

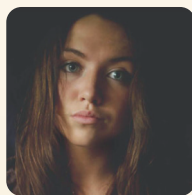


Kliinilise proviisori vaade:

päike ja ravimid

14

P Ä I K E J A R A V I M I D



Keit Ilau

kliiniline proviisor

SA Põhja-Eesti
Regionaalhaigla

Sissejuhatus

Suve lähenedes päevad pikenevad, ilmad soojenevad ja päikesekiirgus muutub tugevamaks – pikeneb ka inimeste väljas viibimise aeg ja muutub riietuse valik, mis sellisel ajal palju enam paljastab nahka päikesekiirgusele. Kuna Eesti asub laiuskraadidel, kus vähese päikesevalguse tõttu võib inimeste organismis D-vitamiini sisaldus märkimisväärselt väheneda (raskematel juhtudel kuni avitaminoosi tekkimiseni, mida seostatakse ka mitmesuguste hai-

guste väljakujunemise või haigusliku mõjutamisega), on mõistlikul määral päikesekiirgust enamasti kasulik. Päikesekiirgus mõjub soodsalt ka meeleolule ning võib tõhusalt leevendada kaebusi selliste nahahaiguste korral nagu psoriaas või ekseem⁽¹⁾. Lisaks suvisele perioodile on ka pimedamal aastaajal niinimetatud päikesereisijate ja solaariumikülastajate osakaal Eestis võrdlemisi suur. Seetõttu tuleks apteekrina meeles pidada, et igapäevatöö käigus nõustatakse teiste hulgas ka neid patsiente, kelle raviskeemis olevad ravimid võivad muuta pealtnäha terve nahaga inimese jaoks ohutu päikese käes viibimise aja lühemaks ning kiirendada päikesepõletuse teket, ning patsiente, kellel on juba tekkinud nahapõletuse või päikeseallergia nähud ravimi kasutamise foonil, mida sageli esmapilgul tarvitatud ravimitega seostada ei osatagi.

Sellist reaktsiooni, mille korral patsiendi nahk muutub ravimite tõttu UVA-kiirguse (peamiselt fototoksilisust tekitav spektriosa, 400–320 nm) suhtes tundliku-

maks, nimetatakse ravimite fotosensibiliseerivaks toimeks ravimi fotoaktiivsiooni tulemusel^(1, 2). Fotosensibiliseerivaks loetakse laimalt nii sagedamat fototoksilist kui ka harvem esinevat fotoallergilist toimet. Mõlemal juhul avaldub ravimi fotosensibiliseeriv toime patsiendi nahal ja tekitab olulisel määral ebamugavustunnet^(1, 3, 4, 5). Halvemal juhul võib see viia prekantseroosete moodustiste või nahakasvajate tekkeni⁽⁵⁾.

Fototoksilisus

Fototoksilisuse korral kahjustab valgusega aktiveeritud aktiivaine vabade radikaalide vahendusel mehaanilist rakumembraani, mõnel juhul ka DNA-d (joonis 1). Peamiselt avaldub see tugeva päikesepõletusena, mis tekitab minutite jooksul pärast liigset päikesekiirgust. Võivad tekkida ka villid, naha deskvamatsioon (kestendamine) ja hüperpigmentatsioon. Enamasti tekitab fototoksilisus pikemaajalisel kokkupuutel ravimiga ja/või selle suuremate annustega^(1, 3, 4, 5).



Joonis 1. Fototoksiline reaktsioon nahal⁽⁶⁾

Fotoallergilisus

Fotoallergilisi reaktsioone põhjustab organismi immuunvastus valgus-aktiveeritud toimeainele (joonis 2–4). Fotoallergilise reaktsiooni korral sarnaneb lööve allergilisele kontaktdermatiidile, mida patsient võib kirjeldada ka kui päikeseallergiat. Esialgu tekib see päikesekiirgusele eksponeeritud nahapinnal, kuid erinevalt fototoksilisest toimest võib levida ka nahapinnale, mis ei puutunud kokku otsese UV-kiirgusega. Kahjustunud nahk võib sügeleda. Fotoallergia esinemissagedus on võrreldes fototoksilisuse esinemissagedusega oluliselt väiksem. See võib tekkida immunoloogilise vastusena (oluline on seega varasem kokkupuude ravimiga) 1–3 ööpäeva pärast päikese käes viibimist ning isegi ravimi väikeste annuste korral^(1,3).



Joonis 2. Ketoprofeeni geeli manustamise järel tekkinud nahakahjustus⁽²⁾



Joonis 3. Ketoprofeeni geeli manustamise järel tekkinud fotoallergiline nahakahjustus⁽²⁾



Joonis 4. Fotoallergiline reaktsioon nahal⁽²⁾

Fotosensibiliseerivad ravimid

Fotosensibiliseerivaid ravimeid leidub väga mitmes ravimirühmas, nii süsteemselt kui ka toopiliselt manustatavate ravimite hulgas (tabel 1). Seni on kirjeldatud üle kolmesaja potentsiaalselt fotosensibiliseeriva omadusega ravimi⁽³⁾. UV-kiirgusega reageerivad ravimid on enamasti väikese molekulmassiga ning peavad absorbeerima UV-kiirgust.

Apteeker peaks olema teadlik levinumate käsimüügiravimite potentsiaalsest valgustundlikkusest suurendavast toimest mitte-steroidsete põletikuvastaste (MSPV) ravimite ja antihistamiinikumide puhul, kuna need on suure kasutusagedusega ning patsientidele kergesti kättesaadavad. MSPV ravimid leevendavad põletikku, kuid võivad koos päikesevalgusega paradoksaal-

sel kombineerida tugeva põletikulise protsessi. Kõige rohkem selliseid insidende on kirjeldatud diklofenaki ja ketoprofeeniga⁽⁶⁾. Samuti on teada mitu UV-kiirgusest põhjustatud tugeva nahapõletuse juhtu ketoprofeeni 2,5% geeli kasutamisel, mis oli varem kättesaadav käsimüügist (praegu ainult retsepti alusel). Hoiatus ravimi tarvitamise ajal otsese päikesevalguse eest hoiduda on ka patsiendi infolehes ning ravimi omaduste kokkuvõttes⁽⁷⁾.

Retseptiravimite tuleks potentsiaalse fotosensibiliseeriva toime ning ennetavate ohutusmeetmete kohta anda infot kardiovaskulaar-ravimite (uuringute järgi võivad nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEi) kui ka angiotensiini retseptori blokaatorid (ARB) muuta naha UV-kiirgusele tundlikumaks), diureetikumide, statiinide ning antibiootikumide (enim fotoaktiivsed on tetratsükliinid, fluorokinoloonid ja sulfoonamiidid) väljastamisel. Naha valgustundlikkust võivad suurendada ka kasvajakasvatades ravis kasutatavad, eriti uuemad suukaudsed sihtmärgistatud väikesemolekulilised ravimid, millest mitut võivad patsiendid välja osta ka jaeapteegist (nt sorafenii), ka võib teatud valgustundlikkuse suurenemist täheldada ravi ajal intravenoosete monoklonaalsete antikehadega, nagu panitumumab^(1,2). Kasvajakasvatase ravi kõrvaltoimetest, k.a naha suurenenud valgustundlikkusest, teavitab patsienti enne ravi enamasti arst või õde. Siiski võib patsient suurenenud päikesetundlikkuse kaebusega pöörduda ka apteeki ja sel juhul tuleks kvaliteetse nõustamise eesmärgil kindlasti uurida muu hulgas patsiendi tarvitata- vaid ravimeid.

Päikesepõletusega patsient apteegis

Kui apteeki jõuab kirjeldatud tunnustega patsient, tuleks välja uurida, mis võib olla põhjustanud pärast päikese käes viibimist



Tabel 1. Sagedasemad fotosensibiliseerivat toimet avaldavad ravimid^(1, 2)

Ravimiklass	Ravim(id)	Fototoksiline potentsiaal	Fotoallergiline potentsiaal
Antibiootikumid	Tetratsükliinid	JAH	EI
	Fluorokinoloonid (tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin)	JAH	EI
	Sulfoonamiidid	JAH	EI
Antifungaalsed ravimid	Itrakonasool	JAH	JAH
	Vorikonasool	JAH	EI
	Griseofulviin	JAH	JAH
MSPV ravimid	Ibuprofeen	JAH	EI
	Ketoprofeen	JAH	JAH
	Naprokseen	JAH	EI
Diabeediravimid	Sulfonüüluuread	EI	JAH
HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid	Statiinid (atorva-, fluva-, lova-, prava-, simvastatiin)	JAH	JAH
Diureetikumid	Furosemiid	JAH	EI
	Hüdroklorotiasiid	JAH	EI
Retinoidid	Isotretinoiin	JAH	EI
	Atsitretiin	JAH	EI
Neuroleptikumid	Fenotiasiinid (kloorpromasiin, flufenasiin, tiordasiin)	JAH	JAH
Epidermaalse kasvufaktori (EGFR) retseptori inhibiitorid	Tsetuksimab, panitumumab*	JAH	JAH
	Erlotiniib, gefitiniib, lapatiniib*	JAH	JAH
BRAF inhibiitorid	Vemurafeniib, sorafeniib*	JAH	EI
Pürimidiini analoogid	5-fluorouratsiil*	JAH	EI
	Kapetsitabiin*	JAH	EI
Taksaanid	Paklitakseel*	JAH	EI
Teised ravimid	Kinidiin	JAH	JAH
	Para-aminobensoehape	JAH	JAH
	Suukaudsed kontratseptiivid	EI	JAH
	Hüdrokortisoon	JAH	EI
	Diltiaseem	JAH	EI
	Amiodaroon	JAH	EI

*Kasvajavastased ravimid

naha tavapärasest tugevamat ja/või kiiremini tekkinud põletust, harvem allergilisele kontaktdermatiidile sarnaseid nähte. Selleks on oluline välja selgitada patsiendi hiljuti tarvitatud ravimid, et välistada või kinnitada ravimi seotus nahailmingutega. Tasub mõelda ka sellele, et teatud taimset päritolu toidulisanditel (nt naistepunal) või paradoksaalsel kombel isegi nahale määratavate päikesekaitsekreemide

koostisosal (nt para-aminobensoehape või kampri derivaadid) võib olla patsiendile fotosensibiliseeriv toime⁽¹⁾.

Lisaks tuleks arvestada, et vana-nevas ühiskonnas on suur osakaal üle 65-aastastel patsientidel, kelle naha struktuur on hapram ja tundlikum. Sageli võib neil esineda kaasuvaid haiguseid, mille tõttu võidakse korraga tarvitada mitut eri rühma ravimit, teiste seas näiteks

valuvaigisteid, kardiovaskulaar- ja diabeediravimeid. Fotosensibiliseerivate ravimite tarvitamise kohta enam kui kolmesaja vanemaealise patsiendiga tehtud uuringu põhjal selgus, et enam kui pooled uurin-gus osalenutest tarvitasid korraga 5–9 ravimit, millest potentsiaalselt fototoksilisi ravimeid oli ligikaudu 22%. Uuringu jooksul esines patsiendidel 36 kutaanse valgustundlikkusega seotud reaktsiooni, kõige

rohkem kardiovaskulaar- ning MSPV ravimitega. 61,1% reaktsioonide põhjustajaks oli keto- profeen (dermatiidi või punetuse kujul)⁽³⁾.

Ravi ja ennetus

Ravimite fototoksilisest toimest põhjustatud kahjustuse ennetamiseks on oluline patsiendi teadlikkus ning õige nahahooldus. Naha otsese päikesevalguse eest kaitsmise olulisust tuleks patsiendile rõhutada nii ennetaval eesmärgil ravimi väljaostmise ajal kui ka juba tekkinud reaktsiooni leevendamise nõustamisel. Juhul kui patsient peab jätkama ravimi kasutamist, mis võib põhjustada või on varem põhjustanud naha fotosensibiliseerumist, tuleb ravi kestel ning vähemalt kaks nädalat pärast ravi lõpetamist UV-kiirgust vältida nii palju kui võimalik⁽⁶⁾. Kui täielik päikesekiirguse vältimine, eriti suurematel nahapindadel, ei ole võimalik, tuleb vähemalt 15 minutit enne päikese kätte minekut kasutada päikesekaitsekreemi (faktoriga ≥ 15), milles on nii UVB- kui ka UVA-kiirguse vastane komponent (nt titaandioksiid või tsinkoksiid)^(1, 3).

Nagu tavapärase päikesepõletuse puhul, taandub naha jahutamisel ka ravimi foonil tekkinud nahapõletus – sel eesmärgil on hea kasutada põletustele mõeldud jahutavaid ning nahka niisutavaid geele (k.a aaloegeelid), mis ei tekita nahale ebasoovitavat kilet (just seetõttu tuleks vältida pantenooli või hapukoorega määrimist). Ka jaheda märja rätiku asetamine põletusele pakub mõne aja jooksul leevendust ning parandab enesetunnet. Siiski

tuleks tugevama (villilise, haavan- duva) põletuse puhul pöörduda arsti poole ning vajadusel raken- dada ravi (k.a antibakteriaalset). Reaktsiooni tekkimise järel tuleks kohe lõpetada ravimi kasutamine.

Kergelt põletikulise lööbe puhul (enamasti fotoallergilise reaktsiooni korral) võib patsient lööbe- lemente määrada hüdrokortisooni salviga, mõnel juhul võib fotoaller- gilise reaktsiooni ja sügeleva lööbe korral abi olla ka antihistamiini- kumi manustamisest (siinjuures tuleks märkida, et nii toopilisel manustatud hüdrokortisoon kui ka antihistamiinikum võivad har- vematel juhtudel samuti tekitada fototoksilise reaktsiooni)⁽⁵⁾.

Raskemakujulise villilise põle- tuse ja/või laialdase lööbega tuleks pöörduda siiski arsti poole või era- korralise meditsiini osakonda.

Kokkuvõte

Parim ravi on alati ennetus ja pat- siendi teadlikkuse suurendamine – tõhusaim viis nahakahjustuste vältimiseks on riietus, mis katab võimalikult suure osa nahapinnast,

ning sobiva päikesekaitsekreemi õige kasutus. Kvaliteetse nõus- tamise eesmärgil on oluline, et apteeker teab olulisemaid ja naha valgustundlikkust kõige rohkem suurendavaid ravimeid ning oskab seostada patsiendi kaebusi ravimite ja nahanähtudega.

Kirjandus

1. Tucker, R. Giving advice on sun safety: part I. *The Pharmaceutical Journal*. 2009;282:347–350.
2. Zhang A. Y., Elmets, C. A. Drug-induced photosensitivity. *Medscape*, 2018.
3. Korzeniowska, K. et al. Photosensitivity reactions in the elderly population: questionnaire-based survey and literature review. *Therapeutics and Clinical Risk Management Journal*. 2019;15:1111–1119.
4. Nakao, S. et al. Evaluation of drug-induced photosensitivity using Japanese adverse drug event report database. *Biol. Pharm. Bull.* 2017;40:2158–2165.
5. Moore, D. E. Drug-induced cutaneous photosensitivity. Incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Safety*. 2002;25(5):345–372.
6. Jenerowicz, D. et al. Photosensitivity to selected topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs preparations – a review of literature data and author's own experience. *Centr Eur J Immunol*. 2011;36(3):197–203.
7. Ravimiamet. Ravimi omaduste kokkuvõte. *Fastum*, 2,5% geel, 2016.

