

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

✉ Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: bulletin@sam.ee; <http://www.sam.ee/bulletin/index.html>

Sõltumatu väljaanne
November 2000 nr. 28

Selles numbris:

Makroliidid	187
Lühitoimeline nifedipiin	189

Järgmises numbris: paikselts kasutatavad glükokortikosteroidid

MAKROLIIDID

Makroliide kasutatakse alates 1952. aastast, kui esimesena isoleeriti erütromütsiin [4,5]. Lisaks erütromütsiinile (*ERYTHROMYCIN NYCOMED, ILOSONE, ERYTHROMYCIN-RATIOPHARM TS*) on Eestis registreeritud klaritromütsiin (*KLACID, FROMILID*), asitromütsiin (*SUMAMED*) ja roksitromütsiin (*SURLID*).

Makroliidid on antibiootikumide rühm, mille molekulis on makrotsükiline laktoonring, mis sisaldab 14...16 süsiniku aatomit ja millega on seondunud üks või enam suhkrut. Keemiliste omaduste poolest on makroliidid alused, moodustavad hapetega sooli, on püsivad leeliselises keskkonnas ning lagunevad happelises keskkonnas. Uuemate makroliidide puhul on eeliseks nende väiksem happetundlikkus, seetõttu on ka nende imendumine ühtlasem. Makroliidid seostuvad pöörduvalt bakteri ribosoomide 50 S alaühikuga, vältides polüpeptiidahela tekkeks vajalikku translokatsioonireaktsiooni. Seega on nende toimemehhanism seotud valgu sünteesi blokeerimisega bakterirakus, ning nad on bakteriostaatilised antibiootikumid [3,4,5].

Omadused ja farmakokineetika. Erütromütsiin on *Streptomyces erythreus*'est isoleeritud makroliid. Ravimi bioaadavus on 10 kuni 65% (sõltuvalt mao pH-st), maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2...4 tunniga. Ravim difundeerub hästi kõigisse kehavedelikesse. Hematoentsefaalbarjääri läbib halvasti. Metabolism toimub maksas, aktiivseid metaboliite ei teki ja metaboliitide eritumine toimub peamiselt sapiga. Vaid kuni 5% manustatud annusest eritub muutumatult neerude kaudu. **Klaritromütsiin** on happekindel poolsünteesiline makroliid. Bioaadavus on kuni 55%, ravim difundeerub hästi kudedesse. Maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib 2...3 tunniga. Ravim metaboliseerub maksas, tekib seitse metaboliiti. Neist 14-hüdroksüklaritromütsiin omab antibakteriaalset aktiivsust. Kuni 30% ravimist elimineerub neerude kaudu muutumatul kujul ja 15% ja aktiivse metaboliidina, vähesel määral eritub ravim ka soole kaudu.

Klaritromütsiini annust tuleb vähendada neerufunktsiooni languse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) [2,3,4,5]. **Asitromütsiin** imendub seedetraktist kiiresti, bioaadavus on kuni 37%. Ravim difundeerub hästi kudedesse; kontsentratsioon kudedes võib ületada kuni 100-kordselt plasmakontsentratsiooni. Asitromütsiin tungib hästi fagotsüütidesse, mille tulemusel infektsioonikoldes saavutatakse suurem kontsentratsioon kui tervetes kudedes. Maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib 2...3 tunni jooksul. Eritumine toimub peamiselt sapi kaudu ja väike osa eritub uriiniga.

Roksitromütsiin imendub seedetraktist kiiresti, bioaadavus on 50%. Ravimi imendumine võib väheneda tarvitamisel pärast sööki. Ravim difundeerub hästi kudedesse ja kehavedelikesse, vähesel määral läbib ka hematoentsefaalbarjääri. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2 tunni jooksul. Ravim metaboliseerub vaid vähesel määral ja eritub peamiselt sapiga. Kuni 12%

ravimist eritub uriiniga ning 15% kopsude kaudu [2,3,4,5].

Kliiniliselt oluline toimespekter. Makroliidid on efektiivsed Gram-positiivsete bakterite suhtes, enamuse Gram-negatiivseid baktereid on resistentsed. Makroliidid toimivad väga hästi rakusisestesse mikroobidesse nagu klamüüdiad, mükoplasmad Tundlikud on ka spiroheedid ja riketsiidid [2,3,4].

Võimalikud näidustused. Farüngiit, tonsilliit, bronhiit, pneumoonia, naha ja pehmete kudede infektsioon, läkaköha, difteeria, kampülobakterioos, erütrasm, klamüdioos ja mükoplasmooos. Kasutatakse ka sinusiidi ja otiidi ravis, kuid

mitmetes riikides ei soovitata makroliide kasutada esmavaliku ravimina, kui rahvastiku hulgas on tõusnud penitsilliiniresistentse *Streptococcus pneumoniae* osakaal (resistentsuse korral penitsilliinile esineb viimasel ajal ka rist-resistentsus makroliidide suhtes) või on langenud aktiivsus *Haemophilus influenzae* suhtes [6]. Eestis ei tohi makroliide kasutada alla 4-aastastel lastel otiidi ravis.

Klaritromütsiin sobib hästi ka *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi kombineeritud ravis koos H₂-retseptorite blokaatorite või omeprasooliga ja amoksitsilliiniga [2,3,4].

Tabel. Täiskasvanute ja laste ravis kasutatavate makroliidide keskmised annused.

Ravim	Täiskasvanud	Lapsed
Erütromütsiin	500 mg 4 korda ööpäevas	7,5...12,5 mg/kg 4 korda ööpäevas
Klaritromütsiin	250...500 mg 2 korda ööpäevas SR* tablett 0,5...1 g 1 kord ööpäevas	7,5 mg/kg 2 korda ööpäevas
Asitromütsiin	esimesel päeval 500 mg, siis 250 mg	Esimesel päeval 10...12 mg/kg, siis 5 mg/kg ööpäevas; farüngiidi korral 10...12 mg/kg ööpäevas 5päeva
Roksitromütsiin	150 mg 2 korda ööpäevas	5...8 mg/kg ööpäevas jagatud kaheks annuseks

SR* - *slow release tablet* (toimeainet prolongeeritult vabastav tablett)

Kõrvaltoimed. Makroliidide kasutamisel esineb kõrvaltoimeid suhteliselt harva. Kõige sagedamini on neid kirjeldatud erütromütsiini suhtes.

Sagedasemad on seedetrakti ärritusnähud (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, harva ka pseudomebranoosne koliit), hepatotoksilisus, allergilised reaktsioonid, trombotsütopeenia, uimasus ja peavalu. Kõrvaltoimete sageduseks on 20...50%. Sarnaseid kõrvaltoimeid võivad põhjustada kõik makroliidid.

Erütromütsiin on neist ainukesena tugeva prokineetilise toimega seedetraktis. Lisaks sellele soodustab erütromütsiin suu- ja vaginaalkandidoosi teket, võib põhjustada pöörduvat kuulmiskahjustust (kui annus ületab 4 g päevas) ning QT-intervalli pikenedamist ja südame rütmihäireid. Klaritromütsiin võib tekitada ka maitsetundlikkuse häireid, glossiiti [2,4].

Koostoimed. Erütromütsiin ja klaritromütsiin mõjutavad tsütokroom P450 isoensüümide CYP1A2 ja CYP3A4 aktiivsust, inhibeerides mõnede ravimite metabolismi ning võivad soodustada teiste ravimite raskete kõrvaltoimete esinemist. Erütromütsiini ja klaritromütsiini ei tohi kasutada koos astemisooli, terfenadiini, pimosiidi ja tsisapriidiga kuna võivad pikeneda QT-intervall

ning tekkida eluohtlikud ventrikulaarsed rütmihäired. Erütromütsiini, klaritromütsiini ja asitromütsiini kooskasutamine teofüllüüni, karbamasepiini, tsüklosporiini ja digoksiiniga võib põhjustada viimaste plasmakontsentratsiooni suurenemist. Samuti võib tugevneda kumariin tüüpi antikoagulantide toime. Erütromütsiini ja asitromütsiini kasutamine samaaegselt ergotamiini sisaldavate preparaatidega võib tekitada vasospasmi. Kooskasutamisel tsimetidiiniga võib suurendada erütromütsiini plasmakontsentratsioon ning tekkida pöörduv kuulmise kahjustus. Toit ning antatsiidid takistavad asitromütsiini imendumist. Roksitromütsiini samaaegset kasutamist ergotamiini, tsüklosporiini ja bromokriptiiniga tuleks vältida. Roksitromütsiini plasmakontsentratsioon tõuseb kooskasutamisel alumiiniumi- ja magneesiumisooladega [2,4].

Rasedus ja imetamine. Makroliidide kasutamise ohutuse kohta raseduse ja imetamise ajal puuduvad usaldusväärsed andmed. Teada on, et erütromütsiinstolaat tekitab pöörduvat maksakahjustust. Seepärast on makroliidide kasutamine põhjendatud vaid juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski. Kõik makroliidid erituvad

rinnapiima, vaid asitromütsiini rinnapiima eritumise kohta ei ole andmeid [2,4].

Probleemid makroliididega. Peamiseks probleemiks on resistentsuse suurenemine makroliidide suhtes. Kuna makroliidide seas esineb ristresistentsus, ei ole sellisel juhul abi ka uuemate preparaatide kasutamisest. Näitena võiks tuua klaritromütsiini ja asitromütsiini, mis *in vitro* ületavad antimikroobiaalse aktiivsuse poolest erütromütsiini. Nende antibiootikumide puhul on mõningates maades juba täheldatud toime langust *Haemophilus influenzae* ja *Streptococcus pneumoniae* poolt tekitatud keskkonnatekkelise kopsupõletiku ravis. Põhjuseks on see, et kuigi ravimi kontsentratsioon rakus on kõrgem kui plasmas, jääb ravimi kontsentratsioon ekstratsellulaarses vedelikus madalaks. Seal aga lokaliseeruvad *Haemophilus influenzae* ja *Strep-*

tococcus pneumoniae [1]. Vastukaaluks sellele toimivad makroliidid rakusisesesse mikroobidesse (nt klamüüdiad, mükoplasmad ja Eestis väheesinevad legionellad). Eestis tuleks hetkel lugeda oluliseks toimivuse vähenemist *Haemophilus influenzae* poolt tekitatud infektsioonide puhul. *Streptococcus pneumoniae* tüvedest on hetkel kuni 95% tundlikud. Sellest tulenevalt pole alla 4-aastastel lastel mõtet makroliide kasutada näiteks otiidi ravis, kuna *Haemophilus influenzae* on sellisel juhul sagedasem tekitaja ning samuti pneumooniate ravis, kus tekitajaks *Haemophilus influenzae*. Ka täiskasvanutel esinevate hingamisteede infektsioonide korral, kus haiguse tekitajaks on suure tõenäosusega on *Haemophilus influenzae*, ei ole otstarbekas makroliide kasutada.

Kasutatud kirjandus

1. Carbon C, Poole MD. The role of Newer Macrolides in the Treatment of Community-Acquired Respiratory Tract Infection. A review of Experimental and Clinical Data. *Journal of Chemotherapy* 1999 vol. 11-n. 2: 107-18.
2. Drug Information for the Health care Professional. 19th ed. Micromedex, Inc. 1999. 499-502, 889-892, 1368-77.
3. Mark H, Beers MD, et al. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 1999, 1113-15.
4. Martindale. The Complete Drug Reference. 32nd edition, 1999. p. 114; 155-6; 189-90; 204-7; 247.
5. Jones RN, Pfaller MA, Cormican MG. Infectious Diseases (Bacterial and Fungal): Principles and Practise of Antimicrobial Therapy. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's Drug Treatment, 4th ed. Aucland: Adis International limited; 1997. p.1466-1507.
6. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Stanford Guide to Antimicrobial Therapy. 30th ed. 2000. p. 7

LÜHITOIMELINE NIFEDIPIIN EI OLE NÄIDUSTATUD KÕRGVERERÕHUTÕVE RAVIKS (Vaata ka Ravimiinfo Bülletään nr.7)

Nifedipiin on dihüdropüridiinide gruppi kuuluv kaltsiumikanalite blokaator. Ta on perifeerselt ja koronaararteritesse toimiv vasodilataator, mis erinevalt teistest sama grupi ravimitest verapamiilist ja diltiaseemist praktiliselt ei põhjusta südames erutusjuhtehäireid. Terapeutilistes annustes ei esine tavaliselt negatiivset inotroopset toimet. Nifedipiini kasutatakse hüpertensiooni raviks, samuti stabiilse stenokardia korral ja Raynaud' sündroomi raviks. Eesti Ravimiregistrisse on kantud 11 erinevate tootjate poolt valmistatud nifedipiini, millest suure osa moodustavad nifedipiini prolungeeritult vabastavad (*slow release, SR*) ravimvormid [1].

Nifedipiin on viimastel aastatel kujunenud enimkasutatud kaltsiumkanalite blokaatoriks Eestis – statistika andmetel kasutati seda preparaati eelmisel aastal 18.42 defineeritud päevadoosi (DPD) 1000 elaniku kohta päevas [3]. Ilmselt on nifedipiin ka enimkasutatud antihüpertensiivne ravim Eestis – vaid AKE inhibiitorite ja nende kombinatsioonpreparaatide kasutamine oli statistika põhjal suurem (25.17 DPD/1000/päevas). Siin tuleb arvestada, et suures osas kirjutatakse AKE inhibiitoreid ka müokardiinfarkti põdenud ning südamepuudulikkusega patsientidele. Sama kehtib

ka erinevate diureetikumide ja beeta-adrenoblokaatorite kohta, mida ordineeritakse sageli südamepuudulikkuse ja südame isheemiatõvega haigetele. Seega on nimetatud ravimite osakaal hüpertooniatõve ravis kaltsiumikanalite blokaatoritest tagasihoidlikum. Toodud tulemusi interpreteerides tuleb arvestada, et nifedipiini laialdasem kasutamine on suures osas mõjustatud nifedipiini kuulumisest 90% soodustusega väljastatavate ravimite nimekirja. Alates 1990ndate aastate keskpaigast on kirjanduses pööratud suurt tähelepanu nifedipiini

Lühitoimeliste preparaate kõrvaltoimetele. Uuritud on nende seost kardiovaskulaarse ja üldise suremuse suurenemise, samuti kasvajate ja seedetrakti verejooksu riski suurenemisega. Lühitoimelise (LT) nifedipiini kardiovaskulaarse suremuse riski suurendav toime on oletatavasti seotud reflektorse aktiveeriva toimega sümpaatilisse närvisüsteemi, samuti hüpotensiooni, negatiivse inotroopse, proisheemilise ja proarütmilise toimega. Trombotsüütide agregatsiooni ja normaalse vasokonstriksiooni pidurdumine võiks olla hemorraagiade riski suurenemise üheks põhjuseks [2]. Nifedipiini kasutamine koos teatud ravimitega võib anda eluohtlikke kõrvaltoimeid – näiteks koos magneesiumi preparaatidega rasedustoksikoosi korral on esinenud eluohtliku hüpotensiooni juhte [3].

Lühitoimelise nifedipiini toimet on uuritud erinevates kliinilistes uuringutes. Näiteks on leitud, et 3-aastase jälgimisperioodi jooksul vähendab LT nifedipiin küll koronaarkahjustuste teket, kuid suurendab oluliselt suremust [4] LT nifedipiini kasutamisega kaasnevat riski kinnitavad ka teatud kliiniliste uuringute ennetähtaegselt lõpetamisest, kuna vastavate uuringute vaheanalüüsid on näidanud suurenenud riski müokardiinfarkti tekkeks [5] ja suurenenud

suremuseks [6]. Lisaks on leitud, et suuremate päevaste annuste (üle 60 mg) kasutamisel suurendab LT nifedipiin suremust tõenäolisemalt. [7]. Lühi- ja pikatoimelise nifedipiini preparaatide tarvitamisel infarktjärgses perioodis ilmnes lühitoimelise nifedipiini tarvitajate grupis suurenenud risk suremusele ja korduvale hospitaliseerimisele [8]. Eelnimetatud ja mitmete teiste uuringute tulemusi on arvestatud ka erinevate hüpertensiooni ravisoovituste koostamisel – kaltsiumikanalite blokaatorid, eriti lühi-toimelised dihidropüridiinid ei kuulu tänapäeval esimese valiku antihüpertensiivsete ravimite hulka [2,9,10].

Kokkuvõte

- lühitoimelise nifedipiini kasutamine suures doosis (>60mg) võib olla ohtlik
- puuduvad tõendid lühitoimelise nifedipiini pikaajase kasutamise kasulikust toimest elulemusele ja kardiovaskulaarsete tüsistuste vältimisele
- lühitoimeline nifedipiin ei ole tänapäeval näidustatud hüpertensiooni kestvaks raviks.
- toimeainet prolungeeritult vabastavatel (SR) nifedipiini preparaatidel ei ole kliinilistes uuringutes kahjulikke toimeid leitud ning nende efektiivsus on võrdne uuemate kaltsiumikanalite blokaatorite omaga.

Kasutatud kirjandus

1. Nifedipine. Martindale – The Complete Drug reference. CD-ROM, 2000
2. Anonymous. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension. *J Hypert* 1997;15(2),105-15
3. Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp JM. Analysis of the risk Associated With calcium channel blockade: implications for the Obstetrician-Gynecologist. *Obst and Gyn Survey* 1997;52(3),198-201
4. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, Hecker H, Jost S, Deckers JW. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet*. 1990;335,1109-13
5. The HINT Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double-blind, placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J*. 1986;56,400-13.
6. Goldbourt R, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E for the SPRINT Study Group. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction: the Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med*. 1993;153,345-53.
7. Furberg CD, Psaty BM, Myers JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92,1326-1331. Correction: *Circulation*. 1996;93:1475-76.
8. Gillman MW, Ross-Degnan D, McLaughlin TJ, Gao X, Spiegelman D, Hertzmark E, Goldman L, Soumerai SB. Effects of long-acting versus short-acting calcium channel blockers among older survivors of acute myocardial infarction. *J Am Ger Soc* 1999;47(5),512-7
9. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, Poulter NR, Russell G. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypert* 1999;13,569-92
10. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. http://www.who.int/ncd/cvd/ht_guide.html