

Catherine Nadeau, pharmacienne

La Polymédication

Depuis 20 ans on soulage de mieux en mieux:

- On traite des symptômes de plus en plus complexes en utilisant de nouveaux médicaments
 - Calcitonine, octréotide, odansetron, pamidronate...
- On soulage jusqu'à la toute fin en utilisant des voies innovatrices.
- Le profil médicamenteux du patient s'en trouve alourdi.
- On oublie de réévaluer, ou de cesser la médication inutile ou inefficace .

Catherine Nadeau, pharmacienne

Conséquences de la polymédication

- Médication superflue ou devenue inutile
- Interactions connues ou non
 - Médicament moins efficace
 - Surdosage et toxicité
- Fidélité : ne **pas** prendre car
 - Mauvaise compréhension
 - Démotivation

Catherine Nadeau, pharmacienne

Conséquences de la polymédication

- Erreurs : **mal** prendre car
 - Pilules avec même forme et couleur
 - Mauvais horaire d'administration (ac, q12h..)
 - Mauvaise technique d'administration (timbres, inhalateurs)
- Conséquences pour le patient : symptômes mal soulagés ,toxicité, delirium ou hospitalisation.

Catherine Nadeau, pharmacienne

Réévaluer la médication

- Doit-on traiter tous les symptômes?
 - Vérifier avec le patient son niveau d'inconfort
 - Pratique en gériatrie ou en soins palliatifs
- Traite-t-on pour ne pas se sentir impuissants ou encore pour répondre à une demande des proches?
 - Traiter plutôt les familles?! ☹️👵
- Doit-on cesser ou sevrer la médication inutile?
- Semble-t-il y avoir des interactions ?

Catherine Nadeau, pharmacienne

Polymédication: comment cesser ?

CESSER: peu ou pas de rebond ou de sevrage

- AD: fluoxétine, nefazodone, citalopram, bupropion...
- ♥: diurétiques, IECA, ARA, BCC, bloqueurs α 1...

SEVRER : rebond ou sevrage à l'arrêt

- ISRS: fluvoxamine, sertraline (risque modéré)
- ADTC, IMAO, paroxétine, venlafaxine (risque élevé)
- Benzodiazépines, gabapentin, barbituriques...
- ♥: beta-bloqueurs, nitrates, bloqueurs α -2...
- Corticostéroïdes (sevrage rapide palliatif ?)
- TABAC

Catherine Nadeau, pharmacienne

7

Interactions

- Si la sévérité et la probabilité d'une interaction entre 2 médicaments demeure difficile à établir, alors si :
 - Prise de 12 médicaments?
 - Multiples médicaments de vente libre, produits naturels et homéopathie
 - Médicaments métabolisés aux mêmes cytochromes (compétition ou non?)

Catherine Nadeau, pharmacienne

8

Produits naturels

- ↑ effet de la warfarine
 - Ail, anis, boldo, camomille, dong quai, frêne, gingembre, ginkgo biloba, griffe du diable, luzerne, matricaire, persil, réglisse,
- ↓ effet de la warfarine
 - Ginseng, thé vert, aliments avec vit K...

Catherine Nadeau, pharmacienne

9

Incidence

20% si 10 Rx

Facteurs de risque

- | | |
|---------------------------|---------------------|
| . Polypharmacie | . Âge |
| . Maladies chroniques | . État nutritionnel |
| . Cigarette | . Alcool |
| . Polymorphisme génétique | |

Tous des facteurs retrouvés chez la population âgée que nous traitons pour la douleur !!!

Catherine Nadeau, pharmacienne

10

Mécanisme des interactions

Pharmacocinétiques

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Excrétion

Pharmacodynamiques

Pharmaceutiques

Catherine Nadeau, pharmacienne

11

Interactions pharmacocinétiques

ABSORPTION:

- Antacides et gabapentin
- Calcium et cipro

DISTRIBUTION:

- erythromycine et statine

ELIMINATION RENALE:

- Méthadone et acidifiants urinaires
- AINS (↑ Créatinine) et gabapentin, digoxine

Catherine Nadeau, pharmacienne

12

Interactions pharmacodynamiques

ADDITION D'EFFETS OPPOSES:

- Dompéridone et dimenhydrinate
- Methylphenidate et benzodiazépine

ADDITION D'EFFETS INDESIRABLES:

- Scopolamine, midazolam et opioïde

Catherine Nadeau, pharmacienne

13

Métabolisme hépatique

- Phase I : Enzymes

- CYT P450: hydrolyse, oxydation, déalkylation, réduction

- Phase II: conjugaison

- ac. glucuronique, sulphate, amino acide, acétate, glutathione
- Rendre hydrosoluble pour mieux éliminer

Catherine Nadeau, pharmacienne

14

PHASE 1 Cytochromes P-450

«Groupe d'enzymes situés dans les hépatocytes et l'intestin grêle et qui participent au métabolisme de plusieurs substances endogènes et exogènes »*

*interaction souvent plus significative par voie orale

Catherine Nadeau, pharmacienne

15

Généralités

- Substrat :
 - Substance transformée
 - Attention rx métabolisé +++ ou voie orale
- Inducteur :
 - ↑ le métabolisme (souvent ↑ nb d'enzymes)
 - Lent en 2-3 semaines
- Inhibiteur :
 - ↓ le métabolisme (bloque l'enzyme)
 - Rapide x 2 -3 jours (= durée de vie dans sx digestif)
 - Exception: jus pamplemousse qui détruit l'enzyme du 3A4 x 1- 2 semaines

Catherine Nadeau, pharmacienne

16

Médicaments à surveiller

Faible indice thérapeutique

- opioïdes
- benzodiazépines
- antiarythmiques
- anticoagulants
- phénytoïne
- antidépresseurs
- neuroleptiques atypiques

Problèmes absorption

- itra / kétoconazole
- antirétroviraux
- fluoroquinolones
- gabapentin
- fer

Catherine Nadeau, pharmacienne

17

Médicaments à surveiller

Inhibiteurs ou substrats inhibiteurs importants

- Clarithromycine
- Erythromycine
- Fluconazole
- Fluoxétine
- Fluvoxamine
- Métronidazole
- Paroxétine
- Télithromycine
- Terbinafine

Inducteurs importants

- Barbituriques
- Carbamazépine
- Dexaméthasone
- Fumée de cigarette
- Millepertuis
- Phénytoïne
- Rifampicine

Catherine Nadeau, pharmacienne

18

Isoenzyme	Inhibiteurs	Substrats	Inducteurs
CYP1A2	Cipro Loraz	Amines aromatiques Cocazol Zyproxa Mexil Tacine	Tyérol Caféine Anafрани Tofranil Théophylline
			Fumée de cigarettes Cuisson sur charbon de bois

Catherine Nadeau, pharmacienne 19

1 A 2

inhibiteur	substrat	inducteur
	Clozapine (↓ 20-40%) Olanzapine (↓ 40%)	Fumée de cigarette
Ciprofloxacine Fluvoxamine	Méthadone	

Catherine Nadeau, pharmacienne 20

Isoenzyme	Inhibiteurs	Substrats	Inducteurs
CYP2D6	Quindine Lamisil	Tomocoboz Pirozac Paxil Rythmol Mellari	Coreg Tavist Dexfenfluramine Bénadryl Haldol Maproline Maxéran Betaloc, Lopresor Indéral Risperdal
			Évavil Anafрани Codéine Norpramin Dextrométhorphan Anzemet Ancept Reminyl Novahistine; Hycodan Tofranil Mexil Remeron Aventyl Zofran Onycontin Pronestyl Timoptic Tramadol Eflor

Catherine Nadeau, pharmacienne 21

2 D 6

substrat inhibiteur	substrat	inducteur
Amitriptyline Désipramine	Antiarythmiques	Aucun
Fluoxétine ++ Paroxétine+++	Antiarythmiques ADT Codéine DM Halopéridol Mirtazapine Oxycodone Tramadol Venlafaxine	

Polymorphisme génétique chez 10 % race blanche
Catherine Nadeau, pharmacienne 22

Isoenzyme	Inhibiteurs	Substrats	Inducteurs
CYP3A4	Basil Erythromycine Diflucan Jus de pamplemousse Sporanox Nazol Fazol Micalin Onizole Kélex Triclandomycine	Costerone Cardizem Cinwan Valept Noviv Invisase, Fortovase Ivaptin	Novasac Lipitor BupPar Nobor; Sandimmune Dapsone Viprasid Phenyl; Renavidil Iradopine Mevacor Serazone Nicaripine Adalat Nimotop Niaspina Zolof Zocor Tamoxifen (pH 11.07)
			Xanax Aklanta Hemanel Parolol Tégrolol Beycol Prepulsid Cetaxa Plavix Dexaméthasone Desmethylthopphan Valium Dihydroergotamine Ethinyl estradiol Fentanyl (suçon) Propocic, Proscar Kipri Camptosar Ketalar Xylocaine Coaxer Méthadone Méthoprednisolone Midazolam Remeron Tasol Onp Prazachol Risperdal Serozuel Viagra Prograf Seldane Testostérone Halicon Desyrel

© Jacques Turgeon Juin 2004
Catherine Nadeau, pharmacienne 23

3A 4

inhibiteur	substrat	inducteur
Clarithromycine Erythromycine Fluconazole Jus pamplemousse	Alpra-mida- triazolam BCC Carbamazépine Citalopram Fentanyl oral Méthadone Phénythoïne Statines Warfarine	Carbamazépine Dexaméthasone Phénobarbital Phénythoïne Rifampicine

Grande variation de son activité de 10 à 40 fois
Catherine Nadeau, pharmacienne 24

3A4

inhibiteur	substrat	inducteur
	Alpra-mida- triazolam BCC ISRS Méthadone Statines Warfarine	Millepertuis

Catherine Nadeau, pharmacienne

25

PHASE 2

La conjugaison (UGT)

Catherine Nadeau, pharmacienne

26

UGT

Uridine diphosphate Glucuronosyl
Transferase (UGT)

- Glucuronidation: rendre hydrophilique pour ↑ excrétion par le rein, les voies biliaires ou les 2
- 33 familles de UDPGT in vitro

Catherine Nadeau, pharmacienne

27

Facteurs

- Âge (↓ métab. oxazepam et codeine)
- Genre
- Poids (↑ métab. oxa-tema-lorazepam, acetaminophène)
- Pathologies coexistantes (hypoT4 ↓ métab.oxazepam)
- Tabac et éthanol

Catherine Nadeau, pharmacienne

28

Substrats

- Acétaminophène
- acide valproïque
- codéine
- hydromorphone
- lorazépam
- méthadone
- morphine
- oxazépam
- lamotrigine
- témazépam
- olanzapine
- zidovudine

Catherine Nadeau, pharmacienne

29

Inhibiteurs

- *Antidépresseurs*: Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine, Sertraline (*ex: ADTC + morphine*)
- *Benzodiazépines*: Dia+ Lora+Oxa+ Nitra+ Clonazépam (*ex: lora ou oxazepam + morphine*)
- *AINS*: fénoprofène, ibuprofène, S-Naproxène, Kétoprofène
- *Anticonvulsivants*: CBZ, Acide valproïque (*ex: ac. Valproïque + lorazepam*)
- *Antipsychotiques*: Prométhazine, Chlorpromazine

Catherine Nadeau, pharmacienne

30

Inducteurs

- Anticonvulsivants
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Rifampicine
- Phénytoïne (*pheno ou phenytoïne + oxazepam*)
- Phénobarbital

Catherine Nadeau, pharmacienne

31

UGT

inhibiteur	substrat	inducteur
Amitriptyline Lorazépam Nitrazépam Nortriptyline Oxazépam	Morphine	Rifampicine

Catherine Nadeau, pharmacienne

32

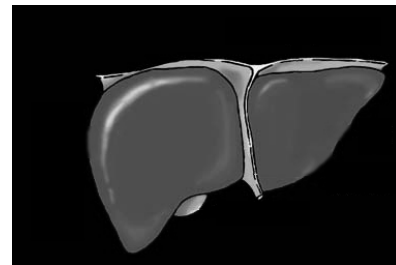
UGT

inhibiteur	substrat	inducteur
Ibuprofène Naproxène	Oxazépam	Phénobarbital Phénythoïne
Propranolol	Acétaminophène	
Amitriptyline	Codéine	
Ac. Valproïque	Amitriptyline Lorazépam Nortriptyline	
Ac. Valproïque Sertaline	Lamotrigine	

Catherine Nadeau, pharmacienne

33

INSUFFISANCE HEPATIQUE



Catherine Nadeau, pharmacienne

34

Bilan hépatique

- Aucun marqueur de la fonction hépatique, mais
- Marqueurs du dommage cellulaire hépatique
 - AST,ALT, phosphatase alcaline...
- Marqueurs de la capacité synthétique
 - Albumine: maladie hépatique chronique (T½: 15- 20 jours)
 - INR: maladie hépatique aiguë (T½: 6 h à 5jrs)

Catherine Nadeau, pharmacienne

35

Bilan hépatique

CHILD-PUGH

- Le plus connu pour évaluation de IH
- Patients cirrhotiques
- Critères
 - Ascite et encéphalopathie (subjectif)
 - Bilirubine, albumine, INR (objectif)
- Classe
 - A (score total 5- 6): IH légère
 - B (score total 7 - 9): IH modérée
 - C (score total 10-15): IH sévère

Catherine Nadeau, pharmacienne

36

Tableau 292-IV Classification de Child-Pugh de la cirrhose

Facteur	1	2	3
Bilirubinémie ($\mu\text{mol/l}$ [mg/dl])	< 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albuminémie (g/l [g/dl])	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Aucune	Facilement contrôlée	Mal contrôlée
Encéphalopathie	Aucune	Légère ou modérée	Coma avancé
Taux de prothrombine (INR)	> 55 p. 100 (< 1,7)	45-55 p. 100 (1,7-2,3)	< 45 p. 100 (> 2,3)

Le score de Child-Pugh est calculé en additionnant les scores des cinq facteurs et peut aller de 5 à 15. Le score est de classe A (5 à 6), B (7 à 9) ou C (10 et plus). En général, une décompensation indique une cirrhose avec un score de Child-Pugh égal ou supérieur à 7 (Child-Pugh B), et c'est un critère accepté pour l'inscription sur une liste de transplantation hépatique.

Catherine Nadeau, pharmacienne

37

Bilan hépatique

- Non efficaces pour prédire une diminution du métabolisme hépatique
- Les voies métaboliques évaluées sont limitées à celle du marqueur biochimique étudié (ex: CYT P450 3A4)
- L'efficacité des cytochromes est déjà influencée par âge, sexe, environnement, interactions médicamenteuses

Catherine Nadeau, pharmacienne

38

Modifications pharmacocinétiques

Élimination:

- métabolisme:
 - Oxydation + touchée (1A2 et 3A4)
 - Glucuronidation - touchée
 - Interactions médicamenteuses toujours possibles....
- extraction rénale:
 - syndrome hépatorénal possible
 - (Cockcroft-Gault non appropriée alors)

Catherine Nadeau, pharmacienne

39

Ajustement posologique

Règles générales de bonne utilisation:

- bien peser le pour et le contre (faible index thérapeutique)
- débiter à faible dose
- ↓ dose si Rx PO avec > métabolisme (< F)
 - Attention sc à per os si IH
- ↑ dose de charge si ascite
- attention aux labo (fraction totale)
- vigilance quant aux effets indésirables/toxiques

Catherine Nadeau, pharmacienne

40

Ajustement posologique

Cardio-vasculaires

- Anti-arythmiques:
 - Flécaïnide: ↑ $t_{1/2}$ x 5
 - Lidocaïne: ↓ dose
 - Méxiletine: dose entretien = 25-30%
- Furosémide: (attention)
 - désordres électrolytiques et syndrome hépatorénal

Catherine Nadeau, pharmacienne

41

Ajustement posologique

Analgésiques

- Celecoxib : B = 50% , C= éviter
- Acétaminophène: ↓ dose totale pour ↓ toxicité
- Naproxène: dose = 50%

Opioides

- Fentanyl et sufentanil : inchangés
- Méthadone: à éviter si atteinte sévère
- Hydromorphone: ?
- Morphine:
 - sédation excessive, surtout si encéphalopathie
 - ↓ dose sauf si atteinte légère

Catherine Nadeau, pharmacienne

42

Ajustement posologique

Barbituriques: sensibilité accrue (ataxie..), à éviter , peut exacerber encéphalopathie hépatique

Benzodiazépines: peuvent ↑ l'encéphalopathie , privilégier conjuguées (lora-oxa-tema)

- Alprazolam: dose = 40 -50% ou éviter ?
- Clonazepam: éviter MAIS UTILE
- Diazepam:dose = 50% ou éviter si sévère ou aiguë
- Midazolam: dose = 50% ,↑ durée action
- Lorazepam et témazepam :↓ dose ou ok ?
- Oxazépam: éviter en C ou ok ?

Catherine Nadeau, pharmacienne

43

Ajustement posologique

Anti-infectieux

- *Pénicillines*: ok
- Cefprozil: ok
- Ciprofloxacine: ok
- Azithromycine: ok
- Érythromycine: ↓ dose
- Clindamycine: données incomplètes
- Métronidazole:↓ dose si sévère (BID)
- Fluconazole: ok

Catherine Nadeau, pharmacienne

44

Ajustement posologique

Antidépresseurs

- Amitriptyline:↓ dose ou ok ?
- Fluoxétine: dose = 50 % ou ↑ intervalle
- Fluvoxamine: ↓ dose ou ↑ intervalle
- Paroxétine: ↓ dose initiale à 10 mg
- Bupropion: ↓ dose
- Moclobémide: dose = 30-50% ou ↑ intervalle

Catherine Nadeau, pharmacienne

45

Ajustement posologique

Antiémétiques:

- Odansétron: ↓ dose (q24h) , C = max 8 mg
- Métoprolamide: dose = 50%, attention si IR

Antihistaminiques:

- diphenhydramine: ok
- hydroxyzine: ↓ dose

Catherine Nadeau, pharmacienne

46

Ajustement posologique

Anticonvulsivants

- Carbamazépine : éviter
- Phénythoïne: ↓ doses si sévère (albuminémie)
- Ac. Valproïque: doses = 50% ou ok ?

Anti-ulcères

- Lansoprazole: ↓ doses, max 30 mg
- Oméprazole: ok
- Pantoprazole : ok ?
- Ranitidine: habituellement ok, ↑ effets SNC

Corticostéroïdes:

- Prednisone, dexaméthasone: ok ou ↓ doses ?

Catherine Nadeau, pharmacienne

47

Ajustement posologique

Neuroleptiques:

- Chlorpromazine: éviter
- Risperidone: A ,B ou C
 - dose départ: 1 mg/j
 - dose max: 2 mg/j
- Quétiapine: C
 - dose départ: 25 mg/j
 - dose max: 150 mg/j

Catherine Nadeau, pharmacienne

48

Cas 1

- Femme 67 ans : glioblastome thalamique
- Hémiplégie
- Douleur thalamique (main froide, douleur MS)
- Douleur oculaire et céphalées
- Traitements peu efficace
 - Neurontin ad 900/ jour
 - Hydromorph-contin 6 mg bid
 - Decadron 6mg /jour

Catherine Nadeau, pharmacienne

49

Cas 1

- Début de kétamine per os (3A4)
 - Dose de 10 mg sc efficace (\downarrow 3.5 à 1/5)
 - Doses per os \uparrow 30 à 80 po q8h peu efficace
 - dilaudid \uparrow 2mg sc q4h
- Per os cessé : 40mg sc q4h soulagement complet
 - \downarrow graduelle kétamine ad arrêt.
 - \downarrow Dilaudid sc 0.5mg sc q4h
- Explications:
 - douleur wind-up répondant à dose sc
 - Efficacité enzymatique du 3A4 réduite , donc kétamine per os peu efficace

Catherine Nadeau, pharmacienne

50

Cas 2

- Homme 65ans: Gravitz rein droit
- Métastases hépatiques, osseuses
- Douleur neurologique génitale et hypochondre d
- Délirium hypoactif
- Douleur morale +++++
- Traitement analgésique:
 - Dilaudid 1 mg sc q4h
 - Calcitonine 200 mg sc hs
 - Decadron 4 mg q8h
 - neurontin ad 900 mg / jour

Catherine Nadeau, pharmacienne

51

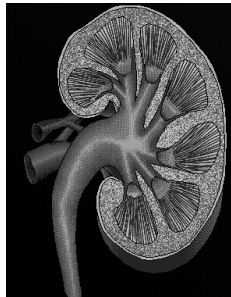
Cas 2

- Ajout nozinan 2 mg sc hs = somnolence ++
 - \downarrow 1 mg sc bid
- Neurontin cessé pour depaken
 - \uparrow 250 mg à 600 mg /jour: douleur encore
 - \uparrow 750 mg / jour : soulagé mais
 - NARCAN + Dilaudid \downarrow 1mg sc q6h puis q 8h
- Dilemme:
 - Bien soulagé et dépression respiratoire malgré < doses lors de l'introduction de depaken et nozinan.
 - Aucune interaction évidente pour expliquer hypersensibilité

Catherine Nadeau, pharmacienne

52

INSUFFISANCE RENALE



Catherine Nadeau, pharmacienne

53

Causes de IR en soins palliatifs

- Âge
- Déshydratation
- Obstruction urinaire
- Néoplasie:
 - Lymphome
 - Myélome multiple
- Médicaments:
 - AINS
 - Biphosphonates
 - TMP-SMX
 - IECA...

Catherine Nadeau, pharmacienne

54

Calcul de la fonction rénale

- Créatinine normale:
 - Homme : 70-120 mcg / L
 - Femme: 50-100 mcg /L
- Clairance à la créatinine
 - Âge: > 40 ans , Cl cr ↓ 1 ml/ min/ année

• se calcule avec la **créatinine sérique** mais pas seule
– âge, sexe, race, poids

Catherine Nadeau, pharmacienne

55

Calcul de la fonction rénale

Collecte urinaire des 24 heures

- Erreurs de mesure ou pertes = 15 – 25 %
- Clairance à la créatinine « réelle » (Cl cr):
 - Fiable mais pas plus qu'équation sauf si:
 - diète exceptionnelle
 - masse musculaire réduite (amputation, malnutrition, fonte musculaire)
 - Difficilement réalisable en soins palliatifs

Catherine Nadeau, pharmacienne

56

Calcul de la fonction rénale

Cl cr estimée (ml/min): Cockcroft et Gault

- Poids
 - Minimal : 35 kg ?? (risque de surestimer)
 - Patients obèses : >30 % poids: ajouter 40% de la différence au poids idéal = poids de dosage
 - Athlète: Cl cr faussement ↓ (Cr s élevée)
 - Dystrophie ou quadruplégie: faussement ↑ (Cr s dim)
- Enfants: utiliser autres équations

Catherine Nadeau, pharmacienne

57

Calcul de la fonction rénale

Cl cr estimée (ml/min): Cockcroft et Gault

$$Cl\ cr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,22}{Cr\ s} \quad (\text{si femme} \times 0,85)$$

Catherine Nadeau, pharmacienne

58

Fonction rénale

K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

- Organisme du National Kidney Foundation
- Consensus 2002 sur les 5 stades d'IRC
 - ≥ 90ml/min: dommage et Clcr normale
 - 60-89: dommage et ↓ légère Clcr
 - 30-59: ↓ modérée Clcr
 - 15-29: ↓ sévère Clcr
 - <15: IR terminale
- Valeurs ramenées sur 1,73 m²

Catherine Nadeau, pharmacienne

59

Ajustement posologique

Références utiles:

- Gilbert , Moellering, Sande
 - Sanford Guide to Antimicrobiotherapy. 2003
- Bennett et al .
 - Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults. 4^eed. American College of Physician. 1999.

Catherine Nadeau, pharmacienne

60

Aucun ajustement

Mais ↑ possible des effets indésirables:

- Vieux antihistaminiques (dimenhhydrinate, cyclizine, diphenhydramine)
- Anti-cholinergiques (benztropine, procyclidine, scopolamine, glycopyrrolate)
- Corticostéroïdes
- Antipsychotiques (halopéridol, méthotriméprazine)
- Antidépresseurs (ADT, ISRS)
- Benzodiazépines (sauf midazolam et chlordiazépoxide)
- Anticonvulsivants (phenytoïne, ac. valproïque, carbamazépine)
- IPP

Catherine Nadeau, pharmacienne

61

Ajustement posologique

Opioides

- la plupart sont conjugués à l'acide glucuronique puis excrétés au rein
- ↑ effet ou de l'effet des métabolites
 - neurotoxicité ou dépression respiratoire
- on recommande souvent ↓ dose

Catherine Nadeau, pharmacienne

62

Ajustement posologique

Opioides

- Codéine, fentanyl, morphine
 - **10-50 ml/min**: 75% dose
 - **< 10 ml/min**: 50 % dose
- Oxycodone
 - **< 10 ml/min**: 50% dose
- Hydromorphone
 - ↓ dose
- Méthadone
 - **< 10 ml/min**: 50-75 % dose
- Alfentanil et sufentanil: idem

Catherine Nadeau, pharmacienne

63

Ajustement posologique

M6G

- activité analgésique intrinsèque
- 5% des métabolites
- 10% dose inchangée dans urine
- N / V
- *sédation*
- *dépression respiratoire*

M3G

- dépourvu d'action analgésique
- 75% des métabolites
- 40% dose inchangée dans urine
- hallucination/agitation
- myoclonies
- hyperalgie

Catherine Nadeau, pharmacienne

64

Ajustement posologique

Analgésiques

- Acétaminophène
 - **10-50 ml/min**: q6h
 - **< 10 ml/min**: q8h

AINS

- *éviter si IR modérée ou sévère
- réduire les doses; donner 25-50% en IR légère
- COX-2: aucune étude

Catherine Nadeau, pharmacienne

65

Ajustement posologique

Antiarythmiques

- Lidocaïne: idem ou ↓ dose
- Flécainide, mexiletine:
 - **< 10 ml/min**: 50-75%

Catherine Nadeau, pharmacienne

66

Ajustement posologique

Anticonvulsivants

- Carbamazépine, phénytoïne, ac. valproïque: idem
- Gabapentin
 - >60 ml/min: TID
 - 30-60 ml/min: BID
 - 15-30 ml/min: DIE
 - <15 ml/min: q2j

Catherine Nadeau, pharmacienne

67

Ajustement posologique

Antinauséux

- halopéridol
 - ↓ dose
- métoclopramide
 - ↓ dose
- dompéridone
 - ↓ dose / ↑ intervalle
- ondansétron
 - idem

Catherine Nadeau, pharmacienne

68

Ajustement posologique

Penicillines et céphalosporines

- doses et/ou intervalles à modifier

Quinolones (ciprofloxacine)

- 10-50 ml/min: 50-75%
- <10 ml/min: 50%

Divers antibactériens

- Azithromycine, clindamycine: idem
- Fluconazole
 - 0-50 ml/min: 50%

Catherine Nadeau, pharmacienne

69

Pharmacocinétique chez patients critiques

- Choc:
 - ↑ sang vers cerveau, coeur, poumons
 - ↓ absorption SC, timbre, G-I.
 - ↑ sédation et effets SNC
- Hypoxémie et septicémie:
 - Cytochromes : ↓ production et efficacité
 - Si acidose : ↓ $T_{1/2}$ de méthadone

Catherine Nadeau, pharmacienne

70

Quelques références utiles

interMED-Rx

Catherine Nadeau, pharmacienne

71

Références

- Verbeeck RK, Horsmans Y. Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharm World Sci* 1998; 20 (5): 183-92;
- Hebert MF. Guide to drug dosage in hepatic disease. Dans: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's Drug Treatment*. Auckland: ADIS International Ltd 1997: 1761-92.
- Westphal JF, Brogard JM. Drug Administration in Chronic Liver Disease. *Drug Safety* 1997; 17: 47-73.

Catherine Nadeau, pharmacienne

72

Références utiles

- Michaud V., Turgeon J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique. *Le médecin du Québec* 2002; 37:73-84
- Plante M., Nadeau C. Y a-t-il un pharmacien dans la salle? Les interactions médicamenteuses en soins palliatifs. *Le médecin du Québec* 2006; 41: 91-98.
- Les produits de santé naturels, pour mieux conseiller vos patients. Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. Octobre 2004.
- Gabardi S, Abramson S. Drug Dosage in Chronic Kidney Disease. *Medical Clinics of North America* 2005, volume 89, Issue 3.
- Rhee C. Broadbent AM. Palliation and Liver Failure: Palliative Medications Dosage Guidelines. *Journal of Palliative Medicine* 2007; 10: 677-685

Catherine Nadeau, pharmacienne

73

Références utiles (suite)

- Power B, Forbes AM, Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clinical Pharmacokinetic* 1998; 34: 25-56
- Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Critical Care Clinics* 2006; 22: 255-271

Catherine Nadeau, pharmacienne

74

