

Kliinik 2021 – noppeid ravimitele pühendatud ettekannetest

Veebruari alguses toimunud veebikonverentsi Kliinik 2021 esimesel päeval kõneldi kahes sessioonis olulistest farmaatsiaküsimustest. Artikkel toob lugejateni valiku käsitletud teemadest.

PIRET ROSPU
meditsiinitoimetaja



Uued ravimvormid

URVE PAAVER

Tartu Ülikooli farmatseutilise tehnoloogia kaasprofessor

Kui 1960. aastatel otsiti ravimainetele peamiselt universaalseid keskkondi, siis nüüd on suund sihtmärgistatud ravimkandursüsteemide disainimisele. Ravimvormi valimisel lähtutakse lisaks raviaine füsikokeemilistele omadustele ka näiteks patsiendi seisundist ja võimest ravimit manustada, samuti arvestatakse, millise intervalliga on seda otstarbekas teha, et raviaine kontsentratsioon püsiks ravijooksul terapeutilises vahemikus.

Toimeainet modifitseeritult vabastaval ravimvormil on võrreldes samal teel manustatava toimeainet konventsionaalselt vabastava ravimvormiga erinev toimeaine(te) vabanemise algusaeg, kiirus ja/või vabanemise koht. Taotluslik modifitseerimine saavutatakse spetsiaalse koostise ja/või tootmismeetodiga. Toimeainet modifitseeritult vabastavate ravimvormide hulka kuuluvad toimeainet prolongeeritult, viivitavalt ja pulseerivalt vabastavad ravimvormid. Reeglina ei tohi neid ravimeid purustada ega poolitada, kui just infolehel pole märgitud teisiti.

Ligi 90% arenduses olevatest ravimitest on halva vesilahustuvusega ja seetõttu otsitakse üha uusi võimalusi hoida neid ravimeid organismis soovitud kontsentratsioonis võimalikult pika aja jooksul. Eeskätt puudutavad muutused just ravimvormi sisu – välimuselt jääb suurem osa ikka tabletki, kapsliks või vedeli-

“Bioloogilised ravimid on väga suured – kui võrrelda neid tavaliste ravimite toimeainetega, on suuruste vahe umbes nagu võrrelda suhkrupakki maasturiga.

kuks. Sisu osas on aga palju uusi arendusi, tuntumad neist on näiteks liposoomid, niosoomid, etosoomid, transferosoomid, viroosoomid, mikroosakesed/mikrosfäärid, nanoosakesed/nanosfäärid, tahked lipiidised nanoosakesed, süsiniku nanotorukesed, anorgaanilised nanoosakesed, mitsellid, dendrimeerid, vedelkristallid, lipoproteiinid, erütrotsüüdid ravimkandjana, mikroemulsioonid, iseemulgeeruvad ravimkandursüsteemid (SEDDS) jpt.

Esimene liposomaalne ravimpreparaat oli 1990. aastal Euroopas amfoteritsiin B, mida kasutatakse süsteemse seenhaiguse ja leišmanioosi raviks. Ravim on väga halbade füsikokeemiliste omadustega, ei lahustu vees, etanoolis, eetris ega orgaanilistes lahustites. Ravim peidetakse liposoomide sisse ja nii saab ravimi ohutult organismi viia. Liposomaalse ravimvormiga vähenesid kõrvaltoimed ja samuti paranesid ravimi säilitamisomadused.

Liposomaalsed ravimvormid on võimalikuks teinud ka biomolekulide manustamise. Bioloogilised ravimid on erilised, kuna nende suurus on hoopis teistsugune,

nad on organismile omased ja lagunevad seedetraktis kiiresti. Bioloogilised ravimid on väga suured – kui võrrelda neid tavaliste ravimite toimeainetega, on suuruste vahe umbes nagu võrrelda suhkrupakki maasturiga.

Bioloogiliste ravimite tootmisprotsess on tavapärasest oluliselt keerukam. Antikehade organismi viimisel tulevad appi liposoomid või lipiidised tahked osakesed. Liposoomidesse ja lipiidsetesse nanoosakestesse saab viia erinevaid aineid, need on disainilt sarnased, kuid koostiselt ja funktsioonilt veidi erinevad. Lipiidised nanoosakesed on liposoomilaadsed struktuurid, mis on eriti suunatud mitmesuguste nukleiinhapete (DNA ja RNA) kapseldamisele.

Selleks et liposoomid organismis püsiks, kaetakse need polüetüleenglükooli (PEG) jupikestega, mis liganditena muudavad molekuli suuremaks. See tagab liposoomide pikema püsimise vereringes ja toimeainete parema jõudmise toimekohta. Sellist liposoomi suuremaks tegemist nimetatakse pegüleerimiseks.

RNA-l põhinevate ravimite uurimissuunad

TAAVI LEHTO

Tartu Ülikooli molekulaarse biomeditsiini kaasprofessor

Viimastel aastakümnetel on geeniekspressiooni mõistetud süstemaatilisel tasemel ja seetõttu on muutunud võimalikuks ka väga spetsiifiliselt ja erineval tasemel geeniekspressiooni sekumine. Naturaalsed DNA ja RNA on ebastabiilsed, farmakoloogilises mõttes ei saa neid puhtal kujul kasutada ja nende stabiilsena hoidmiseks on juba mõned aastakümneid tööd tehtud. On leitud modifitseeritud DNA ja RNA analooge, mis on tehtud stabiilemaks *in vitro* ja *in vivo* tingimustes, aga ka parema paardumisvõimega ehk afiinsemaks RNA- ja DNA-molekulide suhtes või hoopis parema afiinsusega valkude suhtes, mis moduleerib nende poolväärtusaega.

RNA-l põhinevad molekulid on biopolümeerid, st suure molekulmassiga, üldjuhul ka anioonsed ehk negatiivse laenguga. Mõlemad aspektid vähendavad nende biosaadavust. Lisaks puuduvad rakupinnal RNA-retseptorid, kuna RNA toimekoht on raku sees.

RNA-l põhinevate ravimite hulka kuuluvad näiteks üheaheelised *antisense* oligonukleotiidid, kaheaheelised väikesed interfereeruvad RNA-molekulid (siRNA), isepaljunevad mRNA-d ja erinevad CRISPR-metoodikal põhinevad ravimid, kus mõnikord ka efektormolekuliks on RNA.

“RNA-l põhinevad raviained on teinud suure arenguhüppe, mitmed ravimid on saanud hiljuti müügiloo ja jõudnud kliinilisse kasutusse. Paljud olulised küsimused on veel lahendamata, näiteks kuidas viia ravimkandursüsteemid vajalikesse kudedesse väljaspool maksa, põrna ja immuunrakke.

Kui väiksemad molekulid (*antisense* oligonukleotiidid, väiksemad siRNA-d) võivad vahel ka ise rakku oma toimekohta jõuda, siis suuremad molekulid vajavad toimekohta jõudmiseks kindlasti abi. Oligonukleotiidide ja RNA farmakokineetiliste omaduste parandamiseks on kaks peamist võimalust: ravimkandursüsteemide kasutamine või biosaadavust parandavate modifikatsioonide lisamine. Ravimkandursüsteemid on siin kontekstis eeskätt enkapsuleerimisprotsessid, kus RNA-molekulid peidetakse (kapseldatakse) erinevate kandursüsteemide sisse. Teine variant, eriti lühemate RNA-molekulide puhul, on sihtmärgistamisligandide või hüdrofoobsete modifikatsioonide konjugeerimine konkreetselt RNA-molekulile. Kõikide ravimkandursüsteemide kasutamine käib kombinatsioonis, enkapsuleeritud RNA stabiilsust ja afiinsust on ka parandatud.

Esimene RNA-l põhinev ravim oli 2018. aastal müügiloo saanud patisiraan, mida kasutatakse transtüretiini amüloidooosi raviks. Pärast seda on mitmed RNA-põhised ravimid saanud kasutusloa. *Antisense* oligonukleotiidide kasutavatest ravimitest esimene oli samuti 2018. aastal kasutusloa saanud nusinerseen, mida kasutatakse spinaalse lihaskatroofiaga patsientidel.

RNA-l põhinevad raviained on teinud suure arenguhüppe, mitmed ravimid on saanud hiljuti müügiloo ja jõudnud kliinilisse kasutusse.

Paljud olulised küsimused on veel lahendamata, näiteks kuidas viia ravimkandursüsteemid vajalikesse kudedesse väljaspool maksa, põrna ja immuunrakke. On terve rida uusi modifitseeritud RNA klasse, mida lähiaastatel võib ilmselt juba kohata ka prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes.

Ravimite ja ravimtaimede koostoimed

AIN RAAL

Tartu Ülikooli farmakognoosia professor

Ravimtaimede all mõistetakse drooge ja nende kodus valmistatud “ravimvorme” (tee, tinktuur jm), toidulisandeid, loodus-tooteid, taimseid ravimeid (nt naistepuna, palderjan, luuderohi jm), taimset bioaktiivset toitu, sh mahla ning muid bioloogilise aktiivsusega taimseid tooteid. On teada, et iga neljas retseptiravimite tarvitaja võtab lisaks ka toidulisandeid. Krooniliste haiguste ja vähiga

patsientide hulgas tarvitab neid isegi iga teine.

Ravimtaimedega seondub rida probleeme: efektiivsuse puudumine, alaannustamine, koostise suur varieeruvus, ebakindel toime, ebasoovitavad toimed ja kõrvaltoimed, koostoimed ravimitega ja allergilised reaktsioonid. Fütopreparaatidel võivad olla, aga ka puududa droogidele omased ohud, samuti abiainetega seotud ohud.

Tüüpiliselt tarvitavad toidulisandeid patsiendid, keda vaevavad astma, unetus, depressioon, kroonilised seedetraktivaevused, valud, menopausist tingitud sümptomid jm.

Naistepunal on koostoimed digoksiini, suukaudsete rasestumisvastaste vahendite, teofüllüüni, tsüklosporiini, varfariini ja paljude teiste ravimitega, mille toime naistepuna tarvitamisel väheneb või kaob. *Ginkgo biloba* fütopreparaadid võivad tugevdada antikoagulantide toimet, koos

aspiiriiniga provotseerida hüfeemi (subkonjunktivaalne hemorraagia silmas), koos paratsetamooli ja kofeiiniga võib see provotseerida verejookse ning samuti võivad tekkida koostoimed tiasiididega. Ženšenn võib koos varfariiniga suurendada veritsusrisi ning see muudab alkoholi metabolismi organismis, suurendades viimase kontsentratsiooni veres 30%.

Teisipidi vaadates on näiteks diureetikumidel ravimtaimedega palju koostoimeid, sealhulgas näiteks hüdroksüantratsiini sisaldavate taimedega, diureetilist toimet omavate taimedega ning hüpo- ja hüpertensiivset toimet omavate taimedega. Võimalik on hüpokaleemia

riski suurenemine. Vererõhku langetavate ravimite suhtes on antagonistliku toimega vererõhku tõstvad taimed, nagu koola, kohv, tee, mate, paprika, eefedra, ingver, lagrits, ženšenn ja emajuur. Samas võivad vererõhku langetavate ravimite mõju hoopis tugevdada mungapiipar (alkaloidid), aniis (anetool), arnika (betaiinid, koliin), siilkübar (alkaloidid), koola (alkaloidid), paprika (sümpatomimeetiline).

Uinutite ja rahustite mõju võivad potentseerida palderjan, humal, sidrunmeliss, kannatuslill, veiste-südamerohi, viirpui, teekummel, ženšenn ja paljud teised ravimtaimed. Palderjaniga on viimastel aastatel tehtud nõuete-

kohased kliinilised uuringud ja Euroopa Raviamet peab palderjani teatud kontsentratsiooniga alkoholilahust tõendus- põhiselt ravimtaimeks. Tartu Ülikooli teadlaste ja nende Ukraina kolleegide koostöös on leitud ka, et loomkatses on hariliku kanarbiku ekstraktil ärevust vähendav toime.

Seega on paljudel ravimtaimedel ja nende toodetel erinevad koostoimed ravimitega ning nendega tuleb arvestada. Kõik koosmõjud ja riskid pole veel ka teada. Ravimtaimede tarvitamine on populaarne, Eestis tarvitatakse iga inimese kohta hinnanguliselt kümme tassi ravimtaimedest tehtud teesid aastas.

Neelamisraskustega patsiendid ja probleemid ravimite manustamisel

LAGLE LEHES

Tartu Ülikooli Kliinikum, kliiniline logopeed

Düsfaagia ehk neelamishäire on funktsioonihäire, mis võib kaasneda mitme haigusseisundiga. See pole tavaliselt iseseisev haigus, vaid mõne põhihaiguse sümptom, sagedamini näiteks insuldi, Parkinsoni tõve, amüotroofilise lateraalskleroosi, hulgiskleroosi, kõripiirkonna kasvaja, larüngektomia, ajutraumade, müasteenia, müopaatia, tserebraalparalüüsi, Alzheimeri tõve jm.

Düsfaagiat võib esineda igas vanuses inimestel imikust (nt trahheoma-laatsia, suulaelõhe) raugani. See võib tekkida kas järsku (nt insuldi korral) või järk-järgult (nt Parkinsoni tõve korral). Neelamishäire võib esineda neelamise erinevates faasides (preoraalne, oraalne, farüingeaalne ja ösofageaalne), logopeedilise teraapiaga on võimalik mõjutada neist kolme esimest.

Mõnikord võib neelamisfunktsioon ise olla häirumata, kuid neelamisel tekib ebameeldiv aisting – seda nimetatakse neelamishirmuks ehk fagofoobiaks. Põhjuseid võib sel juhul olla mitmeid, näiteks limaskestade kuivus, hirm “kurku tõmbamise” ees, hingamisraskused, ärevus, aga ka toidu või tableti suurus, tekstuur, maitse ja kuju.

Neelamishäire võib avalduda erinevalt, esineda võivad häiritud oraal-

“Ravimite manustamisel neelamishäirega patsientidele on mitmeid võimalusi. Mõnikord saab vahetada ravimvormi, näiteks valida väiksema suurusega tabletid, transdermaalsed preparaadid või suspensioonid.

motoorika (liigne salivatsioon), pidev köhatamine, ärrituskõha söömise ajal või järgselt, n-ö märg häälpärast söömist, korduvad neelamised või märgatavad raskused neelamisel, tahtliku neelamise hilistumine või puudumine, ebaselge kaalukadu, toidu ja/või joogi regurgitatsioon ninna, ebaselge etioloogiaga kopsupõletikud (aspiratsioon). Mõnel puhul on patsiendid järk-järgult üsna märkamatu toidusedelit neelamishäire järgi kohandanud, näiteks loobunud pähklite ja õunte söömisest ja liikunud üha enam putrude või püreede suunas. Ka söömisele kuluv aeg võib neelamishäire korral märgatavalt pikeneda.

Ravimite manustamisel neelamishäirega patsientidele on mitmeid võimalusi. Mõnikord saab vahetada ravimvormi, näiteks valida väiksema suurusega tabletid, transdermaalsed preparaadid või suspensioonid. Kui tegemist on taaspöörduva

neelamishäirega, siis vahel on võimalik ravi ajutiselt katkestada. Mõnikord tablette purustatakse või segatakse sobiva konsistentsi saamiseks toiduga.

Neelamishäire hindamise tagajärjel on võimalik määrata patsiendi jaoks turvalise konsistentsiga toit. Selle kõrval õpetatakse logopeedilise teraapia käigus kompensatsioonimehhanisme, tehakse rehabiliteerivaid harjutusi ja tegeletakse tüsistuste ennetamisega.

Neelamishirmu korral teevad koostööd logopeedid ja psühholoogid. Klassikalised sekkumised on kehaasendi korrigeerimine (lõua surumine vastu rinda) ja ravimite segamine toidu sisse. Võib kasutada spetsiifilisi ravimi võtmise abivahendeid (nn *pop-bottle*), spetsiaalsed tassid ja kõrred, libestavad geelid või pihused. Abivahendid ei sobi neelamishäirega patsientidele, vaid ainult isoleeritud neelamishirmu puhul.