

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Veebruar 1997, nr 12

Sõltumatu väljaanne

## 📖 Sisujuht

Klamüdioos ja selle ravis kasutatavad ravimid	77
Diagnoosimine ja kliiniline pilt	77
Ravimite hinnavõrdlus	79
Ravi	78
Ravimite manustamisjuhised, kõrvaltoimed	78
Terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi kõrvaltoimetest	80
Ko-amoksiklavi tutvustuseks	81
Ravimpreparaatide toime modifitseerimisest	83

## KLAMÜDIOOS JA SELLE RAVIS KASUTATAVAD RAVIMID

*Chlamydia trachomatis* on seksuaalselt ülekantavate haiguste põhjustajatest üks sagedasemaid (50% mitte-gonorröalist uretriitide ja enamuse tservitsiidide põhjuseks). Infektsioon võib avalduda mitmeti: nt uretriit ja epididümiit meestel; vulvovaginiit, bartoloniit, uretriit, tservitsiit ja salpingiit naistel; proktiit, farüngiit mõlemal sugupoolel; konjunktiviit ja pneumoonia vastsündinutel, kelle ema põdes sünnituse ajal klamüdioosi; Reiter'i sündroom HLA-B27 halotüübiga indiviididel.

Klamüdioos esineb harva üksinda, tavaliselt on lisaks teine infektsioon/infektsioonid (*Ureaplasma urealyticum*, *Candida*, *Escherichia coli*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*).

Klamüüdia on rakusisene parasiit, mis on tundlik tetratsükliinide, erütromütsiini ja ofloksatsiini suhtes. Alternatiivina võib kasutada fleroksatsiini. Klamüüdiasse toimib ka sulfametoksasool, mis tavaliselt on kombinatsioonis trimetoprimiga, kuid antud infektsiooni korral ei toimi kombinatsioon sünergistlikult, mistõttu on preparaadi efektiivsuse ja ravi määramise suhe kahtlane.

Klamüüdia on resistentne penitsilliinide, tsefalosporiinide, aminoglükosiidide, klaritromütsiini ja enamuse fluorokinoloonide, sh norfloksatsiini, tsiprofloksatsiini ja metronidasooli suhtes.

### Diagnoos

Diagnoos põhineb bakterioloogilisel uuringul, et välistada gonorröad, herpes, trihhomonoosi, kandidoosi. Klamüüdiat saab isoleerida infitseerunud sekreetidest ja kudedest.

Eestis on käesoleval ajal kättesaadavad erinevad diagnostilised meetodid. Põhimõtteliselt tuleks eelistada kõrge spetsiifilisusega rakukultuuri uuringut, mil

**Klamüdioosi ravis kasutatavate ravimite\* hinnavõrdlus**

vale-positiivse vastuse võimalus on minimaalne. Arvestades seda, et rakukultuuri uuring ei ole kõikjal kättesaadav, tuleb arvesse ka immuunfluorestsentsuuringu kasutamine.

Madala spetsiifilisuse tõttu ei saa soovitada kiirtestide (ensüüm-immundiagnostilised testid) kasutamist.

### Kliiniline pilt

Paljudel naistel haiguse kliinilisi sümptomeid ei teki, kuid esineda võib tupevoolus, düsuuria, sagenenud urineerimine, valu väikevaagna piirkonnas, düspareuunia (valulik suguühe), samuti võivad esineda proktiidi ja farüngiidi nähud. Emakakaela põletiku korral esineb iseloomulik kollakas mukopurulentne sekretsioon emakakaelast.

Meestel ilmnevad uretriidi sümptomid tavaliselt 7...28 päeva pärast suguühet koos kerge düsuuria ja ebamugavustundega uretras, samuti võib esineda selge kuni mukopurulentne voolus. Sümptomid on tavaliselt enamväljendunud hommikul. Harvem avaldub klamüdioos ägedalt. Rektaalse või orogenitaalse suguühte korral võivad esineda proktiidi või farüngiidi nähud.

Toimeaine	Ravimi firmanimetus (tootja)	Hinna arvutamise aluseks olnud annus (tüsistumata infektsiooni ravi)	Orienteeruv ravi maksumus apteegihinnas (kr)
Amoksitsilliin	AMOXICILLIN-RATIOPHARM (ratiopharm)* AMOXICILLIN DYNA (Nycomed) MOXILEN (Medochemie) PENALTA (Bristol-Myers Squibb)	500 mg 3 korda ööpäevas 10 päeva	142.- 78.- 70.- 311.-
Asitromütsiin	SUMAMED (Pliva)	1 g ühekordse annusena	163.-
Doksütsükliin	DOKSÜTSÜKLIIN NYCOMED (Nycomed)* DOXY-M-RATIOPHARM (ratiopharm) * VIBRAMYCIN (Pfizer)	100 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva	68.- 47.- 102.-
Erütromütsiin	ERYTHROMYCIN DYNA (Nycomed) PORFYROCIN (Medochemie)	500 mg 4 korda ööpäevas 7 päeva	157.- 83.-
Fleroksatsiin	QUINODIS (Roche)*	400 mg ühekordse annusena	75.-
Ofloksatsiin	TARIVID (Hoechst)* ERMOFAN (Chrispa)	300 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva	331.- 153.-
Tetratsükliin	TETRACYCLIN-RATIOPHARM (ratiopharm) TETRATSÜKLIIN NS (Nycomed)	500 mg 4 korda ööpäevas 7 päeva	72.- 75.-

\* tärniga märgitud ravimid on Eestis registreeritud

### Ravi

Ravi ajal tuleb hoiduda seksuaalvahekorra. Re-infektsiooni vältimiseks tuleb samaaegselt ravida seksuaalpartnerit.

Uretriidi, tservitsiidi, konjunktiviidi ja proktiidi korral (v.a *lymphogranuloma venererum*) on valikravimiks doksütsükliin annuses 100 mg 2 korda ööpäevas suu kaudu 7 päeva; asitromütsiin (makroliidantibiootikum) ühekordse annusena 1 g. Alternatiiviks on ofloksatsiin 300 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva (teisi fluorokinoloone ei soovitata) või erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas 7 päeva.

Doksütsükliin- ja erütromütsiinravi ettekirjutatud annuste õigel järgimisel on ravi efektiivsus tavaliselt >95%.

Raskemal juhul, kui haigus ei allu ülaltoodud ravimitele või tekivad komplikatsioonid, on vajalik pikaajalisem ravi: tetratsükliin 500 mg iga 6 tunni järel või doksütsükliin 100 mg 2 korda ööpäevas 21 kuni 28 päeva.

Võib manustada ka fleroksatsiini 400 mg ühekordse annusena.

*Lymphogranuloma venererum*'i korral on valikravimiks doksütsükliin 100 mg 2 korda ööpäevas 21 päeva. Alternatiiviks on erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas 21 päeva.

Raseduse ajal on doksütsükliin, teised tetratsükliinid ja ofloksatsiin vastunäidustatud. Raseduse ajal tuleb manustada erütromütsiini (kuid erütromütsiinstolaat

on vastunäidustatud) 500 mg suu kaudu iga 6 tunni järel vähemalt 7 päeva. Alternatiiviks on amoksitsilliin 500 mg 3 korda ööpäevas 10 päeva. Asitromütsiini ohutus raseduse ajal ei ole kindel.

Vastsündinute konjunktiviidi või pneumoonia korral manustatakse erütromütsiini 12,5 mg/kg suu kaudu või veeni 4 korda ööpäevas 14 päeva; pneumoonia korral on alternatiiviks sulfisoksasool 100 mg/kg ööpäevas suu kaudu või veeni, jagatuna 2...3 annuseks 14 päeva jooksul.

### Infektsiooni tüsistused

Ebapiisava ravi korral võivad sümptomid püsima jääda, mistõttu võib tekkida krooniline põletik, mille tagajärjedeks on valu, infertiilsus, ektoopiline rasedus.

Meestel võib lokaalse tüsistusena tekkida epididümiit (sagedasem üle 35-aastastel meestel), krooniline prostatiit ja ureetra striktuur. Süsteemse tüsistusena esineb meestel sagedamini Reiter'i sündroomi (mittespetsiifiline uretriit, polüartriit ja konjunktiviit või uveit). Naistel esinevad lokaalsete tüsistusena bartoloniit, Bartholini näärmete tsüstid, salpingiit, samuti Fitz-Hugh-Curtis'e sündroom (perihepatiit).

Vastsündinutel esineb tüsistusena oftalmiat (raske silmapõletik).

### Klamüdioosi ravimite sagedasemad kõrvaltoimed

on seedetrakti häired: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus (raskel juhul pseudomembranoosne koliit). Samuti võib tekkida allergiline nahalööve, mille puhul tuleks antud ravimi manustamine lõpetada.

### Ravimite manustamisjuhised

Doksütsükliin, tetratsükliinid:

Vältida piima, rauapreparaatide ja antatsiidide samaaegset kasutamist. Manustamisvahe peaks olema vähemalt 2 tundi.

Erütromütsiin, asitromütsiin:

Erütromütsiini tuleb võtta vedelikuga enne või pärast sööki. Asitromütsiini tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki koos piisava hulga veega.

Ofloksatsiin:

Tablette tuleb manustada koos vedelikuga. Neid võib võtta tühja kõhuga või koos toiduga. Kui samaaegselt kasutatakse antatsiide, sukralfaati või rauapreparaate, tuleb ofloksatsiini manustada vähemalt 2 tundi enne neid.

Fleroksatsiin:

Tablette võib võtta nii tühja kõhuga kui koos toiduga.

Amoksisilliin:

Toit preparaadi imendumist ei mõjusta.

### KOKKUVÕTE

1. Klamüdioos on üks sagedasemaid seksuaalselt ülekantavaid haigusi, mille tüsistusteks on valu, in-

#### Kasutatud kirjandus:

1. *Medical Letter*.1995; **37**: 117-122

2. *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*, 6th Edition, eds Young, LY & Koda-Kimble, MA. Applied Therapeutics Inc. Vancouver 1995: 63.9, 64.8-64-10

3. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996: **32**: 242, 260

4. *Drug Evaluations Annual 1994*, American Medical Association, Division of Drugs and Toxicology, 1994, 1289-1290

fertiilsus ja ektoopilise raseduse võimalus naistel ning krooniline prostatiit meestel.

2. Klamüdioos esineb harva üksinda, tavaliselt kaasneb/kaasnevad veel teised seksuaalselt ülekantavad haigused.

3. Oluline osa on klamüdioosi diagnostikal, st õigete diagnostiliste testide valikul: kõrge spetsiifilisusega rakukultuuri uuring, immuunfluorestsents uuring.

4. Valikravimiks on doksütsükliin. Alternatiivideks on ofloksatsiin, asitromütsiin, erütromütsiin.

5. Klamüdioosi ravis kasutatavate ravimite sagedasemaks kõrvaltoimeks on seedetrakti häired, mistõttu alati on soovitatav ravimit võtta koos söögi (v.a asitromütsiin) ja vedelikuga.

6. Klamüdioosi ravi efektiivsuse tagamiseks on vajalik, et patsiendid ei katkestaks ravi enneaegselt vaid tarvitaks antibiootikumi ettekirjutatud skeemi kohaselt.

## TERFENADIINI, ASTEMISOOLI JA TSIAPRIIDI KÕRVAL- JA KOOSTOIMETEST

Terfenadiin (TERFENADIN 60 STADA – Stada) ja astemisool (HISMANAL – Janssen) on teise põlvkonna histamiin<sub>1</sub>-retseptorite blokaatorid, mida kasutatakse nt allergilise riniidi sümptomite ravis ja millel on nõrgad sedatiivsed toimed.

Tsisapriid (COORDINAX – Janssen) on seedetrakti motoorika stimulaator, mille toimemehhanismiks on tõenäoliselt atsetüülkoliini vabanemise suurendamine.

Terfenadiin, astemisool ja tsisapriid metaboliseeruvad laialdaselt maksas. Nende ravimite metabolism võib häiruda maksafunktsiooni puudulikkusega (sh alkoholne tsirroos) patsientidel või neil, kes tarvitavad samaaegselt maksaensüüme inhibeerivaid ravimeid: ketokonasool, itrakonasool, makroliidantibiootikumid (klaritromütsiin, erütromütsiin, troleandomütsiin). Selle tulemusena võivad suurenedada ravimite kontsentratsioonid veres, mis omakorda võib põhjustada tõsiseid südame rütmihäireid.

**Vanemad histamiin<sub>1</sub>-retseptorite blokaatorid** (difenhüdramiin, klemastiin, prometasiin) leevendavad allergiliste reaktsioonide sümptomeid, kuid

võivad põhjustada tugevat sedatsiooni või antikoliinergilisi toimeid (suukuivus, akomodatsioonihäired, kõhukinnisus, urineerimishäired).

**Teise põlvkonna (uemad) histamiin<sub>1</sub>-retseptorite blokaatorid** (astemisool, terfenadiin) on histamiin<sub>1</sub>-retseptorite suhtes suurema selektiivsusega. Kesknärvisüsteemi tungivad need ravimid vähem. Enamus kliinilisi uuringuid astemisooli ja terfenadiiniga on tehtud sessoonse allergilise riniidiga haigetel. Nende ravimite efektiivsus on sarnane ja võrreldav traditsiooniliste histamiin<sub>1</sub>-retseptorite blokaatoritega. Nii astemisooli kui terfenadiini võib manustada üks kord ööpäevas. Astemisoolil on aeglane toime algus ja pikk poolväärtusaeg.

Soovitatud annustes kasutatuna põhjustavad astemisool ja terfenadiin sedatsiooni väga vähe või üldse mitte, samuti ei ole neil märkimisväärseid antikoliinergilisi toimeid. Ravimit ordineerides tuleb siiski meeles pidada, et täielikult ei saa kõigil patsientidel sedatiivse toime komponenti välistada. Kesknärvisüsteemi stimulatsioon tekib harva, kuid sellisel juhul võivad tekkida unetus, ärritatus, lihastõmbused. Astemisool võib pikaajalise ravi korral põhjustada kehakaalu suurenemist umbes 3% haigetest. Terfenadiini kõrvaltoimena võivad tekkida urtikaaria, fotoallergiline reaktsioon ja nahalööbed. Ägeneda võib psoriaas.

Kirjanduse andmetel võivad terfenadiin ja astemisool indutseerida elektrokardiograafiliste muutuste tekkimist, kaasa arvatud QT intervalli pikenemine, südame seiskumine, *torsades de pointes* (ebatüüpiline ja eluohtlik kiire ventrikulaarne tahhükardia QRS kompleksi amplituudi perioodilise üles ja alla suunatustega EKG-s) ja teisi ventrikulaarseid arütmiaid, kui ületatakse maksimaalset soovitatud kontsentratsiooni plasmas. Nimetatud ravimite kontsentratsioon plasmas suureneb oluliselt patsientidel, kes samaaegselt kasutavad makroliidantibiootikumi (klaritromütsiin, erütromütsiin või troleandomütsiin) või imidasooli tüüpi süsteemset seentevastast ravimit (ketokonasool, itrakonasool jt).

### Koostoime mehhanism

Terfenadiin on eelravim, mis metaboliseerub kõigepealt aktiivseks karboksüülhappe metaboliidiks ja

seejärel oksüdeerub sekundaarseks inaktiivseks metaboliidiks. Makroliidid võivad inhibeerida metabolismi (tõenäoliselt inhibeerides tsütokroom P450 3A4, CYP3A4) nii, et happeline metaboliit hakkab kumuleeruma. Kumuleeruv metaboliseerumata terfenadiin on kardiotoksiline ja võib mõjutada südamelihase repolarisatsiooni (avalduv QT intervalli pikene misena). Tõestamata andmetel on tegemist kinidiini-sarnase toimega.

Erütromütsiin inhibeerib ka astemisooli metabolismi (tõestatud *in vitro* uuringutega inimese maksa mikrosoome kasutades), mille tagajärjel astemisool kumuleerub organismis ja võib põhjustada südame rütmihäireid.

Nüüdseks on andmeid, et samasugused ohud on tsisapriidi kasutamisel. Seda ravimit kasutatakse gastroösofagaalse refluksi, mitte-haavandilise düspepsia ja seedetrakti ülaosa motiilsuse häirete raviks.

Monoteraapiana kasutamise korral on tsisapriidi seostatud mitmete tõsiste kõrvaltoimete tekkimisega. Kui samaaegselt kasutatakse makroliidantibiootikumi või imidasooli tüüpi süsteemset seentevastast ravimit, suureneb tsisapriidi kontsentratsioon seerumis ning võivad tekkida elektrokardiograafilised muutused, mille tagajärjel võib tekkida ventrikulaarne arütmia.

Suurbritannia Ravimite Ohutuse Komitee (*United Kingdom Committee on Safety of Medicines*) on esitanud ülevaate andmetest, mis on seoses tsisapriidiga. Maailmas on andmeid 25 (millest 2 olid letaalse lõpuga) ventrikulaarse arütmia juhust patsientidel, kes tarvitasid üheaegselt süsteemseid seentevastaseid või makroliidantibiootikume ning tsisapriidi. Kõiki juhtumeid iseloomustas QT intervalli pikenemine, *torsades de pointes* ja/või ventrikulaarne fibrillatsioon. Siiski tuleb arvesse võtta, et enamus nendest patsientidest sai samaaegselt ka teisi ravimeid ning osadel oli kõrval- ja koostoimeid soodustavaid faktoreid, k.a hüpokaleemia ja südame isheemiatõbi.

## Eestis registreeritud histamiin<sub>1</sub>-retseptorite blokaatorite hinnavõrdlus

Toimeaine	Ravimi firmanimetus (tootja)	Hinna arvutamise aluseks olnud ööpäevane annus	Orienteeruv ravipäeva maksumus apteegihinnas (kr)
<b>I põlvkond</b>			
Alimemasiin	THERALENE (Rhone-Poulenc Rorer)	10 mg 3 korda	3.-
Difenhüdramiin	NYTOL (Stafford-Miller)	25 mg 4 korda	5.-
	DIMEDROL (TFT)	25 mg 4 korda	1.-
Ketotifeen	ZADITEN (Sandoz)	1 mg 2 korda	5.-
	KETOTIFEN (ratiopharm)	1 mg 2 korda	7.-
Klemastiin	TAVEGYL (Sandoz)	1 mg 2 korda	4.-
Kloortsükliin	TRIHISTAN (GEA)	50 mg 2 korda	3.-
Prometasiin	PROMETAZIN NS (Nycomed)	25 mg 1 kord	1.-
<b>II põlvkond</b>			
Akrivastiin	SEMPREX (GlaxoWellcome)	8 mg 3 korda	5.-
Astemisool	HISMANAL (Janssen)	10 mg 1 kord	4.-
Terfenadiin	TERFENADIN (Stada)	60 mg 2 korda	4.-

### KOKKUVÕTE

1. Terfenadiini ja astemisooli kasutatakse patsientidel, kes ei talu teiste histamiin<sub>1</sub>-retseptorite blokaatorite sedatiivseid või antikoliinergilisi kõrvaltoimeid. Tsisapriid on sobiv ravim ösofagaalse refluksi ja maostaasi korral ning mitte-haavandilise düspepsia lühiajalises ravis.

2. Üleannustatuna võivad need ravimid põhjustada eluohtlikke südame arütmiaid. Patsiente tuleb hoiatada nende ravimite üleannustamise ohtlikkusest.

#### Kasutatud kirjandus:

1. *Current Problems in Pharmacovigilance* CSM/MCA 1996; **22**: 1
2. *Current Problems in Pharmacovigilance* CSM/MCA 1995; **21**: 1
3. *The Medical Letter* 1992; **34**: 9-10
4. *WHO Drug Information* 1996; **10**: 85-86
5. *FDA Medical Bulletin* 1996; October: 5
6. *Drug Interactions*, 4th Edition, ed. Stockley IH. Nottingham. The Pharmaceutical Press, 1996: 849, 857–858, 900–910
7. *Meyler's Side Effects of Drugs* 12th Edition, ed. Dukes, MNG. Elsevier Science Publishers B.V. 1992: 366-370
8. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 31 Edition, ed. Reynolds JEF, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1996; **31**: 427-453

## KO-AMOKSIKLAVI TUTVUSTUSEKS

Ko-amoksiklav (amoksitsilliin + klavulaanhape) registreeriti Eestis eelmise aasta lõpus näidustusega amoksitsilliinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid. Et tegemist oli esimese sellise kombinatsioonpreparaadiga Eesti ravimiregistris, tutvustame alljärgnevalt ravimit lähemalt.

AMOKSIKLAV on ravimootja Lek ravimi firmanimetus, sama ravim on tuntud ka CLAVUCID, CLAVULIN, CLAVUMOX, AUGMENTIN nime all.

### KUIDAS JA MILLESSE RAVIM TOIMIB

#### Kombinatsiooni vajalikkusest

Üks tähtsamatest penitsilliinidele ja tsefalosporiinidele resistentsuse tekkimise mehhanismidest on beeta-

3. Terfenadiini, astemisooli ja tsisapriidi ei tohi manustada koos makroliidantibiootikumi või imidasooli tüüpi süsteemsete seentevastaste ravimitega.

4. Terfenadiini, astemisooli ja tsisapriidi kasutamist tuleb eelnevalt hoolikalt kaaluda pikenenud QT intervalliga (kaasasündinud või omandatud sündroom) patsientidel. Enne ravi algust on soovitatav neil patsientidel teha EKG.

laktamaaside, mis hüdrolüüsivad antibiootikumi molekuli, produktsioon bakterite poolt. Beeta-laktaamringi lõhkumine põhjustab nende antibiootikumide antibakteriaalsete omaduste kaotuse. Ko-amoksiklav sisaldab amoksitsilliini koos beeta-lakta-

maasi inhibiitori, klavulaanhappega. Klavulaanhappel endal on antibakteriaalne toime väga nõrk. Klavulaanhape seondub beeta-laktamaasidega, mis vastasel juhul inaktiveerivad amoksitsilliini.

### Millesse toimib

Kombineerituna penitsilliinidega, laiendavad beeta-laktamaasi inhibiitorid (lisaks klavulaanhappele kasutatakse ka sulbaktaami, tasobaktaami) sünergistliku toime tõttu oluliselt penitsilliinide toimespektrit, allutades ravile ka mõned, muidu resistentsed beeta-laktamaasi tootvad bakterid, nt *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella*, penitsilliin-resistentsed (kuid mitte metitsilliin-resistentsed) *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae* beeta-laktamaasi tootvad tüved ning anaeroobsetest bakteritest nt *Bacteroides fragilis*.

### Millesse ei toimi

Ko-amoksiklav ei toimi järgmistesse mikroorganismidesse, mille suhtes resistentsus ei ole põhjustatud beeta-laktamaasist: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, penitsilliin-resistentsed pneumokokid või enterokokid, metitsilliin-resistentsed stafülokokid.

## KUIDAS JA MILLAL RAVIMIT KASUTADA

### Ravimvormid

Ko-amoksiklav on saadaval erineva tugevusega tablettidena, suspensioonigraanulitena ja injektsiooni- või infusioonisubstantsina.

### Kasutusala

Ko-amoksiklavi kasutatakse tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud ägeda keskkõrva põletiku, bakteriaalse pneumoonia, krooniliste obstruktiivsete kopsuhaiguste ägenemise, sinusiidi, naha ja pehmete kudede infektsioonide, kuseelundkonna

bakteriaalsete infektsioonide, *Haemophilus ducreyi* poolt põhjustatud shankroidi raviks ning haava-infektsiooni profülaktikaks kirurgias.

### Annustamine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape imenduvad suukaudsel manustamisel hästi. Toitumine imendumist ei mõjuta, mistõttu ravimit võib manustada toidukordi arvestamata.

Täiskasvanutele manustatakse tavaliselt 1 tablett (250 mg amoksitsilliini+125 mg klavulaanhapet) iga 8 tunni järel. Raskematel haigusjuhtudel annus kahekordistatakse.

## MIDA PEAB TEADMA ENNE RAVIMI KASUTAMIST

### Tähelepanu

Patsiendid, kes on ülitundlikud penitsilliinide, tsefalosporiinide, tsefamütsiinide või beeta-laktamaasi inhibiitorite suhtes, võivad olla allergilised ka ko-amoksiklavi suhtes.

### Kõrvaltoimed

Üldiselt on ko-amoksiklavi kõrvaltoimed annusest sõltuvad ja samasugused kõrvaltoimetega, mis tekivad amoksitsilliini või klavulaanhappe eraldi kasutamisel. Lisaks võivad tekkida seedetrakti häired, mis esinevad sagedamini klavulaanhappega kombinatsiooni kui amoksitsilliini eraldi kasutamisel. Tekkida võib kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus. Kolestaatiline ikterus võib tekkida kuni 6 nädalat pärast ko-amoksiklavi kasutamist. Teateid on glossiidi, stomatiidi, gastriidi ja enterokoliidi tekkimisest. Ühes uuringus lastel oli seedetrakti häirete esinemissagedus kõrge (52%).

Teistest kõrvaltoimetest võib tekkida nahalööve, superinfektsioon, pseudomembranoosne koliit.

## Eestis registreeritud amoksitsilliini ja amoksitsilliin-klavulaanhappe kombinatsiooni hinnavõrdlus

Toimeaine	Ravimi firmanimetus (tootja)	Ravimvorm	Hinna arvutamise aluseks olnud ööpäevane annus	Orienteeruv ravipäeva maksumus apteegihinnas (kr)
Amoksitsilliin	AMOXICILLIN-ratiopharm (ratiopharm)	Tabletid	500 mg 3 korda	18.-
		Suspensioon	250 mg 3 korda	12.-
Amoksitsilliin+klavulaanhape	KO-AMOKSIKLAV (Lek)	Tabletid	500+125 mg 3 korda	34.-
		Suspensioon	250+62,5 mg 3 korda	22.-

## KOKKUVÕTE

1. Resistentsust amoksitsilliinile võivad põhjustada bakterite ensüümid, mis hävitavad antibiootikumi enne, kui see hakkab patogeensesse mikroorganismi toimima. Klavulaanhappe lisamine amoksitsilliinile laiendab viimase toimespektrit, sest klavulaanhape blokeerib beeta-laktamaasid.

### Kasutatud kirjandus:

1. Augmentin reconsidered. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1996; **34**: 76-78
2. *AHFS 95 Drug Information*, ed. McEvory, GK, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 1995; 292-297
3. *Current Problems in Pharmacovigilance*, CSM/MCA, 1993; **19**: 2
4. Penicillin allergy. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1996; **34**: 87-88
5. *Drug Information for the Health Care Professional*, 16th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1996; **16**: 2324-2331
6. Tootja (Lek) informatsioon

2. Ko-amoksiklav on kombinatsioon kahest ravimist, mistõttu lisaks soovitatavate toimete ühendamisele, suureneb ka kõrvaltoimete tekkimise oht.

3. Ko-amoksiklavi hind on umbes 2 korda suurem kui amoksitsilliini vastavate ravimvormide hind.

4. Ko-amoksiklav ei ole esmavaliku ravim tavaliste bakteriaalsete infektsioonide korral.

## RAVIMPREPARAATIDE TOIME MODIFITSEERIMISEST

Modifitseeritud vabanemisega ravimid on ravimid, milles on muudetud toimeaine vabanemise kiirust või kohta.

Neid klassifitseeritakse järgmiselt:

1) viivitatud vabanemisega (*delayed-release*) ravimid – toimeaine ei hakka ravimist vabanema kohe pärast manustamist, vaid hiljem.

2) korduva toimega (*repeat action*) ravimid – toimeaine vabaneb ravimist väikeste koguste kaupa kindlate ajavahemike järel.

3) pideva, aeglustatud vabanemisega (*sustained-release*) ravimid – toimeaine vabaneb ravimist aeglaselt, kusjuures vabanemise kiiruse määrab ravimvorm.

4) kontrollitud vabanemisega (*controlled-release*) ravimid – toimeaine vabaneb ravimist konstantse kiirusega ja toimeaine kontsentratsioon seerumis on stabiilne.

### Toime kestus

Enamus modifitseeritud vabanemisega ravimeid aeglustavad toimeaine imendumist seedetraktist. Kuid halb imendumine võib olla ka toimeaine enda omadus ning modifitseeritud vabanemisega ravimvorm seda probleemi ei kõrvalda, vaid võib isegi süvendada.

Tegelikult on elimineerumise poolväärtusajal suurem mõju toime kestusele kui imendumisel, eriti kui toimeaine metaboliseerub esmasel maksapassaazhil.

Paljudel toimeainetel on pikem toime kui nende elimineerumise poolväärtusaeg lubaks arvata. Selle põhjuseks võivad olla:

- a) farmakoloogilise toime püsimine pärast ravimi elimineerumist (näiteks varfariin),
- b) toimeaine koguneb ja püsib toimekohas,
- c) toimeainel on kauatoimivad, kliiniliselt aktiivsed metaboliidid.

### Modifitseeritud vabanemisega ravimite poolt ja vastu

Modifitseeritud vabanemisega ravimid on vajalikud järgmistel juhtudel:

1) patsiendil on vaja tabletti, kapslit jne manustada tihti, näiteks kolm, neli või rohkem kordi päevas, öötundidel või eluaegselt. Sel juhul võimaldab modifitseeritud vabanemisega ravimvorm manustada ravimit harvemini, ravirezhiim on patsiendisõbralikum ja ravitoime kestab ka öötundidel.

2) tahetakse saavutada toimeaine ühtlast sisaldust plasmas, et vältida toksilisust, kõrvaltoimeid või saavutada suuremat efektiivsust. See kehtib ainult siis, kui on tõestatud kindel seos ravimi plasmasisalduse ja efektiivsuse või toksilisuse vahel ja on tõestatud, et efektiivsus ei vähene ega muutu. Neile tingimustele vastavad näiteks teofülliin ja nifedipiin.

### Potentsiaalsed probleemid

1) Tootjad reklaamivad pahatihti oma ravimeid põhimõttel "parim on üks kord päevas". Uuringud näitavad siiski, et tegelikult ei ole ravimi manustamisel üks kord ööpäevas mingeid eeliseid kaks korda päevas manustamise ees. Üks kord päevas on sageli riskantsem, sest see võib patsiendil kergemini meelest minna.

2) Modifitseeritud vabanemisega ravimite kasutamine pole õigustatud lühiajalise ravikuuri korral.

3) Erinevate firmade sama toimeainet sisaldavate modifitseeritud vabanemisega ravimite biosaadavused võivad olla erinevad.

4) Enamust modifitseeritud vabanemisega ravimitest ei tohi katki närida ega pooleks murda, vaid tuleb tervelt alla neelata. See võib mõne patsiendi jaoks olla probleemiks.

5) Toimeaine imendumine modifitseeritud vabanemisega tablettidest sõltub muutustest seedetraktis. Kõhulahtisuse korral võib imendumine olla halb ja kõhukinnisuse korral võib toimeaine kahjustada soole limaskesta.

6) Kuna modifitseeritud vabanemisega ravim sisaldab toimeaine suhteliselt suuremaid koguseid,

võivad tekkida üleannustamise probleemid, kui patsient manustab ravimit kogemata vana skeemi järgi.

7) Peavad olema läbi viidud korralikud farmakokiineetilised uuringud, mis tõestaks ravimpreparaadi kvaliteeti.

### KOKKUVÕTE

1. Modifitseeritud vabanemisega ravimeid soovitakse välja kirjutada ravimpreparaadi kaubandusliku nimetuse järgi.

2. Modifitseeritud vabanemisega ravimite väljakirjutamine ei ole õigustatud antidepressantide, antihistamiinikumide, vitamiinide ja mineraalide korral, kuna sel juhul eelised tavalise ravimvormi ees puuduvad või on minimaalsed.

3. Kuna modifitseeritud vabanemisega ravimid on kallimad, on nende väljakirjutamine soovitatav ainult siis, kui toimeaine plasmakontsentratsiooni suurem stabiilsus on vajalik ravitoime aspektist või kõrvaltoimete vältimiseks.

4. Modifitseeritud vabanemisega ravimvormide kvaliteet peab olema tõestatud farmakokiineetiliste uuringutega.

### Eestis registreeritud nifedipiini erinevate ravimvormide hinnavõrdlus

Ravimi firmanimetus (tootja)	Ravimvorm ja toimeaine sisaldus, originaali suurus	Orienteeruv ravipäeva (30 mg) maksumus apteegihinnas (kr)
<b>Lühitoimelised</b>		
ADALAT Bayer	kapslid 10 mg N100	10.-
CORDIPIN KRKA	tabletid 10 mg N50	1.-
NIFANGIN Farnos	tabletid 10 mg N100	2.-
NIFEDIPIN H-RATIOPHARM ratiopharm	kapslid 10 mg N30	6.-
<b>Aeglustatud vabanemisega</b>		
ADALAT Bayer	retardtabletid 10 mg N100	10.-
ADALAT OROS Bayer	retardtabletid 30 mg N28	11.-

### Kasutatud kirjandus:

1. *MeReC Bulletin*, Medicines Resource Centre, Liverpool, 1995; 6, 3



