

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΙΙ- ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

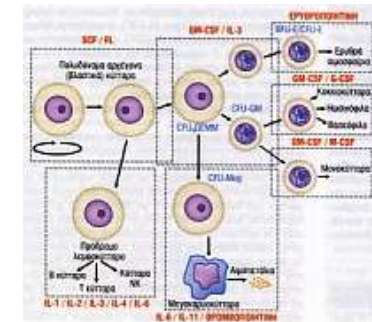
Δρ. Γεώργιος Ι. Πανουτσόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Ανθρώπου
Τμήμα Νοσηλευτικής
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- ▶ Ερυθροκύτταρα ζουν 120 ημέρες, οπότε διαρκώς πρέπει να αντικαθίστανται μέσω αιμοποίησης.
- ▶ Παραγωγή νέων κυττάρων και σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων. Παραγωγή ερυθρών μπορεί να αυξηθεί >20 φορές στην αναιμία ή την υποξαιμία. Παραγωγή των λευκών αυξάνεται δραματικά στη συστηματική λοίμωξη, ενώ η παραγωγή αιμοπεταλίων μπορεί να αυξηθεί 10-20 φορές σε θρομβοκυτταροπενία.

- ▶ Αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα είναι σπάνια κύτταρα του μυελού των οστών, με ιδιότητες αυτοανανέωσης και γενεαλογική δέσμευση, και διαφοροποίηση σε 9 ξεχωριστές κυτταρικές γραμμές. Αυτή η διεργασία γίνεται στο μυελό των οστών του κρανίου, των σπονδύλων, της πύελου και των μακρών οστών.
- ▶ Η διαδικασία αυτή επηρεάζεται από αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες που είναι προσδεδεμένοι σε μεμβράνες.
- ▶ Κάποιοι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες έχουν κλωνοποιηθεί και χρησιμοποιούνται για θεραπεία.

- ▶ Η αιμοποίηση απαιτεί επίσης επαρκή παροχή μετάλλων (πχ σίδηρο, κοβάλτιο, χαλκό), και βιταμινών (φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12, πυριδοξίνη, ασκορβικό οξύ και ριβοφλαβίνη). Ανεπάρκεια αυτών των στοιχείων οδηγεί σε αναιμίες.



ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- ▶ Η αιμοποίηση φυσιολογικά παράγει πάνω από 400 δισεκατομμύρια κύτταρα αίματος κάθε ημέρα.
- ▶ Τα **πολυδύναμα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα** είναι ικανά να διατηρούν τον αριθμό τους και να διαφοροποιούνται. Με τη διαφοροποίηση παράγουν τις **μονάδες σχηματισμού διαχωρισμού** (burst-forming units, **BFUs**), και τις **μονάδες σχηματισμού αποικιών** (colony-forming units, **CFUs**), για κάθε βασική κυτταρική σειρά.

- ▶ Τα πρόδρομα κύτταρα (BFU και CFU) μπορούν και αυτά να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν, αυξάνοντας έτσι τον αριθμό τους έως και 30 φορές.
- ▶ Συνεπώς, αποικίες μορφολογικά διακριτών κυττάρων σχηματίζονται κάτω από τον έλεγχο αυξητικών παραγόντων όπως ο **παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων (G-CSF)**, **παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων (M-CSF)**, **ερυθροποιητίνη** και **θρομβοποιητίνη**. Ο σχηματισμός και η ωρίμανση της CFU κάθε κυτταρικής σειράς αυξάνει τον αριθμό των ώριμων κυττάρων 30 φορές επιπλέον, παράγοντας >1.000 ώριμα κύτταρα από κάθε αρχέγονο κύτταρο.

Παράγοντας Διέγερσης της Ερυθροποίησης

- ▶ Η ερυθροποιητίνη είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής πολλαπλασιασμού των **ερυθροειδών πρόδρομων κυττάρων (CFU-E)** και των άμεσων απογόνων τους.
- ▶ Σε απουσία ερυθροποιητίνης, εμφανίζεται βαριά αναιμία.
- ▶ Η ερυθροποίηση ελέγχεται από έναν αισθητήρα στους νεφρούς που ανιχνεύει μεταβολές στη διανομή οξυγόνου για να ρυθμίσει την έκκριση της ερυθροποιητίνης.

- ▶ Μετά την έκκρισή της, η ερυθροποιητίνη προσδένεται σε έναν υποδοχέα, στην επιφάνεια των πρόδρομων ερυθροκυττάρων του μυελού, και εισέρχεται στο εσωτερικό τους. Σε αναιμία ή υποξία, η σύνθεσή της αυξάνεται ταχέως κατά 100 φορές, τα επίπεδα της στον ορό αυξάνονται, ενώ η επιβίωση των μυελικών πρόδρομων κυττάρων, ο πολλαπλασιασμός και η ωρίμανσή τους διεγείρονται δραματικά. Αυτή η ρύθμιση διακόπτεται σε νεφροπάθειες, βλάβη του μυελού και ανεπάρκεια σιδήρου ή μιας σημαντικής βιταμίνης.

- ▶ Σε λοίμωξη ή φλεγμονή, η έκκριση της ερυθροποιητίνης, η διανομή σιδήρου και ο πολλαπλασιασμός των πρόδρομων κυττάρων καταστέλλονται από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Σκευάσματα

- ▶ Υπάρχουν αρκετά σκευάσματα ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης πχ **εποετίνη άλφα** (πανομοιώτυπη με ενδογενή ορμόνη). Διατίθενται σε φιαλίδια μιας χρήσης των 2.000–40.000 μονάδων/ml για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση. Όταν εγχέεται ενδοφλεβίως, η εποετίνη α καθαίρεται από το πλάσμα με $t_{1/2}$ 4–8 ώρες. Η δράση της όμως στα πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών διαρκεί πολύ περισσότερο, ενώ η εβδομαδιαία δοσολογία επαρκεί για ικανοποιητική ανταπόκριση.

- ▶ **Δαρβεποετίνη α**, με ενδείξεις παρόμοιες με εποετίνη α. Είναι γενετικά τροποποιημένη μορφή της ερυθροποιητίνης, στην οποία έχουν μεταλλαχθεί 4 αμινοξέα, με αποτέλεσμα να προστίθενται επιπλέον υδατανθρακικές αλυσίδες κατά τη διάρκεια της σύνθεσής της, παρατείνοντας έτσι την επιβίωση του φαρμάκου στην κυκλοφορία κατά 24–26 ώρες.
- ▶ **Πεγινεσατίδη**, για θεραπεία αναιμίας που οφείλεται στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Έχει γίνει απόσυρση φαρμάκου λόγω υπερευαίσθησias και αναφυλαξίας.

- ▶ **Θεραπευτικές χρήσεις:** Η ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη, σε συνδυασμό με επαρκή πρόσληψη σιδήρου, είναι αποτελεσματική σε αρκετές αναιμίες.
- ▶ Κατά τη θεραπεία με ερυθροποιητίνη, ενδεχομένως να αναπτυχθεί πλήρης ή λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου λόγω αδυναμίας κινητοποίησης των αποθηκών σιδήρου αρκετά γρήγορα, ώστε να υποστηριχθεί η αυξημένη ερυθροποίηση. Συμπληρωματική θεραπεία με σίδηρο στους ασθενείς με φερριτίνη ορού <100μg/L ή κορεσμό τρανσφερρίνης ορού <20%.

- ▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Για την εποετίνη α είναι η επιδείνωση της υπέρτασης στο 20–30% των ασθενών, ιδίως όταν υπάρχει ταχεία άνοδος του αιματοκρίτη.
- ▶ Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζεται υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και σπασμοί. Κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, οίδημα, ταχύπνοια, ναυτία, έμετοι, διάρροια, ενόχληση στο σημείο έγχυσης και γριπποειδή συμπτώματα (πχ αρθραλγίες και μυαλγίες).

- ▶ Προτιμάται η υποδόρια χορήγηση από την ενδοφλέβια, γιατί η απορρόφηση είναι βραδύτερη, και η ποσότητα του φαρμάκου που απαιτείται, μειώνεται κατά 20–40%.
- ▶ Η δόση της εποετίνης α πρέπει να προσαρμόζεται, για να αυξηθεί σταδιακά ο αιματοκρίτης κατά τη διάρκεια 2–4 μηνών, με τελικό στόχο 33–36%. Δεν συνιστάται θεραπεία με αιματοκρίτη >36%.

ΜΥΕΛΟΕΙΔΕΙΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- ▶ Είναι γλυκοπρωτεΐνες που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση ενός ή περισσότερων μυελοειδών κυτταρικών σειρών. Έχουν παραχθεί ανασυνδυασμένες μορφές αυξητικών παραγόντων πχ **παράγοντας διέγερσης της αποικίας κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF)**, ο **G-CSF**, η **IL-3**, ο **M-CSF** ή ο **CSF-1** και ο **παράγοντας αρχέγονων κυττάρων (SCF)**.

- ▶ Αυτοί οι παράγοντες είναι δραστικοί σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις.
- ▶ Ο GM-CSF διεγείρει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία αρκετών μυελοειδών κυτταρικών σειρών.
- ▶ Δρα συνεργικά με άλλους αυξητικούς παράγοντες, πχ ερυθροποιητίνης στο επίπεδο των BFU.
- ▶ Ο GM-CSF διεγείρει τις CFU-κοκκιοκυττάρων/ερυθροκυττάρων/μονοκυττάρων/μεγακαρυοκυττάρων, αυξάνοντας την κυτταρική παραγωγή.

- ▶ **Παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF):**
Ανασυνδυασμένος GM-CSF (**σαργκραμοστίνη**) διεγείρει την μυελοποίηση. Χορηγείται με υποδόρια έγχυση ή βραδεία ενδοφλέβια έγχυση σε δόσεις 125-500μg/m²/ημέρα, με t_{1/2} 2-3 ώρες.
- ▶ Η ενδοφλεβία χορήγηση πρέπει να διαρκέσει 3-6 ώρες.
- ▶ Χορήγηση χαμηλών δόσεων GM-CSF παρέχει ουδετεροφιλική απάντηση, ενώ η μονοκυττάρωση και η ηωσινοφιλία παρατηρούνται σε υψηλότερες δόσεις.

- ▶ Υψηλές δόσεις έχουν έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως άλγος οστών, καχεξία, πυρετός, διάρροια, δύσπνοια, εξάνθημα.
- ▶ Σε ευαίσθητους ασθενείς, εμφανίζει οξεία αντίδραση με εξάψεις, υπόταση, ναυτία, εμέτους και δύσπνοια.
- ▶ Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν παροδικές υπερκοιλιακές αρρυθμίες, δύσπνοια, αύξηση κρεατινίνης, χολερυθρίνης και ηπατικών ενζύμων.

- ▶ **Παράγοντας διέγερσης της αποικίας των κοκκιοκυττάρων:** Ανασυνδρασμένος G-CSF, η **φιλγκραστίνη** διεγείρει την παραγωγή των ουδετεροφίλων. Η φιλγκραστίνη βραχύνει την περίοδο της βαριάς ουδετεροπενίας και ελαττώνει τη θνησιμότητα, που οφείλεται σε βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις.
- ▶ Επίσης, βελτιώνει τον τύπο των ουδετεροφίλων σε ασθενείς με μυελοδυσπλασία ή βλάβη του μυελού των οστών.
- ▶ Υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση διάρκειας 30 λεπτών, σε δόσεις 1-20μg/kg/ημέρα. Δοση έναρξης 5μg/kg/ημέρα, $t_{1/2}$ 3.5 ώρες.

- ▶ Σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε εντατική μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία, καθημερινή χορήγηση G-CSF για >14-21 ημέρες είναι αναγκαία για διόρθωση της ουδετεροπενίας.
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες: ήπιο έως μέτριο άλγος οστών σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις για παρατεταμένη περίοδο, τοπικές δερματικές αντιδράσεις μετά την υποδόρια έγχυση.
- ▶ Ασθενείς με υπερευαισθησία στις πρωτεΐνες, που παράγει το *Escherichia coli*, δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.
- ▶ Σε μακροχρόνια θεραπεία, έχει παρατηρηθεί ήπια προς μέτρια σπληνομεγαλία.

ΘΡΟΜΒΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- ▶ **INTEΡΛΕΥΚΙΝΗ-11**: Κυτταροκίνη που διεγείρει την αιμοποίηση, την αύξηση των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και την οστεοκλαστογένεση, ενισχύει την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων.
- ▶ Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IL-11, η **οπρελβεκίνη**, προκαλεί θρομβοποιητική ανταπόκριση μέσα σε 5-9 ημέρες όταν χορηγείται σε δόσεις 25-50μg/kg/ημέρα υποδορίως με $t_{1/2}$ 7 ώρες.

- ▶ Για ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με βαριά θρομβοκυτταροπενία (αιμοπετάλια <20.000/μL) και χορηγείται μέχρι να επιστρέψει ο αριθμός σε επίπεδα >100.000/μL.
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες: κατακράτηση υγρών και καρδιακά συμπτώματα όπως ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, οίδημα και ταχύπνοια. Επίσης, θόλωση όρασης, εξάνθημα ή ερύθημα στα σημεία έγχυσης, και παραισθησίες.

- ▶ **ΘΡΟΜΒΟΠΟΙΗΤΙΝΗ:** Παράγεται από το ήπαρ, τα στρωματικά κύτταρα του μυελού και άλλα όργανα.
- ▶ Είναι ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής των αιμοπεταλίων.
- ▶ 2 μορφές ανασυνδυασμένης θρομβοποιητίνης, ο **ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας αύξησης και ανάπτυξης μεγακαρυοκυττάρων** και η **ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θρομβοποιητίνη**. Ασφαλή αλλά χωρίς να έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους.

- ▶ 2 παράγοντες που μιμούνται την ανασυνδυασμένη θρομβοποιητίνη:
- ▶ **Ρομιπλοστίμη** που προσδέεται με υψηλή συγγένεια στον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης και χορηγείται εβδομαδιαίως μέσω υποδόριας έγχυσης, με δόση έναρξης 1 μg/kg έως τη μέγιστη δόση 10 μg/kg μέχρι να αυξηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων πάνω από 50.000/μL.
- ▶ **Ελτρομποπάγκη** αποτελεί αγωνιστή των υποδοχέων θρομβοποιητίνης. Χορηγείται από το στόμα. Δόση έναρξης 5-mg/ημέρα, έως τα 75mg.

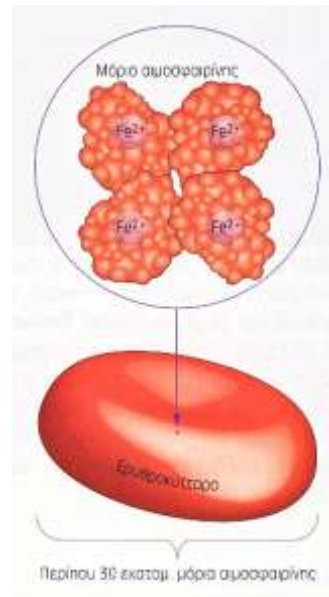
ΑΝΑΙΜΙΕΣ

- ▶ Ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν αιμοσφαιρίνη. Όταν το ποσοστό αιμοσφαιρίνης πέφτει τότε η ικανότητα αίματος να μεταφέρει οξυγόνο μειώνεται.

Παθοφυσιολογία αναιμίας

- ▶ Ερυθροποίηση διεγείρεται από την ερυθροποιητίνη, ορμόνη που παράγεται στους νεφρούς κατά 85% και 15% στο ήπαρ και ρυθμίζει την παραγωγή των ερυθρών.
- ▶ Κάθε αιμοσφαίριο περιέχει 300 εκατομμύρια μόρια αιμοσφαιρίνης.
- ▶ Αιμοσφαιρίνη αποτελείται από 4 μόρια πρωτεΐνης, τα οποία συνδέονται με ένα κεντρικό μόριο αίμης.

- ▶ Μόριο αίμης από πυρολικό δακτύλιο με ένα μόριο δισθενούς σιδήρου στο κέντρο.
- ▶ Φυσιολογική ερυθροποίηση απαιτεί σίδηρο, βιταμίνη B12 και φυλλικό οξύ.



Αιμοσφαιρίνη μεταβάλλεται με ηλικία

- ▶ Υψηλή αιμοσφαιρίνη κατά τη γέννηση, σταδιακά μειώνεται μέχρι ηλικία των 3 λόγω καταστροφής της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης μετά τη γέννηση.
- ▶ Αιμοσφαιρίνη αυξάνει στην εφηβεία.
- ▶ Ενήλικοι άνδρες έχουν υψηλότερη αιμοσφαιρίνη από τις γυναίκες. Στην αναιμία, η αιμοσφαιρίνη <13gr/dl στους άνδρες, <12gr/dl στις γυναίκες.

- ▶ **Συμπτώματα αναιμίας:**
- ▶ Νωθρότητα και δυσανεξία λόγω υποξαιμίας ιστών.
- ▶ Ωχρότητα λόγω μειωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα του δέρματος και βλεννογόνους.
- ▶ Αίσθημα παλμών και λαχάνιασμα λόγω ανεπάρκειας οξυγόνου στους ιστούς.
- ▶ Ζάλη και τάση για λιποθυμία, λόγω έλλειψης οξυγόνου στον εγκέφαλο.
- ▶ Στηθάγχη ή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στους ηλικιωμένους με στεφανιαία νόσο.

Ταξινόμηση αναιμίας

- ▶ Ταξινομούνται ανάλογα με το αίτιο που τις προκαλεί.
- ▶ Οφείλονται στην έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος ή βιταμίνης Β12.
- ▶ Αιμολυτική αναιμία από διαταραχές των ερυθρών που κληρονομούνται. Απλαστική αναιμία από τη χρήση κάποιων φαρμάκων.

ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- ▶ Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι η συνηθέστερη διατροφική αιτία αναιμίας.
- ▶ Οφείλεται σε **ανεπαρκή πρόσληψη σιδήρου, δυσαπορρόφηση σιδήρου, απώλεια αίματος ή αυξημένες απαιτήσεις** πχ κύηση.
- ▶ Οδηγεί σε μικροκυτταρική, υπόχρωμη αναιμία. Τα ερυθροκύτταρα είναι μικρά με χαμηλή περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη.
- ▶ Ευαίσθητες ομάδες: τα πρόωρα νεογνά, οι γυναίκες με βαριά εμμηνορρυσία, και τα άτομα με χαμηλή διαίτα σίδηρο.

- ▶ Είναι βασικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης, μυοσφαιρίνης, των ενζύμων της αίμης (κυττόχρωμα, καταλάση, υπεροξειδάση), και των ενζύμων των μεταλλοφλαβοπρωτεϊνών (ξανθική οξειδάση, α-γλυκεροφωσφορική οξειδάση).
- ▶ Η ανεπάρκεια σιδήρου επηρεάζει το μεταβολισμό των μυών, και έχει συσχετιστεί με διαταραχές συμπεριφοράς και μάθησης στα παιδιά, διαταραχές στο μεταβολισμό των κατεχολαμινών και διαταραχή παραγωγής θερμότητας.

- ▶ Φερριτίνη είναι ένα αποθηκευτικό σύμπλοκο πρωτεϊνών-σιδήρου.
- ▶ Κύριες δεξαμενές σιδήρου είναι το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και τα ηπατοκύτταρα.
- ▶ Η εσωτερική ανταλλαγή σιδήρου επιτυγχάνεται μέσω της τρανσφερρίνης του πλάσματος που φέρει 2 περιοχές δέσμευσης ιόντων σιδήρου.
- ▶ Η ροή σιδήρου μέσα στο πλάσμα αντιστοιχεί σε 30–40 mg/ημέρα στους ενήλικες (περίπου 0.46 mg/kg σωματικού βάρους).
- ▶ Το 80% του σιδήρου του πλάσματος μεταφέρεται στον ερυθρό μυελό, για παραγωγή νέων ερυθροκυττάρων.

- ▶ Σε διαταραχές ωρίμανσης ερυθροκυττάρων, το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου συσσωρεύεται στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα καθώς τα ελαττωματικά πρόδρομα κύτταρα των ερυθρών διασπώνται.
- ▶ Μόνο το 10% του συνολικού σιδήρου χάνεται ανά έτος, δηλ 1 mg/ημέρα. Τα 2/3 απεκκρίνονται στο γαστρεντερικό ως εξαγγειωμένα ερυθρά, ως σίδηρος στη χολή και σίδηρος στα αποπίπτωντα κύτταρα του βλεννογόνου. Το υπόλοιπο 1/3 στα ούρα.

Απαιτήσεις σε σίδηρο και διαθεσιμότητα

- ▶ Ενήλικες άνδρες απορροφούν 13μg σιδήρου/kg σωματικού βάρους/ημέρα (περίπου 1mg/ημέρα), ενώ οι γυναίκες με εμμηνορρυσία χρειάζονται 21μg/kg (περίπου 1.4 mg/ημέρα).
- ▶ Στα τελευταία 2 τρίμηνα της κύησης, οι απαιτήσεις είναι 80 μg/kg (5-6 mg/ημέρα). Τα βρέφη παρόμοιες απαιτήσεις, λόγω της ταχείας τους ανάπτυξης.
- ▶ Αν και περιεκτικότητα της διατροφής σε σίδηρο είναι σημαντική, μεγαλύτερη σημασία έχει η βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου στις τροφές.
- ▶ Ασκορβικό οξύ και κρέας διευκολύνουν την απορρόφηση σιδήρου.
- ▶ Βιταμίνη C τριπλασιάζει απορρόφηση (φράουλες, ακτινίδια, πορτοκάλια με κρέας).
- ▶ Τροφές υψηλές σε σίδηρο (> 5mg/100g) είναι το ήπαρ, καρδιά, μαγιά μπύρας, σιτάρι, κρόκοι αυγών, μύδια και αποξηραμένα μπιζέλια και φρούτα. Χαμηλές σε σίδηρο τροφές (< 1mg/100g) είναι το γάλα, γαλακτομικά προϊόντα και τα περισσότερα μη πράσινα λαχανικά.

- ▶ Απορρόφηση σιδήρου αναστέλλεται από τσάι και από ταυτόχρονη χρήση αντιόξινων ή τετρακυκλίνης, γάλα ή αυγά.
- ▶ Σε διαταραχές απορρόφησης σιδήρου ίσως χρειαστεί παρεντερική χορήγηση σιδήρου.

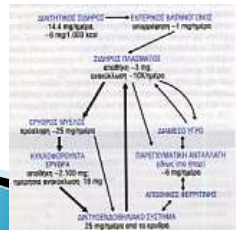
ΠΙΝΑΚΑΣ 31-2. Περιεχόμενα σιδήρου στη σίτη

| | MG/KG βάρους σώματος | |
|-------------------------|----------------------|----------|
| | Ανδρες | Γυναίκες |
| Απεριεργασμένος σίδηρος | | |
| Αυτοξυμωλή | 31 | 29 |
| Μυοξυμωλή και ούρα | 8 | 3 |
| Αποβροχιακός σίδηρος | 13 | 4 |
| Σύνολο | 53 | 37 |

ΠΙΝΑΚΑΣ 31-3. Ανδρικός σίδηρος και ην κίση

| | Μέσος όρος (mg) | Ελάχιστο (mg) |
|--|-----------------|---------------|
| Εξωτερική σιδηρή σίτη | 170 | 150-200 |
| Αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων | 450 | 200-600 |
| Εμφανικός σίδηρος | 770 | 300-370 |
| Σίδηρος στον πλακούντα και τον κορδόνι | 80 | 30-170 |
| Απόλοιπα σιδήρου στο 10% του βάρους | 150 | 30-370 |
| Συνολικός σίδηρος* | 980 | 580-1340 |
| Απόλοιποι της κίσης† | 680 | 440-1000 |

* Δεν περιλαμβάνεται η σιδηρή ουσία κατά την τοκίαι.
 † Ηλικιακή ομάδα: 0-10 κιλά. Δεν περιλαμβάνεται η αύξηση του βάρους των ερυθροκυττάρων.
 Πηγή: Council on Foods and Nutrition. *Iron Deficiency in the United States*. JAMA 1968; 203:407-412. Reprint with permission. Copyright, 1968 American Medical Association. All rights reserved.



Φάρμακα με σίδηρο από το στόμα

- ▶ Θεραπεία εκλογής: θειικός σίδηρος από το στόμα.
- ▶ Δισθενής σίδηρος απορροφάται 3 φορές περισσότερο από τρισθενή σίδηρο.
- ▶ Το θειικό, φουμαρικό, ηλεκτρικό, γλυκονικό, ασπαρτικό και σύμπλοκο πολυσακχαρίτη-υδρικού σιδήρου απορροφούνται το ίδιο.
- ▶ Σύμπλοκο EDTA-σιδήρου έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα και πλεονέκτημα ως προς τη διατήρηση της φυσιολογικής μορφής και γεύσης των τροφίμων.
- ▶ Σε υγρή μορφή από το στόμα σε παιδιά και ηλικιωμένους.

- ▶ Σημαντικό να διαλύεται η επικάλυψη των δισκίων ταχέως στο στομάχι γιατί στο όξινο γαστρικό περιβάλλον ο σίδηρος συνδέεται με πρωτεΐνες που τον διατηρούν διαλυμένο ώστε να απορροφηθεί στο λεπτό έντερο. Σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης.
- ▶ Το ασκορβικό οξύ (>200mg) αυξάνει την απορρόφηση του χορηγούμενου σιδήρου κατά 30%. Η αυξημένη όμως πρόσληψη σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών.
- ▶ Μέση δόση για τη σιδηροπενική αναιμία 200mg σιδήρου την ημέρα (2-3 mg/kg), σε ίσες δόσεις των 65mg. Τα παιδιά που ζυγίζουν 15-30kg μπορούν να λάβουν τη μισή δόση των ενηλίκων.

- ▶ Η βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου ελαττώνεται με την τροφή και τα αντιόξινα. Για ταχεία ανταπόκριση ή για την αντιμετώπιση συνεχούς αιμορραγίας, μπορούν να χορηγηθούν 120mg σιδήρου 4 φορές την ημέρα.
- ▶ Λήψη κατά τη διάρκεια ή μετά από γεύμα γιατί είναι καλύτερα ανεκτό.
- ▶ Παιδιά 1.5-2 mg/kg βάρους 2-3 φορές την ημέρα.
- ▶ **Μηχανισμός δράσης:** Δισθενής σίδηρος απαραίτητος για δέσμευση και μεταφορά οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη. Τρισθενής πρέπει να αναχθεί σε δισθενή πριν απορροφηθεί.

- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες σιδήρου από του στόματος: Οπισθοστερνικός καύσος, ναυτία, δυσφορία ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος και διάρροια ή δυσκοιλιότητα. Έναρξη θεραπείας με μικρές δόσεις και σταδιακή αύξηση μέχρι την επιθυμητή δόση.
- ▶ Δηλητηρίαση από σίδηρο: Μεγάλες ποσότητες αλάτων σιδήρου είναι τοξικές, αλλά ο θάνατος είναι σπάνιος στους ενήλικες. Περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν στα παιδιά, ιδίως μεταξύ 12 και 24 μηνών.
- ▶ Στις θανατηφόρες περιπτώσεις έχουν συνήθως καταναλωθεί 2-10g.

- ▶ Σημεία και συμπτώματα βαριάς δηλητηρίασης παρουσιάζονται μέσα σε 30 λεπτά μετά τη λήψη τους, αλλά μπορούν να εμφανιστούν και μετά από πολλές ώρες.
- ▶ Περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, διάρροια ή εμέτους με καφιοειδές ή αιματηρό γαστρικό περιεχόμενο.
- ▶ Όταν υπάρχει σίδηρος στο στομάχι πρέπει να προκληθεί έμετος, ενώ όταν η συγκέντρωση του σιδήρου στο πλάσμα είναι πάνω από 3.5 mg/L πρέπει να χορηγηθεί **δεφεροξαμίνη** που είναι ένας από του στόματος δεσμευτικός παράγοντας σιδήρου για την υπερφόρτωση με σίδηρο.

Θεραπεία με παρεντερικό σίδηρο

- ▶ Παρεντερική χορήγηση όταν η θεραπεία από του στόματος αποτύχει.
- ▶ Παρεντερικός σίδηρος σε ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου και εγκύους για δημιουργία αποθεμάτων.
- ▶ Σε παρεντερική χορήγηση μπορεί να εκδηλωθεί οξεία υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων. Άλλες αντιδράσεις στον ενδοφλέβιο σίδηρο περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, κακουχία, πυρετό, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες, κνίδωση.

- ▶ Τα σκευάσματα σιδήρου είναι 4: σίδηρος με δεξτράνη, γλυκονικό σιδηρούχο νάτριο, φερούμοξυτόλη, και σίδηρος με σουκρόζη.
- ▶ **Φερούμοξυτόλη:** ημισυνθετική, επικαλυμμένη με υδατάνθρακες, έχει εγκριθεί για θεραπεία σιδηροπενικής σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- ▶ Σκευάσματα σιδήρου με δεξτράνη για ανεπάρκεια σιδήρου και δυσανεξία ή μη ανταπόκριση στον per os σίδηρο.
- ▶ Οι ενδείξεις του γλυκονικού σιδήρου και του σιδήρου με σουκρόζη περιορίζονται στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

- ▶ **Σίδηρος με δεξτράνη:** Χορήγηση είτε ενδοφλεβίως (προτιμάται) είτε ενδομυϊκώς.
- ▶ Πρώτα δοκιμαστική δόση για ενδομυϊκή χορήγηση 0.5ml (25mg σιδήρου) και αν δεν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες οι ενέσεις μπορούν να συνεχιστούν.
- ▶ Καθημερινή δόση στα νεογνά <4.5kg όχι πάνω από 25mg σιδήρου, 50mg στα παιδιά που ζυγίζουν <9kg και τα 100mg στους υπόλοιπους ασθενείς.
- ▶ Ίσως εμφανιστούν υπερευαισθησία, αναπνευστική δυσχέρεια, υπόταση, ταχυκαρδία, οσφυαλγία και θωρακαλγία. Επίσης πυρετός, κακουχία, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες και κνίδωση.

- ▶ **Νατριούχος γλυκονικός σίδηρος:** Ενδοφλέβιο σκεύασμα σιδήρου. Χαμηλότερος κίνδυνος εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων από τον σίδηρο με δεξτράνη.
- ▶ **Σίδηρος με σουκρόζη:** Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, το σύμπλοκο προσλαμβάνεται από δικτυοενδοθηλιακό σύστημα όπου διασπάται σε σίδηρο και σουκρόζη.
- ▶ Καθημερινή χορήγηση 100–200mg για 14 ημέρες, με συνολική αθροιστική δόση 1000mg.
- ▶ Καλύτερα ανεκτός, λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με το σύμπλοκο σιδήρου–δεξτράνης.

ΧΑΛΚΟΣ

- ▶ Σημαντικός αλλά και τοξικός για το κύτταρο. Κύτταρα δεν περιέχουν ελεύθερο χαλκό.
- ▶ Ανεπάρκεια χαλκού σπάνια.
- ▶ Αναιμία λόγω ανεπάρκειας χαλκού σε άτομα που υποβλήθηκαν σε επέμβαση εντερικής παράκαμψης, άτομα που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή, βρέφη με κακή θρέψη. Η ανεπάρκεια χαλκού επηρεάζει την απορρόφηση σιδήρου και την απελευθέρωσή του από τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα.
- ▶ Ημερήσιες δόσεις έως 0.1 mg/kg θειικού χαλκού από το στόμα ή προστίθενται στο διάλυμα παρεντερικής διατροφής 1-2mg την ημέρα.

ΠΥΡΙΔΟΞΙΜΗ

- ▶ Ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία εμφανίζουν χαρακτηριστικά διαταραγμένη σύνθεση αιμοσφαιρίνης.
- ▶ Από του στόματος θεραπεία με πυριδοξίνη για διόρθωση σιδηροβλαστικής αναιμίας, που σχετίζεται με αντιφυματικά φάρμακα ισονιαζιδη και πυραζιμανίδη που λειτουργούν ως ανταγωνιστές της βιταμίνης Β6.
- ▶ Καθημερινή δόση 50mg πυριδοξίνης διορθώνει πλήρως το έλλειμα χωρίς να παρεμβαίνει στη θεραπεία.

ΑΝΑΙΜΙΑ λόγω ανεπάρκειας φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12

- ▶ Φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12 είναι απαραίτητα διατροφικά συστατικά. Ανεπάρκεια κάποιου εκ των δύο διαταράσσει τη σύνθεση του DNA και την κυτταρική διαίρεση.
- ▶ Μεγαλοβλαστικές αναιμίες.
- ▶ Αποθήκες φυλλικού οξέος είναι μικρότερες από αυτές της βιταμίνης B12.
- ▶ Αποθήκες φυλλικού επαρκείς για 4 μήνες αλλά αδειάζουν ταχύτερα σε ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις ή με ιστορικό κακής διατροφής.

- ▶ Χρόνιοι αλκοολικοί έχουν ανεπαρκείς ποσότητες φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12.
- ▶ Ασθενείς με μερική γαστρεκτομή εμφανίζουν μειωμένη έκκριση ενδογενούς παράγοντα που είναι απαραίτητος για την απορρόφηση της βιταμίνης B12.
- ▶ Έλλειψη φυλλικού οξέος παρατηρείται σε ηλικιωμένους (μειωμένη απορρόφηση, φτωχό διαιτολόγιο), σύνδρομα κακής απορρόφησης στο έντερο (στεατόρροια), έγκυες, αλκοολικοί.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β12

- ▶ Ο άνθρωπος βασίζεται σε εξωγενείς πηγές βιταμίνης Β12. Οι ημερήσιες διατροφικές απαιτήσεις 3–5μg καλύπτονται από ζωικά παραπροϊόντα στη διατροφή. Κάποια ποσότητα Β12 βρίσκεται στα όσπρια.
- ▶ Τα σκευάσματα βιταμίνης Β12 για θεραπευτική χρήση είτε κυανοβαλαμίνη είτε υδροξυκοβαλαμίνη διότι μόνο αυτά τα παράγωγα παραμένουν ενεργά μετά την αποθήκευσή τους.
- ▶ Αποθήκες βιταμίνης επαρκούν για 2–5 χρόνια. Σπάνια νόσος.

- ▶ **Απορρόφηση, κατανομή, απέκκριση:** Σε παρουσία γαστρικού οξέος και παγκρεατικών πρωτεασών, η διαιτητική βιταμίνη Β12 απελευθερώνεται από την τροφή και την δεσμευτική πρωτεΐνη του σιέλου και προσδένεται στον ενδογενή παράγοντα. Όταν το σύμπλοκο βιταμίνης Β12–ενδογενούς παράγοντα φθάσει στον ειλεό, αλληλεπιδρά με έναν υποδοχέα στην επιφάνεια των βλεννογονικών κυττάρων και μεταφέρεται ενεργητικά στην κυκλοφορία.

- ▶ Ανεπάρκεια της βιταμίνης β12 συνήθως δημιουργείται από ελλειματική απορρόφηση. Αντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων ή του συμπλόκου του ενδογενούς παράγοντα παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της ανεπάρκειας.
- ▶ Η απορρόφηση επηρεάζεται από διαταραχές του παγκρέατος, βακτηριακή υπερανάπτυξη, εντερικά παράσιτα, τοπική βλάβη κυττάρων του ειλεϊκού βλεννογόνου λόγω νοσήματος ή χειρουργικής επέμβασης.

- ▶ Η απορροφημένη βιταμίνη Β12 προσδένεται στην τρανσκοβαλαμίνη ΙΙ, μια β-σφαιρίνη, για να μεταφερθεί στους ιστούς. Κατόπιν καθάιρεται ταχέως από το πλάσμα και διανέμεται κυρίως στα ηπατικά παρεγχυματικά κύτταρα. Το 90% των αποθηκών της Β12, 1-10mg, βρίσκεται στο ήπαρ.
- ▶ **Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης Β12:** Στους ενήλικες είναι 2.4μg. Περίπου 3μg απεκκρίνονται στη χολή την ημέρα, το 50-60% όμως δεν προορίζεται για επαναρρόφηση.

- ▶ **Ανεπάρκεια βιταμίνης B12:** Η αντιγραφή του DNA γίνεται παθολογική που οδηγεί σε αδυναμία των ώριμων κυττάρων να ολοκληρώσουν τη διαίρεση του πυρήνα τους, ενώ η κυτταροπλασματική ωρίμανση συνεχίζεται με φυσιολογικό ρυθμό. Αυτό οδηγεί στην παραγωγή μορφολογικά ανώμαλων κυττάρων και στο θάνατό τους κατά την ωρίμανση.
- ▶ Η βαριά ανεπάρκεια επηρεάζει όλες τις κυτταρικές σειρές, και οδηγεί σε εκσεσημασμένη πανκυτταροπενία.
- ▶ Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη του νευρικού συστήματος.

Θεραπεία με βιταμίνη B12

- ▶ Χορηγείται ενδοφλεβίως ή από του στόματος.
- ▶ Η από του στόματος δεν είναι αξιόπιστη για ασθενείς με εκσεσημασμένη ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και παθολογική αιμοποίηση ή νευρολογικά προβλήματα.
- ▶ Χορήγηση κυανοβαλαμίνης ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως. Αποκαθιστά την αιματολογική διαταραχή μετά από 6 εβδομάδες.
- ▶ Η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα, ιδίως σε μεγάλες δόσεις.
- ▶ Ένεση βιταμίνης B12 μια φορά το μήνα.

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ

- ▶ Το πτεροϋλογλουταμινικό οξύ είναι η συνήθης φαρμακευτική μορφή. Δεν είναι η βασική μορφή φυλλικού οξέος των τροφών, ούτε ενεργό συνένζυμο του ενδοκυτταρικού μεταβολισμού.
- ▶ **Ημερήσιες ανάγκες:** Φρέσκα πράσινα λαχανικά, συκώτι, μαγιά και κάποια φρούτα. Το παρατεταμένο όμως μαγείρεμα μπορεί να καταστρέψει πάνω από το 90% του φυλλικού οξέος. Άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες φρέσκων λαχανικών και κρέατος προσλαμβάνουν 2mg την ημέρα.

- ▶ Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη είναι 400μg. Οι γυναίκες στην κύηση ή γαλουχία, καθώς και οι ασθενείς με υψηλό ρυθμό κυτταρικής ανακύκλωσης πχ ασθενείς με αιμολυτική αναιμία χρειάζονται 500–600μg ή παραπάνω την ημέρα.
- ▶ Επειδή η περισσότερη απορρόφηση γίνεται στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου, δεν είναι ασυνήθιστη η εμφάνιση ανεπάρκειας φυλλικού οξέος σε παθήσεις της νήστιδας.

- ▶ **Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος:** Δημιουργείται από νοσήματα του λεπτού εντέρου, που παρεμβαίνουν στην απορρόφησή του από τις τροφές.
- ▶ Στον οξύ ή χρόνιο αλκοολισμό, η ημερήσια πρόσληψη του φυλλικού με την τροφή είναι περιορισμένη λόγω της τοξικής επίδρασης του αλκοόλ στα ηπατοκύτταρα. Αυτή είναι η συνηθέστερη αιτία της μεγαλοβλαστικής ερυθροποίησης σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, και η πιο εύκολη προς θεραπεία, μέσω μιας φυσιολογικής διατροφής.

- ▶ Φάρμακα που αναστέλλουν την αναγωγή του διϋδροφυλλικού (πχ μεθοτρεξάτη και από του στόματος αντισυλληπτικά), ελαττώνουν την συγκέντρωση του φυλλικού οξέος στο πλάσμα, και ενδέχεται να προκαλέσουν μεγαλοβλαστική αναιμία.
- ▶ Σε αντίθεση με την ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος είναι σπάνια.
- ▶ Το φυλλικό οξύ κυκλοφορεί με τη μορφή δισκίων από του στόματος που περιέχουν πτεροϋλογλουταμινικό οξύ ή L-μεθυλοφυλλικό οξύ, ή με τη μορφή υδατικού διαλύματος για έγχυση (5mg/ml).

- ▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σπανίως, αντιδράσεις από την παρεντερική χορήγηση του φυλλικού οξέος και της λευκοβορίνης. Το φυλλικό οξύ από του στόματος δεν είναι τοξικό.

ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- ▶ Ο οργανισμός καταστρέφει πρόωρα τα ερυθρά αιμοσφαίρια (αιμόλυση).
- ▶ Εάν η παραγωγή νέων ερυθρών δεν εξισορροπήσει την καταστροφή τους τότε αναπτύσσεται αναιμία.
- ▶ Δεν υπάρχουν φάρμακα που θεραπεύουν την αιμολυτική αναιμία.
- ▶ Γενικά ίδια φάρμακα με απλαστική αναιμία.

ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- ▶ Ανεπάρκεια μυελού των οστών για παραγωγή ερυθρών. Επηρεάζονται όλες οι κυτταρικές σειρές.
- ▶ Ίσως εμφανιστεί χωρίς αιτιολογία ή από φάρμακα, ραδιενέργεια ή ιογενή λοίμωξη.
- ▶ Προκαλείται από κυτταροτοξικά φάρμακα, αντιρρευματικά (άλατα χρυσού, πενικιλαμίνη) και χλωραμφενικόλη. Επίσης, ίσως από ΜΣΑΦ, σουλφοναμίδες, αντιεπιληπτικά, αντιψυχωσικά και υπογλυκαιμικά.

- ▶ **Συμπτώματα:**
- ▶ Κούραση, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, χλωμό δέρμα, συχνή ή παρατεταμένη λοίμωξη, ρινορραγίες, αιμορραγία ούλων, δερματικό εξάνθημα, ζάλη, πονοκέφαλος.

- ▶ Εάν η αιτία αντιμετωπιστεί, η παραγωγή των κυττάρων του αίματος συνήθως αποκαθίσταται.
- ▶ Γλυκοκορτικοειδή, κυκλοσπορίνη και αναβολικά στεροειδή χρησιμοποιούνται για θεραπεία απλαστικής αναιμίας. Αν δεν βελτιωθεί, τότε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Διαφορετικά μεταγγίσεις και αντιμικροβιακή θεραπεία (λόγω συχνών λοιμώξεων από μειωμένο αριθμό λευκών).

| Πίνακας 26.1 Φάρμακα για τη θεραπεία της αναιμίας | |
|---|---|
| Άλλα σιδήρου – από το στόμα | Φουμαρικός σίδηρος, Πυλκωτικός σίδηρος, Θειικός σίδηρος |
| Άλλα σιδήρου – παρεντερικά σκευάσματα | Δεξτρανικός σίδηρος, Σουκροξικός σίδηρος |
| Βιταμίνη B ₁₂ | Κυανοκοβαλαμίνη, Υδροξυκοβαλαμίνη |
| Φολικά | Φολικό οξύ, Φολινικό οξύ |

- ▶ Δεξτρανικός σίδηρος = **cosmofer**
- ▶ Σουκροξικός σίδηρος = **ferrovin**
- ▶ Σίδηρος θειικός = **fer-in-sol, resoferon**
- ▶ Υδροξυκοβαλαμίνη = **articlox**
- ▶ Φολικό οξύ = **filicine**
- ▶ Φυλλινικό ασβέστιο = **folical**

Πολυκυτταραιμία

- ▶ Αύξηση αριθμού κυκλοφορούντων ερυθρών για να μεταφέρουν περισσότερο οξυγόνο.
- ▶ Υψηλός αιματοκρίτης που ίσως προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια (λόγω μεγάλης γλοιότητας).
- ▶ Επίσης, αυξημένος αριθμός λευκών και αιμοπεταλίων. Χρησιμοποιούνται κυτταροτοξικά φάρμακα.

