

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

1999 nr 22

Sõltumatu väljaanne

Sisujuht

Herpesviiruse vastased ravimid	153
Herpes simplex virus (HSV)	154
Varicella zoster virus (VZV)	154
Vöötohatisejärgne valu	155
Retseptiravim metamisool (ANALGIN, NOVALGIN)	157

HERPESVIIRUSTE VASTASED RAVIMID

Herpesviiruseid on kindlaks tehtud üle 80 alatüübi. Nad erinevad üksteisest geneetiliselt, immunoloogiliselt ja bioloogiliselt. Ühiseks omaduseks on neil see, et nad kõik paljunevad eukariotse raku tuumas. Inimese jaoks on kliiniliselt olulise tähtsusega *Herpes simplex virus* tüüp 1 ja tüüp 2 (edaspidi HSV-1 ja HSV-2) ning *Varicella zoster virus* (edaspidi VZV). Need on sarnase morfoloogiaga ja kapsliga suured DNA viirused.

Herpes zosteri ravist atsükloviiriga oleme ka varem juttu teinud (vt RIB nr 2).

HERPESVIIRUSE VASTASED RAVIMID

Viirusvastastest ravimitest oli pikka aega esindatud ainult atsükloviir, hiljem on lisandunud uuemad nukleosiidi analoogid – valatsükloviir, famtsükloviir ja pentsükloviir.

Atsükloviir on olnud standardravimiks nii *herpes simplex* infektsioonide, *herpes zoster* ja *varicella* korral, kuid tema puuduseks on halb imendumine seedetraktist (biosaadavus 10...20%). Ravimi imendumine on annusest sõltuv, st imendumise protsent väheneb annuse suurenedes. Valatsükloviiri biosaadavus on oluliselt parem, mistõttu seda ravimit võib manustada harvem. Atsükloviiri poolväärtusaeg plasmas on umbes 3 tundi, mistõttu näiteks VZV korral tuleks manustada suukaudselt 800 mg 5 korda ööpäevas. Famtsükloviiri biosaadavus on hea (pärast imendumist muundub pentsükloviiriks, mille biosaadavus 77%).

Atsükloviir on ainuke Eestis saadaolev herpesviiruse vastane ravim intravenoosseks manustamiseks. Lastele ja rasedatele soovitatakse vajadusel manustada atsükloviiri, sest uuringud valatsükloviiri ja famtsükloviiriga nendes populatsioonides ei ole tõestanud nende ohutust. Samuti ei ole uuringutes võrreldud famtsükloviiri ja valatsükloviiri.

Famtsükloviiri registreeritud näidustus Eestis on: *Herpes zoster* infektsiooni ravi, sealhulgas postherpeetilise neuralgia kestuse lühendamine.

Ägeda genitaalherpese ravi. Korduva genitaalherpese supressioon.

Famtsükloviir on pentsükloviiri eelravim. Pentsükloviir inhibeerib herpesviiruse DNA sünteesi ja replikatsiooni. Pentsükloviir ei inhibeerii DNA sünteesi mitteinfitseerunud rakkudes, sest see fosforüleerub ainult herpesega nakatunud rakkudes. Pentsükloviir on aktiivne HSV-1, HSV-2, VZV ja Epstein-Barri viiruse suhtes. Suukaudsel manustamisel imendub famtsükloviir hästi. Ta imendub peensoole ülaosas ja konverteeritakse sooleseinas kiiresti aktiivseks pentsükloviiriks. Pentsükloviiri biosaadavus famtsükloviiri suukaudsel manustamisel on 77%. Kõrvaltoimetest on sagedasemad peavalu ja iiveldus, harva oksendamine, nahalööve.

Valatsükloviir ja atsükloviir. Valatsükloviiri registreeritud näidustus on: *Herpes zoster* infektsiooni ravi. Naha ja limaskestade *Herpes simplex* (sh genitaalherpes) infektsiooni ravi.

Atsükloviir on Eestis registreeritud näidustusega: *Herpes simplex* või *Herpes zoster* infektsioon. Süstitaval on lisaks näidustus herpesentsefaliit.

Valatsükloviir on atsükloviiri eelravim. Valatsükloviir imendub seedetraktist kiiresti. Esmasel soole ja maksametabolismil konverteeritakse atsükloviiriks.

Suukaudsel valatsükloviiri manustamisel jõuab atsükloviiri verre 54%, mis on 3...5 korda enam kui atsükloviiri suukaudsel manustamisel. Atsükloviiril on kõige tugevam toime HSV-1 viiruse suhtes. Samuti on ta aktiivne HSV-2, VZV, Epstein-Barri viiruse ja tsütomegaloviiruse suhtes. Atsükloviir konverteeritakse herpesviirusega infitseeritud rakkudes selektiivselt aktiivseks trifosfaadiks, mis inhibeerib herpesviiruse DNA replikatsiooni. Kõrvaltoimetest võivad sagedamini tekkida iiveldus ja peavalu.

HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)

Äge herpesviirus kesknärvisüsteemis ei pruugi anda mingeid sümptomeid nahal või limaskestal ning mõjutada silma ilma klassikaliste infektsiooni-nähtudeta.

Orolabiaalne herpes simplex

Kliiniliste nähtudena võivad esineda klassikaline gingivostomatiit, kuid sagedamini esineb villiline lööve huultel ja nina piirkonnas. Lastel avaldub tavaliselt väheste sümptomitega, täiskasvanutel võimalikud generaliseerunud haigusnähud – kurguvalu, palavik. Raviks manustada vajadusel valuvaigisteid, rehüdreerida. Ainult väljendunud gingiviidi/stomatiidi korral manustada atsükloviiri (5...10 mg/kg 3 korda ööpäevas intravenoosselt 5...10 päeva jooksul).

Emal raseduse viimases faasis (5 nädalat) ja pärast sünnitust esmaselt avalduv herpesviirus võib kanduda lapsele. Ema tuleb ravida atsükloviiriga (suukaudselt 200 mg 5 korda või 400 mg 3 korda ööpäevas 10 päeva jooksul).

Genitaalne herpes simplex

Primaarne (seronegatiivsed patsiendid)

Komplikatsioonideta haigusjuhtudel manustada valatsükloviiri 500 mg 2 korda ööpäevas või famtsükloviiri 250 mg 3 korda ööpäevas. Ravi tuleb alustada nii vara kui võimalik ja ravi peab kestma niikaua kuni uusi villikesi/haavandeid enam ei teki (tavaliselt 7...10 päeva). Ägeda infektsiooni korral immunokompetentsetel patsientidel manustatakse tavaliselt suukaudselt atsükloviiri, famtsükloviiri või valatsükloviiri. Need ravimid on sarnase efektiivsusega ja ravimi valiku määrab hind. Uute ravimite eeliseks on nende harvem manustamine. Immuunpuudulikkusega patsientidele tuleb manustada algul atsükloviiri veeni.

Korduv (seropositiivsed patsiendid)

Oluline on patsiente informeerida, et genitaalset HSV-2 infektsiooniga patsiendid võivad eritada regulaarselt viirust ka sümptomitevabal perioodil, mistõttu seksuaalvahekorra ajal tuleks kasutada kondoomi.

Viirusvastast ravi ei ole üldjuhul vaja rakendada kui kahjustusi on vähe ja nad kestavad lühikest aega. Ägedatel juhtudel võib rakendada episoodilist ravi 5 päeva jooksul valatsükloviiri (500 mg 2 korda ööpäevas), famtsükloviiri (250 mg korda 2) või atsükloviiriga (200 mg 5 korda või 400 mg 2 korda ööpäevas). Kuna ravi on soovitatav alustada nii ruttu kui võimalik esmaste sümptomite ilmnemisest, tuleb patsientidel soovitada hoida tablette käepärast.

Haiguse väga sagedaste kordumiste puhul (6...12 korda aastas) või kui korduv herpes on eriti häiriv, tuleks rakendada pikaajalist supressioonravi. Selleks võib manustada atsükloviiri 400 mg 2 korda ööpäevas või valatsükloviiri 500 mg 1 kord ööpäevas või famtsükloviiri 250 mg 2 korda ööpäevas. Ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata 6...12 kuu pärast.

Genitaalherpes rasedatel

Enamus neonataalse herpes juhtumeid on põhjustatud atüüpilise või asümptomaatilise genitaalherpese olemasolust emal sünnituse ajal. Kui rasedal tekib esmane äge genitaalherpes enne 35. rasedusnädalat tuleb teda ravida atsükloviiriga. 10...28 päeva enne oodatavat sünnitust tuleb profülaktiliselt manustada atsükloviiri (200 mg 5 või 400 mg 3 korda ööpäevas). Kui infektsiooni sümptomeid ei ole sünnituse eel, võib sünnitada vaginaalselt. Kui primaarne genitaalherpes tekib pärast 35. rasedusnädalat, tuleb manustada atsükloviiri suukaudselt kuni sünnituseni (400 mg 4 korda ööpäevas ühe nädalal vältel ja seejärel 400 mg 3 korda ööpäevas). Sünnitamine peaks toimuma keisrilõike abil.

Kui emal on korduvad genitaalherpesed, võib kaaluda profülaktilise ravi tegemist raseduse viimasel 10...28 päeval (200 mg 4 korda ööpäevas või 400 mg 3 korda ööpäevas).

VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV)

VZV võib mõjutada kesknärvisüsteemi ilma nahailminguteta ning silma ilma klassikaliste infektsiooninähtudeta. VZV retinopaatia või VZV nägemisnärvineuriit võib põhjustada nägemise halvenemist. Eriti immuunpuudulikkusega haigeid tuleb informeerida kesknärvisüsteemi ja silma võimalikust haaratusest.

1. Tuulerõuged

Kõigi üle 20-aastaste inimeste haigestumisel tuulerõugetesse tuleb kaaluda viirusvastase ravi rakendamise vajadust. Sama kehtib ka nooremate isikute kohta, kui neil on kaasvalt raske haigus.

Kui ravi on vajalik, tuleb sellega alustada nii ruttu kui võimalik.

Atsükloviir on tuulerõugete korral dokumenteeritud efektiivsusega. Famtsükloviiri või valatsükloviiri tuulerõugete ravis ei kasutata.

2. Vöötohatis

a. Immunokompetentsed patsiendid

Ravida tuleks ägeda herpes zosteriga ja/või üle 50-aastaseid patsiente, ravi peab alustama võimalikult varakult. Ravi efektiivsust ei ole tõestatud, kui alustatud on hiljem kui 72 tundi pärast villikeste teket. Üldjuhul on eelistatud suukaudsed ravimid famtsükloviir ja valatsükloviir.

b. Immuunpuudulikkusega patsiendid

Ravi tuleb alustada kohe. Üldjuhul on eelistatud suukaudsed ravimid famtsükloviir ja valatsükloviir. Kui haigus on eriti äge või kui on tegemist väljendunud immunosupressiooniga, tuleb algul manustada intravenoosselt atsükloviiri.

c. Rasedad

Rasedatel arenev herpes zoster ei tähenda üldjuhul loote nakatumist. Oht on tuulerõugetesse nakatumiseks lapsel, kui emal tekib herpes zoster pärast sünnitust. Haigestunud naine tuleb isoleerida teistest rasedatest või äsja-sünnitanutest ning vastsündinutest.

d. Lapsed

Vöötohatis lastel ei nõua üldiselt ravi atsükloviiriga, kui ei kaasu generaliseerunud haigusnähte. Tavaliselt ei ole ka vajalik immunoloogiline uurimine, kui tegemist on komplitseerumata vöötohatise üksikute episoodidega.

e. *Zoster ophthalmicus*

s.o varicella/zoster viiruse aktiveerumine trigeminaalnärvi esimeses harus. Umbes pooltel nimetatud haigusega patsientidest tekivad tüsistused silmas. Ravi on seda efektiivsem mida varem seda alustatakse. Ravi algul tuleb manustada valatsükloviiri tablette 1000 mg 3 korda või famtsükloviiri 500 mg 3 korda ööpäevas 7 päeva jooksul.

VÖÖTOHATISEJÄRGNE VALU

60% immunokompetentsetel patsientidel tekib prodromaalne valu tavaliselt 2...4 päeva enne villide teket. Äge valu on tavaliselt lokaliseerunud ohatisega haaratud nahapiirkonda. Tugeva intensiivsusega valu haiguse ägedas faasis võib suurendada post-herpeetilise neuralgia ohtu ning adekvaatne valu leevendamine võib seda ohtu vähendada. Valu ravi on oluline ka selleks, et vähendada haigusest tingitud unehäireid, väsimust ja meeleolu alanemist.

a. Prodromaalse ja ägeda valu ravi

Kõigi ägeda vöötohatisega, üle 50-aastaste ja immuunpuudulikkusega patsientide puhul tuleb kaaluda viirusevastase ravi rakendamist, mis leevendaks ägedat valu ja vähendaks ohatisest tingitud valu kestust. Valuravi põhineb patsiendi valulävel. Väga ägeda valu korral võib osutada vajalikuks opiaadi (morfiin) manustamine. Neerufunktsiooni häirete korral on eelistatud ketobemidoon. Parenteraalne opiaatide manustamine ei ole tavaliselt vajalik. Ravile allumatu valu korral võib teha närvi blokaadi.

b. Post-herpeetilise neuralgia (pärast villide teket üle 30 päeva kestev valu) ravi.

Patogeneetiliselt erineb see valu ägedast vöötohatise valust. Post-herpeetilise neuralgia tekke oht suureneb märgatavalt üle 60-aastastel patsientidel. Tavalised valuvaigistid (paratsetamool, atsetüülsalitsüülhape, mittesteroidsed põletikuvastased ained, dekstropropoksüfeen ja kodeiin) ei pruugi olla selle valu leevendamisel piisavalt efektiivsed. Standardravimiks on amitriptülliin. Üle 65-aastastele patsientidele manustada 10 mg öhtul. Seejärel võib annust suurendada kuni valu leevendumiseni või ravi katkestamist nõudvate kõrvaltoimete tekkimiseni. Alla 65-aastastel patsientidel alustatakse ravi 10...25 mg annusega, mida võib hiljem suurendada. Alternatiivravimiks on maprotilliin sarnastes annustes.

Intermiteeruva torkiva valu korral on kasutatud amitriptülliiniga kombinatsioonis karbamasepiini algannuses 100 mg 2 korda ööpäevas.

Efektiivsed võivad olla transkutaanne närvistimulatsioon, akupunktuur, lokaalne ravi või krüoterapia.

Herpes simplex viiruse ja varicella zoster viiruse vastaste suukaudsete ravimpreparaatide hinnavõrdlus

Toimeaine	Ravimi firmanimetus (tootja)	Korduva genitaalherpese korral ravikuuri maksumus apteegihinnas	Korduva genitaalherpese supressiooni korral ravikuuri maksumus apteegihinnas	Herpes zosteri korral ravikuuri maksumus apteegihinnas
		200 mg 5 korda ööpäevas 5 päeva	400 mg 2 korda ööpäevas 1 aasta jooksul	800 mg 5 korda ööpäevas 7 päeva jooksul
atsükloviir	GEAVIR (Bristol-Myers Squibb)	225.-	16 000.-	680.-
	ZOVIRAX (Glaxo Wellcome)	575.-	26 000.-	2200.-
	XOROX (Kwizda)	225.-	13 000.-	1225.-
	ACYCLOVIR (TFT)	400.-	23 000.-	2240.-
valatsükloviir	VALTRES (Glaxo Wellcome)	500 mg 2 korda ööpäevas 5 päeva jooksul 385.-	500 mg ööpäevas 1 aasta jooksul 14 100.-	1000 mg 3 korda ööpäevas 7 päeva jooksul 1620.-
famtsükloviir	FAMVIR (SmithKline Beecham)	125 mg 2 korda ööpäevas 5 päeva jooksul 685.-	250 mg 2 korda ööpäevas 1 aasta jooksul 100 000.-	250 mg 3 korda ööpäevas 7 päeva jooksul 750 mg 1 kord ööpäevas 7 päeva jooksul 2880.-

Vaktsiinid

Eestis on registreeritud tuulerõugete atenueeritud elusvaktsiin VARILRIX (SmithKline Beecham) näidustusega VZV vastane aktiivne immuniseerimine imuunsuseta kõrge riskiga patsientidel, nendega

kontaktis olevatel isikutel ja tervetel isikutel alates 9. elukuust.

Ühe annuse apteegihind on orienteeruvalt 400 krooni.

KOKKUVÖTE

1. Famtsükloviir ja valatsükloviir on suukaudselt manustatavad atsükloviiri alternatiivravimid, mille manustamisskeemid on lihtsamad (1...3 korda ööpäevas) võrrelduna atsükloviiriga (kuni 5 korda ööpäevas). Nende efektiivsus kõigil juhtudel (lapsed, rasedad) ei ole veel piisavalt tõestatud.
2. Immunokompetentsetel patsientidel herpes zosteriga on famtsükloviir või valatsükloviir valikravimiteks. Nad on vähemalt sama efektiivsed kui atsükloviir herpes zosteriga seotud valu vähendamisel ja postherpetilise neuralgia kestuse lühendamisel.
3. Immunokompetentsetel patsientidel on genitaalherpese raviks ja supressiooniks alternatiivravimiks valatsükloviir, sest ta on sama efektiivne kui atsükloviir, kuid patsiendile mugavam (manustamisintervall pikem) manustada.
4. Silma haaratuse korral, nii herpes simplex kui herpes zoster viiruse korral, samuti immunosupressiooniga patsientidel on valikravimiks atsükloviir, sest uuemaid ravimeid ei ole sellel näidustusel uuritud.

Kasutatud kirjandus:

1. Corey L, Spear PG. Infections with herpes Simplex Viruses. *N Engl J Med* 1986 **11**: 682-691
2. Corey L, Holmes KK. Genital Herpes Simplex Virus Infections: Current Concepts in Diagnosis, Therapy and Prevention. *Ann Int Med* 1983; **98**: 973-983
3. Ruitter A, Thin RN. Genital Herpes: a Guide to Pharmaceutical Therapy. *Drugs* 1994; **47**:297-304
4. Stella VJ, Charman WNA, Naringrekar VH. Prodrugs: Do They Have Advantages in Clinical Practice? *Drugs* 1985; **29**:455-473
5. Weller S, Blum R et al. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharm Ther* 1993; **54**: 595-605
6. Treatment of Herpes Simplex, Varicella and Zoster. Workshop. Norwegian medicines Control Authority, Medical Products Agency, Sweden. 1998; **3**
7. Update on Drugs for Herpes Zoster and Genital Herpes. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 1998; **10**: 77-79
8. Valciclovir in Genital herpes: Simpler Administration. *Prescrire International* 1999; **8**:8-9
9. *USP DI* The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1999; **19**: 1434-1436, 2906-2908

RETSEPTIRAVIM METAMISOOL (DIPÜROON, ANALGIN, NOVALGIN)

Viimasel ajal on proviisorite ja metamisooli krooniliselt tarvitavate patsientide seas palju kirgi üles kütnud Sotsiaalministri poolt määratud Ravimite registreerimiskomisjoni (tegutseb Ravimiameti juures) otsused lülitada metamisool ja kõik teda sisaldavad kombinatsioonravimid alates 1. juulist 1999.a. retseptiravimite nimekirja ning muuta kitsamaks ka metamisooli näidustust. Järgnevalt lähemalt sellest, miks selline samm ette võeti.

Ravimite registreerimiskomisjoni 14. juunil 1999.a. otsused on tingitud asjaolust, et metamisooli kasutamisel võib tekkida ohtlik immunoallergiline kõrvaltoime agranulotsütoos.

Agranulotsütoos metamisooli kõrvaltoimena registreeriti esmakordselt 1935. aastal. 70ndatel aastatel selgus, et agranulotsütoosi esinemissagedus on 1:3000 ning paljudes riikides lülitati metamisooli kõik ravimvormid retseptiravimite nimekirja ning nt Rootsis keelati turustamine üldse. 1980...1986. aastatel viidi läbi ulatuslik rahvusvaheline epidemioloogiline uuring (IAAAS,

International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study) Euroopa riikides, kus metamisooli veel kasutati (Bulgaaria, Saksamaa, Ungari, Iisrael, Itaalia ja Hispaania). Selle uuringu tulemustest selgus, et agranulotsütoosi esinemissagedus on väiksem (1:1 000 000), kui seni arvati. Toetudes selle uuringu tulemustele lubati Rootsis metamisool uuesti ravimturule. Kuid viimase kolme aasta jooksul on ilmnunud mitmeid agranulotsütoosi juhte, mistõttu hinnati ümber ka kõrvaltoime esinemissagedus - 1:1700. Uute andmete põhjal keelati Rootsis metamisooli turustamine 1999. aasta aprillis, kuna ilmnis, et ravimi ohu- ja kasutegurite suhe on

agranulotsütoosi (vereloomehäire) tekkesageduse suurenemise tõttu kaldunud ohutegurite suunas.

Metamisool on valuvaigisti, mis Eestis oli seni registreeritud näidustusega "Valu lühiajaline kupeerimine". Metamisooli tabletid olid seni käsimüügis, süstelahus retseptiravim.

Metamisool on Eestis kasutusel olnud juba aastakümneid. Patsient tänases Eestis ostis metamisooli apteegist ilma retseptita (sageli aastaid), kuid ei saanud paraku apteekrilt piisavalt informatsiooni ravimi ohutuse ning näidustuste kohta ning kasutas metamisooli nn tavaliste valude (peavalu, hambavalu, seljavalu jne) vaigistamiseks pikaajaliselt, migreenihoo korral ja palaviku alandamiseks. Sarnaselt osteti ka metamisooli sisaldavaid kombinatsioonpreparaate Benalgin (+ kofeiin, vitamiin B1), Tempalgin (+ tempidoon), Pentalgin (+ fenobarbitaal, kodeiin, paratsetamool).

Seoses ülemäärase valesti/liigse kasutamiseohuga otsustas Ravimite registreerimiskomisjon muuta metamisooli näidustust järgmiselt: Lühiajaliselt operatsioonijärgsete valude korral.

Euroopa riikidest oli Eesti siiani üks väheseid, kus metamisooli tabletid olid saadaval käsimüügis. Arvestades ravimi ohu- ja kasutegurite suhet otsustas Ravimite registreerimiskomisjon lülitada metamisooli ja kõik teda sisaldavad kombinatsioonpreparaadid retseptiravimite nimekirja.

Piirangud tinginud kõrvaltoime agranulotsütoos võib olla eluohtlik ning seda ei ole võimalik ette aimata. Tekkemehhanism on immunoallergiline (st et kõrvaltoime risk ei sõltu annuse suuruselt). Kui patsient sensibiliseerub (esmane sensibiliseerumine võib võtta aega 7...10 päeva), siis uuel kokkupuutel ainega võib koheselt tekkida immunoallergiline reaktsioon – granulotsüütide lüüs.

Nagu ei sõltu agranulotsütoosi teke annusest, ei sõltu see ka patsiendi vanusest.

Kuigi Eesti Vabariigis töötab kõrvaltoimetest teatamise süsteem juba alates 1994. aastast, ei ole agranulotsütoosi juhte metamisoolile Eesti arstide poolt ametlikult teatatud. Mis siiski ei tähenda, et agranulotsütoosi ei oleks esinenud.

Käsimüügist ostetud metamisooli kasutamisel ei pöördu patsient tõenäoliselt kõrvaltoime tekkides arsti poole. Kui patsient ka pöördub (agranulotsütoos

võib väljenduda külmetushaigusena), siis ei selgitata välja agranulotsütoosi põhjust (patsient ei nimeta/arst ei küsi kõigi ravimite kohta, mida ta on kasutanud jne).

Agranulotsütoosi sümptomite hulka kuuluvad kõrge palavik, külmavärinad, neeluvalu, neelamisraskused, limaskestast kahjustus suus, ninas, kurgus, aga ka genitaal- ja anaalpiirkonnas. Need sümptomid sarnanevad külmetushaigusega ja patsient peaks neid ise märkama, mistõttu metamisooli määramisel peaks arst soovutama patsiendile, et mistahes üldseisundi halvenemise korral, kui kehatemperatuur ei lange normitasemele või tõuseb uuesti või kui ilmneb limaskestast valulik kahjustus (eriti suus, ninas või neelus), peab viivitamatult katkestama ravimi manustamise ja pöörduma arsti poole.

Lisaks neile sümptomitele kiireneb järsult erütrotsüütide settimisea ja granulotsüütide arv väheneb märgatavalt. Hemoglobiinisaldus ja erütrotsüütide hulk ei muutu.

Agranulotsütoos ei ole metamisooli ainuke ohtlik kõrvaltoime. Olles väga immunogeenne aine, võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid alates nahalööbest kuni anafülaktilise šokini (sh interstitsiaalne nefriit, hepatiit, alveoliit, pneumoniit, rasked nahareaktsioonid, vaskuliit, šoki-sündroom).

Sarnaselt fenatsetiinile soodustab metamisool nõ tagasilöögi valu teket, st valutab ravimi võtmise pärast, mistõttu patsient kasutabki valuvaigistit aastaid.

Kui apteegid peavad uuest korrast kinni ning ei väljasta metamisooli ilma retseptita, siis on oodata patsientide tulva perearstide juurde. Arstid võiksid enne ravimi määramist:

1. püüda välja selgitada valu põhjuse (vajadusel saata patsiendi erialaspetsialisti neuroloogi juurde – nt migreen, neuralgiad jne), selgitada välja, kas esinevad vastunäidustused metamisoolile (anamneesis agranulotsütoos, ülitundlikkus pürasooloonide - metamisooli, isopropüülaminofenaseeni, propüülfenaseeni, fenaseeni, fenüülbutaseeni suhtes; luuüdi depressioon, porfüüria, kaasasündinud glükoos-6-fosfaadi dehüdroge-naasi vaegus),

2. selgitada patsiendile kõiki ohtusid, mis metamisooli kasutamisega võivad kaasneda,
3. arutada patsiendiga ravimi vahetamise üle. Nt tavalise peavalu puhul on metamisooliga käsimüügiravimitest samavõrd efektiivsed paratsetamool ja atsetüülsalitsüülhape. Kui tegu on aga migreeniga, mis ei allu nendele valuvaigistitele, tuleks kasutada spetsiifilisi retseptiga väljastatavaid migreeniravimeid (dihüdroergatamiin, ergotamiin, sumatriptaan, naratriptaan, zolmitriptaan, rizatriptaan, pizotifeen). Metamisooli kasutamine alla 3-aastastel lastel on vastunäidustatud
4. selgitada patsiendile ka teiste valuvaigistitega seotud peamisi ohtusid, kui patsient otsustab hakata kasutama mõnda teist käsimüügis olevat valuvaigistit (nt atsetüülsalitsüülhapet, ibuprofeeni, paratsetamooli). Näiteks:- atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen – seedetrakti veritsuse/verejooksu/haavandi oht, trombotsütopeenia, hüübimisaja pikenemine;

- atsetüülsalitsüülhape - Reye sündroomi oht (entsefalopaatia, maksafunktsiooni häired, esmanähuna kauakestev oksendamine, kui ravimit manustada palavikualandajaks lapsele viirusinfektsiooni korral);

- paratsetamool – allergilised nahareaktsioonid, üleannustamisel/koos alkoholiga tarbimisel maksakahjustuse oht).

Ka need ravimid võivad põhjustada vereloomehäireid, sh agranulotsütoosi, kuid kõrvaltoime esinemissagedus on märgavatavalt väiksem.

Järgnevalt on toodud koos kasutamisenäidustusega Eestis registreeritud valuvaigistid/palaviku alandajad mida patsient saab osta apteegist ilma retseptita (välja on jäetud kombinatsioonpreparaadid, mis sisaldavad ka köhapärssivat või nina limaskestasturset vähendavat ainet) ja paikset kasutatavad ravimid liiges- ja lihaskivude korral. Mittesteroidsetest põletikuvastastest ainetest on pikemalt kirjutatud Ravimiinfo Bülletäänis nr 16. (1997, lk 105...109).

Käsimüügiravimitena Eestis registreeritud valuvaigistid

Atsetüülsalitsüülhape – Nõrk valu, palavik, reumaatilised haigused

ALKA-SELTZER, Bayer

ASPIRIN, Bayer

ASPIRIN 500 MG CHEWABLE TABLET, Bayer

DISPERSIBLE ASPIRIN, Cox

ACESAL, OPW

DISPERIN, Orion

ACIDUM ACETYLSALICYLICUM, Tallinna Farmaatsiatehas

lahustuv tablett 324 mg N10

tablett 500 mg N20; N50; N100

närimistablett 500 mg N10

lahustuv tablett 300 mg N500

tablett 500 mg N20

tablett 500 mg N20; N50; tablett 500 mg N100

tablett 500 mg N10

Atsetüülsalitsüülhape+vitamiin C – Nõrk valu, palavik

ASPIRIN-C, Bayer

UPSARIN UPSA WITH C VITAMIN, Upsa

lahustuv tablett 400+240 mg N10

tablett 330+200 mg N10

Atsetüülsalitsüülhape+magneesiumhüdroksiid – Nõrk valu, palavik, reumaatilised haigused

NYCOPIRIN, Nycomed SEFA

tablett 500+70 mg N30; N100

Atsetüülsalitsüülhape+vitamiin C+kofeiin – Nõrk valu, palavik

RING N, H. Mack

tablett 300+25+50 mg N10; N20

Paratsetamool – Palavik ja nõrk valu

CALPOL, Glaxo Wellcome

CHILDREN'S TYLENOL, McNeil

INFANT'S TYLENOL SUSPENSION DROPS, McNeil

TYLENOL KOOLIEALISTELE LASTELE, McNeil

TYLENOL LASTELE, McNeil

TYLENOL VALU VASTU, McNeil

PAMOL, Nycomed SEFA

PAMOL, Nycomed SEFA

PANADOL, SmithKline Beecham

PANADOL BABY & INFANT, SmithKline Beecham

suspensioon 24 mg/ml 70 ml; 140 ml

suspensioon 32 mg/ml 60 ml

suspensioon 100 mg/ml 30 ml

tablett 160 mg N24

närimistablett 80 mg N24

tablett 500 mg N12

tablett 500 mg N20

tablett 125 mg N20

tablett 500 mg N12

suspensioon 24 mg/ml 100 ml; 300 ml

PANADOL JUNIOR, SmithKline Beecham	pulber üksikannustena 240 mg N10
PANADOL SOLUBLE, SmithKline Beecham	lahust. tablett 500 mg N12
GRIPPOSTAD HEISSGETRÄNK, Stada	lahust. graan. annust. 600 mg N5; N10
PARACETAMOL 500 TFT, Tallinna Farmaatsiatehas	tablett 500 mg N20
EFFERALGAN, Upsa	suukaudne lahus 30 mg/ml 90 ml
EFFERALGAN, Upsa	suposiit 80 mg N10
EFFERALGAN, Upsa	suposiit 150 mg N10
EFFERALGAN, Upsa	suposiit 300 mg N10
EFFERALGAN, Upsa	suposiit 600 mg N10
EFFERALGAN, Upsa	kihisev tablett 500 mg N16
PARACETAMOL-RATIOPHARM, ratiopharm	suposiit 125 mg N10
PARACETAMOL-RATIOPHARM 250 S, ratiopharm	suposiit 250 mg N10
Paratsetamool+kofeiin – Palavik ja nõrk valu	
PANADOL EXTRA, SmithKline Beecham	tablett 500 mg + 65 mg N12
Paratsetamool+vitamiin C – Palavik ja nõrk valu	
EFFERALGAN WITH VITAMIN C, Upsa	lahustuv tablett 330+200 mg N10
Paratsetamool+kodeiin	
PRODEINE 8, Sanofi	tablett 500+8 mg N50
Paratsetamool+kodeiin+kofeiin – Mõõdukas valu	
SOLPADEINE, SmithKline Beecham	tablett 500+8+30 mg N12; N24
Ibuprofeen – Nõrk valu (olenevalt annuse suurusest ka reumaatilised haigused, düsmenorröa)	
NUROFEN, Boots	tablett 200 mg N12; N24
NYPREN, Nycomed SEFA	tablett 200 mg N30; N100
IBUMAX, Vitabalans	tablett 400 mg N10
BURANA, Orion	tablett 400 mg N4; N10
BURANA, Orion	tablett 200 mg N4; N10; N30; N100
SOLPAFLEX, SmithKline Beecham	kapsel 300 mg N12
SOLPAFLEX, SmithKline Beecham	tablett 200 mg N12, N24; N48
IBUPROFEN 200 TFT, Tallinna Farmaatsiatehas	tablett 200 mg N20
IBUPROFEN 200 TFT, Tallinna Farmaatsiatehas	kapsel 200 mg N20
IBUPROFEN 400 TFT, Tallinna Farmaatsiatehas	kapsel 400 mg N20
ADVIL, Whitehall	tablett 200 mg N10; N20; N30; N50; N100
Pioksikaam – Valu, reumaatilised haigused	
FELDENE, Pfizer	geel 0,5% 25 g
REUMADOR, Slovakofarma	geel 0,5% 58 g
Ibuprofeen – Valu, reumaatilised haigused	
DOLGIT, Dolorgiet	kreem 5% 50 g; 100 g
IBUTOP GEL, Dolorgiet	Geel 5%, 50 g
SOLPAFLEX GEL, SmithKline Beecham	geel 5% 4 g; 30 g; 50 g; 100 g
Butoksüetüülnikotinaat+nonüülvanilliid – Valu, reumaatilised haigused	
FINALGON, Boehringer Ingelheim	kreem 50 g
FINALGON, Boehringer Ingelheim	salv 20 g

Kasutatud kirjandus:

1. *Adverse Drug Reactions, A Practical Guide to Diagnosis and Management*, Ed. Benichou C., John Wiley & Sons Ltd., 1994
2. *Meyler's Side Effects of Drugs*, Ed. Dukes, MNG, Elsevier Amsterdam-London-New York-Tokyo, 1992
3. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 32 Edition, ed. Kathleen Parfitt, Pharmaceutical Press, London, 1999; **32**: 35
4. *Pharmaceuticals: Restrictions in use and availability*, WHO, April 1999
5. *Consolidated list of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or not Approved by Governments*, 5th Issue, United Nations Publication, New York, 1994
6. CW Peterson. Drug-Induced Blood Disorders. In *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*, 6th edn (ed. Young, L.Y. & Koda-Kimble, M.A.). Applied Therapeutics Inc. 1995, Vancouver