

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; Nooruse 1, Tartu 50411; e-post: sam@sam.ee
Ravimiinfo bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.sam.ee/945>

Sõltumatu väljaanne
Juuli 2007 nr. 42

Selles numbris:

Ravimitest põhjustatud neerukahjustus
Ravimitest põhjustatud naha valgustundlikkuse tõus

RAVIMITEST PÕHJUSTATUD NEERUKAHJUSTUS

Eelmine Ravimiinfo Bülletään kajastas viimaseid andmeid röntgenkontrastainete nefrotoksilise toime kohta. Lisaks kontrastainetele võivad neerukahjustust põhjustada paljud sageli kasutatavad ravimid. 5...20% kõigist ägeda neerupuudulikkuse juhtudest on põhjustatud ravimitest. Ka taimsed alternatiivmeditsiinis kasutatavad ravimid võivad põhjustada rasket neerukahjustust. Ravimid põhjustavad neerukahjustust suhteliselt sarnaste mehhanismide kaudu ning enamikel juhtudel on neerukahjustus välditav, kui selle tekke võimalusega ravi määrates arvestada.

Ravimid võivad põhjustada ägedat neerupuudulikkust, nefrootilist sündroomi, kaaliumikao ja atsidoosiga kulgevat tubulaarfunktsiooni häiret ja kroonilist neerupuudulikkust.

Äge neerupuudulikkus avaldub asoteemiana koos või ilma oliguuriata (<500 ml/24 h). Ravimitest indutseeritud neerupuudulikkuse diagnoos hilineb sageli, kuna seerumi kreatiniinikontsentratsiooni tõus ei kajasta kiireid muutusi neerufunktsiooni halvenemises. Seerumi kreatiiniini ja urea sisalduse tõusu ning glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) languse vahel on mittelineaarne sõltuvus (suur GFR langus lühikese aja jooksul põhjustab seerumi kreatiiniini taseme väikese tõusu). Silmas tuleb pidada ka seda, et vanuritel ei peegelda seerumi kreatiniinikontsentratsioon tegelikku kreatiiniinikliirensi vähenemist ning on madalam kui noortel sama glomerulaarfiltratsiooni kiiruse juures. Neerufunktsiooni hindamine ja kreatiiniini kliirensi arvutamine mistahes valemi (Cockcroft-Gault, Schwartz, vt allpool) järgi on keeruline, kui neerufunktsioon on ebastabiilne ja seerumi kreatiiniini sisaldus muutuv. Ükski kasutusel olevatest valemitest ei anna sellisel juhul täpseid tulemusi.

Enamikel juhtudel on ravimitest indutseeritud neerupuudulikkus pöörduv. Krooniline neerupuudulikkus võib tekkida mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA), tsüklosporiini, takroliimuse ja liitiumi pikaajalise kasutamise järel. Liitium on samuti kõige sagedasem põhjus ravimitest põhjustatud nefrogeense magediabeedi tekkes.

Järgnevalt on toodud erinevad neerukahjustuse tekkemehhanismid ravimite kasutamisel ja

ravimirühmad, mille kasutamisel võib kõrvaltoimena esineda neerukahjustus.

Prerenaalne kahjustus on kliinilises praktikas kõige sagedasem, 40...70% kõigist neerupuudulikkuse juhtudest on prerenaalse tekkega. Selle kahjustuse puhul häirub neerude verevarustus (muutused vere mahus ja/või pre- ja postglomerulaarsete veresoonte resistentsuses) ja langeb intraglomerulaarne rõhk. Vanemas eas on tundlikkus prerenaalse kahjustuse tekkeks suurem, põhjuseks ealistest muutustest tulenev neerude verevoolu ja GFR langus. Prerenaalse neerukahjustuse risk on suurem ka neeruveerevarustuse häirete (bilateraalne neeruarterite stenoos), nefrootilise sündroomi, südamepuudulikkuse korral. Prerenaalne neerukahjustus esineb MSPVA, sh selektiivsete tsüklooksügenaas 2 (COX-2) inhibiitorite kasutamisel. Erinevalt maolimaskestast on COX-2 neerudes püsivalt aktiivne ja osaleb neerude verevarustuse regulatsioonis ka füsioloogilistes tingimustes. Seetõttu on neerukahjustuse tekkerisk selektiivsete COX-2 inhibiitorite ja mitte-selektiivsete MSPVA kasutamisel sarnane.

Lisaks põletikuvastastele ravimitele võivad prerenaalset kahjustust põhjustada AKE inhibiitorid ja angiotensiini AT₁ retseptorite blokaatorid. Seerumi kreatiiniini sisalduse tõus kuni 30% 2...5 päeva pärast ravi alustamist on seotud nende ravimite farmakoloogilise toimega. Seerumi kreatiiniini taseme tõus peab stabiliseeruma 2-3 nädalaga. Antihüpertensiivsete ravimite kasutamisel koos diureetikumidega suureneb neerukahjustuse risk.

Intrarenaalse neerukahjustuse (sh äge tubulaarne nekroos, äge interstitsiaalne nefriit, trombootiline mikroangiopaatia) põhjuseks võib olla trombo-

tsüütide agregatsioon ja primaarne endoteeli-rakkude kahjustus trombootilise mikroangiopaatia tõttu. Sellist tüüpi neerukahjustust on kirjeldatud tsüklosporiini, takroliimuse, tiklopidiini, klopidogreeli, tsisplatiini, bleomütsiini, gemtsitabiini, interferooni, valatsükloviiri kasutamisel, kuid see on suhteliselt harva esinev neeru ravimikahjustuse vorm.

Mõnevõrra sagedamini esineb intrarenaalne kahjustus viirusevastaste ainete kasutamisel. Toksiline tubulaarrakkude nekroos võib tekkida sidofoviiri, adefoviiri ja tenofoviiri kasutamisel. Kõik need ained elimineeruvad tubulaarsekretsiooni teel, mistõttu nad kuhjuvad tubulaarrakkudes. Olles oma keemiliselt struktuurilt nukleotiidi analoogid, häirivad nad ATP sünteesi.

Isheemiline tubulaarne kahjustus võib esineda kaltsineuriini inhibiitorite tsüklosporiini ja takroliimuse, kontrastainete ja amfoteritsiin B kasutamisel, mis kutsuvad esile doosist sõltuva vasokonstriksiooni.

Intrarenaalse kahjustuse üks vorm on osmootne nefroos. Hüperosmolaarsed ained, mis erituvad uriiniga tubulaarsekretsiooni teel, põhjustavad neerutorukete kahjustuse. Osmootse rõhu tõus neerutorukese epiteelirakkudes viib rakuturse tekkeni, torukese valendik aheneb ja häirub rakkude intaktsus. Esmakordselt kirjeldati osmootset nefroosi intravenoosse sahharoosi manustamise järgselt 1940-ndatel aastatel. Hiljem on seda kirjeldatud immunoglobuliinide, plasmaasendaja hüdroksüetüültaärlise (HES) ja dekstraanide manustamise järgselt. Immunoglobuli-

niinide intravenoosse lahuse koostises kasutatakse stabilisaatorina sahharoosi või mõnda teist süsivesikut. Viimased erituvad tubulaarsekretsiooni teel ja põhjustavad immunoglobuliinide kasutamise järgset neerupuudulikkust.

Intrarenaalne neerukahjustus võib esineda ka interstitiaalse nefriidina, mis on allergilise geneesiga ja doosist sõltumatu ning võib esineda penitsilliinide, tsefalosporiinide, fluorokinoloonide, rifampitsiini, atsükloviiri, indinaviiri, furosemiidi, tiasiiddiureetikumide ja MSPVA kasutamisel.

Postrenaalse neerukahjustuse korral esineb obstruktiivne kristalluuria. Ravimid, mis erituvad uriiniga ja lahustuvad vees suhteliselt halvasti, sadenevad distaalses neerutorukeses välja. Kristalluuria võib esineda sulfoonamiidide kasutamisel. Gantsükloviiri, atsükloviiri ja indinaviiri kiire intravenoosne manustamine kutsub samuti esile nende väljasadenemise uriinis.

Neerufunktsiooni hindamine ja ravimite annustamine neerupuudulikkuse korral

Neerufunktsiooni hindamisel kreatiniini kliirensi kaudu ja ravimite annustamisjuhiste andmisel on peamiselt kasutusel kaks valemit: Cockcroft-Gaulti ja Schwartzi valem. Schwartzi valemit kasutatakse kreatiniini kliirensi arvutamiseks lastel.

Ravimite annustamisel neerupuudulikkusega haigetele võetakse aluseks kreatiniini kliirens. Täiskasvanutel arvutatakse kreatiniini kliirens Cockcroft-Gaulti valemi järgi:

$$\text{Kreatiniini kliirens (ml/min)} = \frac{(140 - \text{vanus aastates}) \times (\text{kaal kg}) \times 1.23}{\text{S-kreatiniin } \mu\text{mol/l}} \times 0.85 (\text{naistel})$$

Kreatiniini kliirens sõltub kreatiniini tekkest (vanus, sugu) ja eritumisest. Lähtudes kreatiniini kliirensist eristatakse kergest (50-80 ml/min), mõõdukat (30...50 ml/min) ja rasket (< 30 ml/min) neerupuudulikkust. Kliinilised ravimiuuringud, millel alusel antakse ravimite annustamise soovitusi neerupuudulikkusega patsientide jaoks, peavad kaasama nii kerge, mõõduka kui raske neerupuudulikkusega haigeid.

$$\text{GFR (ml/min/ 1,73 m}^2) = \frac{(k \times \text{pikkus cm})}{\text{seerumi kreatiniin mg/dl}}$$

kus k on konstant (k=0,33 enneaegne vastsündinu (<1 a); k=0,45 ajaline vastsündinu (<1a); k=0,55 lapsed (>1a) või tütarlaps; k=0,7 teismeline poiss).

Kui GFR on oluliselt langenud, ülehindab Cockcroft-Gaulti valemi järgi leitud kreatiniini kliirens tegelikku neerufunktsiooni. Valem pole mõeldud kasutamiseks ebastabiilse neerufunktsiooni korral, kui seerum kreatiniin on kiiresti muutuv.

Lastel kasutatakse kreatiniini kliirensi arvutamiseks Schwartzi valemit:

Schwartzi valemi järgi on kreatiniini kliirensi ühikuks ml/min/1,73 m² (st kreatiniini kliirens on normaliseeritud keskmise täiskasvanu kehapiinna kohta).

Kuidas vältida ravimite põhjustatud neerukahjustust?

– Kas ravim eritub neerude kaudu või on nefrotoksiline? Võimalusel valige ravim, millel puuduvad nefrotoksilised kõrvaltoimed ja vältige nefrotoksilise toimega ravimite kooskasutamist. See on eriti aktuaalne pikaajalise ravi puhul vanemaegistel patsientidel (nt valu ravi, osteoartroosi sümptomaatiline ravi).

- Kas patsiendi neerufunktsioon on normaalne? Kas patsiendil on riskifaktoreid, mis suurendavad neerukahjustuse tekke tõenäosust? Neerufunktsiooni adekvaatne hindamine enne ravi alustamist ja ravi ajal aitab õigeaegselt diagnoosida neerufunktsiooni halvenemist.
- Vältige dehüdratatsiooni.
- Kui haigel on neerupuudulikkus ja ravim eritub neerude kaudu, kohandage ravimi annust lähtudes kreatiniini kliirensist vastavalt ravimi annustamissoovitustele.
- Kui neerufunktsioon ilma ilmse põhjuseta halveneb, kaaluge alati ravimi nefrotoksilise toime võimalust ning lõpetage võimaluse korral nefrotoksiliste ravimite manustamine.

Näiteid ravimitest põhjustatud neerukahjustuse tekkemehhanismide kohta

Mehhanism	Ravim
Intrarenaalse hemodünaamika häire	MSPVA, AKE inhibiitorid, tsüklosporiin, takroliimus, kõrge osmolaarsusega röntgenkontrastained, amfoteritsiin B
Otsene tubulaarne toksilisus	Aminoglükosiidid, röntgenkontrastained, tsisplatiin, tsüklosporiin, takroliimus, amfoteritsiin B, metotreksaat
Rabdomüolüüs	Kokaiin, etanool, statiinid
Tubulaarne obstruktsioon	Atsükloviir, sulfoonamiidid, tsütostaatikumid, metotreksaat
Allergiline interstitsiaalne nefriit	Penitsilliinid, tsefalosporiinid, sulfoonamiidid, rifampitsiin, tsiprofloksatsiin, MSPVA, tiasiidid, furosemiid, tsimetidiin, fenütoin, allopurinool
Hemolüütilis-ureemiline sündroom	Tsüklosporiin, takroliimus, mitomütsiin, kokaiin, kiniin, konjugeeritud östrogeenid

Ravimite nefrotoksilise toime riskifaktorid

Patsiendipoolsed tegurid	Vanus, sugu, rass Varasem neerukahjustus Neere kahjustav haigus (diabeet, lupus, proteinuuriaga kulgevad haigused, müeloomtõbi) Naatriumiretentsioon (tsirroos, südamepuudulikkus, nefroos) Dehüdratatsioon, veremahu vähenemine Tasidoos, magneesiumi- ja kaaliumipuudus Hüperurikeemia, urikosuuria Sepsis, šokk Neerutrantsplantatsioon
Ravimiga seotud tegurid	Nefrotoksiline potentsiaal Annus Kasutamise kestus, sagedus, manustamisviis Korduv sama ravimi kasutamine
Ravimite koostoimed	Nefrotoksiliste (liituva või sünergistliku toimega) ravimite, sh röntgenkontrastainete kasutamine samaaegselt või tihedas ajalises seoses

Kasutatud kirjandus

1. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury Curr Opin Crit Care. 2005;11(6):555-65.
2. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. Am J Med Sci. 2003;325(6):349-62.
3. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2(2):80-91.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130:461-470.
5. Xiaoqing G, Nzerue C. How to prevent, recognize and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleveland Clin J of Med 2002;69(4):289-312

RAVIMITEST PÕHJUSTATUD NAHA VALGUSTUNDLIKKUSE TÕUS

Ravimite ja päikese (sh UV kiirgus solaariumis) koostoimel tekkinud kõrvaltoimed nahal sarnanevad päikesepõletusele. Fotosensitiivsus on üks nahavähi (sh melanoomi) teket soodustavatest faktoritest. Basaal- ja skvamoosrakuline kartsinoom, mille teke on otseselt seotud päikesevalguse ja päikesepõletusega, on harva letaalsed ning alluvad kirurgilisele ravile. Maliigne melanoom võib surmaga lõpeda palju sagedamini.

Naha valgustundlikkust suurendavat ehk fotosensibiliseerivat toimet avaldavad eeskätt infektsioonivastased ravimid (fluorokinoloonid), diureetikumid, südamehaiguste ravimid (nt kaltsiumikanalite blokaatorid, AKE inhibiitorid) ja mittesteroidsed põletikuvastased ained

(MSPVA). Ka taimsed ravimid (nt harilikku naistepuna sisaldavad ravimid) võivad põhjustada fotosensibilisatsiooni.

Alljärgnevalt on toodud näited fotosensibiliseerivate ravimite kohta.

Diureetikumid: <ul style="list-style-type: none"> • hüdroklorotiasiid • furosemiid • spironolaktoon 	Antidepressandid <ul style="list-style-type: none"> • amitriptülliin • nortriptülliin • imipramiin 	Vere glükoosisaldust vähendavad ravimid <ul style="list-style-type: none"> • glibenklamiid • glipisiid
Malaariavastased ravimid: <ul style="list-style-type: none"> • mefloквиин • pürimetamiin 	Kasvajavastased ained <ul style="list-style-type: none"> • fluorouratsiil • metotreksaat 	Antipsühhootilised ained: <ul style="list-style-type: none"> • kloorprotikseen • haloperidool
Infektsioonivastased ravimid: <ul style="list-style-type: none"> • sulfametoksasool • sulfasalasiin • tsiprofloksatsiin • ofloksatsiin • norfloksatsiin • tetratsükliin • oksütetratsükliin • doksütetsükliin • trimetoprim • sulfametisool • gentamütsiin • nitrofurantoiin • griseofulviin 	Südamehaiguste ravimid <ul style="list-style-type: none"> • amiodaroon • nifedipiin • kaptopriil • enalapriil • fosinopriil • ramipriil • simvastatiin 	MSPVA: <ul style="list-style-type: none"> • naprokseen • ketoprofeen • pirosikaam • diklofenak • nabumetoon • indometatsiin • ibuprofeen • tselekoksiib
	Hormoonid <ul style="list-style-type: none"> • korikosteroidid • östrogeenid • progesteronid • spironolaktoon 	Krambivastased ravimid <ul style="list-style-type: none"> • lamotrigiin • karbamasepiin • fenobarbitaal fenütoiin
Antihistamiinikumid <ul style="list-style-type: none"> • difenhüdramiin • loratadiin 	Süsteemse toimega dermatoloogilised ravimid <ul style="list-style-type: none"> • isotretinoiin 	Muu <ul style="list-style-type: none"> • kullapreparaadid • asatiopriin

Fotosensibilisatsiooni tekemehhanismid

Fotosensitiivsus on üldkasutatav termin, mille all mõeldakse kas fototoksilist reaktsiooni või harvem esinevat fotoallergilist reaktsiooni.

Fotokeemiliste reaktsioonide ajal toimuvad muutused nukleiinhapete, valkude ja lipiidide ehituses, kahjustuvad rakumembraanid ja muutub nende funktsioon.

Fototoksilise reaktsiooni korral muutub keemiline aine UV kiirguse toimel aktiivseks või tekivad vabad radikaalid. Fototoksiline reaktsioon sarnaneb tugevale päikesepõletusele. Fototoksilise reaktsiooni tugevus on korrelatsioonis ravimi annuse ja UV kiirguse intensiivsusega.

Fotoallergilise reaktsiooni korral muutub foto-produkt valkudega seondumise järgselt allergeeniks. Tegemist on anitigeen-antikeha reaktsiooni või raku-vahendatud ülitundlikkusreaktsiooniga. Fotoallergiline reaktsioon võib tekkida 1...14 päeva pärast päikesega kokkupuudet. Seda iseloomustab papulovesikulaarne lööve, sügelus, eksematoosne dermatiit.

Nagu eelnevast tabelist näha, võivad fotosensibilisatsiooni põhjustada väga erineva farmakoloogilise toime ja keemilise struktuuriga ravimid.

Paljud fotosensibiliseerivad ravimid sisaldavad klooriühendeid, nt hüdroklorotiasiid, furosemiid, diklofenak. Nimetatud ravimite ja UV kiirguse koosmõjul toimub fotodeklorinatsioon koos vabade klooriradikaalide tekkega, millel on oluline roll fotosensibilisatsiooni tekkes.

MSPVA-dest on kõige fotoaktiivsemad 2-arüülpropioonhappe derivaadid nt ibuprofeen, naprokseen ja ketoprofeen. Nimetatud ravimite ja UV kiirguse koosmõjul käivitub fotodekarboksülatiooni protsess ning tekivad vabad hapniku

radikaalid, mis oksüdeerivad raku komponente või nt naprokseen kahjustab rakku seeläbi, et loovutab elektrone tsütokroom-C-le.

Infektsioonivastastest ravimitest enim põhjustavad vabade hapniku radikaalide tekke tulemusena fotosensibilisatsiooni fluorokinoloonid (nt tsiprofloksatsiin).

Erinevalt fototoksilistest reaktsioonidest tekivad fotoallergilised reaktsioonid eelkõige ravimi lokaalsel manustamisel. Lokaalselt manustatavatest ravimitest on tuntud fotosensibiliseerijad: MSPVA-d, retinoidid (tretinoiin), desinfitseerivad ained (kloorheksidiin, bensokaiin).

Fotosensibilisatsiooni ennetamine ja ravi

- Ravimit määrates tuleb alati ravimiomaduste kokkuvõttest kindlaks teha, kas ravim võib põhjustada fotosensibilisatsiooni

- Paljud ravimid põhjustavad fotosensibilisatsiooni nii UVA kui UVB kiirguse suhtes, seega tuleks kasutada laia spektriga päikesekaitsevahendeid, päikesekaitse faktori SPF sisaldusega +15 ja enam

- Ravi ajal fotosensibiliseerivate ravimitega, tuleb vältida päikese käes (sh solaariumis) viibimist

- Fotosensibiliseerivaid ravimeid krooniliselt saavaid patsiente tuleb informeerida liigse päikesevalguse ohtlikkusest nahale (kaasaarvatud paljad käsivarred ja katmata nägu), nõustada päikesekaitsevahendite kasutamise osas ning regulaarselt kontrollida nahka kasvajaaliste haiguskollete tekke osas.

- Fotosensibilisatsiooni järgselt tekkinud nahanähtude ravi ei erine tugeva päikesepõletuse korral kasutatavast ravist.

- Fotoallergiliste reaktsioonide korral võib kasutada antihistamiinikume ja glükokortikosteroide

Kasutatud kirjandus

1. Douglas E. Moore. Drug-Induced Cutaneous Photosensitivity, Drug Safety 2002; 25 (5): 345-372

Raviminfo Bülletäni tellimiseks ja aadressi muutmiseks palun saatke kiri aadressile: sam@sam.ee