlyfjaskra.is/ 16. febrúar 2011.



Einar S. Björnsson
meltingarlæknir og formaður
lyfjanefndar Landspítala
einarsb@landspitali.is

Höfundarnir svara spurningum lesenda um lyfjamál og birta áhugaverð tilfelli.