

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Juuni 1995, nr. 2

Sõltumatu väljaanne



Sisujuht

ACE-inhibiitorid	10
Äge bronhiit - milleks antibiootikumid?	12
Hoiatus tsüproterooni kohta	13
<i>Herpes zoster</i> ja <i>aciclovir</i>	14
Käsimüügiravimid: kasutatakse palju, tuntakse vähe	15
Ravimite kõrvaltoimetest teatamine	16

ANGIOTENSIINI KONVERTEERIVA ENSÜÜMI INHIBIITORID

(Vaata ka Ravimiinfo Bülletään nr. 1)

ACE-inhibiitorid (*Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors*) on tänapäeval, kümmekond aastat pärast kaptopriili kasutuselevõttu, leidnud kindla koha hüpertensiooni ja südamepuudulikkuse ravis.

Toimemehhanism. ACE-inhibiitorid takistavad inaktiivse angiotensiin I muutumist aktiivseks angiotensiin II-ks, mistõttu väheneb arterioolide resistentsus ja filtratsioonirõhk glomeerulite kapillaarides. Angiotensiin II on polüpeptiid, mis üle spetsiifiliste retseptorite ahendab veresooni ja suurendab aldosterooni sekretsiooni. Lisaks toimivad ACE-inhibiitorid kallikreiin-kiniini süsteemile: suurendavad bradükiniini kontsentratsiooni. ACE-inhibiitoritel on tugev neurohumoraalne toime:

väheneb noradrenaliini ning suureneb reniini aktiivsus plasmas. ACE-inhibiitorite kasutamisel väheneb angiotensiin II vasokonstriktoorne toime, suureneb naatriumi ja vee eritumine ning säilib bradükiniini vasodilateeriv toime.

Farmakokineetika. Käesolevas artiklis käsitletavat ACE-inhibiitoritest on benazepril, enalapriil, fosinopriil ja ramipriil eelravimid (*prodrug*), mis metabolismi käigus muutuvad maksas ja soolestikus aktiivseteks vormideks. ACE-inhibiitorite kõrgeimad kontsentratsioonid on leitud kopsudes, kuid ta jaotub ka paljudesse teistesse kudedesse, kus on olemas ACE (veresooned, süda, neerud).

Ravim	Imendumine seedetraktist	Metabolismi käigus tekib	Max. konts. saabumise aeg (h)	Toime kestvus (h)	Eritumine
Benazepril	37%.	benazeprilaat	2...4	24	peamiselt uriiniga, 11% sapiga; hemodialüüsitar
Kaptopriil	75% (kiiresti). Söömine vähendab imendumist kuni 50%.	ei metaboliseeru	1...1,5	6...12	95% uriiniga, sellest kuni 50% muutumatu kujul, ülejäänud metaboliitidena; hemodialüüsitar
Enalapriil	60%. Söömine ei mõjasta.	enalapriilaat	4...6	24	60% uriiniga, 33% sapiga; hemo- ja peritoneaaldialüüsitar
Fosinopriil	36% (aeglaselt). Söömine aeglustab imendumist veelgi.	fosinopriilaat	2...6	24	50% uriiniga, 50% sapiga; minimaalselt hemodialüüsitar
Lisinopriil	25%. Söömine ei mõjasta.	ei metaboliseeru	6	24	100% uriiniga, hemodialüüsitar
Quinapriil	60%. Rasvased toidud vähendavad imendumist.	quinapriilaat	2...4	24	61% uriiniga, 37% sapiga, minimaalselt hemodialüüsitar
Ramipriil	60% (kiiresti).	ramipriilaat	4...6,5	24	60% uriiniga, 40% sapiga, dialüüsitarvus ei ole teada

Antihüpertensiivne toime. ACE-inhibiitoreid võib arteriaalse hüpertensiooni ravis kasutada koos diureetikumidega või iseseisvalt. Monoteraapiana

langetavad ACE-inhibiitorid vererõhku enam kui pooltel hüpertooniatõve haigetel, koos tiasiidi tüüpi diureetikumidega üle 80%-l haigetel. Oluline on

teada, et ACE-inhibiitorite maksimaalse toime väljakujunemine võtab aega kuni 2 nädalat. Võrreldes teiste antihüpertensiivsete ravimitega ei ole ACE-inhibiitoritel otsest sümpatolüütilist toimet: kardiovaskulaarsed refleksid säilivad ning vereringe kohanemine koormuse ja kehaasendiga ei häiru. Hüpertensiooni korral, millega ei kaasne südamepuudulikkus, vähendavad ACE-inhibiitorid perifeerset vastupanu, mõjustamata seejuures südame löögisagedust või -mahtu. ACE-inhibiitorid pidurdavad ka vasaku vatsakese hüpertroofia arengut, mis on seotud südamepuudulikkuse tekkega. Seni ei ole veel tõestatud, et ACE-inhibiitorite kasutamine pikendaks hüpertooniatõve korral eluiga.

Süstoolse arteriaalse vererõhu langetamise kohta tehtud uuringutest on teada, et lisinopriil (40–80 mg ööpäevas) on olnud efektiivsem kui metoprolol (100–200 mg ööpäevas). Mõõduka essentsiaalse hüpertensiooni korral on lisinopriil (20–80 mg ööpäevas) võrdne atenooliga (50–200 mg ööpäevas). Lisinopriil on toimivam kui hüdroklorotiasiid (12,5–50 mg ööpäevas) ja samaaegsel kasutamisel on vererõhu langus veelgi tugevam. Renovaskulaarse hüpertensiooniga (kuid mitte neeruarteri stenoosiga) patsientidel langetab lisinopriil vererõhku neerufunktsiooni mõjustamata.

ACE-inhibiitorid on hüpertensiooni korral esmavalikuks patsientidele, kel on kaasuvaks haiguseks diabeet, südamepuudulikkus, astma või podagra. Teiste hüpertooniatõve haigete raviks sobivad sama hästi kaltsiumikanalite antagonistid, kardioselektiivsed beeta-blokaatorid või tiasiidid. Kõik need ravimid langetavad vererõhku sama edukalt kui ACE-inhibiitorid. Ravimi valiku kriteeriumiks on siin

kindlasti hind, sest ravi ACE-inhibiitoriga maksab vähemalt kümme korda rohkem kui ravi tiasiid-diureetikumiga

Kasutamine südamepuudulikkuse korral. ACE-inhibiitorid vähendavad perifeerset vaskulaarset resistentsust (südame järelkoormust), rõhku kopsukapillaarides (südame eelkoormust), pulmonaalset resistentsust ning suurendavad südame löögimahtu ja -jõudlust. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et enalapriil võib suremust vähendada kuni 20%. Südamepuudulikkuse ravi ACE-inhibiitoritega tuleb alustada haiglas, et välja selgitada patsiendi tundlikkus uuele ravimile, sest südamepuudulikkuse korral on oht tugeva hüpotensiooni tekkeks (vt. kõrvaltoimed). Patsient peab esimese annuse võtmise järgselt lamama ja teda tuleb pidevalt jälgida. Kui kõrvaltoimeid ei ilmne, võib suurendada doosi säilitusannuseni. Südamepuudulikkuse ravi ajal ACE-inhibiitoriga on vaja pidevalt jälgida urea ja elektrolüütide sisaldust veres, et avastada koheselt muutused neerufunktsioonis.

Diureetikumi kasutamine koos ACE-inhibiitoriga annab sama toime kui diureetikum koos südameglükosiidiga, kuid glükosiidi kasutamisel on hüpokaleemia või ventrikulaarse arütmia tekke võimalus suurem. FDA on soovitanud kaptopriili neile patsientidele, kes ei talu südameglükosiide. Kui võrrelda kaptopriili nitroglütseriiniga, siis kaptopriil vähendab nii südame eel- kui järelkoormust, nitroglütseriin aga põhiliselt vaid eelkoormust. Mõõduka südamepuudulikkuse korral võib ACE-inhibiitori lisamine südameglükosiidile ning diureetikumile pikendada eluiga.

Annustamine.

Ravim	Hüpertensiooni korral		Südamepuudulikkuse korral	
	ööpäevane algannus	ööpäevane säilitusannus	ööpäevane algannus	ööpäevane säilitusannus
Benazepril	10 mg 1 kord	20–40 mg 1 kord või jagatuna 2 annuseks	5 mg 1 kord	5–10 mg 1 kord
Kaptopriil	12,5 mg 2–3 korda	25 mg 2–3 korda	12,5 mg 2–3 korda	25–100 mg 2-3 korda
Enalapriil	5 mg 1 kord	10–40 mg 1 kord või jagatuna 2 annuseks	2,5 mg 1–2 korda	5–20 mg 1 kord või jagatuna 2 annuseks
Fosinopriil	10 mg 1 kord	20–40 mg 1 kord	optimaalne annus ei ole teada	optimaalne annus ei ole teada
Lisinopriil	10 mg 1 kord	20–40 mg 1 kord	2,5 mg 1 kord	10–20 mg 1 kord
Quinapriil	10 mg 1 kord	20–80 mg 1 kord või jagatuna 2 annuseks	2,5 mg 1 kord	5–40 mg 1 kord või jagatuna 2 annuseks
Ramipriil	2,5 mg 1 kord	2,5–20 mg 1 kord	optimaalne annus ei ole teada	optimaalne annus ei ole teada

Kasutamine diabeetilise nefropaatia korral. Erinevalt beeta-blokaatoritest ei ole ACE-inhibiitorid diabeedi korral vastunäidustatud. FDA soovib kaptopriili insuliin-sõltuva suhkurtõve korral tekkiva nefropaatia (proteinuuria, vähenenud glomerulaarfilt-ratsioon) ja neerupuudulikkuse väljakujunemise edasilükkamiseks. ACE-inhibiitoritega ravitud diabeedihaigetel on proteinuuriat harvem, võrreldes traditsioonilist antihüpertensiivset ravi saanutega, kuigi toime vererõhule on sama. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et diabeetilise nefropaatiaga patsientidel (proteinuuria üle 500 mg ööpäevas), kes võtsid kaptopriili 25 mg 3 korda ööpäevas, halvenes 3 aasta jooksul neerufunktsioon vähem kui platseebotarvitanutel. Kaptopriili võib kasutada nii normo- kui hüpertensiivsetel suhkurtõve haigetel, kuid tuleb meeles pidada, et kaptopriil võib diabeedi korral suurendada vere suhkruisaldust. Ka teised ACE-inhibiitorid vähendavad tõenäoliselt proteinuuriat, kuid nende neerupuudulikkuse tekke edasilükkavaid toimeid ei ole tõestatud.

Kasutamine müokardiinfarkti korral. Elulemust pärast müokardiinfarkti mõjustab põhiliselt vasaku vatsakese säilinud funktsioon, mida mõjutavad 3 patofüsioloogilist protsessi: müotsüütide kaotus (infarkti suurus), infarktist haaratud segmendi laienemine esimeste päevade jooksul (infarkti laienemine) ja edasine müokardiinfarkti ja ülejäänud piirkonna ümberkujunemine (remodelleerimine) järgnevate kuude jooksul. Uuringutega on näidatud, et nii infarkti laienemist kui müokardi ümberkujunemist saab vähendada ACE-inhibiitoritega.

On võimalik, et ACE-inhibiitorid osutuvad efektiivseks nii müokardiinfarkti ennetamises kui ravis. Kuna probleem on aktuaalne, on teostatud mitmeid pikaajalisi kliinilisi uuringuid: SAVE, AIRE, TRACE, SMILE, ISIS-4, CONSENSUS, GISSI. Olenevalt katsealuste valikust olid ka tulemused erinevad. Halva prognoosiga patsientidel saadi suremuse vähenemine 20% (40-70 päästetud elu 1000 patsiendi kohta), vähem valitud kontingendil (hea ja halva prognoosiga) 5 päästetud elu 1000 patsiendi kohta. Kaptopriil võib pikendada eluiga müokardiinfarkti-järgse vasaku vatsakese düsfunktsiooniga haigetel. Enalapriili analoogilist toimet on näidatud topelt-pimekatses 183 patsiendil, mil ravimi manustamist alustati 24 tunni jooksul pärast müokardiinfarkti ja võrreldi kaptopriili (25 mg 3 korda ööpäevas), enalapriili (5 mg 3 korda ööpäevas) ja platseebot. Ühe aasta pärast oli mõlemal ravimit saanud grupil vasaku vatsakese funktsioon

paranenud ja madalam suremus: 12 surmajuhtu platseebo, 10 kaptopriili ja 2 enalapriili grupis. Täpsustamist vajavad veel küsimused patsientide valiku, optimaalse annustamise, ravi alustamise aja ja kestvuse kohta. Teada on, et ACE-inhibiitori manustamine veeni kohe pärast infarkti võib soodustada hüpotensiooni, eriti koosmanustamisel streptokinaasiga. Kui on otsustatud ravida ACE-inhibiitoritega, tuleks alustada väikese suukaudse annusega, veeni manustamine tundub olevat liiga ohtlik. Ravi ei tohiks katkestada, välja arvatud juhtudel, kui ilmnevad kõrvaltoimed või vastunäidustused.

Kõrvaltoimed. Kaptopriili talutakse üldiselt hästi, kui annus on alla 150 mg ööpäevas. Kõrvaltoimed on annusest sõltuvad ja tekivad sagedamini neerufunktsiooni puudulikkuse korral. Üldiselt on kõrvaltoimed kõigil ACE-inhibiitoritel sarnased. Kõige sagedasem on veremahu vähenemisest ja soolade väljaviimisest (dehüdratatsioon, diurees) tulenev ülemäärane hüpotensioon. Arteriaalne hüpotensioon võib olla tugev ja tekkida esimese annuse manustamisel. Tugeva hüpotensiooni teke on tõenäoline südamepuudulikkuse, hüponatreemia ja dehüdratatsiooni korral, mistõttu selliste patsientide ravi ACE-inhibiitoritega tuleks alustada haiglas. Hüpotensiooni tekke ohtu vähendab väikese testdoosi kasutamine ja diureetikumide kasutamise lõpetamine vähemalt 24 tundi enne ACE-inhibiitori manustamist. Kõik ACE-inhibiitorid võivad põhjustada 3–5% patsientidest paroksüsmaalset kuiva haukuvat kõha, mille toimemehhanism ei ole küll päris selge, kuid võimalik on, et tegemist on bronhide ülitundlikkusega. Harva võib tekkida angioödeem näol, neelus, limaskestadel. Neerupuudulikkus võib tekkida neeruarteri stenoosi korral. Agranulotsütoosi teket on seostatud kaptopriili ja enalapriili tarvitamisega. Neerufunktsiooni languse (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min) korral võib ACE-inhibiitorite kasutamine põhjustada urea sisalduse suurenemist veres. Nahalööve, sügelus, palavik, eosinofiilia, kehakaalu vähenemine, maitsetundlikkuse kadu on tõenäolisemad sulfhüdrüülrühma sisaldava kaptopriili kasutamise korral. Kaptopriil ja enalapriil võivad põhjustada depressiooni, vallandada psühhoosi sümptome. Diabeedihaigetel võib suurendada suhkruisaldust veres. On võimalik fotosensibiliseerumine, mistõttu ravi ajal tuleks vältida ultraviolettkiirgust. Kaptopriil võib anda vale-positiivse atsetooni sisalduse uriinis. On andmeid, et ravi käigus ACE-inhibiitoritega võib biliruubiini sisaldus,

transaminaaside ja alkaalse fosfataasi aktiivsus seerumis suurenda. Hematokrit ja hemoglobiini sisaldus võivad väheneda.

Kuna perifeersetes veresoontes haigustega või generaliseerunud ateroskleroosiga haigetel võib kaasuda latentne renovaskulaarne patoloogia, tuleb neil neerufunktsiooni säilitamiseks kasutada ACE-inhibiitoreid ettevaatlikult.

Koostoimed. Kaaliumisäästvate diureetikumide või täiendavate kaaliumisooladega koosmanustamisel võib tekkida hüperkaleemia.

Östrogeenide, adrenomimeetikumide või indometatsiini samaaegne kasutamine võib vähendada ACE-inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

Antatsiidid võivad vähendada fosinopriili absorptsiooni, mistõttu neid ravimeid soovitatakse võtta vähemalt 2 tunnise intervalliga. Quinapriili ei tohiks kasutada koos tetratsükliinidega, kuna quinapriil vähendab nende imendumist.

Rasedus. ACE-inhibiitorid läbivad platsenta ja võivad põhjustada lootel vääringuid ning suurendada loote ja vastsündinute suremust. Nende ravimite kasutamisel raseduse esimesel trimestril ei ole lootele kahjulikku toimet täheldatud, kuid teisel ja kolmandal trimestril võivad ACE-inhibiitorid põhjustada vastsündinu hüpotooniat, neerupuudulikkust, hüperkaleemiat või koljuluude hüpoplaasiat. Kui ema

on kasutanud raseduse ajal ACE-inhibiitoreid, tuleb vastsündinul hoolikalt jälgida vererõhku ja diureesi.

Vastsündinud ja imikud. Benazepril, kaptopriil ja fosinopriil erituvad rinnapiima.

Laste ACE-inhibiitor-ravi kohta on tehtud vähe uuringuid. Kaptopriili kasutatakse vastsündinutel ja imikutel kardiaalse puudulikkuse ravis. Vastsündinutel ja imikutel on selle ravi käigus oht oliguuria või neuroloogiliste häirete tekkeks, mis tõenäoliselt on põhjustatud neerude ja aju vähenenud verevarustusest. Ravi tuleb alustada väiksema annusega, ravi ajal tuleb lapsi hoolikalt jälgida.

KOKKUVÕTE

1. ACE-inhibiitorid on arteriaalse hüpertensiooni ravis II rea ravimina. Südamepuudulikkuse korral efektiivsed kombinatsioonid diureetikumide ja südameglükosiididega.
2. Ravi ACE-inhibiitoritega tuleb alustada haiglas, sest esimese annuse manustamisel võib tekkida hüpotensioon.
3. ACE-inhibiitoreid võib kasutada diabeedihaigel.
4. Kaaliumisäästvate diureetikumide või täiendavate kaaliumisooladega koosmanustamisel võib tekkida hüperkaleemia.
5. Tavalised kõrvaltoimed: hüpotensioon, kuiv köha, allergilised reaktsioonid.
6. Ei ole tõestatud, et ACE-inhibiitorid pikendaksid hüpertensiooni korral eluiga.

Kasutatud kirjandus:

1. *Medical Letter*, 1988; **30**: 41, 97
2. *Medical Letter*, 1992; **34**: 27
3. *Medical Letter*, 1994; **36**: 45
4. *Medical Letter*, 1994; **36**: 69
5. *WHO Drug Information*, World Health Organization, Geneva, 1994; **8**: 4, 7, 30
6. *WHO Drug Information*, World Health Organization, Geneva, 1993; **7**: 169
7. Fournier A, Lalau JD. The Effect of ACE inhibition on Diabetic Nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 1994; **330**: 937
8. *Prescrire International*, 1994; **3**: 98,106
9. *Meyler's Side Effects of Drugs* 12th Edition, Ed. Dukes, MNG. 1992: 479
10. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th Edition, Ed. Reynolds JEF, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 343
11. *Drug Information for the Health Care Professional*, 15th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995; 164
12. Simoons ML. Myocardial infarction: ACE inhibitors for all? for ever? *Lancet* 1994; **344**: 279-280
13. *Avery's Drug Treatment*, 3rd Edition, Ed. Speight TM, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987: 687

ÄGE BRONHIIT — MILLEKS ANTIBIOOTIKUMID?

Äge bronhiit on äge või alaäge produktiivne köha, kui anamneesis ei ole kroonilist kopsuhaigust ning ei avaldu pneumoonia või sinusiidi sümptoomid. Samal ajal, kui diagnoosimine ei tekita mingeid raskusi, on ägeda bronhiidi ravi küsimused siiani vastukäivad. Kas ägeda bronhiidi korral on antibiootikume vaja? Viimasel 20 aastal on tehtud palju uuringuid antibiootikumide kasutamisest ägeda bronhiidi ravis, kuid väga heal tasemel tehtud kontrollitud uurimusi on ainult kümnekond. Neist neljas uurimuses selgus, et bronhiidi kulgu ei mõjosta tetratsükliini, doksütsükliini või erütromütsiini manustamine.

Kahes uurimuses, kus antibiootikumi kasutamisel bronhiit paranes kiiremini, kasutati ühes erütromütsiini ja teises kotrimoksasooli. Mõlema uurimuse usaldatavust vähendasid järgmised puudused: katsealuseid osales vähe, teiste ravimeetodite kasutamine ei olnud välistatud, patsientide ravimite tarvitamise hindamisvõimalused olid halvad. Veelgi enam, saadud positiivsed tulemused, mida platseebo grupis oli palju harvem, olid tegelikult kliiniliselt ebaolulised (näit. röga hulga vähenemine, kehatemperatuuri langus 0,4°C võrra nädalas).

Madalmaades viidi 22 arstipraksises ägeda bronhiidiga haigetel läbi doksütsükliini ja platseeboga topelt-pimekatse, millest järeldati, et üle 55-aastastel patsientidel korduva köha ja halva enesetundega on doksütsükliinil oluline positiivne toime. Kuid haiguse raskus oli katserühmades erinev: halva enesetunde üle kaebas enne uuringut doksütsükliini grupis 90% ning platseebogrupis 77% patsientidest, ning seetõttu oli doksütsükliini grupis ka rohkem neid, kellel enesetunne paranes. Ligi 30%-l katses osalenud patsientidest oli kopsude auskultatsioonil patoloogiline leid, mis tähendab, et neil patsientidel võis ägeda bronhiidi asemel olla atüüpiline pneumoonia või krooniline bronhiit.

Vaatamata olemasolevatele andmetele (nüüdseks 7 kontrollitud uurimust), mis näitavad antibiootikumide ravitoime puudumist ägeda bronhiidi korral, jätkatakse endise hooga nende väljakirjutamist: 50–70% ägeda bronhiidiga patsientidest lahkub arstikabinetist antibiootikumi retseptiga. Selliselt toimitakse ajal, mil tavaliste patogeensete mikroobide (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) resistentsus antibiootikumide suhtes üha suureneb.

Eeldades, et resistentsete mikroobitüvede teke on otseses sõltuvuses antibiootikumide kasutamise sagedusest ja ägeda bronhiidi korral ületavad kõrvaltoimed antibiootikumravist oodatava kasu, tuleks muuta oma raviharjumusi, nagu näiteks

“patsiendil on köha olnud nädal aega, see tähendab, et patsient vajab antibiootikume”. Samuti määratakse antibiootikume, kui köhaga kaasneb palavik või patsient suitsetab, või kardetakse bronhiit progresseerub kopsupõletikuks. Antibiootikumi mittekasutamist raskendab ka see, et patsiendid sageli nõuavad antibiootikume kui ainuvõimalikku ravivahendit. Ühes ambulatoorsete haigetega tehtud uurimuses keeldus osalemast 60% patsientidest, sest nende meelest olid antibiootikumid nende paranemiseks hädavajalikud. Patsiendi ootused ja arstide soov kindlustada ravitulemused on ilmselt kombinatsioon, mille tõttu antibiootikumide määramine patsientidele on kergema vastupanu teed minek.

Mida siis teha?

Bronhiidi ja pneumoonia vahel ei ole mingit kindlat piiri ning seetõttu võib täpne diagnoosimine olla sageli raskendatud, seda eriti lastel (õhuke rindkere sein raskendab auskultatoorse leiu hindamist). Antibiootikume tuleb kindlasti kasutada, kui on olemas sümptoomid, mis viitavad pneumooniale. Kas üldse kasutada antibiootikumi ning kui, siis millist, oleneb haiguse tekitajast. Enamuse ägedate bronhiitide põhjuseks on viirused (*influenza*, *parainfluenza*, *rhinovirus*, *respiratory syncytial*) ning viirustele teatavasti antibiootikumid ei toimi. Vahel vist ka unustatakse, et antibiootikumid ei ole palavikualandajad.

Antibiootikumid ei ole bronhiidi ravis näidustatud, välja arvatud nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidele. Kui röga muutub purulentseks, tuleb teha analüüs ning vastavalt haiguse tekitajale määrata antibiootikumravi. Ägeda bronhiidi ravi on sümptomaatiline. Patsient peab kogu palavikuperioodiks jääma voodisse, jooma piisavalt vedelikku, tegema inhalatsioone ja hingamisharjutusi ning vajadusel võtma rögalahusteid. Lihavalude ja peavalu korral on efektiivne paratsetamool või atsetüülsalitsüülhape.

Kasutatud kirjandus:

1. Gonzales R, Sande M. What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis? *Lancet* 1995; **345**: 665
2. *Avery's Drug Treatment*, 3rd Edition, Ed. Speight TM, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987: 831
3. Pharmacotherapy in Lower Respiratory Tract Infections, Workshop. Drug Information Committee, National Board of Health and Welfare, Sweden, Uppsala; 1991, **2**

HOIATUS TSÜPROTEROONI HEPATOTOKSILISUSE KOHTA

Tsüproteroonil on antiandrogeenne ja mõningane progestoogeenne toime. Ta inhibeerib spermatogeneesi ja tekitab pöörduva viljatuse. Eesti Ravimiregistris on firma Schering ravimi ANDROCUR kasutamistähtsusteks: prostata kartsinoom, raskekujuline hirsutism, meeste hüperseksuaalsuse pärssimine. Tsüproteroonatsetaati sisaldavate

ravimite DIANE (Schering – *cyproterone acetate*; *ethinyloestradiol*) ja ANDROCUR'i (Schering – *cyproterone acetate*) kasutamist piiratakse Saksamaal 1. juulist 1995.a. ning pakendile lisatakse hoiatus ravimi hepatotoksilisuse kohta.

Saksamaa Föderaalne Ravimite ja Meditsiini Agentuur (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*) on teatanud, et DIANE't, mis sisaldab lisaks tsüproteroonile ka östrogeeni, tohib ordineerida ainult ägeda akne, *alopecia areata* ja androgenismi korral, kui teised ravimeetodid ei ole andnud tulemusi. Agentuuri hoiatus põhineb loomkatsete ja rakukultuuride uuringutel, kus on näidatud tsüproteroonatsetaadi poolt põhjustatud DNA muutusi, ning samuti haigusjuhul, kus 14 aastat kestnud ravi tsüproteroonatsetaadi ja etinüülöstradiooliga põhjustas hepatotsellulaarse vähi.

Ravimite Ohutuse Komitee (*Committee on Safety of Medicines*) Inglismaal on saanud 96 teatist maksareaktsioonide kohta (hepatiit, kolestaatiline ikterus, maksapuudulikkus), mis on tekkinud pärast ravi tsüproteroonatsetaadiga. Neist 91 juhtu olid meestel vanuses 60–90, kellel raviti prostata vähki suurima soovitatud annusega (300 mg ööpäevas).

Kasutatud kirjandus:

1. *Lancet* 1995; **345**: 247
2. *Lancet* 1995; **345**: 979
3. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th Edition, Ed. Reynolds JEF, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 1453, 1551
4. *Current Problems in Pharmacovigilance*, Committee on Safety of Medicines and the Medicines Control Agency, 1995; **21**:1

HERPES ZOSTER JA ACICLOVIRUM

Herpes zoster infektsioon on tavalisem eakatel patsientidel. Seda põhjustab viirusinfektsioon seljaaju tagumises närvijuures, mille tulemusel tekib palavik ja valu. Järgneb nahalööve piki kahjustatud närvi kulgu ja lokaalne naha armistumine. Tavalisemad on komplikatsioonid nahal. Infektsiooni tüsistused võivad vahel olla tõsised: mõnikord tungib viirus selja- või peaajju, põhjustades müeliiti või entsefaliiti. Trigeminaalganglioni oftalmilise osa infektsioon võib põhjustada silma sarvkesta haavandumist. Kaheksanda kraniaalnärvi infektsioon võib põhjustada kuulmislangust või pearinglust. Võib tekkida segmentaarne lihashüpotroofia. Vanematel patsientidel võib tekkida ravile raskesti alluv postherpeetiline neuralgia, mis võib kesta kuid ja aastaid ning hiljem uuesti ägeneda.

On tõestatud, et viirusvastane preparaat atsikloviir manustatuna veeni, suu kaudu või lokaalselt kahjustatud piirkonda on efektiivne *Herpes zoster*'i poolt tekitatud ägeda lööbe perioodis. Kuid ei ole kindel, kas atsikloviir suudab vältida post-herpeetilise neuralgia või silmakomplikatsioonide teket.

Atsikloviiri toime selgitamiseks teostati kontrollitud uuring, kus 74 patsiendist pooltele anti suurtes annustes atsikloviiri suu kaudu (800 mg 5 korda ööpäevas 7 päeva jooksul) ning pooltele platseebot. Mõne aja pärast teostati läbivaatus 57 patsiendil

Toksilisus ilmnis tavaliselt pärast mitmekuulist ravi. Vaid 7 reaktsiooni avaldus juba esimese ravikuu jooksul.

Arvestades maksakahjustuse ohtu, tuleb ravi tsüproterooniga piirata haigusjuhtudega, mil:

- teised ravimeetod ei aita
- on vaja vältida testosterooni sisalduse järsku suurenemist, mis on seotud LHRH (*luteizing hormone-releasing hormone*) agonistide kasutamisega (gosereliin e. Zoladex, gonadoreliin e. Cryptocur)
- on vaja vältida orhidektoomia või LHRH agonist-ravi järgseid kuumi hoogusid.

Enne ravi algust, ja perioodiliselt ravi käigus, tuleb teha maksafunktsioonide analüüsid ja kui ilmnevad maksakahjustuse tunnused, tuleb ravi tsüproterooniga lõpetada.

(neist 30 oli saanud atsikloviiri ja 27 platseebot). Silma sümptomid, mis algselt olid tekkinud 14 patsiendil, olid kadunud 8 atsikloviir-ravi saanud patsiendil. 6 platseebot saanud patsienti olid vajanud täiendavat ravi, et vältida olukorra halvenemist (glükokortikosteroidid, antibakteriaalsed ravimid sekundaarse infektsiooni vältimiseks, sügelusvastased ravimid). Postherpeetiline neuralgia (valu püsis üle 1 kuu pärast infektsiooni) tekkis 7%-l atsikloviiri saanud ja 37%-l platseebot saanud patsientidest.

Kokkuvõtteks võib öelda, et atsikloviir on osutunud efektiivseks keratiidi ravis ja postherpeetilise neuralgia profülaktikas. Pisaravoolu normaliseerumine ja nägemisfunktsiooni paranemine keratiidi korral toimuvad kiiremini kui näiteks glükokortikosteroidravi korral. Kuna keratiit ning postherpeetiline neuralgia

võivad muuta inimese töövõimetuks ja sellise seisundi vastu ei ole efektiivset ravi, võib kalli (vt.tabel), kuid siiski osaliselt tõestatud toimega atsikloviiri kasutamine anda paremaid ravitulemusi ja tagada elukvaliteedi.

Suukaudsete atsikloviiri sisaldavate ravimite hinnad.

Ravimi firmanimetus (tootja)	Originaali jaehind apteegis (EEK) 05/95	Keskmise ööpäevase annuse (800 mg 5 korda ööpäevas) hind herpes zoster'i ravis
ZOVIRAX (Wellcome)	tabl 200 mg N25 – 647.-	520.-
ACYCLOVIR (Laboratories Bohm)	tabl 200 mg N50 – 284.-	114.-
APO-ACYCLOVIR (Apotex Inc.)	caps 200 mg N100 – 755.-	151.-
VIROLEX (KRKA)	tabl 200 mg N20 – 405.-	405.-

Kasutatud kirjandus:

1. WHO Drug Information, World Health Organization, Geneva, 1994; 8: 203-204
2. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition, Ed. Reynolds JEF, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; 30: 536

KÄSIMÜÜGIRAVIMID: KASUTATAKSE PALJU, TUNTAKSE VÄHE

Üha enam soovitatakse elanikkonnale iseseisvalt, ilma arsti nõuandeta kasutada käsimüügiravimeid. Aga kas inimesed on piisavalt otsustusvõimelised, et neid otstarbekalt kasutada? Kas on piisavalt oskusi ja infot, et neid ravimeid kasutada lastel, kui peaks olema täiesti kindel, et tervisehäire ei vaja tõsisemat uurimist või ravi?

Alljärgnevalt on kirjeldatud mõningaid andmeid laste ravimise kohta USA-s ja Inglismaal.

Põhja-Ameerika pediatrid on seisukohal, et arenenud maades antakse lastele käsimüügiravimeid tunduvalt enam kui teistele pereliikmetele. Näiteks USA-s on paljudes kodudes laste jaoks igaks juhuks vähemalt 7 erinevat ravimit. Analoogilised küsitlused Inglismaalt näitavad, et kaks kolmandikku lastest saab iga kuu vähemalt 1 kord koduseid ravimeid (vitamiinid välja arvatud).

USA-s uuriti hiljuti 8000 eelkooliealist last. Selgus, et enam kui pooled kõigist 3-aastastest lastest olid saanud kodust ravi eelmise 30 päeva jooksul: $\frac{2}{3}$ neist paratsetamooli ja samapalju said ravimeid kõha või nohu vastu. Kuid traditsioonilised külmetuse-ravimid ei anna väikelastel märkimisväärset toimet, olles samas potentsiaalselt ohtlikud. USA-s põhjustavad käsimüügis olevad valuvaigistid ja kõha, nohu või seedetrakti vaevuste leevendamiseks mõeldud ravimid igal aastal 130 000 mürgistusjuhtu või kõrvaltoimet, sealhulgas ka alla 6-aastastel lastel.

Ameerika pediatrite uuringutes selgus, et 15%-le diarröaga lastest anti kõhulahtisuse vastaseid ravimeid, arvestamata hoiatust, et need on alla 3-aastastele lastele vastunäidustatud. Samas on palju

mõjuvamad olnud hoiatused, et atsetüülsalitsüülhape võib põhjustada Reye' sündroomi.

Sellised tulemused ei jäta kahtlust, et tarbijaid, sealhulgas lapsevanemaid, tuleb paremini informeerida kodus kasutatavatest ravimitest, sest viimaste kasutamise sagedus aina suureneb. USA-s kulutatakse igal aastal enam kui 2 miljardit dollarit 800 erineva käsimüügi preparaadi peale, mida soovitatakse külmetushaiguste sümptomide leevendamiseks. Episoodilise diarröa raviks soovitatakse USA-s enam kui 100 erinevat käsimüügis olevat ravimipreparaati.

Võrdluseks võib tuua andmed Eestis enammüüdud käsimüügiravimite kohta. Uuring teostati Tartu ja Tallinna apteekides 1994.a. augustis. Kas kõik ostetud ravimid ka ära kasutati, või kui palju neist anti lastele, sellest uuringust ei selgu. Ilmnes, et päevadoosidesse ümberarvestatuna reastuvad enim ostetud ravimid järgmiselt:

1. Broomheksiin
2. Nafasoliin
3. Askorbiinhape
4. Atsetüülsalitsüülhape
5. Ksulometasoliin

Sellest edetabelist võib järeldada, et nohu ja kõha ravimitesse on elanike seas suur usk ja ei kõhelda oma raha neile kulutamast. Kas aga nende kasutamine on alati efektiivne ja ohutu, on iseküsimus.

Edaspidi on plaanis kirjutada nohu leevendavatest ravimitest.

Kasutatud kirjandus:

1. *WHO Drug Information*, World Health Organization, Geneva, 1994; 8: 208-209

RAVIMITE KÕRVALTOIMETEST TEATAMINE

Ravimite kõrvaltoimete registreerimine loob võimaluse ohtlike reaktsioonide avastamiseks, mis on olulised hinnangu andmiseks ühe või teise ravimi eeliste ja puuduste kohta.

Ravimite kõrvaltoimete registreerimise alguseks võib pidada 1961.a. ajakirjas "Lancet" ilmunud kirja, kus Austraalia arst Dr. McBride teatas, et ta on märganud jäsemete malformatsioonide suurenenud sagedust imikutel, ning et selle põhjuseks tundub olevat talidomiid, mida emad kasutasid raseduse ajal uinutina. Selle järgselt organiseeriti paljudes maades valitsuse tasemel süstemaatiline informatsiooni kogumine ravimite kõrvaltoimetest, mitmes riigis on kõrvaltoimetest teatamine arstidele kohustuslik. Algul kogutakse informatsiooni kõigi kõrvaltoimete kohta, mida seostatakse ravimitega. Hiljem, kui arstid on süsteemiga nõ tuttavad tuleb teatada kõrvaltoimetest kõigile uutele ravimitele, tõsistest reaktsioonidest kõigile ravimitele ja kõrvaltoimete sageduse suurenemisest.

Eestis käivitus kõrvaltoimetest teatamise süsteem 1994. a. Riigi Ravimiametile palutakse teatada järgmistest kõrvaltoimetest:

* ravimitest põhjustatud surmajuhtumid, * eluohtlikud reaktsioonid ravimite manustamisel, * püsivaid tervisehäireid tekitanud reaktsioonid ja kõrvaltoimed, * reaktsioonid ravimitele, mis vajasisid haiglaravi, * haiguse kestvust ja kulgu mõjutanud kõrvaltoimed, * ravimite koostoimetest tingitud reaktsioonid, * ravimitest põhjustatud väärengud, * ravimsõltuvust tekitanud ravimid.

Seni on Ravimiametile saabunud teatistes olulisim kokkulangevus: d-penitsillamiini seostatakse agranulotsütoosiga.

Maailma Tervise Organisatsiooni (WHO) andmepangas on 74 kõrvaltoime teatist, mis puudutavad sama seost.

Mõlemal juhul kasutati lisaks d-penitsillamiinile ka diklofenakki ja metüülprednisolooni. On teada, et ka diklofenak võib põhjustada agranulotsütoosi.

I haigusjuht. Reumatoidartriidi raviks manustati d-penitsillamiini 300 mg ööpäevas. Agranulotsütoos tekkis 24 päeva pärast ravi algust. Diklofenaki manustati 200 mg ööpäevas, ravi alustati 26 päeva enne reaktsiooni teket ning katkestati agranulotsütoosi tekkimisel. Metüülprednisolooni manustati 12 mg ööpäevas ning seda ravi agranulotsütoosi tekkimisel ei katkestatud. Agranulotsütoosi tulemusel pikenes haiglaravi ja reaktsioon lõppes paranemisega.

II haigusjuht. Reumatoidartriidi raviks manustati d-penitsillamiini 450 mg ööpäevas. Agranulotsütoos tekkis umbes 2 kuud pärast ravi algust. Diklofenaki manustati 300 mg ööpäevas, ravi alustati umbes 2

kuud enne reaktsiooni teket ning katkestati agranulotsütoosi tekkimisel. Metüülprednisoloonravi alustati 2 kuud enne reaktsiooni teket 24 mg ööpäevas, kuu aega hiljem vähendati annust, ravi agranulotsütoosi tekkimisel ei katkestatud. Agranulotsütoosi tulemusel vajab haige intensiivravi, reaktsioon lõppes paranemisega.

D-penitsillamiini kasutatakse teise rea preparaadina reumatoidartriidi raviks. Kõrvaltoimed on sagedased, kuid tavaliselt mööduvad. Pikaajaline ravi võib põhjustada vereloomehäireid, neerufunktsiooni häireid ja raskeid nahareaktsioone. Vereloomehäiretest tekib sagedamini trombotsütopeenia, harvem leukopeenia. Need kõrvaltoimed on tavaliselt mööduva iseloomuga, kuid agranulotsütoos, aplastiline aneemia ja hemolüütiline aneemia on raskema kuluga ja võivad lõppeda letaalselt.

Järgmises "Ravimiinfo Bülletäänis": serotoniini tagasihaarde inhibiitoritest, opiaatide suu kaudu manustamisest.