

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

nr 17

Sõltumatu väljaanne

Sisujuht

Melatoniini kasutamisest	113
Füsioloogia	113
Farmakoloogia	114
Toimed	114
Kõrvaltoimed ja vastunäidustused	115
Uriinipidamatuse ravi täiskasvanutel	115
Mõisted ja esinemissagedus	116
Vormid ja põhjused	116
Diagnoosimine	116
Ravi põhimõtted	117
Kasutatavatest ravimitest	118

MELATONIINI KASUTAMISEST

Viimastel aastatel on maailmas palju tähelepanu pälvinud käbinäärme poolt toodetav hormoon melatoniin ja selle kasutamine mitmesuguste haiguste ravis. Ilmunud on hulgaliselt populaarteaduslikke ja teaduslikke artikleid ja isegi melatoniinile pühendatud raamatuid. Arvatakse, et USA-s kasutab melatoniini pidevalt või episoodiliselt ligemale 10% elanikkonnast.

Järgnevalt püüame anda lühiülevaate selle aine füsioloogiast, võimalikest toimetest ja tõestatud kliinilisest efektiivsusest.

MELATONIINI FÜSIOLOOGIA

Melatoniin on käbinäärmes (*corpus pineale*'s) sünteesitav hormoon. Sünteesi hulka kontrollivad spetsiifilised hüpotaalamusest algavad närviteed, mille aktiivsus sõltub reetina fotoretseptorite aktiveeritusest. Normaalselt hakkab melatoniini produktsioon suurenema õhtul pärast pimeduse saabumist, saavutab maksimaalse taseme kella 2...4 vahel öösel ja öö teisel poolel hakkab jällegi langema.

Melatoniini keskmisteks tasemeteks seerumis on mõõdetud täiskasvanutel 60 pg/ml öösel ja 10 pg/ml päeval. Lastel on selle hormooni sisaldus veres suurem, vanas eas aga langeb sõltuvalt inimese vanusest.

Vereringesse vabastatud melatoniin toimib spetsiifilistele rakumembraanidel paiknevatele retseptoritele (Mel1a, Mel1b, ML2), mis asuvad erinevates ajupiirkondades, veresoontes ja lümfotsüütidel. Lisaks nimetatutele on melatoniinil veel rakutuumas paiknev retseptor, mis mõjutab mitmete geenide aktiivsust.

Organismis sünteesitava melatoniini peamiseks funktsiooniks on ööpäevase rütmi ja une-ärkveloleku tsükli koordineerimine. Kliinilistes uuringutes on leitud, et unehäirete all kannatavatel haigetel on melatoniini sisaldus seerumis tervetest väiksem.

Melatonini immuunfunktsiooni parandav, kasvajatevastane või ateroskleroosi pidurdav toime avaldub ilmselt füsioloogilisest tunduvalt suuremate kontsentratsioonide korral.

MELATONIINI FARMAKOLOOGIA

Farmakokineetika

Melatonini biosaadavus pärast suukaudset manustamist on varieeruv. Keskmiselt üks tund pärast ühekordset annust 1,5...3 mg ületab melatonini kontsentratsioon seerumis selle hormooni füsioloogilise kontsentratsiooni 10...100 korda. Verre satunud melatonin jaotub kiiresti kudedesse: poolväärtusaeg seerumis on ainult 1...5 minutit. Melatonin metaboliseeritakse maksas ja metaboliidid erituvad uriiniga.

TOIMED

Kuigi katseid melatonini raviomaduste hindamiseks on teostatud juba rohkem kui 20 aasta vältel, on andmeid selle aine efektiivsuse kohta kogunenud vähe. Enamus huvitavatest ja paljulubavatest tulemustest põhineb *in vitro* katseandmetel ja loomkatsetel. Teostatud on vaid üksikud kliinilised uuringud väikesel grupil haigetel.

Toime unele. Leitud on, et melatonini sissevõtmine öhtul vähendab magamajäämiseks kuluvat aega, suurendab une kestvust ja kvaliteeti. Uinumise soodustamine on praegu melatonini kõige populaarsem kasutusala. Erinevalt traditsioonilistest uinutitest ei vähenda melatonin REM (*rapid eye movement*) - une kestvust vaid koguni pikendab seda (vt ka Ravimiinfo Bülletään nr 5).

Eksperimentaalset tõestusmaterjali melatonini efektiivsuse kohta on aga vähe ja kõik kliinilised uuringud on läbi viidud väga väikese arvu haigetega. Selle hormooni und soodustava toime mehhanism on lõplikult välja selgitamata. Selgusetu on ka toime sõltuvus annusest. Erinevates katsetes on saadud häid tulemusi ilma oluliste kõrvaltoimeteta annustes 0,1...240 mg. Enamasti soovitatakse ravi alustada annusega 1...2 mg öhtuti ja vajadusel annust suurendada. Uinumisraskuste ravis on soovitatav tableti sissevõtmise aeg üks tund enne magamaminekut (kuid mitte enam pärast keskööd), kui probleemiks on aga öised ärkamised või hommikune liiga varane ärkamine, siis vahetult enne magamaminekut.

Toime ööpäevasele rütmile. Melatonini on kasutatud organismi bioloogilise kella desünkronisatsiooni ravimisel. Selline seisund võib tekkida näiteks öiste vahetustega töö korral, reisimise puhul ühest ajavööndist teise või ka muudel põhjustel. Väidetavalt leevendab melatonin unehäireid ja sellest tulenevaid päevast väsimustunnet, peavalu, ärritavust. Kontrollitud kliiniliste katsete tulemusi melatonini kasutamisel selle seisundi ravimisel on paraku äärmiselt vähe. Selgusetu on sobivaim ravimi sissevõtmise aeg ja sobivaim annus.

Ööpäevase rütmi häired esinevad sageli pimedatel. Inimestel, kellel puudub valgustaju täielikult, esineb sageli 25-tunnine melatonini sekretsiooni tsükkel. Käbinäärme hormooni manustamine nendele haigetele enamasti taastab normaalse ööpäevase rütmi. Ööpäevase rütmi häirumine pimedatel, kellel valgustaju puudub täielikult, on melatonini ainus ametlikult tunnustatud näidustus USA-s.

Melatonin on üks tugevaim organismis esinev **vabade radikaalide püüdja**. Melatonin kahjustab eriti efektiivselt väga toksilisi hüdroksüülradikaale, ületades oma toimelt mitu korda nii glutatiooni kui ka vitamiin E-d. Kuna melatonin on võimeline tungima vabalt rakutuumadesse, siis loetakse seda ainet väga efektiivseks DNA oksüdatiivse kahjustuse eest kaitsmisel. Melatonini antioksidantne toime on leidnud kinnitust mitmetes *in vitro* katsetes, uuritud on seda ka katseloomadel, kuid inimestel seda hinnatud ei ole.

Melatoninil on olemas teatav **toime immuunsüsteemile**. Loomkatsetes on ta aeglustanud nii autoimmuunhaiguste väljakujunemist kui ka tõstnud (normaliseerinud) immuunvastust immunosupressiooni korral. Katsetes kasvaja haigetel on melatonin soodustanud nii immuunteraapia (interleukiin-2) kui ka hormoonravi (tamoksifeeni, triptoreliini) toimet.

Tulenevalt eelpool toodud melatonini omadustest on oletatud, et see käbinäärme hormoon võib aeglustada ateroskleroosi kulgu ja isegi vananemisprotsessi. Üksikuid sellekohaseid eksperimentaalseid andmeid, mis on saadud katsetest hiirtega, on maailmas ka avaldatud. Selle kohta, et melatonini vananemisevastane toime võiks avalduda ka inimestel, puuduvad igasugused tõestatud andmed vaatamata sellele, et seda ainet on laialdaselt kasutatud juba kümnekond aastat.

KÕRVALTOIMED, VASTUNÄIDUSTUSED

USA-s on melatoniin väga populaarne ja alates 1994-st aastast saadaval käsimüügiravimina. Selle aja jooksul ei ole melatoniinil registreeritud ühtegi ohtlikku kõrvaltoimet. Peamine ja tegelikult ka ainus kõrvaltoime on päevane unisus, tähelepanu ja kontsentratsioonivõime langus. Selliste nähtude esinemisel on soovitatav õhtust ravimi annust vähendada. Kui melatoniini võtta vaelel ajal (päeval või liiga hilja öösel), siis võivad lisaks tekkida või süveneda unehäired. Melatoniin ei põhjusta sõltuvust ja ka selle hormooni pikaajaline kasutamine ei põhjusta endogeense melatoniini produktsiooni supressiooni.

Melatoniini ei ole soovitatav tarvitada järgnevatel inimestel:

- Lapsed
- Rasedad
- Rinnaga toitvad emad
- Glükokortikosteroidide kasutavad haiged
- Raskete psüühiliste haigustega patsiendid
- Raskete allergiliste või autoimmuunhaigustega inimesed
- Veresüsteemi kasvajatega haiged

Kasutatud kirjandus:

1. *Therapeutic Potential of Melatonin*, eds Maestroni GJM, Conti A, Reiter RJ. Karger AG, Basel, Switzerland 1997.
2. *Melatonin*, eds Reiter RJ, Robinson J. Bantam Books, New York, USA 1996
3. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*, 1997, **336**: 186-195
4. Reiter RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Frontiers Neuroendocrinol*, 1995, **16**: 383-415
5. Reiter RJ, Pablos MI, Agapito TT, Guerrero JM. Melatonin in the context of free radical theory of aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, **786**: 362-378

Eestis, nagu ka mujal Euroopas on melatoniin retseptiravim. Saadaval on see ravim 1,5 ja 3 milligrammiste tablettidena, ühe tableti hind on keskmiselt 3 krooni. Preparaadi valikul on soovitatav eelistada sünteetiliselt toodetud melatoniini "naturaalsetele". Viimased on väidetavalt valmistatud loomade käbinäärmete ekstraktist ja võivad sisaldada mitmesuguseid potentsiaalselt allergeenseid loomsete kudede komponente.

KOKKUVÕTE

1. Melatoniin on käbinäärme hormoon, mille peamiseks ülesandeks on ööpäevase rütmi koordineerimine.

2. Prekliinilistes katsetes on sel ainel leitud mitmesuguseid kasulikke toimeid. Melatoniini kliiniline efektiivsus on aga suures osas dokumenteerimata ja ainus kliinilistes katsetes tõestust leidnud toime on une-ärkveloleku tsükli häirete ja kergemate unehäirete ravi.

URIINIPIDAMATUSE RAVI TÄISKASVANUTEL

Uriinipidamatus on levinud häire, mille esinemine sageneb vananedes. Keskealistest meestest 2% ning sama vanusegrupi naistest 12% kannatavad uriinipidamatuse all. Üle 65-aastaste hulgas on uriinipidamatuse levimuseks 7-20%. Probleemi tegeliku ulatuse mõistmist raskendab asjaolu, et oma haigust häbenevad patsiendid ei pöördu alati abi saamiseks arsti poole. Lisaks kulukusele põhjustab inkontinents ka meditsiinilisi (tsüstiit, urosepsis, lamatised jmt) ning psühhosotsiaalseid (eraldatus, depressioon, hooldekodusse paigutamine) tüsistusi.

Patsientide teadlikkuse tõstmine on seda olulisem, et häire põhjuse õige diagnoosimine ja ravi aitavad parandada paljude patsientide elukvaliteeti.

Inkontinentsi ehk **uriinipidamatuse** all mõistetakse tahtmatut urineerimist koguses, mis põhjustab sotsiaalseid või hügieenilisi probleeme. Inkontinents häirib inimese igapäevaelu ning on kulukas nii patsiendile kui sotsiaalabi süsteemile.

Arstkonna hulgas võib kohata veendumust, et inkontinents on vananemise loomulik osa ning ei vaja edasist uurimist. Uriinipidamatus on patoloogiline seisund, mille ratsionaalne ravi annab tavaliselt tulemusi.

Kui sage on uriinipidamatus?

Erinevused inkontinentsi defineerimisel raskendavad esinemissageduse korrektset hindamist. Uriinipidamatuse sagedus varieerub harvadest kordadest naermisel või kõhmisel regulaarse inkontinentsini, mis oluliselt häirib igapäevaolu. Haiguse raskusest sõltuvalt ei vaja või ei soovi kõik haiged arstiabi.

Kuigi häire võib esineda igas vanuses, on enam kui pool patsientidest üle 65 aasta vanad. Oluline on meeles pidada, et inkontinents võib esineda ka noortel tervetel mittesünnitanud naistel. Umbes kaks kolmandikku patsientidest on naised.

Uriinipidamatuse levimus eagruppide lõikes erinevate uurimuste andmetel

	Vanus (aastad)	Inkontinentseid (%)
Kodus elavad naised	15...44	5...7
	45...64	8...15
	üle 65	10...20
Kodus elavad mehed	15...64	3
	üle 65	7...10
Hooldekodudes elavad naised ja mehed		40...50
Haiglasolevad vanurid		50...70

URIINIPIDAMATUSE VORMID JA PÕHJUSED

Uriinipidamatuse klassifikatsioon

Uriinipidamatust klassifitseeritakse mitmeti. Tavaliselt jaotatakse inkontinents 1) ägedaks pöörduvaks e. mööduvaks ja 2) krooniliseks püsivaks vormiks. Püsiv vorm jaotub alavormideks: a) tung-inkontinents b) stress-inkontinents c) ülevoolu-inkontinents d) funktsionaalne inkontinents.

1. Äge uriinipidamatus

Mööduv sümptom ägeda haiguse, deliiriumi, epilepsia, südame paispuudulikkuse, diabeedi jmt. korral. Samuti võivad põhjuseks olla ravimid (diureetikumid, alfa-adrenomimeetikumid ja -blokaatorid, kolinoblokeerivad ravimid, neuroleptikumid).

2. Püsiv uriinipidamatus

Funktsionaalse inkontinentsi korral ei jõua patsient tualetti füüsiliste või kognitiivsete (ka ravimite tingitud) häirete tõttu.

Stress-inkontinents ilmneb intra-abdominaalse rõhu järsul suurenemisel (kõhides, aevastades, naerdes, raskusi tõstes) ning esineb enam naistel. Tavaliseks põhjuseks on vaagnapõhja lihaste nõrkus. Harvem esineb ka meestel, nt pärast prostata transuretraalset reseksiooni.

Tung-inkontinents on sage inkontinentsi vorm vanuritel. Tahtmatule urineerimisele eelneb tugev urineerimisvajadus. Eristatakse sensoorset ja mootorset vormi. Sageli seotud põie tahtmatute kontraktsioonide e. detruusorlihase motoorse ebastabiilsuse või hüperrefleksiaga neuroloogilistel põhjustel. Tavaliselt on põhjuseks kuse-suguelundite patoloogia: tsüstiit, uretriit, tuumor, kivid, põiedivertiiklid või kuseteede obstruktsioon. Ka insult, dementsus, parkinsonism ja seljaaju vigastus võivad olla põhjuseks.

Ülevoolu-inkontinents tekib, kui uriini kogunedes põiesisene rõhk ületab väljavoolutakistuse. Iseloomulik on väikeste uriinihulkade pidev eritumine. Jääkuriini hulk on suur. Kui põhjus on neuroloogiline, võib kaasuda anaalsfinkteri funktsiooni häire. Tavaliselt on põhjuseks kuseteede obstruktsioon või akontraktilne põis (prostata hüperplaasia, ureetra striktuur, detruusor-sfinkteri düssünergia, diabeetiline neuropaatia, kolinoblokeeriva toimega ravimid või kõhukinnisus).

Segavorm-nt stress- ja tung-inkontinents.

DIAGNOOSIMINE

Mida teha, kui patsient kurdab uriinipidamatust?

1993 aastal Suur-Britannia esmatasandi arstide seas läbi viidud küsitlusel selgus, et 300 esmakordselt pöördunud inkontinentsihaigest 54%-l võeti uriini analüüs, 42% suunati spetsialisti juurde ning 36%-le kirjutati välja ravimeid.

Hoolikas esmane uurimine ja edasine jälgimine on inkontinentsihaigete puhul väga oluline. Siiski, teatud patsientide (terminaalseisundis haiged, kroonilise

neuroloogilise haigusega patsiendid) puhul võib piirduda vähempõhjalike uuringutega.

Esmane uurimine peaks sisaldama:

1. anamneesi

– probleemi tõsiduse ning kaasuvate sümptomite hindamine

– patsiendi liikumisvõime ja koduse keskkonna hindamine

– psüühilise staatuse hindamine

– andmed varasemate haiguste (diabeet, prostata hüperplaasia, neuroloogilised häired jt) ja operatsioonide kohta

– dieedi ja vedelikutarbimise andmed, nn urineerimispäeviku koostamine haige poolt

– inkontinentsi varasem ravi

– info tarbitavate ravimite kohta (inkontinents võib olla tingitud ravimite terapeutilisest toimest või olla nende kõrvaltoimeks). Ravimid, mis võivad põhjustada uriinipidamatust on järgmised: diureetikumid (furosemiid), alfa-adrenoblokaatorid (prasosiin, terasosiin, doksasosiin, alfososiin), rahustid ja uinutid (diasepaam), kolinoblokeerivad ravimid (ditsükloamiin), tritsükliilised antidepressandid (amitriptüülin).

2. läbivaatust

– kaasuvate haiguste (nt südamepuudulikkus) tunnused

– intraabdominaalse rõhu järsu tõusu mõju täis põie korral

– põie palpatsioon

– günekoloogiline läbivaatus

– rektaalne palpatsioon

– neuroloogiline hinnang

3. laboratoorseid ja instrumentaalsed uuringuid

– jääkuriini määramine ultraheliuuringul või kusepõie kateteriseerimisel

– uriini külv uroinfektsiooni selgitamiseks

– urodünaamilised uuringud (tsüstomeetria, ureetra takistuse määramine jt) neil patsientidel, kellel eelnevate uuringute põhjal ei selgu inkontinentsi vorm (uuringud tehakse uroloogi suunamisel)

Näidustused spetsialisti (uroloog, günekoloog) konsultatsioonile suunamiseks

1 Ebaselge diagnoos, inkontinentsi segavorm

2 Ülevoolu-inkontinents

3 Tulemusteta ravi 1 kuu vältel

4 Hematuuria

5 Prostata palpatsioonil kahtlus pahaloomulisele kasvajale

6 Kahtlus günekoloogilise sfääri pahaloomulisele kasvajale

Uuringutulemuste alusel koostatakse patsiendi individuaalne ravi- ja hooldusplaan.

RAVI

Üldised põhimõtted

Olenevalt uriinipidamatuse vormist ja raskusest kasutatakse:

1 põhjuslikku ravi – nt infektsiooni, prostata hüperplaasia, kõhukinnisuse korral

2 kehakaalu normaliseerimist

3 kindlat urineerimisrezhiimi “ootamatuste” vältimiseks

4 vaagnapõhja lihaseid tugevdavaid harjutusi

5 farmakoteraapiat

6 kirurgilisi protseduure

7 kateteriseerimist

8 mehhaanilisi abivahendeid (nt intravaginaalseid)

Uriinipidamatuse ravi olenevalt vormist

	Ravi eesmärk	Võimalikud ravimeetodid
Tung-inkontinents	Põie detruusorlihase hüperaktiivsuse likvideerimine	Üldised meetmed <ul style="list-style-type: none"> • Vedelikutarbimis- ja urineerimisrezhiim Farmakoteraapia <ul style="list-style-type: none"> • Kolinoblokeerivad ravimid (oksübutüniin, propanteliin) • Tritsüklilised antidepressandid (imipramiin) • Kaltsiumikanali blokaatorid (nifedipiin) Kirurgiline ravi
Stress-inkontinents	Sisemise ja välimise sfinkterlihase funktsiooni parandamine	Üldised meetmed <ul style="list-style-type: none"> • Kehakaalu normaliseerimine • Vaagnapõhja lihaseid tugevdavad harjutused Farmakoteraapia <ul style="list-style-type: none"> • Alfa-adrenomimeetikumid (fenüülpropanoolamiin, pseudoefedriin) • Tritsüklilised antidepressandid (imipramiin) • Östrogeen-asendusravi Kirurgiline ravi
Ülevoolu-inkontinents	Põie tühjenemise parandamine	Üldised meetmed <ul style="list-style-type: none"> • Vedelikutarbimis- ja urineerimisrezhiim Farmakoteraapia <ul style="list-style-type: none"> • Alfa-adrenoblokaatorid (prasosiin, terasosiin) • Kolinomimeetilised ravimid (beetanekool) põie hüpotoonia korral Kirurgiline ravi Kateteriseerimine nt iga 4-6 tunni järel või püsikateeter olenevalt patsiendi seisundist

Kasutatavatest ravimitest

Farmakoteraapiat tuleb käsitleda osana inkontinentsi ravikompleksist, kombineerides seda teiste ravi- ja abistamismeetoditega.

Mõnel juhul võib olla otstarbekas kahe erineva toimemehhanismiga ravimi väikeste dooside kombineerimine (nt oksübutüniin ja imipramiin detruusorlihase hüperrefleksia korral), kuna see tagab terapeutilise efekti saavutamise väiksema kõrvaltoimete ilmnemise riskiga.

Kui esialgne ravi 1 kuuga tulemusi ei anna, on kohane suunata patsient spetsialisti juurde.

Kõikide ravimite annustamisel alustatakse minimaalsest doosist, mida järk-järguliselt suurendatakse soovitud efekti või ravimi edasist manustamist välis-tava kõrvaltoime ilmnemiseni.

Ravimite ööpäevane annus jagatakse 2...4 annuseks, erandiks antidepressandid, mida võib manustada ka ühekordse annusena.

1. Põie silelihast lõõgastavad ained

Detruusorlihase innervatsioon pärineb parasümpaatilisest süsteemist ning on vahendatud mediaator atsetüülkoliini poolt.

Kasutusel on ravimid, mis toimivad pärssivalt kolinergilisele süsteemile või otseselt lõõgastavalt silelihasele. Olenemata valitud põierelaksandist võib tekkida uriini retentsioon, seega tuleb jälgida jääkuriini hulka.

Propanteliin on kolinoblokeeriv ravim, mida kasutatakse seedetrakti- ja põiehaigete (tung-inkontinents) korral. Ravim sisaldab kvaternaarseid lämmastikke ning ei läbi seetõttu hematoentsefaalbarjääri.

Kõrvaltoimetest on sagedasemad impotentsus ja ortostaatiline hüpotensioon ning üleannustamise korral kuraaretaoline toime (neuromuskulaarne blokaad). Ravim on ohtlik dementsetele ning teisi kolinoblokeerivaid ravimeid tarvitavatele patsientidele. Propanteliin on vastunäidustatud kuseteede obstruktsiooni korral. Kõrvaltoimed on sagedased, võib põhjustada kõhukinnisust, südame löögisageduse suurenemist. Propanteliin metaboliseeritakse maksas ning maksahaiguste korral võib ravim kumuleeruda.

Oksübutüniin on silelihaseid lõõgastava (papaveriinisarnase), lokaalanesteetilise ja kolinoblokeeriva (atropiinisarnase) toimega ravim.

Erinevalt papaveriinist ei mõjuta veresoonte silelihaseid.

Efektiivsust inkontinentsi ravis seostatakse eelkõige kolinoblokeeriva toimega.

Ka kõrvaltoimed (sagedus 13...73%) on iseloomulikud kolinoblokeeriva toimega ravimitele: suukuivus, kõhukinnisus, nägemishäired jmt. On näidatud ka jääkuriini hulga suurenemist. Kliinilistes uurimustes on oksübutüüniin osutunud efektiivseks 50...75%-l tung-inkontinentsi juhtudest (platseebo 12...43%) ning 30%-l stress-inkontinentsi juhtudest (platseebo 18%). Kuna soovitud ravitoime ning kõrvaltoimete tekkemehhanism on sarnane, on oluline individuaalne annuse valik, esialgse annusena soovitatakse 3 mg 2...3 korda ööpäevas.

Ditsükloamiin on samuti m-kolinoblokeeriva toimega silelihasrelaksant. Ravim sisaldab tertsiarset lämmastikku, mistõttu läbib hematoentsefaalbarjääri ning tekitab annusest sõltuvalt kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeid. On kaua kasutusel olnud *colon irritable* ravis. Detruusorlihase hüperrefleksia korral suurendab põie mahtu.

Flavoksaat on silelihasrelaksant, mida on kasutatud inkontinentsi ravis, ent mille efektiivsust platseeboga võrreldes ei ole kontrollitud kliinilistes uurimustes õnnestunud tõestada.

Emeprooniim on m-kolinoblokaator, mis sisaldab kvaternaarseid lämmastikku ning seetõttu ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Lisaks kolinoblokaatoritele iseloomulikele kõrvaltoimetele põhjustab suu limaskesta ning söögitoru haavandeid, mistõttu on tema kasutamise otstarbekus kaheldav. Sisse võtta koos piisava hulga vedelikuga. Vastunäidustatud ösofagiidi korral.

Tolterodiin on uus kolinoblokeeriva toimega ravim, mis on näidustatud põie hüperrefleksia korral. Väidetavalt ei ole tolterodiin oksübutüüniinist efektiivsem, kuid tema kasutamisega kaasneb vähem kõrvaltoimeid. Kolinoblokeeriva toimega ravimite peamine kõrvaltoime on suukuivus.

Kaltsiumikanali blokaatorite efektiivsuse kohta inkontinentsi ravis puuduvad kontrollitud andmed. Soovitatakse kasutada ka teiste näidustuste (hüpertensioon, stenokardia, müokardi diastoolse funktsiooni häire) olemasolul.

Imipramiin on tritsükliline antidepressant, mida kasutatakse inkontinentsi ravis põie mahtu ja ureetra resistentsust suurendava toime tõttu. Täpne toimemehhanism urineerimishäirete ravis ei ole selge. Kolinoblokeeriv toime detruusorlihasele on nõrk, lõõgastavat efekti on püütud seostada noradrenaliini tagasihaarde blokaadiga perifeersetes sünapsites.

Kõrvaltoimetest võib segavaks osutada ortostaatiline hüpotensioon, samuti sedatsioon, suukuivus, nägemishäired ja kõhukinnisus. Tritsüklilised antidepressandid on kasutusel tung- ja stress-inkontinentsi korral.

2. Sisemise sfinkterlihase toonust ning ureetra vastupanu suurendavad ained

Alfa-adrenomimeetilised ained (pseudoefedriin, fenüülpropanoolamiin) on kasutusel stress-inkontinentsi ravis sisemise sfinkterlihase funktsiooni parandamiseks ning ureetra resistentsuse suurendamiseks. Kliinilistes uuringutes on näidatud fenüülpropanoolamiini (50 mg 2 korda ööpäevas) ureetra maksimaalset sulgumisrõhku suurendavat ning inkontinentsiepisoodide arvu vähendavat toimet.

Sümpatomimeetilise toime tõttu põhjustavad ravimid vasokonstriksiooni, mis võib olla ohtlik koronaartõve ja hüpertensiooni korral. Alfa-adrenomimeetilised ravimid võivad põhjustada südame rütmihäireid. Kesknärvisüsteemi aktivatsioon võib põhjustada unetust, rahutust, suuremate annuste korral ka psühhoosi.

Östrogeenravi on kasutusel postmenopausis naiste sisemise sfinkterlihase nõrkusega kulgeva stress-inkontinentsi korral. Ravitoime aluseks peetakse detruusorlihase ja ureetra ning emaka arengulist seotust. Ureetra alfa-adrenergiline stimulatsioon on östrogeen-sõltuv. On näidatud östrogeenide positiivset seost urotrakti alaosa alfa-adrenoretseptorite tihedusega.

Teise tegurina tuuakse esile parauretraalkoe tiheduse paranemist östrogeenravi foonil. Kasutusel on mitmesugused ravimvormid. Juhul, kui ei soovita süsteemset toimet mõnel muul eesmärgil, peetakse soovitavaks vaginaalset manustamist. Östrogeenravigil on aditiivne efekt alfa-adrenomimeetiliste ravimite kasutamise korral inkontinentsi ravis.

3. Ülevoolu-inkontinentsi ravis kasutatavad ained

Kaudse toimega kolinomimeetilised ravimid (beetaneekool, karbakool, distigmiin) on kasutusel ülevoolu-inkontinentsi ravis kusepõie atoonia ja hüpotoonia korral. Kontrollitud andmed nende ravimite pikaajalise efektiivsuse kohta puuduvad.

Alfa-adrenoblokeeriva toimega ravimeid (prasosiin, terasosiin, doksasosiin, alfososiin) kasutatakse ülevoolu-inkontinentsi ravis, kui selle aluseks on kuseteede

obstruktsioon. Toime aluseks on antagonism postsünaptiliste alfa-adrenoretseptoritega. Nad vähendavad sisemise sfinkterlihase toonust ning parandavad seega põie tühjenemist. Medikamentoosset ravi ei tohi rakendada eesnäärme haigustest tingitud ülevoolu-inkontinentsi korral.

Kõrvaltoimena võivad põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni oma veresooni laiendava toime tõttu.

Mõne uriinipidamatuse korral kasutatava ravimi võrdlus

Ravim	Ravimi firmanimetus (tootja)	Hinna arvutamise aluseks olnud ööpäevane annus	Orienteeruv 30 ravipäeva maksumus apteegihinnas	Kommentaar
Emeproonium	CETIPRIN NOVUM (Pharmacia)	600 mg	335.-	Ebasoodsa kõrvaltoimete profiili tõttu järjest vähem kasutusel
Oksübutüniin	CYSTRIN (Leiras)* DRIPTANE (Lab. Depat)*	15 mg	170.- 186.-	Kontrollitud kliinilistes uuringutes efektiivne 50...75%-l tung- ja 30%-l stress-inkontinentsi juhtudest. Kõrvaltoimeid esineb 13...73%-l kasutajatest
Flavoksaat	URISPAS (Shire)	600 mg	300.-	Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole osutunud platseebost efektiivsemaks
Doksasosiin	CARDURA (Pfizer)	4 mg	325.-	Kasutusel kuseteede obstruktsioonist tingitud ülevoolu-inkontinentsi ravis
Prasosiin	MINIPRESS (Pfizer)* PRASOSIN (TFT)*	4 mg	177.- 24.-	Kasutusel kuseteede obstruktsioonist tingitud ülevoolu-inkontinentsi ravis
Distigmiin	UBRETID (Nycomed)*	5 mg	25.-	Kasutusel kusepõie atooniast ja hüpotooniast tingitud ülevoolu-inkontinentsi ravis. Kontrollitud andmed pikaajalise efektiivsuse kohta puuduvad

* tärniga märgitud ravimid on Eestis registreeritud

KOKKUVÕTE

1. Inkontinents on sage häire, mis ei ole vananemise loomulik osa ning kuigi tegemist ei ole eluohtliku haigusega, kaasub sellega tõsiseid meditsiinilisi ning kulukaid sotsiaalseid probleeme.

2. Esmatasandi arstide ülesandeks on abivajajate ülesleidmine, mis patsientide liigse tagasihoidlikkuse tõttu võib olla keeruline.

3. Inkontinentsi ravi efektiivsuse nurgakiviks on häire vormi täpne diagnoosimine.

4. Ratsionaalse kombineeritud raviga paraneb kontinents ja elukvaliteet suurel osal uriinipidamatuse all

kannatajatest. Farmakoteraapia on ainult osa inkontinentsi ravikompleksist.

5. Peamised ravimrühmad stress-inkontinentsi farmakoteraapias on alfa-adrenomimeetikumid ja östrogeenid, tung-inkontinentsi korral kolinoblokeerivad ja silelihast lõõgastavad ained ning ülevoolu-inkontinentsi puhul olenevalt põhjusest alfa-adrenoblokaatorid või kolinomimeetilised ravimid.

6. Esmase ravi ebaefektiivsuse korral tuleb patsient suunata spetsialisti konsultatsioonile, kus viiakse läbi põhjalikud uuringud ning hinnatakse operatiivse ravi vajalikkust.

Kasutatud kirjandus:

1. Resnick NM. Urinary incontinence. *The Lancet* 1995; **346**: 94-99.
2. Dawson c, Whitfield H. ABC of urology: urinary incontinence and urinary infection. *British Medical Journal* 1996; **312**: 961-964.
3. Chutkan DS, Fleming KC, Evans MP, Evans JM, Andrews KL. Urinary incontinence in the elderly population. *Mayo Clinic Proceedings* 1996; **71**: 93-101.
4. *MeReC Bulletin*. Medicines Resource Centre, Liverpool. 1997; **9**:33-36
5. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 6th edition, Ed. Young LY, Koda-Kimble MA, Applied Therapeutics, Inc., Vancouver, USA. 1995
6. *Clinical Practice Guideline: Urinary Incontinence in Adults: Acute and Chronic Management*. U.S. Department of Health and Human Services, USA, 1996:2