

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

✉ Postiaadress: Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: bulletin@sam.ee

Sõltumatu väljaanne

Jaauar 2000 nr. 23

Selles numbris:

Kroonilise B- ja C-hepatiidi ravi	161
Maksatsirroosi farmakoteraapia	163

Lugupeetud lugeja!

Ravimiinfo Bülletään (RIB) ilmub seekord Teie ette uues kuues. Uuel aastatuhandel on osaliselt vahetunud tegijad ja küllap on lisandunud uusi lugejaidki. Soovime oma lugejaile töökat uut aastat(uhandet)!

Bülletääni peamine idee on propageerida ratsionaalsed farmakoteraapiat lähtudes tõendus põhise meditsiini parimast olemasolevast teadmistest ning tasakaalustada ravimite reklaami objektiivsete ja sõltumatute arvamustega.

RIB hakkab ilmuma kuus korda aastas 4 leheküljel. Igasse numbrisse on kavandatud üks pikem ülevaateartikkel, lühisõnumid ja tulevikus rubriik "Meilt on küsitud", milles püüame kajastada huvitavamaid küsimusi-pöörduisi, millega Eesti arstid on Ravimiinfo Bülletääni poole pöördunud.

Ravimiinfo Bülletäänile saab alates jaanuarikuust saata küsimusi ja kommnetaaire e-maili aadressil: **bulletin@sam.ee**

Järgmisest numbris: Spironolaktooni ja β -adrenoblokaatorite kasutamisest südamepuudulikkuse ravis.

Trükiveakuradi tõttu oli eelmises numbris lk. 160 (Retseptiravim metamisool) vale, õige lehekülje leiate koos käesoleva numbriga. Vabandame.

KROONILISE B- JA C-HEPATIIDI RAVI

Krooniline hepatiit on üks tõsisemaid haigusi infektsionistide/gastroenteroloogide praktikas. Nii B- kui C-hepatiidi viirusnakkus levib vere või vereproduktide kaudu, seksuaalsel või perinataalsel teel. Ägedasse B-hepatiiti haigestujaid on rohkem võrreldes ägeda C-hepatiidiga: viiruskandjate arv ulatub üle 8% Kesk-Aafrikas ja Hiinas, on 2...8% Kesk-Aasias, Põhja-Aafrikas, Ida- ja Lõuna-Euroopas ning alla 2% ülejäänud piirkondades [10]. Võrdluseks, haigestumus Eestis aastatel 1993...98 oli 21 uut haigusjuhtu 100 000 elaniku kohta aastas [11]. Äge C-hepatiit on probleemiks arengumaades, kus seda esineb 6%-l rahvastikust, Euroopas ja USA-s 1,5%-l [10]. Kroonilist HCV-infektsiooni esineb aga sagedamini kui kroonilist HBV-infektsiooni, kuna haiguse krooniliseks muutumise tase on erinev: vähem kui 5% B-hepatiidi puhul ning ulatudes 50...70%-ni C-hepatiidi puhul [2].

Erinevusi kroonilise B- ja C-hepatiidi vahel on ka kuluvormide esinemissageduses. Haigussümptomiteta kulgu esineb kroonilise B-hepatiidi puhul 70...90% haigetest (nn HBs-Ag kandlus); 10...30%-l kulgeb haigus kliiniliste sümptomitega (krooniline persisteriv või krooniline aktiivne hepatiit). Seevastu kroonilise C-hepatiidi põdejatest esineb 80%-l kroonilist aktiivset kuluvormi. Kuna haiguse kliiniline pilt ei pruugi avastamise hetkeks olla eriti väljendunud, tuleb ravi vajalikkust kroonilist aktiivset hepatiiti põdevale haigele seletada.

Seda eelkõige sellepärast, et viirusvastaste ravimite kõrvaltoimed on sagedased ja võivad patsienti häirida rohkem kui haigusest põhjustatud sümptomid.

Kuni viimase ajani on nii B- kui ka C-hepatiidi valikravimiks olnud interferoon alfa. Kliiniliste uuringute põhjal on aga selgunud ka uute viirusvastaste ravimite efektiivsus. Praeguste seisukohtade järgi on kroonilise B-hepatiidi valikravimiks interferoon alfa või lamivudiin, kroonilise C-hepatiidi puhul interferoon alfa ja ribaviriini kombinatsioonravi.

INTERFEROON ALFA

moduleerib immuunsüsteemi efektormehhanisme omades sellega viirusvastast toimet. On näidustatud seroloogiliselt tõestatud kroonilise aktiivse B- või C-hepatiidi puhul. HBV-infektsiooni puhul tähendab see positiivset HBs-Ag leidu, positiivset IgG anti-HB c,

HBV-DNA ja/või HBe-Ag leidu ja kõrgeenenud transaminaaside väärtusi veres. Kroonilise HCV-infektsiooni seroloogiliseks tõestuseks on HCV-RNA ja IgG anti-HCV esinemine patsiendi veres. ALT normväärtused ei välista viiruse jätkuvat replikatsiooni [2,8].

Kroonilise B-hepatiidi puhul manustatakse ravimit subkutaanselt või intramuskulaarselt 3 korda nädalas 3...6 kuud (annustamine tabelis). Ravi lõpetatakse, kui HBV-DNA kontsentratsioon pole 2 kuu jooksul vähemalt 50% võrra vähenenud [6,2].

Soodsat vastust ravile interferoon alfaga ennustavad kõrged transaminaaside väärtused, madal HBV-DNA kontsentratsioon veres, haiguse lühike vältusperiood ja naissugu. Hbe-Ag serokonversioon (Hbe-Ag kadumine ja antikehade ilmumine) võib kiireneeda, kui eelnevalt teostada 4-nädalane ravikuur prednisolooniga. Püsivat viiruse replikatsiooni pärssimist on õnnestunud saavutada umbes 40% ravitutest [1,6].

Kroonilise C-hepatiidi puhul manustatakse interferoon alfa 3 miljonit toimeühikut subkutaanselt 3 korda nädalas 6 kuud kombinatsioonis ribaviriiniga [7]. Kahjuks on interferoon alfa kõrvaltoimed tõsised ja sagedased: umbes 35% ravi alustanutest peab doosi vähendama ja umbes 5% katkestab kõrvaltoimete tõttu ravi [5]. Sagedasemad kõrvaltoimed on gripitaoline sündroom: palavik, külmavärinad, pea- ja lihaskvalu, üldine halb enesetunne; luuüdi supressioon; psüühikahäired — sh depressioon ja ärritatus; bakteriaalsed infektsioonid; autoimmuunsed nähud [1]. Ravim on vastunäidustatud ülitundlikkuse puhul preparaadile ja raske südame-, neeru- või maksahäiguse (maksatsirroosi) korral [6].

LAMIVUDIIN

on viirusvastane preparaat, nukleosiidi analoog. Uusimad uuringud on tõestanud ka lamivudiini efektiivsust kroonilise B-hepatiidi ravis [3,4], mis on praeguseks kinnitatud ka üheks ravimile registreeritud näidustuseks.

Manustamine on suukaudne, 100 mg päevas. Preparaadi ainus vastunäidustus on ülitundlikkus toime- või abiainete suhtes. Hbe-Ag serokonversioon toimub 1...2 aastase raviperioodi vältel 17...27% patsientidest, histoloogiline paranemine (histoloogilises preparaadis hinnatud põletikulise aktiivsuse taandumine vähemalt 2 punkti võrra Histoloogilise Aktiivsuse Indeksi skoori järgi) 38...52 % ravitutest 1 aastase ravi järel [3,4].

Teadaolevad kõrvaltoimed - üldine ebamugavustunne, väsimus, iiveldus ja oksendamine — ei erine lamivudiini saanute ja platseebot kasutanute hulgas [3].

Ravi lamivudiiniga on ette-ennustatavalt pikk (aastaid) — eesmärgiks on saavutada Hbe-Ag serokonversioon või HBV-DNA kadumine (PCR-meetodil määrates). Soovitav ravivastuse puudumise võivad põhjustada mutatsioonid HBV polümeraasi YMDD järjestuses ja viiruse resistentseks muutumine, mida 1-aastase raviperioodi järel on leitud 32% ravitutest [3,4].

Mõlemal ravimil, interferoon alfa ja lamivudiinil on omad eelised ja puudused. Interferoon alfa poolt on faktid, et ravikestus on limiteeritud ning et HBV mutatsioone pole karta. Lamivudiini kasuks on jälle kõrvaltoimete oluliselt väiksem esinemissagedus, mugavam kasutamine ning histoloogilise paranemise esinemine ka juhtudel, kus Hbe-Ag serokonversiooni pole toimunud [3].

Tabel. B-hepatiidi puhul kasutatavate ravimite hindade võrdlus:

Ühiku hind hulgimüügis	Raviskeem	1 kuu ravi orienteeruv hind
Interferoon alfa WELLFERON (Glaxo Wellcome) 3 milj.TÜ/1ml – 279.- ROFERON-A (F.Hoffmann-La Roche) 3 milj.TÜ/0,5ml – 327.- INTRON-A (Shering-Plough) 18 milj.TÜ/1 süstel – 2650.-	10...15 milj.TÜ 3 korda nädalas 4,5 milj.TÜ 3 korda nädalas 5...10 milj.TÜ 3 korda nädalas	12 000... 18 000.- 6 300.- 9 500...19 000.-
Lamivudiin ZEFFIX (Glaxo Wellcome) 100 mg, N 28 – 892.-	100 mg 1 kord päevas	950.-

RIBAVIRIIN

On samuti viirusevastane preparaat, nukleosiidi analoog. Kasutatakse kombineerituna interferoon alfaga kroonilise C-hepatiidi puhul.

Uuringud on näidanud, et kui haiguse ravimisel kasutada ainult interferoon alfa, õnnestub saavutada püsivat viiruse replikatsiooni pärssimist ainult

10...20% juhtudest; kombinatsioonravi kasutamisel suureneb raviefektiivsus 2...3 korda, kusjuures toksilisus ei suurene [9].

Ribaviriin on hästi talutav preparaat, ainsaks vastunäidustuseks on rasedus.

Ravi ribaviriiniga on suukaudne, 400...600 mg hommikul ja 600 mg õhtul 6 kuu jooksul [7].

Kokkuvõte:

1. Kroonilist C-hepatiiti esineb kroonilistest viirushepatiitidest kõige sagedamini.
 2. Kroonilise viirushepatiidi ravi võib alustada ainult kindlatel näidustustel, milleks on seroloogiliselt tõestatud krooniline aktiivne B- või C-hepatiit.

3. Ravi ei paranda haige enesetunnet, vaid haiguse prognoosi (väheneb suremus).

4. Praeguste seisukohtade järgi on kroonilise B-hepatiidi valikravimiks interferoon alfa või lamivudiin, kroonilise C-hepatiidi puhul interferoon alfa ja ribaviriini kombinatsioonravi.

Kasutatud kirjandus:

1. Piper DV, de Carle DJ et al. *Gastrointestinal and Hepatic Diseases*. In: Speight TM, Holford NHG, editors. *Avery's Drug Treatment*, 4th ed. Auckland: Adis International Limited; 1997, p. 968-969.
2. Thomas HC. *Clinical features of viral hepatitis*. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DAJ, editors. *Oxford Textbook of Medicine*, 3th ed. New York: Oxford University Press; 1996, p. 2061-2069.
3. Dienstag JL, Schiff ER, et al. *Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States*. *The New England Journal of Medicine* 1999, Vol. 341 (17):1256-63.
4. Dusheiko G. *A pill a day, or two, for hepatitis B?* *The Lancet* 1999, Vol. 353 (9158):1032-4.
5. Koretz RL. *Interferon for chronic hepatitis B*. *Annals of Internal Medicine* 1996, Vol. 124 (2):276-7.
6. *Pharmaca Estica*. Tartu, 1999, p. 790-792; 944-946.
7. *USP-DI (Drug Information for the Health Care Professional)*. USA: Micromedex Inc 1999, Vol. 1; p.3033.
8. Stadhouders PH, Cooreman MP. *Chronic hepatitis C virus disease: an evaluation of procedures for diagnosis and treatment*. *Netherlands Journal of Medicine* 1997, Vol 51 (6):213-24.
9. Schalm SW, Brouwer JT. *Antiviral therapy of hepatitis C*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997, 223 (Suppl):46-9.
10. Herold G jt *Gastroenteroloogia*. Herold G jt. *Sisehaigused*. Tartu: OÜ Greif; 1999. p.466-472
11. Jõgiste A, Varjas J. *B-viirushepatiidi levik Eestis*. *Eesti Arst* 1999, 6:513-7.

MAKSATSIRROOSI FARMAKOTERAAPIA

Maksatsirroos on kroonilise viirushepatiidi sagedaseim tüsistus, väljendudes häiretena mitmetes organsüsteemides. Kroonilise aktiivse B-hepatiidi puhul areneb tsirroos ravimata juhtudel kuni 50% haigetest, C-hepatiidi puhul veelgi sagedamini. Kroonilise C-hepatiidi diagnoosimise ja maksatsirroosi kujunemise vahele võib jääda 5...21 aastat, B-hepatiidi puhul on ajapiirid laiemad [7, 2]. Maksatsirroosi ravi on sümptomaatiline.

Portaalne hüpertensioon. Medikamentooses ravis sobib kasutada mitteselektiivseid β -adrenoblokaatoreid, näiteks propranolooli või nadolooli, adekvaatseks tulemuseks on südame löögisageduse vähenemine kuni 25% (kuid mitte alla 55 löögi minutis). Soodne toime söögitoru vaariksistest verejooksude ennetamisel tuleneb südame töö aktiivsuse vähenemisest ja põrnaveeni vasokonstriksiooni kaudu, mis oluliselt vähendab verevoolu vena azygoses [1]. Uuringute meta-analüüsi põhjal on portaalne hüpertensiooni sündroomiga patsientidel • -adrenoblokaatorite kasutamisel leitud gastroösofageaalsete verejooksude sageduse vähenemist umbes 50% [2].

Verejooksu puhul söögitoru vaariksi(te)st peetakse optimaalseks ravimeetodiks farmakoteraapiat. Sobiv valik on nitroglütseriini ja vasopressiini kombinatsioon, mille tulemusena rõhk portaal-süsteemis aditiivselt väheneb. Vasopressiinist on eelistatum selle sünteetiline analoog terlipressiin (soovimatuid kõrvaltoimeid esineb vähem) annuses 2 mg intravenoosselt iga 4 t järel kuni verejooks on 24...48 t vältel peatunud. Soovitatakse ka

somatostatiini korduvaid (maksimaalselt 3) boolusinjektsioone 250 mg verejooksu esimeste tundide jooksul või boolusinjektsiooni ja sellele järgnevat püsiinfusiooni 250 mg/t 2...5 päeva jooksul [1]. Sobivate ravimite puudumisel, samuti massiivse verejooksu puhul tuleb teostada ösofageaalne balloontamponaad. Diagnostilise või kontrollendoskoopiaga (peale medikamentooset ravi või balloontamponaadi) ühendatud erakorraline skleroteraapia või vaariksiste ligeerimine on andnud pikaegset head raviefekti [1].

Hepaatiline (portosüsteemne) entsefalopaatia. Lämmastikuühendite absorptsiooni vähendamiseks soolest tuleb piirata valku dieedis (kuni 20...40 g-ni päevas) ja kasutada lahtisteid - näiteks laktuloosi (40...65 g 3 korda päevas kuni 20...30 g iga 2 t järel), mis peale osmootse diarröa tekitamise sooles osaliselt laguneb orgaanilisteks hapeteks, langetades soole pH-d, suurendades lämmastikuühendite ionisatsiooni ja vähendades nende imendumist. Enteraalse mikrofloora pärssimiseks kasutatakse laiaspektrilisi halvastiimenduvaid antibiootikume, millest sobivaim on neomütsiin (kuni 6 g päevas). Vältida tuleb sedatiivse toimega ravimeid, eriti bensodiasepiine,

kuna on leitud seoseid hüperammoneemia ja kesknärvisüsteemi GABA-ergilise toonuse suurenemise vahel. Entsefalopaatia korral on vahel abi olnud nõ neuropatofüsioloogilisest antidoodist flumaseeniilist (flumaseeniil on bensodiasepiini-retseptorite antagonist) [1,2].

Astsiit. Astsiidivedeliku evakueerimiseks on optimaalseim lahendus lingudiureetikumi (furosemiidi 20...80 mg päevas või bumetadiin 1...2 g päevas) ja spironolaktooni (50...100 mg päevas) kombinatsioon, eesmärgiks on vähendada kehakaalu 0,5 kg päevas [1,6]. Ebarahuldava diureetilise vastuse puhul suurendatakse järkjärgult annuseid — furosemiidi kuni 160 mg, spironolaktooni kuni 600 mg päevas. Kuna spironolaktooni toime areneb 2...4 päeva jooksul, tõstetakse annust alles peale 4 päeva möödumist. Meestel võib tekkida spironolaktooni kõrvaltoimena valulik günekomastia; sel juhul tuleb ravim välja vahetada triamptereeni (100...500 mg päevas) või amiloriidi (10...60 mg päevas) vastu. Samaaegselt on soovitatav vältida mittesteroidseid põletikuvastaseid preparaate, kuna need võivad renaalse hemodünaamika mõjutamise kaudu vähendada diureetikumravi efektiivsust. Kui diureetikumid on vastunäidustatud, samuti rohke astsiidivedeliku olemasolu korral on valikraviks paratsentees, iga tsenteesitud vedelikuliitri kohta tuleb parenteraalselt manustada 6...8 g albumiini [1,2].

Hepatopulmonaalse sündroomi tekkimisel võib olla vajalik 100% hapnikuga ninamask; positiivse lõpprõhuga hingamisaparate mitte kasutada, kuna need suurendavad kopsude arteriovenoosset shunti veelgi [2].

Hüübimishäired. Protrombiiniaja pikenemise puhul on näidustatud K-vitamiin suukaudselt (füto-menadioon) või nahaalusi 10 mg päevas. Invasiivsete protseduuride eel võib manustada trombotsüüte või värskelt külmutatud plasmat. Hüübimisfaktorite kontsentratsioon on vastunäidustatud, kuna võib esile

kutsuda dissemineerunud intravaskulaarse koagulatsiooni. Hemorraagiline diatees ilmsete verejooksu tunnusteta ei ole piisav põhjus värskelt külmutatud plasma manustamiseks [1,2].

Gastroopaatia (mao limaskestast erosioonide) raviks ning ennetamiseks sobivad histamiin-2-retseptorite blokaatorid ja prootonpumba inhibiitorid.

Parenteraalsed lahused. Hüpokaleemia vältimiseks piisab enamasti 120 mmol KCl-lahusest päevas, rutiinne naatriumi manustamine pole näidustatud. Hüpotüümia vältimiseks sobib 10...50% dekstroosilahus 200...300 g päevas. Albumiini 25% lahus (50...75 g) on näidustatud hüpoalbumineemia korral, aitab ka siduda liigset bilirubiini veres. Aminohapete lahused on vastunäidustatud [2,3]. Lipiidemulsioonid võivad manustada, uuringutes pole lipiidide metabolismihäireid maksapuudulikkusega patsientidel täheldatud [4].

Hiljutistes uuringutes on näidatud mõnede taimekomponentide, nagu silümarini, glütsürrisiini, katehiini ja fütosteroolide soodsat toimet põletikust tingitud maksakahjustuse vähenemisele [3,8]. Neid toimeaineid sisaldavad preparaadid on küll laialdaselt kasutusel, näiteks Carsil (silümarin), Tiosan (vitamiinid), Essentiale (essentsiaalsed fosfolipiidid), LIV-52 (taimekomponendid), kuid nende efektiivsus kontrollitud uuringutes veel ebapiisavalt tõestatud. Sama võib öelda Hepa-Merzi (L-ornitiin-L-aspartaadi) kohta, mis soodustavat urea ja glutamiini sünteesi ning vähendavat hepaatilise entsefalopaatia tekkimise riski. N-atsetüültsüsteiin ei paranda mingil moel kudede hapnikutarbimist, seega pole selle manustamine näidustatud [5].

Kokkuvõte:

1. Maksatsirroos on kroonilise viirushepatiidi sagedaseim tüsistus.
2. Maksatsirroosi ravi on sümptomaatiline.
3. Optimaalne farmakoteraapia vähendab tunduvalt tsirroosi tüsistuste tekkimise riski.

Kasutatud kirjandus:

1. Piper DW, de Carle DJ et al. *Gastrointestinal and Hepatic Diseases*. In: Speight TM, Holford NHG, editors. *Avery's Drug Treatment*, 4th ed. Auckland: Adis International Limited; 1997. p. 970-973.
2. Jones E.A. *Hepatocellular failure*. In: Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warrell D.A., editors. *Oxford Textbook of Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 2101-2110.
3. Quiroga J, Beloqui O, Castilla A. *Cirrhosis*. In: Prieto J, Rodes J, Shafritz DA, editors. *Hepatobiliary Diseases*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. p.399-405.
4. Druml W, Fischer M, Ratheiser K. *Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure*. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1998, 22 (4):217-23.
5. Walsh TS, Hopton et al. *The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure*. *Hepatology* 1998, 27 (5):1332-40.
6. Pikkarinen P. *Maksatsirroos*. Kunnamo I, Nyberg P (toimetajad). *Üldarsti Käsiraamat*. Tallinn: Medicina; 1999. P. 283-7.
7. Schwabe RF, Stremmel W. *The natural course of hepatitis B and hepatitis C virus infection*. In: *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis* 1998. Vol. 87 (42):1403-7.
8. Patrick L. *Hepatitis C. Epidemiology and review of complementary/alternative medicine treatments*. *Alternative Medicine Review* 1999. Vol.4(4):220-38.