

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
Juuni 2006 nr. 39

Selles numbris:

Ravimitest põhjustatud maksakahjustus
Inhaleeritav insuliin

RAVIMITEST PÕHJUSTATUD MAKSAKAHJUSTUS

Maksakahjustus on harva esinev, kuid eluohtlik ravimite kõrvaltoime. Erinevate allikate alusel esineb maksakahjustust ravimite kõrvaltoimena 1:1000 kuni 1:100 000 ravimikasutaja kohta. Tegemist on ilmselt aladiagnoositud kõrvaltoimega, kuna kergemad juhud jäävad tähelepanuta, kui patsiente selle kõrvaltoime suhtes ei jälgita. Kirjanduse andmetel on ravimitest indutseeritud maksakahjustus sagedasim ägeda maksapuudulikkuse tõttu tehtavate maksasiirdamiste põhjus.

Maksakahjustus ravimi kõrvaltoimena on sagedasim põhjus, miks ravimi müügiluba peatatakse (nt trosiglitason, esimene glitasoonide rühma kuulunud suukaudne ravim II tüüpi diabeedi ravis). Maksakahjustuste sagedus ravimi kõrvaltoimena on siiski liiga madal, et see juba kliiniliste uuringute ajal avastada – uuringutes osaleb selleks liiga väike arv patsiente. Samuti tuleb arvestada, et kliinilistesse uuringutesse kaasatakse valitud patsiendid, kes enamasti on paremas üldseisundis ning saavad vähem teisi ravimeid kui tegeliku praktika patsiendid. Müügiloa väljastamise järgselt suureneb oluliselt ravimi kasutajate arv, ilmnevad ka harva (alla 1:1000) ja väga harva (alla 1:10 000) esinevad kõrvaltoimed. Selliste harva ja väga harva esinevate kõrvaltoimete õigeaegsel avastamisel on oluline osa ravimite kõrvaltoimetest teatamisel. Eelnevalt teadaolevad maksakahjustuse juhud mingi ravimi kasutamisel kiirendavad oluliselt uute sarnaste juhtude diagnoosimist ja vähendavad kõrvaltoime tõsiste tagajärgede võimalust.

Ravimitest põhjustatud maksakahjustuse tüübid

Ravimitest põhjustatud maksakahjustus tavaliselt ei sõltu ravimi annusest ja ravi kestusest. Doosist sõltuvat maksakahjustust põhjustavad paratsetamool (üle 4 g ööpäevas täiskasvanule) ja metotreksaat. Enamasti on ravimitest põhjustatud maksakahjustuse puhul on sagedamini tegemist

idiosünkraatilise kahjustusega. Seetõttu avaldub kõrvaltoime suhteliselt varjatult, 4...12 nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Järgnevalt on toodud võimalikud maksakahjustuse tüübid koos kõige iseloomulikumate kliiniliste sümptomitega ja ravimitega, mis sellist maksakahjustust põhjustavad.

1. Hepatotsellulaarne kahjustus, tekib maksarakkude lüüis – seerumi transaminaaside aktiivsuse asümptoomne suurenemine, kahjustuse süvenedes lisanduvad hepatiidile iseloomulikud sümptomid ning naha ja limaskestade kollasus. Nt paratsetamool, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), isoniaiid, viirusvastased ravimid: mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nevirapiin, efavirents jt.) ja proteaasi inhibiitorid (indinaviir, ritonaviir jt.).

2. Kolestaatiline kahjustus, häirub sapisoolade ja bilirubiini eritumine sapiga – seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse ja bilirubiinisalduse tõus, sügelus, naha ja limaskestade kollasus. Nt östrogeenid, antidepressandid, kloorpromasiin, mirtasapiin, tioridasiin.

3. Autoimmuunne kahjustus, ravim seondub maksavalkudega, muutes viimaste antigeenseid omadusi, mis viib antikehade moodustumiseni – eosinofiilia, lümfadenopaatia, lööve, palavik. Kahjustus tekib tavaliselt pärast teistkordset ravimiga kokkupuudet. Nt halotaan, fenütoiin.

4. Steatohepatiit – asümptoomne transaminaaside aktiivsuse suurenemine või hepatomegalia. Steatohepatiidile tuleks mõelda juhul, kui muud mitte-alkohoolse steatohepatiidi põhjused, eelkõige ülekaal ja diabeet, on välistatud. Nt glükokortikosteroidid, valproehape, atsetüül-salitsüülhape, amiodaroon, tamoksifeen.

5. Laktatsidoos, häirub mitokondrite funktsioon ja suureneb piimhappe produktsioon anaeroobse glükolüüsi tõttu – dekompenseeritud hüperlaktateemia ja metaboolne atsidoos koos hepatomegalia ja steatoosiga. Viirusvastast ravi nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (sidovudiin, lamivudiin, abakaviir, didanosiin jt) saavatel haigetel esineb 1 laktatsidoosi juht 1000 patsiendi kohta, kombineeritud ravi suurendab riski, suremus laktatsidoosi on kõrge (kuni 50%), eriti raseduse ajal.

6. Portaalhüpertensioon - kemoterapeutikumid võivad põhjustada sinusoidaalsete endoteelirakkude kahjustust, mistõttu tekib veno-okluseeriv haigus; 6-tioguaaniini kasutamisel on kirjeldatud portaalhüpertensiooni nodulaarse regeneratiivse hüperplaasia tõttu.

7. Healoomuline maksaadenoom või hepatotsellulaarne kartsinoom maksarakkude diferentseerumise häire tõttu. Nt östrogeenid, androgeenid, antiandrogeenid.

Kõige sagedamini esinevad kahjustused on hepatotsellulaarne ja kolestaatiline kahjustus, samuti nende koosinemine.

Millal mõelda ravimist põhjustatud maksakahjustusele?

Maksakahjustusega on tegemist, kui esineb seerumi transaminaaside ja/või alkaalse fosfataasi aktiivsuse vähemalt 2,5 kordne suurenemine üle normi ülemise piiri ja/või bilirubiini 1,5 kordne tõus. Kui patsiendil esineb eelnev muu geneesiga maksakahjustus (nt viirushepatiit), siis viitab ravimist põhjustatud maksakahjustusele nimetatud näitajate tõus seerumis võrreldes ravieelse perioodiga.

Nimetatud näitajate tõus seerumis viitab maksakahjustusele, kuid ei tähenda üldist maksafunktsiooni langust. Maksafunktsiooni iseloomustamiseks kasutatakse Child-Pugh klassifikatsiooni, mis lisaks seerumi bilirubiini tasemele võtab arvesse ka seerumi albumiini sisaldust ja protrombiini aega ning kliinilisi sümptomeid nagu astsiit ja entsefalopaatia. Kliinilises praktikas peetakse kõige tundlikumaks maksafunktsiooni languse näitajaks hüübimishäirete tekkimist.

Ühtegi diagnostilist testi, mis oleks spetsiifiline ravimist indutseeritud maksakahjustusele, ei ole. Sama kehtib ka maksabiopsia kohta.

Maksakahjustuse puhul, kui anamneesist on teada, et patsient on tarvitanud ravimeid ja muud maksakahjustuse põhjused on välistatud, tuleb mõelda võimalikule ravimist indutseeritud maksakahjustusele. Ravimist indutseeritud maksakahjustuse diagnoosimisel on kõige spetsiifilisem iseloomulike sümptomite taasteke ravi alustamisel sama ravimiga. Et sel puhul tekib reeglina eelmisest raskem maksakahjustus, siis kahtlusaluste ravimite taaskasutamist ei soovitata.

Ravimist põhjustatud maksakahjustus on sageli idiosünkraatiline ja tekib tavaliselt 4...12 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kõige sagedasem on hepatotsellulaarne või segatüüpi kahjustus, mille puhul esineb seerumi transaminaaside aktiivsuse asümptoomne suurenemine. Hepatiidile iseloomulike sümptomite (palavik, isutus, eosinofiilia, lümfadenopaatia, seerumis tuuma- ja silelihaskoevastased antikehad) ja ikteruse lisandumine on prognostiliselt halb. Äge maksapuudulikkus võib sel juhul välja kujuneda mõne nädala jooksul, kui ravimi tarvitamist jätkatakse.

Ühtegi spetsiifilist ravi maksakahjustuse puhul ei ole, välja arvatud N-atsetüültsüsteiin paratsetamooli üledoseerimisel ja intravenoosne karnitiin valproaadist indutseeritud maksakahjustuse puhul. Reeglina normaliseerub maksaensüümide aktiivus 4...6 nädala jooksul peale ravi lõpetamist. Pärast ravi lõpetamist võtab maksaensüümide normaliseerumine kolestaatilise kahjustuse puhul reeglina kauem aega kui hepatotsellulaarse kahjustuse puhul. Riskifaktoriteks maksakahjustuse tekkimisel peetakse kaasuvat autoimmuunhaigust ja mitme hepatotoksilise ravimi samaaegset tarvitamist.

Milliste ravimite kasutamisel esineb maksakahjustust?

Põhimõtteliselt võivad maksakahjustust põhjustada kõik ravimid. Varasemad teadaolevad maksakahjustuse juhud mingi ravimi kasutamisel aitavad uute juhtude diagnoosimisel.

Kõige sagedamini on rasket maksakahjustust kirjeldatud paratsetamooli kasutamisel.

Sagedamini esineb maksakahjustust järgmiste ravimite kasutamisel:

1. antibiootikumid, eeskätt amoksitsilliin-klavulaanhape;
2. MSPVA-d, eeskätt diklofenak ja sulindak;
3. amiodaroon;
4. krambivastased ravimid, eeskätt karbamasepiin, fenütoiin, valproaat;
5. tuberkuloosivastased ravimid, eeskätt isoniasiid, rifampitsiin;

6. viirusvastased ravimid, eriti HIV-ravis kasutatav HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) raviskeem; kuni 30%-l HAART ravi saavatest haigetest tekib hepatotoksiline kõrvaltoime, kuni 10% patsientidest peavad ravi selle kõrvaltoime tõttu katkestama.

Paratsetamoolist põhjustatud maksakahjustus

Paratsetamoolist põhjustatud maksakahjustusele on iseloomulik seerumi transaminaaside ülikõrge (üle 3000 U/L) tase, mis aitab eristada viirushepatiitidist ja teistest ravimitest põhjustatud maksakahjustusest. Paratsetamoolist põhjustatud maksakahjustus on sõltuv annusest. Paratsetamool võib olla toksiline annuses alates 4 g ööpäevas täiskasvanule. Kirjanduse andmetel oli surmaga lõppenud juhtudel paratsetamooli annus 15...25 g. Koos alkoholiga manustamisel toksilisus suureneb. Paratsetamooli üleannustamisel tuleb alustada ravi intravenoosse N-atsetüültsüsteiiniga hiljemalt 12...24 tunni jooksul ja soovitatav ravi kestus on 36...72 tundi, olenevalt paratsetamooli plasmakontsentratsioonist.

MSPVA-st põhjustatud maksakahjustus

MSPVA kasutamisega seotud maksakahjustus tekib tavaliselt esimese 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist, kuna tegemist on reeglina idiosünkraatilise kõrvaltoimega. Maksakahjustust on sagedamini kirjeldatud diklofenaki ja eriti sulindaki kasutamise järgselt. Mitmed MSPVA-d on maksa kõrvaltoimete tõttu kliinilisest kasutusest kõrvaldatud (bromfenak, ibufenak ja benoksaprofeen). Tüüpiliselt on tegemist hepatiidile iseloomulike sümptomitega, mille kulg on kas äge või krooniline: ikterus, palavik, iiveldus, transaminaaside aktiivsuse mõõdukas suurenemine, eosinofiilia, lümfadenopaatia, seerumis tuumavastased (S-ANA) ja silelihaskoevastased (S-SMA) antikehad. Kui patsiendil on tekkinud hepatiit

Kasutatud kirjandus

1. Lee WM, Senior JR Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. *Toxicol Pathol.* 2005;33(1):155-64
2. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354(7):731-9
3. Abrescia N et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs. *Curr Pharm Des.* 2005;11(28):3697-710
4. O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM.* 2003;96(11):787-91
5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31
6. Larson AM et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364-72
7. Goldkind L, Laine L A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(4):213-20
8. Lewis JH, Ahmed M, Shobassy A, Palese C. Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(3):223-3

MSPVA kasutamisel, siis ravi uuesti alustamisel sama ravimiga või samasse gruppi kuuluva ravimiga maksakahjustus tavaliselt kordub. Riskifaktoriteks on naissugu, vanus üle 50 aasta, kaasuv autoimmuunhaigus ja samaaegne ravi teiste hepatotoksiliste ravimitega.

Kuidas toimida kahtluse korral?

- Kui on tegemist ravimiga, millel on teada hepatotoksilised kõrvaltoimed, tuleks esimesel 6 kuul regulaarselt jälgida maksaensüümide aktiivsust.
- Paljudel juhtudel tekib maksakahjustus äkki. Ägeda maksapuudulikkuse vältimiseks on oluline, et esimeste sümptomite tekkimisel katkestataks ravimite manustamine nii kiiresti kui võimalik.
- Kui patsient tarvitab ravimeid, mis on eluliselt vajalikud, kuid millel on teada märkimisväärne hepatotoksiline toime (nt HAART ravi), siis soovitatakse, hoolimata maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest, ravi jätkata, kui seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine on väiksem kui 5-kordne ülemine normväärtus või väiksem kui 3,5 korda võrreldes ravieelse perioodiga eelneva maksakahjustuse olemasolul. Kui tõus on suurem kui 5-kordne ülemine norm ja kõik muud põhjused selleks on välistatud, tuleb ravi katkestada. Maksaensüümide aktiivsuse normaliseerumisel tuleb ravi alustada uue HAART kombinatsiooniga.
- Kõigil juhtudel, kui patsiendil tekib maksakahjustus, tuleb mõelda võimalikule ravimite indutseeritud maksakahjustusele. Hoolikas anamneesi võtmine, unustamata käsimüügiravimeid, taimse päritoluga preparaate, toidulisandeid ja alternatiivmeditsiini võimalusi, on olulisim ravimite põhjustatud maksakahjustuse varasel diagnoosimisel ja ravi õigeaegsel lõpetamisel, et vältida ägeda maksapuudulikkuse kujunemist.

INHALEERITAV INSULIIN

Euroopas sai 2006. aasta alguses müügiloo inhaleeritav insuliin (Exubera, Pfizer Ltd). Tegemist on inimese rekombinantse insuliiniga, millel on kiire toime algus ja lühiajaline toime. Ravim on näidustatud täiskasvanutele II tüüpi diabeedi puhul, kui dieet ja suukaudne antidiabeetiline ravi ei taga piisavat veresuhkru taseme langust ning osadele täiskasvanud I tüüpi diabeediga patsientidele, kellel inhaleeritavat ravimvormi saab kasutada lühitoimelise subkutaanse insuliini asemel.

Inhaleeritav insuliin on potentsiaalselt atraktiivne osaline alternatiiv süstitavale insuliinile, kuna võib parandada ravisoostumust ja -järgimist. Praegu ei ole veenvaid uuringuid, mis seda eelist kinnitaksid. Uuringutes, kus võrreldi uut ravimvormi süstitava insuliiniga võrreldi, saadi sarnased veresuhkrutaseme muutused (hinnatuna glükosüleeritud hemoglobiini põhjal).

Entusiasmi vähendab asjaolu, et tegemist on lühitoimelise insuliiniga ning diabeedihaigetel on haiguse kontrolli all hoidmiseks vaja jätkata basaalinisulini süstimist. Seejuures kliinilistes uuringutes, kus patsiendid üldiselt kaldusid eelistama inhaleeritavat ravimvormi süstitavale, kasutati võrdlusrühmas tavasüstlaid, mitte tänapäeval peamiselt kasutatavaid lihtsasti käsitsetavaid nn *pen*-tüüpi süstevahendeid.

Inhaleeritaval ravimvormil on rida puudusi, mis selle kasutamist teatud patsientidel segavad. Inhaleeritavat insuliini ei saa väga täpselt doseerida, mis raskendab tema kasutamist madala kehakaaluga patsientidel. 1 mg inhaleeritavat insuliini on ligikaudu võrdne 3 rahvusvahelise ühiku (RÜ) süstitava insuliiniga ja 3 mg annus 8 RÜ-ga. Seega ei ole annuste seos lineaarne, ühe 3 milligrammise inhalatsiooniansuse asemel ei tohi kasutada kolme 1 milligrammist (tekib üledoosi ja hüpoglükeemia oht).

Sagedasemad kõrvaltoimed on hüpoglükeemia ja mõõduka tugevusega köha, mis leevendub ravi jätkudes. Mitmetes kliinilistes uuringutes oli

inhaleeritava insuliini puhul tõsise hüpoglükeemia esinemissagedus 2...5 korda kõrgem kui süstitava ravimvormi puhul, kuigi hüpoglükeemia episoodide kogusagedus ei erinenud.

Suitsetamine suurendab insuliini imendumist kopsudest ning hüpoglükeemia riski. Seega on ravim suitsetajatele vastunäidustatud. Kliinilistes uuringutes oli ravimil mõõdukas negatiivne mõju kopsufunktsiooni näitajatele. Seetõttu on ravim ka raskete kopsuhaiguste puhul vastunäidustatud. Ei ole selge, millised on ravimi pikaajalise kasutamise toimed kopsufunktsioonile. Seetõttu on ravi alustades ja 6 kuu möödudes mõistlik hinnata patsiendi kopsufunktsiooni. Ülemiste hingamisteede haiguste puhul on vaja veresuhkru väärtusi eriti hoolikalt jälgida, kuna ravimi imenduv hulk võib muutuda.

Seni oluliseks vastamata küsimuseks on ravimi pikaajalise kasutamise ohutus ja efektiivsus tavapraktikas. Astmaravimite puhul on teada, et sama patsiendi inhalatsioonitehnika on ajas märkimisväärselt varieeruv. Insuliini puhul võivad sellel olla tõsised tagajärjed. Kliiniliste uuringute patsientuur oli hoolikalt valitud ning mitmes uuringus kasutati lisaks tavalisele patsiendiinfole ka inhalatsioonitehnika videokoolitust, mis ei ole igapäevapraktikas tavaline.

Kokkuvõtteks

Enne inhaleeritava insuliini laialdast kasutamist on vaja teada pikemaajaliste ohutus- ja efektiivsusuuringute ning metoodiliselt korrektsete elukvaliteediuuringute (milles võrdluseks kasutatakse siinmail levinud süstevahendeid) tulemusi.

Enne inhaleeritava insuliini määramist patsiendile peab olema kindel, et diabeedihaige suudab õppida uut manustamisviisi endale ohutul viisil kasutama, ei eksi annustamisel ja suudab arvestada inhalatsioonitehnikast ja kaasuvatest haigustest sõltuvat toime võimalikku varieeruvust.

Kasutatud kirjandus

1. *European Public Assessment Report, Exubera. EMEA, 2006*
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/exubera/exubera.htm> (14.06.2006)
2. *Inhalatives Insulin (Exubera®), Rapid Report, Version 1.0, IQWiG 2006*
<http://www.iqwig.de/index.download.54c4d658bd2f42012b2536a92e9ca73f.pdf> (14.06.2006)
3. *Morton-Eggleston E, Barrett EJ. Inhaled insulin. BMJ 2006;332: 1043-4*
4. *National Institute for Health and Clinical Excellence. Inhaled insulin for the treatment of diabetes (type 1 and 2): appraisal consultation documents. NICE, 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=305474* (14.06.2006)
5. *Amiel SA, Alberti KGMM. Inhaled insulin. BMJ 2004;328: 1215-6*