



Ravimite abiained on ohutud

48

R A V I M I T E A B I A I N E D

Jana Danilovič

kvaliteedi hindamise büroo
spetsialist
Ravimiamet

Maria Kukk

kvaliteedi hindamise büroo
spetsialist
Ravimiamet

Laivi Saaremäel

kvaliteedi hindamise büroo
juhtivspetsialist
Ravimiamet

Nagu kõigile teada, koosneb ravim toimeaine(te)st ja abiainetest. Ravim valitakse selle eeldatava toime tõttu, kuid ravimi ohutu kasutamise kontekstis on oluline silmas pidada ka seda, millised abiained kuuluvad ravimi koostisse.

Abiaineteks loetakse kõiki eesmärgipäraselt ravimitesse lisatud komponente, sealhulgas värvaineid, konservante, adjuvante, emulgatoreid, lõhna- ja maitseaineid, mis pole toimeained või pakkematerjali osad.

Enamikul abiainetest toimet ei ole, kuid teatud tingimustel võivad mõned neist organismile mõju avaldada. Seega tuleb ravimite ohutumaks kasutamiseks abiainete võimalikke kõrvaltoimeid kajastada ravimiinfos. Enamasti on pakendi infolehel detailne loetelu abiaine-

test, kus on ära toodud kõik lisatud komponendid, mida patsiendile manustatakse, muu hulgas kapsli kesta ja isegi selle määrgistuseks kasutatud tindi koostisosad, samuti abiained, mida ei pruugi alati olla kasutatud konkreetse ravimi tootmisel, näiteks pH reguleerimiseks vajaminevad happed või alused. Küll aga ei määrgita infosse selliseid lisanendeid, mis võivad jääda jälgendena ravimisse tootmisprotsesside tõttu, näiteks kasutatud lahustite jäägid. Kvantitatiivne sisaldus koos vastavate hoiatustega lisatakse ainult abiainetele, mis on toodud Euroopa Komisjoni juhendi „Abiaained humaanravimite pakendi määrgistamisel ja infolehtedes“ lisas⁽¹⁾.

Mainitud juhendi esialgne versioon kehtib juba 2003. aastast. Selle mahukat ülevaatusalust Euroopa Ravimiamet koostöös liikmesriikide ravimiametite ning

Euroopa Komisjoniga 2011. aastal. Juhendi uuendamisel pöörati erilist tähelepanu aspektidele, mida seni polnud kajastatud, muu hulgas abiainetehoiatusel eri vanuses lastel või rasedatel kasutatavates ravimites. Kuna kõigi andmete uuendamine on aeganõudev, otsustati kaasajastada juhendit järk-järgult, et kogutud teave jõuaks patsientideni võimalikult kiiresti. 2017. aasta oktoobris jõustusid olulised parandused 15 abiainehoiatusmaks kasutamiseks. Nendest 5 on sellised abiained, mille võimalike kõrvaltoimete kohta varem info puudus. Juhendi lisa on tõlgitud kõikidesse Euroopa Liidu liikmesriikide ametlikesse keeltesse ning avaldatud on teaduslikud kokkuvõtted, mis koostati ohutusosalase teabe hindamisel. Käesolev artikkel põhinebki mainitud dokumentidel, mis on kättesaadavad Euroopa ravimiameti kodulehel⁽²⁾. Uus info võimaldab patsientidel ja arstidel teha paremini põhjendatud otsuseid ravimite valikul ja väljakirjutamisel ning apteekritel sobivate alternatiivide soovitamisel.

Nagu nimigi ütleb, kehtestab Euroopa Komisjoni juhend⁽³⁾ hoiatused, mis tuleb lisada pakendi infolehele ning kajastada pakendimärgistusel. Seega täpseid juhiseid, kuidas tuleb abiainetehoiatusi ravimiomaduste kokkuvõttes sõnastada, pole enamasti antud. Küll aga peab olema teave ravimiinfodes ühtlustatud, millega tagatakse, et kõik oluline edastatakse nii patsientidele kui tervishoiutöötajatele.

Juhendi lisa olevas tabelis on iga abiaine kohta, mille puhul on tähelestatud võimalikke kõrvaltoimeid, näidatud kuupäev, kas ja millal on teavet uuendatud; milliste manustamisviiside puhul on vaja lisada ravimiinfosse täiendavat teavet; piirsisaldus, mis väärtusest alates tuleb vastavaid hoiatusi rakendada ning pandud paika täpne sõnastus, mida pakendi infolehes tuleb kasutada. Lisaks leiab täiendavaid selgitusi või soovitusi, millist infot on

sobilik kajastada ravimiomaduste kokkuvõttes. Oluline on tähele panna, et juhendi lisa piirsisalduse tulbas märgitud „null“ näitab, et olenemata abiainekogusest peavad vastavad hoiatused alati olema lisatud ravimiinfodesse, mitte aga seda, et selle manustamisviisi puhul pole antud abiainet lubatud kasutada. Samuti tuleb tähelepanu juhtida juhendi eripäradele, mille kohaselt paiksel manustatavate ravimite hulka kuuluvad lisaks nahale kantavatele ravimitele ka inhaleeritavad, nasaalsed, vaginaalsed, rektaalsed ning oromukosaalsed ravimvormid.

Suukaudsetel ravimitel näidatakse pakendil ainult juhendis loetletud teadaolevat toimet omavad abiained. Parenteraalsetele ja paiksel manustatavatele ravimitele lisatakse pakendile kogu abiainetehoiatusi vajadusel lisatakse lause: „Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest“.

FTALAADID. Juba 2014. aastal töötati välja eraldi juhend ftalaatide kasutamisest abiainetena humaanravimites⁽⁴⁾, milles on nimetatud ravimite nimikarvitud ftalaadid dibutüülftalaat (DBP), dietüülftalaat (DEP), polüvinüülatsetaatftalaat (PVAP), tselluloosatsetaatftalaat (CAP) ja hüdroksüpropüülmetüültselluloosftalaat (HPMCP). Ftalaate peetakse hormoonsüsteemi kahjustajateks (häirivad endokriinsüsteemi toimimist), neid on seostatud sigimisprobleemide ja -hälvete esinemisega, spermatoosidide arvu ja kvaliteedi alanemisega ning teiste toksiliste mõjudega (neerudele ja maksale). Kokkuvõtete tegemise hetkel ei leitud andmeid, mis oleksid näidanud, et polüvinüülatsetaatftalaadi, tselluloosatsetaatftalaadi ja hüdroksüpropüül-metüültselluloosftalaadi kasutamisel ilmneb täiendavaid riske. Küll aga kehtestati piirangud dietüülftalaadi ja dibutüülftalaadi sisaldusele humaanravimites. Nimelt ei tohi patsient saada dietüülftalaati rohkem kui

4 mg/kg kohta ööpäevas ja veel ohtlikumaks loeti dibutüülftalaati, mille piirmääraks kehtestati 0,01 mg/kg kohta ööpäevas. Mainitud abiained on enamikus müügilooa ravimites välja vahetatud. Ohutus koguses dibutüülftalaati sisaldab veel vaid üks müügilooa taimne ravim ning dietüülftalaati kaks ravimit. Kahjuks puuduvad meil andmed selle kohta, kui palju või milliseid ftalaate leidub toidulisandites – vitamiinid, taimsed preparaadid. Siin on kindlasti apteekritel oluline roll patsientide nõustamisel ning sobiva alternatiivi valikul.

KONSERVANDID on säilitusained, mida lisatakse ravimitele, et takistada mikroorganismide paljunemist. Vett sisaldavate ravimite mitmeannuselistes pakendites on konservantide kasutamine möödapääsmatu. Küll aga peab nende kasutamine olema alati põhjendatud ning lisatud kogus minimaalne. Seega võib müügilooa ravimite puhul kindel olla, et liigseid konservante ega antioksüdante sinna lisatud ei ole. Vahel on müügilooa tootluse hindamise käigus ravimi tootjal tulnud konservantide sisaldust vähendada või need hoopis ära jätta, nt kui on välja töötatud uued, vaid ühte annust sisaldavad pakendid. Mõningate konservantide kombineerimisel on võimalik kasutada väiksemaid kontsentratsioone kui igat eraldi lisades, nt **parabeenid**. Nende kasutamise kohta on samuti välja töötatud eraldi juhised⁽⁵⁾ ning on leitud, et metüülparabeeni sisaldus kuni 0,2% pole erinevas vanuses patsientidele ohtlik ning propüülparabeeni soovituslik ööpäevane tarbimine ei tohiks ületada 2 mg/kg. Olenemata kasutatud parahüdroksübensoadi ja selle estri manustamisviisist tuleb ravimvormi lisatud kogused alati välja tuua ning märkida hoiatus võimalike allergiliste reaktsioonide kohta ning parenteraalsetel ja inhaleeritavatel ravimitel ka harvaesinevast bronhospasmi ohust.



BENSALKOONIUMKLORIID on samuti laialtlevinud konservant, mille toime ja kasutusviisid on sarnased katioonsete pindaktiivsete ainetega. Peamiselt kasutatakse bensalkooniumkloriidi mitmeannuselistes silmaravimites kontsentratsioonivahemikus 0,01–0,02%, kuid sageli lisatakse seda konservanti ka ninna manustatavatesse preparaatesse ning harvem muudesse limaskestadel toimet omavatesse, näiteks oromukosaalsetesse, vaginaalsetesse ning rektaalsetesse ravimitesse.

On teada, et bensalkooniumkloriid võib põhjustada silma ärritust, kuivsilmsuse sümptomeid ning võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda. Kõrvaltoimete profiil lastel ja täiskasvanutel on sarnane, aga üldiselt reageerivad laste silmad ärritajale tugevamalt kui täiskasvanul. Kui patsiendil on juba ilmnenud probleeme bensalkooniumkloriidi sisaldavate silmaravimite manustamisel, tuleks soovitada konservandivabu alternatiive üheannuselistes pakendites või mitmeannuselisi seadmeid, mis on varustatud mikrobioloogilist saastumist takistava süsteemiga. Samuti võib bensalkooniumkloriid absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Seetõttu tuleb kontaktläätsed enne ravimi manustamist eemaldada ja oodata enne tagasipanemist vähemalt 15 minutit.

Ninna manustades võib bensalkooniumkloriid tekitada ärritust või limaskesta turset, eriti pikaajalisel kasutamisel. Samuti võib bensalkooniumkloriid inhaleerimisel põhjustada raskendatud hingamist ning bronhospasmi, eriti kui patsiendil on diagnoositud astma.

Bensalkooniumkloriidi imendumine naha kaudu on minimaalne, seega nahale kantavate ravimite kasutamisel raseduse ja imetamise ajal ei ole oodata kahjulikke toimeid emale, küll aga võib konservant nahka ärritada ning rinnaga toitmise ajal pole ravimit soovitatav kasutada rindade piirkonnas, sest

laps võib seda imetamisel alla neelata.

BENSOEHAPPEL, SELLE SOOLADEL JA BENSÜÜLALKOHOLIL on nii mikroobe hävitav kui ka nende kasvu ja paljunemist pidurdav toime, seda eelkõige happelise pH juures (pH 2,5–4,5).

Bensüülalkohol metaboliseerub organismis bensoehappeks, mis konjugeeritakse maksas glütsiiniga hipuurhappeks (bensoüülamiinoetaanhape) ja väljutatakse neerude kaudu.

Bensüülalkoholi kasutatakse laialdaselt abiaienena suukaudselt ja parenteraalselt manustatavate ravimite säilivuse tagamiseks kontsentratsioonis kuni 2%, lisaks lahustina kontsentratsioonis üle 5% ja nahale kantavates ravimvormides lõhna parandamiseks. Enamasti kasutatakse bensüülalkoholi abiaienena lihasesiseseks (antibiootikumides, põletikuvastastes ravimites ja neuroleptikumides valu vähendamiseks süstimiskohal), veenisiseseks (vähivastased ja kardiovaskulaarsed ravimid ning hepariini sisaldavad preparaadid) ja paikseks manustamiseks (seene- ja põletikuvastased preparaadid) mõeldud ravimites.

Bensoehapet kasutatakse ravimites harva, peamiselt säilitusainena kontsentratsioonis 0,01–0,2%. Enamasti sisaldavad ravimid bensoehappe soolasid ehk bensoaate. Naatriumbensoaati leidub abiaienena suukaudselt, lokaalselt (nt seenevastased ravimid) ning parenteraalselt manustatavates ravimites.

Bensoehappe ja bensoaatide kasutamise peamine riskitegur on nende võime takistada bilirubiini seondumist albumiiniga. See on eriti ohtlik enneaegsetel ja ajalistel

Enamikul abiainetest toimet ei ole, kuid teatud tingimustel võivad mõned neist organismile mõju avaldada. Seega tuleb ravimite ohutuks kasutamiseks abiainete võimalikke kõrvaltoimeid kajastada ravimiinfos.

vastsündinutel, kellel metaboolsete ensüümide ebaküpsus kuni 8 nädala vanuseni võib põhjustada bensoehappe kuhjumist. Vastsündinute konjugeerimata hüperbilirubineemiat ja sellest tulenevat kollatõbe (ikterus) esineb kuni 85% vastsündinutest. See seisund on üldjuhul healoomuline. Plasma konjugeerimata bilirubiini väga kõrge kontsentratsiooni korral jääb osa bilirubiini vabalt tsirkuleerima. Albumiiniga seondumata bilirubiin on lipiidlahustuv ja võimeline läbima hematoentsefaalset barjääri, ohustades vastsündinute ajukude. Vaba bilirubiini akumulatsioonil ajutuumades tekib bilirubiini entsefalopaatia ehk kernikterus. Sarnane olukord võib tekkida nii suukaudsete ja parenteraalsete, aga ka nahale kantavate bensoaate jne sisaldavate preparaate manustamisel, kuna bensoehappe imendumine naha kaudu on märkimisväärne, eriti vastsündinutel. Vastsündinute kernikterus võib ilmneda ka bensüülalkoholi kasutamisel, kuna bensoehape on üks selle metaboliitidest, nagu eelpool mainitud. Pediaatrias tuleb bensoehapet ja bensüülalkoholi sisaldavate pre-

paraatide samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik, kuna mõlemal abiainel on sarnased metaboolsed rajad ning need võivad organismis kuhjuda.

Vastavalt Euroopa Komisjoni toiduainete teaduskomitee (SFC, *Scientific Committee on Food*) 2002. a otsusele kuulub bensüülalkohol samasse gruppi bensoehappe ja selle sooladega, mille aktsepteeritav päevadoos on 0–5 mg/kg kehamassi kohta. Alla 3-aastaste laste organism ei ole võimeline bensoehapet ja bensoaate ning bensüülalkoholi metaboliseerima ja elimineerima sama tõhusalt kui täiskasvanutel, seetõttu tuleb nende abiainetate maksimaalset lubatud kogust (5 mg/kg) sisaldavaid ravimeid manustada ettevaatlikult ja soovitatav kasutusaeg ei tohiks olla pikem kui nädal. Bensüülalkoholi ei tohi kasutada enneaegsetel ja vastündinutel, kuna nende metabolism ei ole piisavalt välja arenenud ja aine võib organismis kumuleeruda. Bensüülalkoholi veenisisesel manustamisel 100–200 mg/kg kohta ööpäevas võivad enneaegsetel lastel tekkida hingamisraskused ja metaboolne atsidoos, põhjustades neuroloogilisi ja vereloome kõrvaltoimeid ning südamepuudulikkust, mis võib lõppeda surmaga. Bensüülalkoholi sisaldavaid ravimeid võib ettevaatusega manustada imikutele alates 4 nädala vanusest.

Rasedad, lapsi rinnaga toitvad emad ning maksa- ja neerukahjustusega patsiendid vajavad enne bensüülalkoholi sisaldavate ravimite tarvitamist arsti või apteekri konsultatsiooni, kuna suured kogused võivad organismis kuhjuda ja põhjustada kõrvaltoimeid. Vastavad hoiatused lisatakse suukaudsete ja parenteraalsete ravimite infolehele.

Bensüülalkohol võib põhjustada, olenemata manustamisviisist, allergilisi reaktsioone ning paiksel manustamisel võib tekkida nahaärritus.

Boorhappes sisalduv boor on laialt levinud keemiline element,

mida leidub peamiselt mineraalsetes setetes ja settekivimites. Boori leidub keskkonnas peamiselt koos hapnikuga ühendites, mida nimetatakse boraatideks. Boori ei esine keskkonnas kunagi vaba elemendina. Tuntumad booriühendid on boorhape, boorhappe soolad (nt naatriumtetraboraat ehk booraks) ja booroksiid.

Boorhapet kasutatakse antimikroobse säilitusainena ja puhverlahustes pH reguleerimiseks. Lisaks võib boorhape toimida isotoonilisust reguleeriva ainaena.

Boorhapet, selle sooli ja estreid kasutatakse silmaravimites (pH ja isotoonilisuse reguleerijana), kõrvaltilkades ja homöopaatilistes preparaatides.

Booriühendite sisaldavatest preparaatidest on Eestis müügiluba ainult silmaravimitel.

Booriühendid on klassifitseeritud kui reproduktiivtoksilised. Seetõttu tuleks eriti tähelepanelik olla, et boori sisaldavaid ravimeid ei kasutataks rasedatel naistel ning lastel.

Tulenevalt booriühendite metabolismist organismis väljendatakse piirmäärad ravimites mg boori/kg (mg B/kg).

Boori kogus vanuserühma kohta, mis võib kahjustada viljakust, kui see on ületatud:

Vanus	Ohutuse piirmäär
< 2 aastat	1 mg B ööpäevas
< 12 aastat	3 mg B ööpäevas
< 18 aastat**	7 mg B ööpäevas
≥ 18 aastat**	10 mg B ööpäevas

** Kogus võib kahjustada sündimata last.

Olenemata manustamisviisist, märgitakse ravimiinfodesse juba alates 3 mg/B ööpäevas hoiatus: „Ärge kasutage alla 12 aasta vanustel lastel, sest ravim sisaldab boori ja võib tulevikus mõjutada viljakust“.

Oluliselt suuremaks ohuks tervisele võib olla laste seas populaarne mängulima, mis võib tekitada mit-

meid tervisehädasid. Põhikoostisaineteks limas on teadaolevalt paberiliim, pesupulber, booraks või boorhape, värvained ja muud keemilised ühendid, sealhulgas eeterlikud õlid. Booriühendeid lisatakse limale elastsuse andmiseks kas pulbrina või kasutatakse meditsiiniliseks otstarbeks mõeldud lahuseid ja segusid, mis on tegelikult ette nähtud silmade või kontaktläätsede puhastamiseks. Limasse kokku segatavad boori kogused võivad olla märkimisväärselt suuremad kui on eesmärgipäraseks meditsiiniliseks kasutamiseks soovitatud.

FOSFAADID on abiained, mida kasutatakse laialdaselt silmaravimites. Ligikaudu kolmandik Euroopa Liidus registreeritud silmatilkadest sisaldavad fosfaate, tavaliselt puhverüsteemi koostises pH reguleerimise eesmärgil. Väga harva võivad fosfaadid olla osa toimeainest või lisatud lahusesse muudel põhjustel.

Vastavalt Euroopa Liidu inimravimite komitee 2012. a hinnangule võivad fosfaadid väga harva põhjustada sarvkestal hüguseid koldeid kaltsiumi raviaegse ladestumise tõttu patsientidel, kellel esineb silma eesmisel läbipaistvas osas (sarvkest) tõsine vigastus. Vastav hoiatus on lisatud fosfaate sisaldavate silmatilkade ravimiinfodesse.

Kaltsiumi ladestumine silmas võib olla põhjustatud fosfaadi seondumisest silmavedelikus lahustunud kaltsiumiga, mille tulemusena tekivad silmas kaltsiumfosfaadi setted.

NAATRIUM on inimkeha asendamatu makrobioelement, mis täidab biofunktsioone valdavalt ioonsel kujul. Naatrium lokaliseerub peamiselt rakuvälises vedelikus ja selle põhiülesanded on normaalse veevahetuse, happe-alustasakaalu, lihaste ja närvide aktiivsuse säilitamine ning toitainete membraantranspordi tagamine. Naatriumi peamine allikas on toit – naatriumkloriid (lauasool).



Naatriumisoolasid kasutatakse ravimites kõige sagedamini toimeainete lahustuvuse parandamiseks. Lisaks kasutatakse naatriumit sisaldavaid abiaineid veel disintegrandina, libiainena, sideainena, emulgaatorina, stabiliseerijana, värvainena või konservandina.

Naatriumi lisatakse ravimitesse erinevatel viisidel:

- toimeainena – naatriumkloriidi lahuses füsioloogilise naatriumi asendamiseks;
- toimeaine koostises – toimeainet kasutatakse naatriumisoolana, nt naatriumdiklofenak;
- osana abiaimest – nt naatriumvesinikkarbonaat kihisevates tablettides;
- ravimi manustamiskõlblikuks muutmisel – ravimi lahustamine naatriumkloriidi lahuses enne infusiooni.

Paljud ravimid (nt kihisevad ja lahustuvad suukaudsed ravimvormid) sisaldavad suures koguses naatriumi.

Naatriumi tarbimisega seotud riskid:

- Naatriumi taseme tõus kehas põhjustab vedeliku liikumist rakust välja, mis tõstab vererõhku. Toiduga tarbitav suur kogus lauasoola on täiskasvanutel seotud kõrge vererõhu (hüpertensioon) ja insuldi ohuga.
- Imikutel on võime kehas naatriumi välja viia madalam. Seetõttu võib naatriumi suurem tarbimine mistahes allikast põhjustada veres naatriumi ohtlikult kõrget taset (hüpernatreemia), mille tulemuseks on imiku loidus, tõsine dehüdratsioon ja krampid.
- Pidev kõrge naatriumi tarbimine võib tõsta lastel vererõhku, mis suurendab hüpertensiooni ja kardiovaskulaarsete haiguste riski täiskasvanueas.

Maailma Terviseorganisatsioon (WHO, *World Health Organization*) soovib täiskasvanutel tarbida vähem kui 5 g naatriumkloriidi ööpäevas (vastab vähem kui 2 g või 87 mmol naatriumile

ööpäevas). Soovitatav ööpäevane tarbitav kogus laste jaoks peaks olema proportsionaalne täiskasvanutega ja põhinema energiavajadusel.

On oluline, et patsiendid, lapsevanemad, hooldajad, proviisorid, arstid ja muud tervishoiutöötajad saaksid hõlpsalt tuvastada, kui palju naatriumi on ravimite, eriti arvestades käsimüügiravimeid. Seetõttu on lisatud suukaudsete ning parenteraalsete ravimite infolehte teave naatriumi sisalduse kohta.

Ravim, mis sisaldab ühes annuses vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, loetakse põhimõtteliselt „naatriumivabaks” ning vastav märkus on lisatud ka ravimiinfo-desse.

NAATRIUMLAURÜÜLSULFAAT (naatriumdodetsüülsulfaat) on anioonne pindaktiivne orgaaniline ühend, mis esineb valgete kuni tuhm kollaste kristallide, helveste või pulbrina, millel on seebine, mõru maitse ja kerge rasvadele omane lõhn.

Seda kasutatakse farmaatsiatööstuses emulsiooni moodustava ainenä, toimeaine vabanemise modifitseerijana, imendumist suurendava ainenä ja solubiliseerijana tablettides ning libiainena kapslites. Parenteraalsetes ravimite ei ole naatriumlaurüülsulfaadi kasutamine soovitatav.

Müügil on ravimid, mis sisaldavad 0,15% (nt kreemid) kuni 25% (nt ravišampoonid) naatriumlaurüülsulfaati.

Naatriumlaurüülsulfaati saadakse kookos- ja palmiõlist, mistõttu on see laialdaselt kasutusel koduses majapidamises, näiteks seepide jm puhastusvahendite koostises. Paiksel manustamisel võib naatriumlaurüülsulfaat põhjustada nahaärritust, mis-

Vett sisaldavate ravimite mitmeannuselistes pakendites on konservantide kasutamine möödapääsmatu.

tõttu seda ei tohiks kasutada nahale jäetavates kosmeetikumides, nagu kreemid, salvid jne. Naha tundlikkusreaktsiooni ei ole täheldatud naatriumlaurüülsulfaati sisaldavate puhastusvahendite kasutamisel, kuna need pestakse kohe maha. Naatriumkookosulfaat on sisuliselt sama ühend, kuid seda saadakse väiksema puhtusastmega kookosõlist.

Toiduainetööstuses ei ole selle aine kasutamine lubatud.

Teadaolevalt ei tekita naatriumlaurüülsulfaat suukaudsel manustamisel kõrvaltoimeid. Paiksel manustamisel võib tekkida nahaärritus (sügelemine, põletustunne, punetus), eriti atoopilist dermatiiti põdevatel lastel. Nahareaktsioon sõltub kasutuskohtast ja -sagedusest ning kontakti pikkusest, samuti võib naatriumlaurüülsulfaat võimendada teiste preparaatide poolt põhjustatud ärritust samas piirkonnas. Seetõttu on soovitusliku maksimaalse ööpäevase annuse arvutamine paiksel manustamisel keeruline ja naatriumlaurüülsulfaadi sisalduse korral tuleb alati lisada ravimiinfo hoiatus.

ASPARTAAM (L-aspartüül, L-fenüülalaniin, metüülester) on kunstlik magusaine, mida kasutatakse suhkru asendajana toiduainetööstuses, sealhulgas jookides. Aspartaam on sahharoosist ligi 180–200 korda magusam.

Farmaatsiatööstuses kasutatakse aspartaami abiainenä suukaudsete ravimite maitse parandamiseks,

fenüülalaniin on laialdaselt kasutusel valku sisaldavate lahuste stabilisaatorina.

Suukaudsel manustamisel hüdroliiisub aspartaam seede- kulglas. L-aspartaamhappe (asparaagiinhape) ja metanooli kõrval on aspartaami üks peamisi hüdroliiisiprodukte asendamatu aminohape L-fenüülalaniin, mis on ohtlik fenüülketonuuriaga (pärilik aminohapete ainevahetushäire) patsientidele. Fenüülalaniini kuhjumine põhjustab lapse arengu peetuse. Seetõttu peab kõigil aspartaami ja fenüülalaniini sisaldavatel ravimitel olema vastav hoiatus. Enamasti jääb aspartaami sisaldus ravimites alla 100 mg. Aspartaami koguseid üle 100 mg leidub ravimites, mis on mõeldud lühiajaliseks kasutamiseks täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel (nt lahtistid). Väga vähe kasutakse aspartaami ravimites, mida manustatakse alla 12-aastastele lastele (nt amoksitsilliini ja ibuprofeeni sisaldavad lahustuvad tabletid ning imikute ja rinnalaste kõhulahtisuse vastased suukaudsed bakteriaalsed suspensioonid).

Euroopa Toiduohutusamet (EFSA, *Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food*) on kinnitanud aspartaami lubatud maksimaalseks annuseks 40 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (v.a alla 12-nädalased imikud). Puuduvad andmed, mis kinnitaksid ohutust alla 12 kuu vanustel imikutel, mistõttu tuleb lisada pakendi infolehele vastav hoiatus.

L-fenüülalaniini sisaldub lihatoodetes, kalas ja valku sisaldavates piimatoodetes, seetõttu on toidust saadud kogused palju suuremad võrreldes sellega, mida saab patsient fenüülalaniini või aspartaami sisaldavate ravimite manustamisel. Seega pole nendele ravimitele vaja lisada muid hoiatusi.

FRUKTOOSI JA SORBITOOLI kasutatakse abiainena paljudes suukaudsetes ravimites (tabletid, kapslid, suspensioonid jne) magusainena, paksendajana, niisku-

sesäilitajana ning samuti paiksetl manustatavates ravimites (kreemid ja emulsioonid). Sorbitooli, harvem fruktoosi kasutatakse samuti valgu/peptiidi stabilisaatorina parenteraalselt manustatavates verepreparaatides (immunoglobuliinid), kasvufaktorites ja vaktsiinides (nt leetrite-, kollatõve- ja herpeseviiruse vastased vaktsiinid).

Dehüdrogenaasi toimel metaboliseerub sorbitool maksas fruktoosiks (ka magusaine maltitool metaboliseerub organismis fruktoosiks), seetõttu on mõlemal sama süsteemne toime, sealhulgas kõrvaltoimed.

Parenteraalsetes ravimites leidub sorbitooli väga erinevates kogustes (2 mg – 140 g annuse kohta). Vaktsiinides, mis on näidustatud üle 9 kuu vanustele lastele, on tavaliselt kasutusel väiksemad kogused (2–80 mg annuse kohta). Vaktsiine manustatakse paaril korral eluea jooksul subkutaanselt või lihasesiseselt, mille puhul on imendumine aeglasem kui veenisisesel manustamisel. Sorbitooli sisaldavad vaktsiinid on kasutusel olnud juba pikka aega ning ohtlikke juhtumeid pole ilmnenud. Müügiloo ravimite on kõige suurema sorbitoolisisaldusega (abiaine sisaldus 140 g annuse kohta) veenisiseselt manustatav infusioonilahus Flebogamma DIF (toimeaine inimese immunoglobuliin), mis on näidustatud ka lastele.

Suukaudsetes ravimites kasutatakse sorbitooli ja fruktoosi 2–90% manustatava ühiku kohta (tablett, ml). Sorbitool on kasutusel abiainena mitmetes suukaudsetes allergiavastastes (nt desloratadiin), iiveldus- ja oksendamistvastastes (nt ondansetron) vedelates ravimvormides, antibiootikumides ja suus dispergeeruvates tablettides. Fruktoosi leidub suukaudsetl manustatavas vaktsiinis (Rotarix), suukaudsetes viirusevastastes lahustes (Kaletra) ja närimistablettides (Isentress). Suukaudsetele ravimitele, mis sisaldavad sorbitooli 140 mg/kg ööpäevas ja roh-

kem, tuleb lisada pakendi infolehele hoiatus: „Sorbitool võib põhjustada seedetrakti vaevusi ja kerget kõhulahtisust“.

Pärilik fruktoositalumatus (HFI, *hereditary fructose intolerance*) on harvaesinev haigus, mille korral fruktoosi ainevahetus maksas on häiritud (organism ei suuda fruktoosi lagundada). Haiguse avaldumine (oksendamine, kõhuvalu, kaalu- ja kasvupeetus, potentsiaalselt fataalne hüpoglükeemia, hilisemas faasis maksakahjustus ja neerude tubulopaatia) on tüüpiliselt seotud rinnapiimast võõrutamisega, kui dieeti lisandub fruktoosi, sahharoosi või sorbitooli sisaldavaid toiduaineid. Haiguse sümptomid ei avaldu aga parenteraalsel manustamisel, mis võib diagnoosimata alla 2-aastastele lastele ja teadvusetule inimesele manustamisel osutada eluohtlikuks (surmav annus 25 g).

Pärikk fruktoositalumatust ei tohi segi ajada fruktoosi imendumishäirega soolestikust, mida on enam ning millega seonduvalt võivad esineda eelkõige sooletrakti nähud, nagu suurenenud gaasieritus, kõhulahtisus, raskematel juhtudel iiveldus-oksendamine (sõltuvalt patsiendist ja häire intensiivsusest). Parim viis on vältida ravimeid, mis sisaldavad fruktoosi (sh sorbitooli ja sahharoosi) ja võimalusel kasutada alternatiivseid preparaate.

Pärikk fruktoositalumatusega patsientidele ei ole teaduslikult paika pandud ohutut annust. Siiski on suukaudsetl ja parenteraalselt (v.a veenisiseselt) manustatavates ravimites sorbitooli ja fruktoosi sisalduse piirmääraks kehtestatud 5 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (võttes arvesse võimalikku toiduga või teiste ravimitega saadava fruktoosi liittoimet), millest suurematele kogustele tuleb lisada ravimi infolehele vastav hoiatus.

Kui fruktoosi sisaldav ravim puutub kokku hammastega (nt suukaudne lahus, losengid või närimistabletid) ning on mõeldud sagedaseks pikaajaliseks kasutamiseks



(kaks või enam nädalat), võib see kahjustada hambaid.

TSÜKLODEKSTRIINID on rühm tsükliisi oligosahhariide (süsivesikud), mis koosnevad suhkru (α -D-glükopüraanoos) elementaarühkidest ning moodustavad koonilise, ringikujulise makromolekuli. Molekulidel on lipofiilne sisepind ja hüdrofiilne välispind, mis moodustavad teiste orgaaniliste ühenditega komplekse. Seda omadust kasutatakse farmaatsiatööstuses toimeainete vesilahustuvuse suurendamiseks, mis omakorda parandab biosaadavust ja stabiilsust. Lisaks aitavad tsüklodekstriinid vähendada või ennetada seedekulglu ja silma ärritusi, vähendada või eemaldada ebameeldivaid lõhnu ja maitseid, ennetada ravimvormides sisalduvate ainete omavahelisi koostoimeid (tänu omadusele vähendada lahuses ravimi vabasid radikaale) või muuta õli- ja vedelas vormis ravimeid mikrokristallilisteks või amorfseteks pulbriteks.

Tuntumad ja enim kasutatud tsüklodekstriinid on:

- α (alfa)-tsüklodekstriin (alfadeks), 6 suhkru lüli sisaldav suletud ring
- β (beeta)-tsüklodekstriin (betadeks), 7 suhkru lüli sisaldav suletud ring
- γ (gamma)-tsüklodekstriin (gammadeks), 8 suhkru lüli sisaldav suletud ring

Abiainena kasutakse tsüklodekstriini (nt alfadeks ja beetadeks (E 459), γ -tsüklodekstriin, sulfobutüüleeter- β -tsüklodekstriin (SBE- β -CD), hüdroksüpropüülbetadeks, osaliselt metüleeritud- β -tsüklodekstriin (RM- β -CD)) tablettides, parenteraalsetes vesilahustes, ninaspreides ja silmaravimites.

Tsüklodekstriinid on abiained, mis võivad mõjutada teiste ravimite omadusi (nt toksilisust või naha permeaablust) ja paikset manustatavate (nasaalne, rektaalne, paikne ja oromukosaalne) toimeainete biosaadavust, mida tuleb arvestada ka

ravimi väljatöötamisel ja ohutuse hindamisel.

Tsüklodekstriinide suukaudne biosaadavus on väga madal (alla 1%), seetõttu ei tekita see olulisel määral kõrvaltoimeid. Siiski võivad suured annused (> 200–1000 mg/kg ööpäevas) põhjustada kõhulahtisust. Hoiatus tuleb lisada nende ravimite pakendi infolehele, kus ühe annuse kohta on tsüklodekstriini sisaldus suurem kui 200 mg/kg ööpäevas.

Samuti imenduvad tsüklodekstriinid halvasti limaskestadelt. Siiski võivad suuremad annused tõsta nasaalselt ja inhaleeritavalt manustatavate ravimite permeaablust.

Tsüklodekstriinide imendumine naha kaudu on minimaalne, kuid koos imendumist parandavate ainetega võib permeaablus suureneeda kuni 53%. Nahale manustatavaid kuni 0,1% α -, β - ja γ -tsüklodekstriini sisaldusega ravimeid peetakse ohutuks.

Tsüklodekstriini sisaldavad ravimid soodustavad rektaalset imendumist (põhimõttel, et mida suurem kogus tsüklodekstriini, seda parem on imendumine) ja suurendavad permeaablust oromukosaalselt.

Loomkatsete ja inimestega seotud kasutamiskogemuste põhjal ei ole oodata tsüklodekstriinide kahjulikku toimet annustes alla 20 mg/kg ööpäevas. Kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse kohta kasutamisel alla 2-aastastel lastel, siis tuleb hinnata patsiendi kasu/riski suhet üksikjuhu põhiselt.

Veenisiseselt manustatavad tsüklodekstriinid läbivad kiiresti süsteemse vereringe ja erituvad muutumatul kujul. Alla 2 aasta vanustel lastel võib madalam glomerulaarfunktsioon kaitsta neeru toksilisuse eest, kuid tsüklodekst-

Abiainete sobivust ravimis hinnatakse alati enne müügiloa väljastamist. Kasutada tohib abiaineid nii vähe kui võimalik ning nii palju kui hädavajalik.

riinide sisaldus veres võib tõusta. Neerufunktsiooni mõõduka kuni raske kahjustusega patsientidel võib esineda tsüklodekstriinide kumuleerumist, seetõttu peaks sel juhul enne ravimi kasutamist pidama nõu arstiga.

PROPÜLEENGLÜKOOL on värvitu läbipaistev nõrga iseloomuliku lõhnaga magusavõitu maitsega viskoosne ja hügrokoopne vedelik. Seda kasutatakse abiainena mitmesugustes ravimites ja erinevates kontsentratsioonides: paiksetes ravimites (5–80%); lahustes (säilitusainena 15–30%); aerosoolides (kaaslahustina 10–25%), parenteraalsetes (10–60%) ja suukaudsetes ravimites (10–25%). Samuti on see kasutusel plastifikaatorina veepõhistes polümeerikattega ravimites või lahustina meditsiinilistes e-sigarettides.

Üldiselt on propüleenglükool hästi talutav abiaine. Siiski on pikaajalisel ja suurte annuste manustamisel täheldatud kõrvaltoimeid (sh hüperosmolaarsus, neeru- ja maksafunktsiooni häired, äge neerupuudulikkus, kardiotsilisus, kesknärvisüsteemi häired jne).

Kuna vastsündinute metabolism ei ole piisavalt välja arenenud ja elimineerumine on pärsitud, võib propüleenglükooli sisaldavate ravimite pikaajaline tarvitamine põhjustada kumuleerumist ja tõsiseid kõrvaltoimeid. Propüleenglükooli ja etanooli (või teisi alkoholi

dehüdrogenaasi metabolismitee kaudu toimivaid aineid) sisaldavate ravimite kombinatsioonpreparaadid (nt viirusevastane lahus Kaletra) põhjustavad samu kõrvaltoimeid.

WHO on määranud toiduga tarbitava propüleenglükooli lubatud maksimaalseks ööpäevaseks annuseks 25 mg/kg kehakaalu kohta. Kliinilistele andmetele põhinedes peetakse täiskasvanutele ja üle 5-aastastele lastele ohutuks kuni 500 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, alla 5-aastastel on piirmääraks 50 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas ja enneaegsetel ning vastsündinutel on määratud ohutuks annuseks 1 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Samad ohutuspiirid kehtivad nii parenteraalselt, suukaudselt (biosaadavus on ligi 100%) kui paiksel (sh inhalatsiooni teel) manustatavatele ravimitele. Propüleenglükool võib põhjustada kerget paikset nahaärritust ja kuigi see ei läbi tervet nahka, võib see imenduda läbi kahjustatud naha (nt põletushaavad).

Propüleenglükoolil ei ole teada viljakust ja lapse arengut kahjustavat toksilist toimet, siiski on seda leitud rinnapiimast ning seetõttu tuleb rasedaid ja rinnapiimaga toitvaid patsiente hoiatada.

Propüleenglükooli estriitele (kasutusel peamiselt paiksel manustamisel) kehtivad samad ohutusnõuded ja piirmäärad, kuna organismis imendudes lõhustuvad nad propüleenglükooliks ja rasvhapeteks.

NISUTÄRKLIST toodetakse nisujahust valkude, sealhulgas gluteeni eemaldamise teel, mis tähendab, et nisutärklis sisaldab ainult vähesel määral gluteeni ja muid valke.

Nisutärklis kasutatakse tablettides, kapslites ja salvides täiteainena, disintegrandina, libiainena või sideainena. Sõltuvalt nisutärklise kvaliteedist võib selles olla gluteeni jääke.

Tsöliaakia ehk gluteenitalumatus on pärilik eelsoodumusega elu-

aegne haigus, mille vallandavad nisust, rukkist ja odrast valmistatud tooted. Teraviljades leiduvad valgud – eriti nisus leiduv gluteen, odras leiduv hordeiin ja rukkis leiduv sekaliin – põhjustavad gluteenitalumatusega inimestel peensoole limaskestast hattude järkjärgulist taandarengut kuni nende kaoni. Seetõttu kujunevad kahjustunud peensoole limaskestaga haigetel toitainete imendumise häired, mis omakorda põhjustavad toitainete vaegust.

Tsöliaakia võib esineda igas vanuses, lapsepõlvest täiskasvanueani. Tsöliaakia esinemissagedus maailma elanikkonnast on umbes 1%.

Tsöliaakiahaige ainus ravivõimalus on elu aegne gluteenivaba dieet.

Ravimite sisaldus gluteenis on väga väike võrreldes igapäevaseks tarbitava toiduga ja on väga vähe tõenäoline, et see põhjustab probleeme tsöliaakiahaigetel. Teraviljatuotaja ja patsiendi informeerimiseks on ravimipreparaadis sisalduv gluteeni kogus ravimi infolehel välja toodud. Väide „gluteenivaba” kehtib vaid juhul, kui ravimi gluteenisaldus on väiksem kui 20 ppm (miljondikosa).

Lisaks võib nisutärklis põhjustada nisuallergiat, mille vallandab ülitundlikkus ühe või mitme nisus leiduva valgu suhtes. See erineb tsöliaakiast, kuna ei põhjusta kroonilisi soolekahjustusi.

LÕHNAINEID lisatakse ravimitele patsiendi jaoks vastuvõetava või meeldiva lõhna saamiseks juhul, kui mõnel toimeainel on ebameeldiv lõhn, mis võib preparaadi kasutamist takistada.

Lõhnaained võivad olla nii looduslikku kui sünteetilist päritolu, kuid allergeene võivad sisaldada mõlemad.

Paiksel manustatavate ravimite koostises olevad lõhnaained sisalduvad allergeenid võivad põhjustada:

a) tõsiseid allergilisi reaktsioone ülitundlikel inimestel. Patsien-

tide informeerimine nendest allergeenidest enne ravimi kasutamist on ennetuseks piisav;

b) nende allergeenidega mitte kokkupuutunud patsientide sensibiliseerumist vastavate allergeenide suhtes.

Hinnanguliselt esineb lõhnaainetes sisalduvatest allergeenidest põhjustatud kontaktallergiaid Euroopas 1–3% elanikkonnast.

Euroopa Komisjon on koostanud nimekirja 26st lõhnaainetes sisalduvast allergeenist, mille puhul nõutakse täiendavat pakendamärgistust kosmeetika- ja pesuvahenditel, juhul kui allergeeni kontsentratsioon ületab 0,01% mahaloputatavates toodetes (nt šampoonid) ning 0,001% pealemääritavates toodetes (nt salvid, kreemid), nende hulgas näiteks tsitronellool (roosiõlis), eugenool (nelgiõlis), linalool (mündiõlis). Nimekirjas olevad allergeenid tuleb välja tuua ka paiksel manustatavate ravimite tooteinfodes, kus on näidatud lõhnaainete segu peamised komponendid ning võimalikud allergeenid. Erinevalt kosmeetikatoodetele kehtestatud piirsaldusest, on ravimitele määratud piirsaldus 0, kuna paiksel kasutatavaid ravimipreparaate kasutatakse tundlikumal nahal (nt kui see on kahjustatud).

ETANOOL. Viimati avaldati kõnealuses juhendis etanooli ohutust puudutav teave. Etanooli, üldnimetusega alkoholi, kasutatakse ravimite koostises erineval eesmärgil, näiteks solvendina, konservandina või naha permeaabluse suurendajana. Etüülalkohol on endogeenne ühend, mis tekib seedekulgla karbohidraatide fermenteerumise käigus. Peamiselt saadakse alkoholi toidu ning jookidega. Etanool on annusest sõltuv kesknärvisüsteemi depressant, samuti on alkoholil kompleksne mõju kardiovaskulaarsüsteemile. Kuigi kergelt koronaar-vasodilatatsiooni on täheldatud mõni tund pärast





alkoholi manustamist, siis pikaajalist suurtes kogustes etanooli tarbimist on seostatud hüpertensiooni tekkega. Samuti võib suurtes annustes etüülalkoholi pikendada QT-intervalli ja ventrikulaarset repolarisatiooni. Alkoholi krooniline tarbimine põhjustab supraventrikulaarseid tahhüarütmiaid, kodade virvendust ja kardiomiopaatiat. Diurees on samuti teada-tuntud farmakodünaamiline efekt.

Etanool stimuleerib maosekretsiooni, soodustades gastriini ja histamiini vabanemist. Suurtes annustes alkoholi tarvitamist on seostatud reflüksösofagiidi ja teiste gastroösofageaalsete haigustega. Kroonilist etanooli tarbimist on seostatud arvukate aneemia juhtudega, samuti võib nii akuutne kui ka krooniline alkoholoolsete jookide tarvitamine põhjustada meeste impotentsust. Rahvusvaheline Vähiuurimise Keskus (*IARC, International Agency for Research on Cancer*) on alkoholoolsetes jookides sisalduva etanooli klassifitseerinud kantserogeeniks (kõrgeimasse 1. ohugruppi), kuid hinnangute kohaselt võib selle tegelik põhjus olla alkoholi organismis lagunemisel tekkiv atseetaldehüüd, mis on potentsiaalselt genotoksiline ühend, kuid välistada ei saa ka teisi võimalikke kantserogeenide lagunemise tooteid.

Võttes arvesse ravimites sisalduva etanooli madalat kontsentratsiooni, on paljud võimalikud kõrvaltoimed ning kantserogeenne mõju vähenenud.

Suukaudsetes vedelates ravimvormides sisalduvad etanooli kogused jäävad enamasti kuni 10% piirimaile. Eestis on müügiluba suukaudsetel ravimitel, mis sisaldavad märkimisväärses koguses etüülalkoholi, näiteks Broncophen ja Expexini siirup, Prospan ja Tonsilgon N suukaudsed tilgad, lahus jt.

Vaatamata minimaalsele alkoholisisaldusele ravimites pole selle võimalikku mõju pikaajalisel tarvitamisel laste tervisele ning arengule uuritud. On ilmne, et lapsed on alkoholi suhtes täiskasvanutest tundlikumad ning juba suhteliselt väikesed kogused veres (0,47–0,94 promilli) võivad neil põhjustada kooma, hüpoglükeemia ja hüpotermia tunnuseid. Raseduse ajal võib alkoholoolsete jookide tarvitamise tagajärjel kujuneda loote alkoholisisündroom, mis on üheks oluliseks sünnidefektide ja vaimse alaarengu põhjuseks. Nurisünnituse kõrgemat riski on täheldatud alkoholi mõõdukate koguste tarvitamisel (rohkem kui 30 ml absoluutset alkoholi 2 korda nädalas). Alkoholi tarbimine mõjutab ka rinnaga toitmist. Vahetult pärast alkoholi tarbimist on täheldatud rinnapiima eritumise vähenemist, samas selle kogused suurenevad pärast 8–12 h möödumist. Etanool kandub kergesti üle rinnapiima ning selles sisalduvad kontsentratsioonid on umbes samaväärsed alkoholisisaldusega ema veres. Samas alkoholi metaboliit (atseetaldehüüd)

rinnapiima üle ei kandu, olenemata sellest, kui kõrge on selle kontsentratsioon veres.

Vastupidiselt täiskasvanutele ning suurematele lastele, kellel isegi märkimisväärsete alkoholikoguste kandmisel nahale süsteemset toimet ei ilmne, on vastsündinute puhul etanooli imendumine läbi naha ulatuslik ning võib põhjustada üldist mürgistust.

Alkoholi toime ulatus oleneb ravimis sisalduva etanooli kontsentratsioonist ning patsiendi kehakaalust, samuti manustamise sagedusest ööpäevas. Alkoholi sisaldavate ravimite kasutamine kahjustatud nahal võib põhjustada põletustunnet.

Parenteraalsetes ravimites võib sisalduda olulises mahus alkoholi, kuid selliseid preparaate manustatakse enamasti veeni aeglase tilk-infusiooni kaudu ja kuna etanool metaboliseerub umbes 0,1 g/kg kohta tunnis, siis on tegelik alkoholi kontsentratsioon veres eeldatust väiksem. Näiteks võib tuua Dolmeni süste-/infusioonilahuse, paklitakseeli, etoposiidi või dotsetakseeli sisaldavad infusioonilahuse kontsentratsioonid.

Inhaleeritavates ravimvormides on freonide asendamisel ilmnenud mõningatel toimeainetel lahustuvuse probleeme ning seetõttu on olnud vajalik etanooli lisamine ravimisse. Kuigi inhaleeritav etanool ei läbi esmast metabolismi maksas ning jõuab ajju kiiremini kui teiste manustamisviiside puhul, on inhalatsiooniaerosoolidest saadavad alkoholikogused väga väikesed ning jäävad enamasti alla 1 mg/kg kohta ühes annuses.

Etanooliga on leitud palju koostoimeid. Ravimid, mis võivad põhjustada kesknärvisüsteemi pärssimist, näiteks antihistamiinikumid, anksiolüütikumid, opioideid ja antidepressandid, võivad alkoholiga vastastikust toimet potentsioneerida.

Tõenäolised koostoimed on südame elektrijuhtivust mõjutavate ainetega, näiteks tritsüklilised

antidepressandid ja naatriumkanali antagonistid, aga ka kõrgvererõhutõve raviks kasutatavate toimeainetega (kaltsiumikanali blokaatorid). Oluliselt kõrgemat alkoholi taset on täheldatud verapamiili tarvitavatel patsientidel ning suhteliselt suured kogused alkoholi (700 mg/kg) on samuti suurendanud abakaviiri maksimaalset kontsentratsiooni veres ja selle poolväärtusaega. Alkoholi ja tetra-tsükliinide samaaegne kasutamine suurendab oluliselt viimaste imendumist (ligi kolmandiku võrra).

Ei tasu unustada, et etanooli sisaldavad paljud toiduained, näiteks puuviljad, leib ja jogurt. Ühes klaasis õuna-, apelsini-, sidruni-, greipfruudi- või viinamarjamahlas võivad alkoholi kogused varieeruda olematust kuni rohkem kui 100 mg. On arvatud, et 6-aastase lapse päevane toidust saadav etanoolikogus võib olla ligikaudu 10 mg/kg kohta ning ulatuda kuni 23,3 mg/kg. Täiskasvanute puhul pole täheldatud olulisi erinevusi komplekssete psühhomotoorsete ülesannete täitmisel, kui veres sisalduva alkoholi tase jääb alla 0,14 promilli. Mõningasi häireid reaktsioonikiiruses ning kognitiivsetes funktsioonides on täheldatud, kui veres leitud alkoholi tase ületab 0,28 promilli. Selline kontsentratsioon saavutatakse u 60–120 ml veini tarbimisel.

Väga väike (alla 15 mg/kg kohta annuses) alkoholikogus ravimis ei ole märkimisväärse toimega. Kui etanooli on kasutatud ravimi tootmisprotsessi käigus ning allesjäävad kogused ei ületa 0,5% piiri, ei ole seda infolehtedes üldse vaja märkida. Alkoholi kogused 15–30 mg/kg kohta annuses tõenäoliselt täiskasvanutele ja noortele olulist toimet ei avalda ning lastelgi ei peaks ilmnema märkimisväärset mõju. Küll aga tuleks tähelepanu pöörata võimalikule koostoimele teiste ravimitega, mis sisaldavad propüleenglükooli või etanooli, sest etanool võib organismis kuhjuda ning seetõttu põh-

justada täiendavaid kõrvaltoimeid, eriti aeglase ja ebaküpse ainevahetusega väikelastel. Väga harvadel juhtudel võivad ravimid sisaldada etanooli rohkem kui 75 mg/kg kohta annuses. Selliseid ravimeid pole lastel ega epilepsia diagnoosiga patsientidel soovitatav kasutada, isegi täiskasvanutel võivad tekkida probleemid auto juhtimisel ja masinate käsitlemisel, samuti võivad need mõjutada otsustusvõimet ning reaktsioonikiirust. Selliste ravimite väljastamisel peaksid apteekrid patsienti kindlasti hoiatama võimalike kõrval- ning koostoimete eest.

Kokkuvõte

Kokkuvõtteks võib öelda, et abiainetete sobivust ravimis hinnatakse alati enne müügiloa väljastamist. Kasutada tohib abiaineid nii vähe kui võimalik ning nii palju kui hädavajalik. Vajadusel lisatakse täiendavad hoiatused ravimiinfodesse.

Otsus ravimit kasutada tehakse ravimi eeldatava toime tõttu ja kuigi enamasti on abiaained ohutud, tuleb teatud juhtudel ravimi valikul ja potentsiaalsete ohtude hindamisel arvestada ka abiainetete võimalike kõrvalmõjudega. Samuti tuleks meeles pidada, et ohud ei peitu ainult ravimites, loodustooted ja toidulisandid ei pruugi sugugi olla ohutumad alternatiivid.

Viidatud allikad:

1. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'. <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/excipients-labelling>
3. EC guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'
4. <https://www.ema.europa.eu/en/use-phthalates-excipients-human-medicinal-products>
5. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. Oige täislink: <https://www.ema.europa.eu/en/use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use>