

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

August 1995, nr. 3

Sõltumatu väljaanne



## Sisujuht

Depressioonivastased ravimid	17
Ravimi valik	17
Kui kaua ravida	18
Kõrvaltoimed	18
Koostoimed	19
Ravimite hinnavõrdlus	19
Probleemid ravimitega	
Metamisool	20

## DEPRESSIOONIVASTASED RAVIMID

Depressiooni või depressiivsete häirete diagnoosimine ei ole alati kerge. Depressiooniga kaasnevad sageli vaevused (ärevus, unetus, mitmesugused somaatilised kaebused, ravimite kuritarvitamine), mida saab käsitleda ka teiste haigusseisundite sümptoomidena ja mida saab osaliselt mõjutada vastavate ravimitega. Seevastu juhul, kui depressiooni diagnoos on kindel, on kaks peamist raviviisi – ravimid või elekterkrampravi. Viimane on efektiivsem patsientidel ägeda depressiooniga, kellel kaasneb psühhomotoorne pidurdatus, oht sooritada enesetappu ja psühhootilistel või sünnitusjärgse depressiooniga patsientidel.

**Ravimi valik.** Depressioonivastased ravimid jaotuvad toimemehhanismi järgi kaheks rühmaks: monoamiinide oksüdaasi inhibiitorid ja monoamiinide tagasihaaret pärssivad ühendid. Mõlema rühma ravimid suurendavad monoamiinide (noradrenaliini, 5-hüdroksütrüptamiini e. serotoniini ja dopamiini) sisaldust sünaptilistes piludes ning seega tugevdavad monoamiinergilist närviülekanne.

Üldiselt ei ole põhjust väita, et üks antidepressant oleks kliiniliselt tõhusam kui teine. Samaaegselt enam kui ühe antidepressandi kasutamine ei ole otsustav, sest see suurendab kõrvaltoimete tekkimise ohtu ja ei ole tõendeid, et see suurendaks efektiivsust.

Viimase ajani olid monopolaarse depressiooni korral, millega ei kaasne psühhos, esmavaliku ravimiteks tritsüklilised antidepressandid: imipramiin, amitriptüliin, nortriptüliin jt. Selle rühma ravimite antidepressiivne toime seisneb noradrenaliini ja serotoniini tagasihaarde inhibeerimises, kuid lisaks sellele blokeeritakse muskariinseid, histamiin-1- ja alfa-1-adrenoretseptoreid, mistõttu tekivad kõrvaltoimed (suukuivus, sedatsioon, hüpotensioon jt.). Ärevusega haigetele on soovitatav manustada ennekõike

sedatsiooni tekitavaid antidepressante (amitriptüliin, klomipramiin, maprotiliin, mianseriin), apaatsetele patsientidele aga pigem ergutava toimega antidepressante (imipramiin, desipramiin, nortriptüliin). Meeles peab pidama, et tritsüklilised antidepressandid juba terapeutilistes annustes aeglustavad mõõdukalt erutusjuhtivust südames ning üleannustatuna põhjustavad ülejuhteblokaadi või ventrikulaarset arütmiaid.

Tritsükliliste antidepressantide asemel kasutatakse tänapäeval kerge ja mõõduka raskusega depressiooni raviks sageli selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid: fluoksetiini, sertraliini, paroksetiini, tsitalopraami. Nendel ravimitel puudub retseptoreid blokeeriv toime ja nad inhibeerivad valikuliselt serotoniini tagasihaaret. Selektiivsetel serotoniini tagasihaarde inhibiitoritel on vähem kõrvaltoimeid võrreldes tritsükliliste antidepressantidega: nad on väiksema kolinoblokeeriva toimega, vähem kardiotoksilised ja sedatiivsed ning ei põhjusta kehakaalu suurenemist. Nõrga sedatiivse toime tõttu võib neid ravimeid kasutada ka hommikuti. Siiski ei ole andmeid, et nende farmakonide kliiniline efektiivsus oleks teistest antidepressantidest parem.

Monoamiinide oksüdaasi inhibiitorid (fenelsiin, tranüülsüpromiin, moklobemiid) võivad olla toimivad ja vajalikud patsientidel, kes ei talu või ei allu ravile tritsükliliste antidepressantide või selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega. Selle rühma farmakone soovitatakse kasutada ennekõike foobiahaigetel ja hüpohondrilise või hüsteerilise sümptomaatikaga patsientidel. Alati tuleb arvestada selle rühma ravimite kasutamisega kaasnevate ohtudega, milleks on peamiselt koostoimed teiste ravimite või toiduga.

#### Kõrvaltoimed.

Liitium on näidustatud bipolaarsete häirete korral ägedate maniakaalsete ja hüpomaniakaalsete episoodide raviks ning pikaajalises raviskeemis unipolaarsete häirete (korduva depressiooni) korral. Kasutades seda ravimit, peab teadma, et terapeutilise ja toksilise annuse vahe on väga väike. Kõrvaltoimetena võivad liitiumi kasutamisel tekkida seedetrakti poolt iiveldus ja oksendamine, närvisüsteemi poolt treemor, ataksia.

Ravim	Kõrvaltoime	
	Sageli	Harvemini
<b>Tritsüklilised antidepressandid (monoamiinide tagasihaarde inhibiitorid)</b>		
amitriptüliin amoksapiin desipramiin doksepiin imipramiin klomipramiin nortriptüliin protriptüliin trimipramiin	kolinoblokeeriv toime (suukuivus, müdriaas, akommodatsioonihäired, uriini peetus, südame pekslemine, mäluhäired, deliirium), histamine, kehakaalu suurenemine, hüpotensioon, südame arütmia, treemor, epileptilised krambid, tundlikkuse häired, oksendamine, suukuivus, kõhukinnisus, eksanteem, urtikaaria, unehäired, ärevus, seksuaalfunktsiooni häired	vereloomehäired, fotosensibilisatsioon, juuste väljalangemine, hüpertensioon, südame puudulikkus, segasusseisund, agressiivsus, maania, psühhoos, EEG muutused, ataksia, veresuhkru sisalduse muutused, isutus, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, hepatiit, müdriaas, glaukoom, tinnitus
maprotiliin mianseriin	Sarnased tritsükliliste antidepressantidega, aga kolinoblokeerivaid kõrvaltoimeid on harvem. Krampe võib esineda, kui annus ületab 200 mg ööpäevas.	vereloomehäired, minestus erutusjuhtehäired tundlikkuse häired, koordinatsioonihäired, maitsetundlikkuse häired, hepatiit, juuste väljalangemine, vaskuliit, bronhospasm
trasodoon	unisus, peavalu, seedetrakti ärritusnähud	südame ventrikulaarne arütmia, perifeersed tursed, seksuaalfunktsiooni häired
<b>Serotoniini tagasihaarde inhibiitorid</b>		
fluoksetiin fluvoksamiin paroksetiin sertraliin tsitalopraam	südame pekslemine, hüpotensioon, peavalu, unehäired, ärevus, seksuaalfunktsiooni häired, histamine, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus, urineerimishäired	ekstrapüramidaalhäired, palavik, liigesvalud, allergilised reaktsioonid, bradükardia minestusega, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, nahalööve, juuste väljalangemine
<b>Monoamiinide oksüdaasi inhibiitorid</b>		
fenelsiin moklobemiid tranüülsüpromiin	MÄRKUS: koostoimed ravimitega võivad olla üliägedad hüpotensioon, rahutus, unetus, päevane unisus	hüpertensioon, treemor, tundlikkuse häired, suukuivus, iiveldus, kõhukinnisus, kehakaalu suurenemine, hepatiit, uriini peetus, tursed, seksuaalfunktsiooni häired

**Kui kaua ravida?** Kõigi antidepressantide korral kulub ravitoime saavutamiseks mitmeid nädalaid, misjärel tuleb toimivat annust säilitada vähemalt 1 kuu jooksul, ning alles seejärel võib proovida annust vähendada. Remissioon võib saabuda 3 kuud kuni 1 aasta kestnud ravi järel. Korduva depressiooni korral võib vajalikuks osutuda aastatepikkune ravi. Kui haigussümptomeid ei ole ilmnunud nelja kuu jooksul, võib üritada ravi lõpetada. Ravi ei tohi järsult lõpetada, sest on tõenäoline, et haiguse sümptomid taastuvad. Patsientidel, kes ei allu antidepressiivsele ravile, tuleb korrigeerida annustamist ja kontrollida diagnoosi õigsust.

**Koostoimed.** Tritsüklilisi antidepressante, neuroleptikume, antiarütmilisi ravimeid, beeta-adrenoblokaatoreid ja selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid metaboliseeritakse organismis sama maksaensüümi poolt. Seetõttu nende ravimite kooskasutamine suurendab oluliselt nende kontsentratsiooni vereseerumis ja annusest-sõltuvate kõrvaltoimete tekkimise ohtu.

MAO inhibiitorite, liitiumi, karbamasepiini kasutamine koos serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega võib põhjustada serotoniinisündroomi-taolist seisundit, mida iseloomustab ärevus, väsimus, unetus, külmavärinad, segasusseisundid.

Serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid tohib manustada alles 2 nädalat pärast ravi lõpetamist MAO inhibiitoritega, mida omakorda tohib hakata manustama mitte varem kui üks nädal pärast selektiivsete sero-

toniini tagasihaarde inhibiitorite manustamise lõpetamist (2 nädalat paroksetiini korral ja 5 nädalat fluoksetiini korral).

### Mõnede antidepressantide suukaudsete preparaatide maksumus.

Toimeaine	Ravimi firmanimetus (tootja)	Orienteeruv originaali jaehind apteegis aug.1995 (EEK)	Keskmine ööpäevane annus	Orienteeruv 30 ravipäeva maksumus (EEK)
Amitriptüliin	Amitriptylin (Polfa)	25 mg N60 – 30.-	150 mg	90.-
	Saroten (Lundbeck) ★	50 mg N100 – 115.-		103.-
	Amitriptylin NS (Nycomed SEFA) ★	50 mg N50 – 46.-		83.-
	Amyzol (LEK)	25 mg N50 – 31.-		112.-
	Tryptizol (MSD) ★	25 mg N100 – 66.-		119.-
Fluoksetiin	Prozac (Eli Lilly) ★	20 mg N30 – 475.-	20 mg	475.-
Fluvoksamiin	Fevarin (Solvay Duphar B. V.) ★	100 mg N50 – 504.-	150 mg	495.-
Imipramiin	Melipramin (Egis)	25 mg N50 – 43.-	150 mg	155.-
	Imipramin NS (Nycomed SEFA) ★	25 mg N100 – 42.-		76.-
Klomipramiin	Anafranil (Ciba-Geigy)	25 mg N30 – 74.-	100 mg	295.-
Maprotiiliin	Ludiomil (Ciba-Geigy) ★	75 mg N20 – 127.-	75 mg	191.-
	Maprotiiliin HCl-ratiopharm (ratiopharm) ★	75 mg N20 – 77.-		116.-
Moklobemiid	Aurorix (F. Hoffmann-La Roche) ★	150 mg N30 – 288.-	300 mg	576.-
Nortriptüliin	Noritren (Lundbeck) ★	25 mg N100 – 79.-	75 mg	71.-
Tsitalopraam	Cipramil (Lundbeck) ★	20 mg N28 – 429.-	20 mg	459.-

★tärniga märgitud ravimid on kantud Eesti ravimiregistrisse.

Käesolevas tabelis ei ole esitatud kõiki apteekides olevaid ravimite suurusi.

### KOKKUVÕTE

1. Depressiooni ravi on pikaajaline ning kiiret ravi toimet ei ole oodata, mistõttu eelistada tuleb suukaudseid preparaate. Järjepideva ravi vajalikkuses tuleb veenda ka patsiente.

2. Ravi tuleb kohandada igale patsiendile individuaalselt. Esimese rea ravimina tuleks kasutada tritsüklilisi antidepressante või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid.

3. Depressiooni korral tuleb ravi jätkata vähemalt 4 kuni 6 kuud pärast toime saabumist, kasutades kogu aeg antidepressandi annust, millega on saavutatud

parim ravitoime. Vahel võib osutuda vajalikuks 1...2 aasta pikkune ravi.

4. Tritsüklilisi antidepressante taluvad osad patsiendid hästi ning mõnel juhul võivad kõrvaltoimeid olla isegi soovitavad. Näiteks agiteeritud patsientide kor-

ral on vajalik sedatsioon, kehakaalu suurenemine võib olla vajalik teistele patsientidele.

5. Tritsüklilisi antidepressante võib manustada kas ühe annusena öhtuti või kaks korda päevas. Ei farmakokineetiliselt ega kliinilise efekti saavutamise poolest ei ole vajalik neid ravimeid manustada sagedamini.

6. Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid on efektiivsed antidepressandid, kuid samas ei ole nad tritsüklilistest antidepressantidest efektiivsemad või kiirema ravitoime algusega. Küll aga erinevad nende kõrvaltoimed.

7. Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid on sobivaks esmavaliku ravimiks patsientidele, kellel on südamehaigused või kellel sedatsioon oleks oluliseks probleemiks. Selle grupi ravimid on alternatiiviks patsientidele, kes ei talu tritsükliliste antidepressantide antikolinergilisi kõrvaltoimeid või kellel ei ole ravitoimet saadud muu raviga.

8. Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid on üleannustatuna ohutumad kui tritsüklilised antidepressandid.

Haiguse varajases staadiumis tuleks patsientidele välja kirjutada antidepressante lühikeseks ajaks

(näiteks nädalaks), et vähendada võimalust ravimitega enesetapu sooritamiseks. Neid patsiente tuleks ravi alguses sagedasti jälgida.

#### Kasutatud kirjandus:

1. *Medical Letter*, 1994; **36**: 49, 89, 107
2. *Medical Letter*, 1995; **37**: 13
3. Gram LF. Fluoxetine. *The New England Journal of Medicine* 1994; **331**: 1354-1361
4. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th Edition, Ed. Reynolds JEF, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 243-275
5. *Drug Information for the Health Care Professional*, 15th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995; 256-268, 1361-1363, 1733-1738
6. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1994: **28**: 162-171
7. *MeReC Bulletin*, Medicines Resource Centre, Liverpool, 1995; **6**: 1-4
8. *Treatment of Depression*, Workshop. Drug Information Committee, National Board of Health and Welfare, Sweden, Uppsala; 1992, **2**

## PROBLEEMID RAVIMITEGA: baralgiin

1994. a. teatas Saksa ravimifirma Hoechst, et kõrvaldab 1995.a. lõpuks ravimiturult kombinatsioonpreparaadi "Baralgin", mis sisaldab metamisooli (*metamizole* e. *dipyrone*), pitofenooni ja fempiveriini.

Metamisool on pürasoloonide hulka kuuluv mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA), mis võib lisaks teistele kõrvaltoimetele põhjustada eluohtliku kuluga agranulotsütoosi. Seetõttu on metamisool jt. pürasoloonid olnud viimaste aastakümnete jooksul tõsiseks aruteluteemaks Euroopa tarbijakaitse- ja tervisekaitseorganisatsioonides.

Suhteliselt ohtlike kõrvaltoimete tõttu ja arvestades, et on olemas efektiivsemaidki mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid, on pürasolooni derivaatide kasutamist Euroopas pidevalt vähendatud, eeskätt loobudes kombinatsioonpreparaatidest. Samas on metamisooli sisaldavaid preparaate müügil veel vähemalt 104-l maal, sealhulgas ka Eestis ("Analgin", "Novalgin").

#### Kasutatud kirjandus:

1. *HAI Alert*, 1995; Aug.
2. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th Edition, Ed. Reynolds JEF, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 3, 13

**Järgmises Ravimiinfo Bülletäänis:** Opiaatidest vähivalu ravis.