

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

nr 18

Sõltumatu väljaanne

## Sisujuht

Ravi atüüpiliste antipsühhootikumidega	121
Ravimite lühiseloomustus	122
Ümberlülitamine	123
Nõuded haigete monitooringuks	124
Primaarse avatud nurgaga glaukoomi ravi	125
Glaukoomi diagnoosimine	125
Glaukoomi ravi	126
Glaukoomivastaste ravimite kõrvaltoimed	127
Ravimite hinnavõrdlus	128

## RAVI ATÜÜPILISTE ANTIPSÜHHOOTIKUMIDEGA

Antipsühhootilised ravimid (neuroleptikumid) on kasutusel psüühikahäirete ravimisel alates 1950 aastast. Nende juurutamine oli märkimisväärne edusamm psüühikahäirete farmakoteraapias. Alates prototüüp-antipsühhootikum kloorpromasiinist (AMINAZIN, LARGACTIL), on kliinilisse praktikasse jõudnud üle 30 analoogse antipsühhootikumi. Antud rühma antipsühhootikume nimetatakse "tüüpilisteks (konventsionaalseteks) antipsühhootikumideks". Kuigi need ravimid võivad erineda oma keemilise struktuuri, toime tugevuse ja kõrvaltoimete profiili poolest, on neil ühine farmakoloogiline toime (dopamiin-2 retseptorite antagonism) ja terapeutiliste toimete spekter.

### Tüüpilised antipsühhootikumid

Üle 40 aasta pikkune kogemus tüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel näitab, et nende ravimite kasutamise piirangud tulevad üha valulikumalt ilmsiks nii arstidele kui patsientidele. Eeskätt seetõttu, et tüüpilised antipsühhootikumid ei ole efektiivsed kõigi haigete ravimisel. Umbes 30-50% skisofreeniahaigetest ei reageeri üldse või reageerivad osaliselt tüüpilistele antipsühhootikumidele. Reaktsioon defineeritakse kui positiivse sümptomaatika (luulud, meelepetted, rahutus, mõtlemise vormilised häired) oluline või täielik taandumine. Lisaks eelnevale on tüüpilised antipsühhootikumid ebaefektiivsed skisofreeniapuhuste negatiivsete sümptomite (tahteaktiivsuse vähenemine, sotsiaalne isoleerumine, emotsionaalne tuimenemine) ravis. Tüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel ilmnevad laialdased kõrvaltoimed eeskätt ägedate ekstrapüramidaalsündroomide kujul, mis tabab enamust nende ravimite tarvitajaid. Eelpoolöeldu

võtab kokku järgnev tabel skisofreenia ravi väljundi hetkeseisu kohta.

### Ülevaade skisofreenia ravi väljundist

Parameeter	Iseloomustus
Suremus	Suitsiidirisk elu jooksul 10%
Rehospitaliseerimine	Umbes 50% väljakirjutatud haigetest rehospitaliseeritakse aasta jooksul
Krooniliselt püsiv sümptomaatika	Esmastest haigetest kahel kolmandikul püsivad aasta peale haigestumist positiivsed sümptomid, ühel kolmandikul on need sümptomid 6...10 aasta möödudes
Kõrvaltoimed	Kahel kolmandikul haigetest on püsiv parkinsonistlik sündroom
Halb elu kvaliteet	Kui võrrelda teiste krooniliselt haigetega, siis nii subjektiivse kui ka objektiivse hinnangu põhjal on elu kvaliteet skisofreeniahaigetel väga madal
Töötus	Vähem kui 20% skisofreeniahaigetest töötab püsivalt

### Atüüpilised antipsühhootikumid

Kuuekümnendatel aastatel sünteesiti antipsühhootiline ravim klosapiin. Klosapiinil on traditsioonilistest antipsühhootikumidest erinev toimemehhanism, ta on efektiivne tüüpilistele antipsühhootikumidele resistentseks osunud patsientide ravimisel ning tal on tüüpilistest antipsühhootikumidest erinev kõrvaltoimete spekter (ekstrapüramidaalsed kõrvaltoimed puuduvad). Kuigi klosapiinil on mitmeid eeliseid võrreldes tüüpiliste antipsühhootikumidega, piirab tema kasutamist mitmete tõsiste kõrvaltoimete oht, millest olulisemad on agranulotsütopeenia (umbes 2% haigetest), krampide indutseerimine ja suhteliselt tugev sedatiivne ning hüpotensiivne toime.

Kuna klosapiin erineb tüüpilistest antipsühhootikumidest, on ta prototüübiks uute atüüpiliste antipsühhootikumide väljatöötamisel, mis peaksid olema vabad klosapiinile omastest tõsistest kõrvaltoimetest ja kandma klosapiinile omaseid positiivseid toimeid võrreldes tüüpiliste antipsühhootikumidega.

Terminit "atüüpiline antipsühhootikum" on defineeritud erinevalt: atüüpilised antipsühhootikumid peaksid olema efektiivsed ravimresistentsetel juhtudel ja toimima negatiivsele sümptomaatikale, nad ei tohiks tekitada ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid, hilisdüskineesi ja ei tohiks suurendada prolaktiini sisaldust vereplasmas.

Käesolevaks ajaks on kasutusel mitmed ülalloodud kriteeriumidele vastavad antipsühhootikumid. Eestis on registreeritud klosapiin (LEPONEX Novartis), olansapiin (ZYPREXA Eli Lilly), risperidoon (RISPOLEPT Janssen) ja sertindool (SERDOLECT Lundbeck), registreerimata ravimitest kasutatakse sulpiriidi (BETAMAC Grindex, EGLONYL Synthelabo, SUPRIUM Orion). Paljudes riikides on registreeritud kuetiapiin, amisulpriid ja tsiprasidoon ning mitmed uued atüüpilised antipsühhootikumid on prekliiniliste katsetuste faasis.

Farmakoteraapia on vaid üks osa skisofreenia kompleksravis, kuhu kuuluvad veel psühhoosotsiaalne ravi ja rehabilitatsioon ning pereteraapia. Siiski on esimene ja kõige olulisem samm keskenduda farmakoteraapiale, st. redutseerida psühhootiline sümptomaatika ja vältida häire ägenemisi (relapse) patsiendile säästva pikaajalise farmakoteraapiaga.

Kuna atüüpilistel antipsühhootikumidel on vähem ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid, siis on nad paljulubavad just patsientide kooperatiivsuse tõstmisel. Madal kooperatiivsus tüüpiliste antipsühhootikumidega toetusravis on eeskätt tingitud patsiente väga häirivatest kõrvaltoimetest, mis oluliselt halvendavad elukvaliteeti. Kuna Eestis piirdub uute atüüpiliste antipsühhootikumide (v.a klosapiin ja sulpiriid) kasutamise kogemus vaid kliinilisi ravimiuuringuid läbi viinud arstidega, siis järgnevalt püüame anda uute atüüpiliste antipsühhootikumide lühiiseloostuse ja tuua välja mõningaid olulisi aspekte nende kasutamisel.

Atüüpilistel antipsühhootikumidel ei ole parenteraalseid ega depoo ravimvorme, nad on hinnaskaalas tunduvalt kallimad kui tüüpilised antipsühhootikumid, ainult klosapiin on skisofreeniahaigetele apteegist väljastamisel 100% soodustusega. Nende kasutamise kogemus piirdub vaid kuni kahe aasta pikkuste kliiniliste uuringutega, mistõttu on raske teha eelistusi konkreetse atüüpilise antipsühhootikumi valikul. Kuna kõigil uutel atüüpilistel antipsühhootikumidel on täheldatud sarnast soodsat toimet nii positiivsetesse kui ka negatiivsetesse sümptomitesse, siis edaspidi keskenduksime vaid nende ravimite erinevustele kõrvaltoimetes, ravi alustamise aspektidele ja kõrvaltoimete tekke jälgimisele (monitooringule).

**Klosapiini** ei tohi tõsiste kõrvaltoimete tekkimise ohu tõttu kasutada esimese valiku ravimina. Seevastu on klosapiin üha enam kasutusel ravimresistentsete psühhooside korral (kuni 25% skisofreeniahaigetest on resistentsed tüüpilistele antipsühhootikumidele).

Kuna klosapiinil on sedatiivne toime, peaks algannus olema 12,5...25 mg, sõltuvalt taluvusest soovitataks annust suurendada kord nädalas 25...50 mg võrra. Minimaalne terapeutiline annus on 300 mg ja see saavutatakse 2...3 ravinädalal. Hea taluvuse korral võib korra nädalas edaspidi suurendada annust 50...100 mg võrra. Suhteliselt hästi on talutav annuse suurendamine kuni 600 mg ööpäevas. Suhteliselt pika poolväärtusaja tõttu piisab annuse jaotamisest kahele korrale ööpäevas.

Kõrvaltoimed:

Vereloomesüsteem. Agranulotsütopeenia, neutropeenia. Valgevere pilti tuleb jälgia esimesel 18 ravinädalal kord nädalas, hiljem harvem.

Närvisüsteem. Unisus, väsimus, pearinglus, krambi-

läve alanemine, segasus- ja rahutusseisundid. Seedetrakt. Suukuivus, nägemishäired, higistamine, termoregulatsioonihäired, hüpersalivatsioon, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kehakaalu suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Erituselundkond. Uriinipidamatus või -peetus.

**Olansapiin** on struktuurilt sarnane klosapiinile. Kliinilist efekti olansapiini kasutamisel võib täheldada 3...6 ravikuust alates ja stabiilne toime saabub 1 raviaasta lõpuks.

Et olansapiin on suhteliselt nõrk alfa-1 adrenoretseptorite blokaator, on hüpotensiooni oht ravi alustades suhteliselt väike. Seetõttu ei ole annuse järk-järguline suurendamine nii oluline, algannus on 10 mg manustatuna üks kord ööpäevas ja annust võib suurendada 5 mg kaupa. Algannus 5 mg on soovitatav mittesuitsetajatel, naistel ja vanemaealistel, optimaalne terapeutiline annus on 10...20 mg.

Sarnaselt klosapiinile suurendab olansapiin prolaktiini sisaldust plasmas vähesel määral. Olansapiin tekitab harva ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid, ei tekita agranulotsütoosi, ei alanda krambiläve, ei tekita sedatsiooni.

Olansapiini olulisemad kõrvaltoimed on unisus, ruumitaju häired, akatiisia, perifeersed tursed, ortostaatiline hüpotensioon, suukuivus, kõhukinnisus, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine.

**Risperidoon** põhjustab samuti hüpotensiooni, mistõttu on vajalik annuse järk-järguline suurendamine. Ravi algannus on 2 mg üks kord ööpäevas (vanemaealistel 0,5 mg kaks korda päevas). Kui ei esine vererõhu langust, siis teisel päeval võib manustada 4 mg ja kolmandal 6 mg. Veelgi aeglasem annuse suurendamine vähendab ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Optimaalne terapeutiline annus on 4...8 mg üks kord ööpäevas (vanuritel 1...2 mg kaks korda päevas).

Kõrvaltoimed: unetus, agiteeritus, ängistus, peavalu, unisus, segasus, kontsentratsioonivõime vähenemine, nägemise hägustumine, riniit, allergilised reaktsioonid, kõhukinnisus, düspepsia, iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, priapism, suguliste funktsioonide häired, uriinipidamatus.

**Sertindooliga** ravi alustamisel on annuse tõstmise aeg suhteliselt pikk, sest ta võib põhjustada hüpotensiooni. Algannus on 4 mg manustatuna üks

kord ööpäevas. Annust võib suurendada 4...5 päeva järel, optimaalne terapeutiline annus on 16...24 mg.

Sertindooli olulisemad kõrvaltoimed on pearinglus, paresteesiad, riniit/ninakinnisus, suukuivus, ortostaatiline hüpotensioon, kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed, düspnoe, pikenenud QT aeg elektrokardiogrammil, vähenenud ejakulatsioonimaht meeshaigetel. Ekstrapüramidaalsüsteemi kõrvaltoimed sertindooli kasutamisel on võrreldavad platseeboga.

### **Ümberlülitamine tüüpiliselt atüüpilisele antipsühhootikumile**

Kui haige on saanud enne atüüpiliste antipsühhootikumidega ravi alustamist tüüpilisi antipsühhootikume, tuleb silmas pidada järgnevaid soovitusi.

Kohene tüüpilise antipsühhootikumi ärajätmine on seotud tõsiste reaktsioonidega mõned päevad pärast ärajätmist. Ärajätusümptomaatika algab rahutusega, areneb unetus, oksendamine, tekib külm higi, lihaskrambid, profuusne higistamine. Taolise sümptomaatika vältimiseks soovitatakse tüüpilise antipsühhootikumi annuse järk-järgulist vähendamist. Antud sündroom on tõeline ärajätusündroom, tegemist ei ole skisofreense protsessi ägenemisega ja ärajätusümptome seletatakse koliinergilise ülitundlikkusega, mis on tingitud tüüpilise antipsühhootikumi antikoliinergilisest toimest, mistõttu antikoliinergiline ravi on toimiv selle sündroomi kupeerimiseks.

Harvem tekib järsu ärajätmise korral maligne neuroleptiline sündroom, hilisdüskeesia ja hilisakatiisia, mis ei ole korrigeeritavad antikoliinergiliste ravimitega.

Haigetele suu kaudu manustatavat tüüpilise antipsühhootikumi annust tuleb vähendada aeglaselt. Depo ravimvormis manustatud antipsühhootikumidega ei ole ärajätusümptomaatikad täheldatud, sest nende ravimite kontsentratsioon plasmas langeb aeglaselt.

Järgnevalt esitame soovitusel üleminekul ühelt antipsühhootikumilt teisele ja Suurbritannias kehtestatud monitooringu nõuded atüüpiliste antipsühhootikumidega ravimisel.

Ravim	Soovitused üleminekul teistelt antipsühhootikumidelt	Koostoimed
Klosapiin	Ei soovitata kasutada paralleelselt tüüpiliste antipsühhootikumidega, kaasa arvatud depooravimitega. Kui patsient saab konventsionaalset antipsühhootikumi suu kaudu, tuleb annust enne klosapiini manustamist vähendada järk-järgult.	Tüüpiliste antipsühhootikumidega (ka depooravimitega) koosmanustamisel tugevneb müelosupressiivne toime. Ravimitega, mis inhibeerivad isoensüüm CYP2D6 (haloperidool, perfenasiin, tsüklopentiksool) koosmanustamisel suureneb klosapiini kontsentratsioon vereplasmas.
Olansapiin	Ei ole spetsiifilisi soovitusi.	Ei ole teada.
Risperidoon	Eelnevalt manustatud antipsühhootikumi annust tuleks järk-järgult vähendada. Kui oli tegemist depooravimiga, siis alustada risperidooniga ettenähtud uue süste päevast. Perioodiliselt tuleks üle vaadata kaasuva antikoliinergilise ravi vajadus.	Fenotiasiinid ja haloperidool võivad suurendada risperidooni kontsentratsiooni vereplasmas, kuid mitte antipsühhootilist toimet.
Sertindool	Annuse tiitrimine on vajalik sõltumata sellest, kas eelmine antipsühhootikum jäeti ära koheselt või järk-järgult. Depooravimi eelneval manustamisel, alustada sertindooliga planeeritud uue süste päeval.	Tioridasiin, pimosiid ja teised antipsühhootikumid pikendavad QT intervalli EKG-s ja on seetõttu vastunäidustatud. Antipsühhootikumidega, mis inhibeerivad CYP2D6 või mis metaboliseeritakse CYP2D6 kaudu, koosmanustamisel suureneb sertindooli kontsentratsioon vereplasmas.

### ATÜÜPILISTE ANTIPSÜHHOOTIKUMIDEGA RAVITAVA PATSIENDI MONITOORINGU NÕUDED

Ravim	Kohustuslik monitooring	Soovitavad lisamonitooringud
Klosapiin	Vere vormelemendid enne ravi ja esimesel 18 ravinädalal kord nädalas, edasi üle nädala	# EKG, kui esinevad südamefunktsiooni häired # EEG, kui suureneb krambivalmidus või tekib müokloonus # vererõhu jälgimine titreerimisfaasis # kreatiin fosfokinaas, kui kahtlustatakse maliigset neuroleptilist sündroomi # kehakaal # kehatemperatuur # maksafunktsioon # elektrolüütide sisaldus seerumis
Olansapiin	Ei ole	# vere vormelemendid # maksafunktsioon # kehakaal # elektrolüütide sisaldus seerumis # vererõhk titreerimisfaasis # kreatiin fosfokinaas, kui kahtlustatakse maliigset neuroleptilist sündroomi # prolaktiini sisaldus seerumis
Risperidoon	Ei ole	# vere vormelemendid # maksafunktsioon # elektrolüütide sisaldus seerumis # vererõhu jälgimine titreerimisfaasis # prolaktiini sisaldus seerumis # kreatiin fosfokinaas, kui kahtlustatakse maliigset neuroleptilist sündroomi # kehakaal
Sertindool	# EKG # vererõhk # maksafunktsioon # elektrolüütide sisaldus seerumis	# vere vormelemendid # kaasuva diabeedi korral veresuhkur # kreatiin fosfokinaas, kui kahtlustatakse maliigset neuroleptilist sündroomi # kehakaal

### KOKKUVÕTE

1. Ravi tüüpiliste antipsühhootikumidega ei tohiks kergekäeliselt lõpetada ja eelistada atüüpilisi, kui konventsionaalsed toimivad ja kõrvaltoimed on talutavad.

2. Klosapiin on hetkel ainuke antipsühhootiline ravim, millel on unikaalne antipsühhootiline

toimespekter ja vähe ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid, mistõttu ta on valikravim resistentsetel ja komplitseeritud juhtudel (polüdüpsia, maliigne neuroleptiline sündroom anamneesis jms).

3. Risperidoon annusest sõltuvalt; olansapiin ning sertindool kogu annuse skaalas tekitavad ekstrapüramidaalnähte võrreldes tüüpiliste antipsühhootikumidega tunduvalt vähem.

4. Uute atüüpiliste antipsühhootikumide kohta on esialgu olemas vaid tulemused ravimitootjate poolt nende ravimite registreerimiseks teostatud uuringute kohta (efektiivsus, ohutus). Nende ravimite pikaajalise toime uuringuid, hinna-efektiivsuse

analüüsi ja palju muid vajalikke uuringuid ei ole veel jõutud teostada

5. Atüüpilised antipsühhootikumid on tüüpilistest kallimad.

#### **Kasutatud kirjandus:**

1. Weiden P, Aquila R, Standard J. Atypical Antipsychotic Drugs and Long-Term Outcome in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; **57**(suppl 11): 53-60
2. Taylor D. Switching from Typical to Atypical Antipsychotics, Practical Guidelines. *CNS Drugs* 1997; **8** (4); 285-292
3. Tamminga CA. The Promise of New Drugs for Schizophrenia Treatment. *Can J Psychiatry* 1997; **42**: 265-273
4. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine A Novel Antipsychotic Agent. *N Engl J Med* 1991; **14**: 746-754
5. Lee AM, Knoll JL, Suppes T. The Atypical Antipsychotic Sertindole: A Case Series. *J Clin Psychiatry* 1997; **58**: 410-416
6. Meise U, Fleischhacker WW. Perspectives on Treatment Needs in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996; **168** (suppl 29): 9-16

## **PRIMAARSE AVATUD NURGAGA GLAUKOOMI RAVI**

Glaukoom on üks tavalisemaid nägemiskaotuse põhjustajaid. Selle haiguse varane avastamine ja ravi võimaldavad tavaliselt vältida pimedaks jäämist. Paljud patsiendid ei pöördu arsti poole enne, kui nägemine halveneb.

Primaarse glaukoomi võib jaotada krooniliseks avatud nurgaga ja ägedaks või krooniliseks suletud nurgaga glaukoomiks. Sekundaarne glaukoom tekib eelneva haiguse (uveiit, intraokulaarne tuumor) foonil.

Primaarse avatud nurgaga glaukoomi korral tekib nägemisnärv kahjustus ja vaatevälja kaotus, mis progresseerudes ja ilma ravita põhjustab pimedaks jäämise. Selle kahjustuse täpne põhjus on teadmata. Paljudel primaarse avatud nurgaga glaukoomi haigetel on suurenenud silmasisene rõhk, kuid see ei ole alati glaukoomi tekke põhjuseks. Kui silmasisene rõhk suureneb, tõuseb ka glaukoomi tekke oht. Kui silmasisene rõhk on üle 30 mmHg, võib patsiendil tõenäoliselt areneda glaukoom. Silmasisese rõhu ja süsteemse arteriaalse vererõhu vahe on tõenäoliselt olulise tähtsusega. Teised ohutegurid on perekondlik eelsoodumus, emotsionaalne ebastabiilsus, äge müoopia ja nägemisnärv anomaaliad. Arteriaalse hüpertensiooni või suhkurtõve osa glaukoomi tekkes ei ole kindlat tõestust leidnud.

#### **Silma siserõhku määravad faktorid**

Silma vesivedelik eritub silma tagakambrisse tsiliaarkehast. Sealt liigub vedelik läbi pupilli eesmise kambrisse ja voolab ära läbi trabekulaarse võrgustiku kornea ja iirise ühenduskohas (eeskambri nurgas). Silmasisese rõhu määrab vesivedeliku tekke ja äravoolu vaheline tasakaal. Klassikaliselt suureneb silmasisene rõhk, kui äravool on osaliselt või täielikult takistatud (tavaliselt trabekulaarses

võrgustikus) ilma vesivedeliku tekke kompensatoorse vähenemiseta.

#### **Glaukoomi diagnoosimine**

Glaukoomi tuleb kahtlustada eelkõige patsiendil, kes on üle 35 aasta vana, kes vajab sageli silmaläätsede vahetust, kellel on kerged peavalud või nägemise ähmastumine, kes näeb halo ümber elektrivalgustite või kellel on häiritud nägemise adapteerumine pimedas.

Varases staadiumis on glaukoom asümptomaatiline ja selle diagnoosimine keeruline. Kasutatakse nägemisnärv uurimist oftalmoskoopial, silmasisese rõhu mõõtmist tonomeetriga ja vaatevälja uuringut. Oftalmoskoopia, ka spetsialisti poolt läbiviidult, võib haiguse varajast staadiumit mitte avastada. Silmasisese rõhu mõõtmisel avastatakse glaukoomi kõrge riskiga patsiendid, kuid see ei anna infot normaalse rõhuga glaukoomiga patsientidest. Skriininguks kõige usaldusväärsemad meetodid on eelpool nimetatud kolm korraga (oftalmoskoopia, oftalmotonomeetria, vaatevälja uuring).

## GLAUKOOMI RAVI

### Üldiselt

Enamus primaarse avatud nurgaga glaukoomi ravimeetoditest on suunatud silmasisese rõhu vähendamiseks alla 15 mmHg. Mida madalam on rõhk, seda parem on prognoos. Mõne patsiendi puhul võib osutada vajalikuks langetada rõhku kuni 8...10 mmHg-ni, et peatada nägemisvälja kaotuse progressioon. Enamusel juhtudel piisab silmatilkade manustamisest. Ravimi manustamise sagedus ja efektiivseim kontsentratsioon leitakse patsiendile individuaalselt, alustades kõige nõrgema toimega ravimitega.

### Ravimid

Ravimid, mis langetavad silmasisest rõhku on need, mis vähendavad vesivedeliku teket või parandavad trabekulaarset ja/või uveoskleraalseid äravoolu.

#### 1. Vähendavad vesivedeliku teket

**Lokaalsed beeta-adrenoblokaatorid** on tavaliselt esmavaliku ravimiteks primaarse avatud nurgaga glaukoomi korral. Enamus saadaolevatest ravimitega blokeerivad nii beeta-1- kui beeta-2-adrenoretseptoreid (timolool, levobunolool). Silmasisese rõhu langetamisel on need võrdselt efektiivsed ning neid tuleb manustada 1...2 korda ööpäevas. Lokaalse kõrvaltoimena võib tekkida silmade kuivus ja allergiline blefarokonjunktiviit. Süsteemse imendumise tõttu on need ravimid vastunäidustatud astma või hingamisteede obstruktiivsete haiguste, südamepuudulikkuse või südame blokaadi korral.

Betaksolool on kardioselektiivne beeta-adrenoblokaator, mis lokaalselt manustades põhjustab hingamisteede kõrvaltoimeid vähem, kuid soovitatakse siiski olla ettevaatlik ravimi manustamisel astmahaigetele.

Beeta-adrenoblokaatorite efektiivsus võib väheneda, kui neid eraldi kasutada pika aja jooksul.

**Karboanhüdraasi inhibiitoreid** võib manustada lokaalselt (dorsolamiid) või suu kaudu (atsetasolamiid).

Dorsolamiidi (TRUSOPT, MSD) manustatakse 1 tilk 2% lahust 3 korda ööpäevas, kui ravimit kasutatakse monoterapijana ja 2 korda ööpäevas, kui kasutatakse koos beeta-adrenoblokaatoriga. Ravim on näidustatud kõrge silmasisese rõhu, avatud nurgaga glaukoomi või pseudoeksfoliativse glaukoomi ravis koos beeta-adrenoblokaatoriga või

patsientidele, kellele beeta-adrenoblokaatorid on vastunäidustatud või kellel beeta-adrenoblokaator ei anna piisavat toimet. Dorsolamiidil võib olla nii lokaalseid kui süsteemseid kõrvaltoimeid. Pikaajaliste kliiniliste katsete käigus, kus dorsolamiidi kasutati kas eraldi või koos lokaalsete beeta-adrenoblokaatoritega, olid sagedamini esinevateks ravimi manustamisega seotud kõrvaltoimeteks: kibe maitse, "põlemistunne" ja torked suus, ähmaselt nägemine, silmade sügelemine, pisaravool, peavalu, konjunktiviit, silmalaugude põletik, iiveldus, silmalaugude ärritus ja astenia/väsimus. Kõige sagedamini esinevaks (ligikaudu 3%) TRUSOPT'i ravi lõpetamise põhjuseks oli ravimi kasutamisega seotud kõrvaltoime silmadele, peamiselt konjunktiviit ja silmalau reaktsioonid.

Suu kaudu manustatavad karboanhüdraasi inhibiitorid (atsetasolamiid) põhjustavad silmasisese rõhu olulise languse silma vesivedeliku produktsiooni vähendades. Suu kaudu manustatavad ravimid indutseerivad süsteemseid biokeemilisi toimeid, kõrvaltoimetena võivad tekkida tundeäired, isutus, depressioon, libido vähenemine.

#### 2. Parandavad äravoolu

Sellesse gruppi kuuluvad ravimid on põhiliselt lisaravimid juhtudeks, kui beeta-adrenoblokaatorist ei piisa või on need vastunäidustatud.

#### **Kolinomimeetilised ained (miootikumid)**

(pilokarpiin) põhjustavad tsiliaarlihase kontraktsiooni, pingutades sellega trabekulaarset võrgustikku ja vähendades resistentsust vesivedeliku äravoolu suhtes. Silmatilkadena manustatakse tavaliselt 3...4 korda ööpäevas. Need ravimid võivad põhjustada tsiliaarlihase spasmi, mis võib tekitada valu silmades ja nägemise ähmastumise. Sageli on kolinomimeetilised ained halvasti talutavad, nägemisteravuse halvendamise tõttu ka liiklusohhtlikud.

**Adrenomimeetilised ained** (dipivefriin) toimivad tõenäoliselt vesivedeliku väljavoolu suurendades nii läbi trabekulaarse võrgustiku kui uveoskleera. Lokaalsetest kõrvaltoimetest võivad tekkida pisaravool, kipitustunne ja silmade punetus ning nägemise ähmastumine. Suletud nurgaga glaukoomiga patsientidele on need ravimid vastunäidustatud, ettevaatlikult tuleb kasutada hüpertensiooni või südamehaigustega patsientidel. Hiljuti registreeriti tsentraliseeritud korras Euroopa Liidus lokaalselt manustatav prostaglandiin

latanoprost (XALATAN, Pharmacia-Upjohn), kuid Eestis see veel saadaval ei ole. Ravim suurendab

uveoskleraalseid äravoolu ja on osutunud silmasisese rõhu vähendamisel timoolooliga sama efektiivseks.

## Mõned süsteemsed kõrvaltoimed, mis võivad tekkida glaukoomivastaste ravimite kasutamisel

	<b>Beeta-adrenoblokaatorid</b>	<b>Kolinomimeetilised ained</b>	<b>Adrenomimeetilised ained</b>	<b>Karboanhüdraasi inhibiitorid</b>
Süda ja veresoonkond	südame rütmihäired bradükardia südameseiskus aju isheemia hüpotensioon südamepeslemine	südame rütmihäired bradükardia	südame rütmihäired hüpertensioon südamepeslemine tahhükardia ventrikulaarsed ekstra-süstolid	
Keskajärvisüsteem	asteenia ataksia segasusseisund depressioon peavalu tundehäired	asteenia peavalu treemor	peavalu	asteenia ataksia segasusseisund krambid depressioon palavik peavalu närvilisus tundehäired kohin kõrvus pearinglus
Nahk	alopeetsia sügelus urtikaaria	higistamine vasodilatatsioon	higistamine	alopeetsia multiformne erüteem sügelus urtikaaria UV tundlikkus
Endokriinsüsteem	glükoosi tasakaalu häired kaaliumi tasakaaluhäired hüperkaleemia			atsidoos hüperurikeemia kaaliumi tasakaaluhäired
Seedetrakt	kõhulahtisus iiveldus	kõhuvalu kõhulahtisus iiveldus süljeerituse suurenemine oksendamine		isutus kõhukinnisus meleena iiveldus oksendamine kehakaalu vähenemine maksapuudulikkus
Vereloomesüsteem				agranulotsütoos luuüdi depressioon hemolüütiline aneemia leukopeenia trombotsütopeenia pantotsütopeenia
Hingamissüsteem	bronhospasm hingeldus	bronhospasm hingeldus kopsuturse	astma ägenemine	respiratoorne atsidoos
Urogenitaaltrakt	seksuaalsed häired	uriinipidamatus		kristalluuria glükosuuria hematuuria polüuuria neerukivid seksuaalsed häired urineerimise sagenemine

### Laserravi

Vesivedeliku äravoolu silmast parandab silma eeskambri nurga trabekulaarse võrgustiku laserravi.

### Kirurgia

Kui ravimid või laserravi ei aita glaukoomi poolt põhjustatud nägemisnärv kahjustust peatada, tuleb rakendada kirurgilist ravi (trabekulektoomia), et võimaldada vesivedeliku äravoolu silmast.

## Mõnede glaukoomi ravis kasutatavate Eestis registreeritud ravimpreparaatide hinnavõrdlus

Toimeaine	Ravimi firmanimetus (tootja)	Ravimvorm ja toimeaine sisaldus, originaali suurus	Originaali orienteeruv apteegihind
<b>adrenomimeetilised ained</b>			
dipivefriin*	PROPINE (Allergan)	silmatilgad 0,1% 10 ml	63.-
	OFTANEX (Santen)	silmatilgad 1 mg/ml 0,25 ml N60	207.-
		silmatilgad 1 mg/ml 10 ml	91.-
<b>kolinomimeetilised ained</b>			
pilokarpiin*	ISOPTO CARPINE (Alcon)	silmatilgad 2% 15 ml	45.-
		silmatilgad 4% 15 ml	43.-
	OFTAN PILOCARPIN (Santen)	silmatilgad 1% 10 ml	35.-
<b>karboanhüdraasi inhibiitorid</b>			
dorsolamiid	TRUSOPT (MSD)	silmatilgad 2% 5 ml	254.-
<b>beeta-adrenoblokaatorid</b>			
timolool*	TIMOPTIC (MSD)	silmatilgad 0,25% 5 ml	63.-
		silmatilgad 0,5% 5 ml	82.-
	TIMOPTIC-XE (MSD)	silmageel 0,25% 2,5 ml	72.-
		silmageel 0,5% 2,5 ml	89.-
	OFTAN TIMOLOL (Santen)	silmatilgad 0,5% 5ml	49.-
betaksolool*	BETOPTIC (Alcon)	silmatilgad 0,5% 5 ml	52.-
levobunolool	BETAGAN (Allergan)	silmatilgad 0,5% 5 ml	64.-

\*tärniga märgitud ravimite hinna 10 krooni ületav osa kompenseeritakse apteegist väljastamisel 100% ulatuses

### KOKKUVÕTE

1. Glaukoom on krooniline haigus, mida iseloomustavad silmasisese rõhu valu suurenemine, nägemisnärv progresseeruv kahjustus ja nägemisvälja kaotus, mis põhjustab nägemiskaotuse.

2. Primaarse avatud nurgaga glaukoomi varane avastamine ja ravi on prognoosi seisukohalt väga olulise tähtsusega.

3. Diagnoosimisel tuleb kasutada oftalmoskoopiat, tonomeetria ja nägemisvälja määramist.

4. Esmavaliku ravimina tuleb kasutada lokaalset beeta-adrenoblokaatorit, kui puuduvad vastunäidustused. Ravi eesmärgiks on vähendada

silmasisest rõhku tasemeni, mis on vajalik sümptomite peatamiseks.

5. Kui glaukoom ei allu monoterapiale beeta-adrenoblokaatoriga, võib ravile lisada miotikumi, adrenomimeetikumi või lokaalse karboanhüdraasi inhibiitori. Kui lokaalselt manustav ravim ei langeta silmasisest rõhku piisavalt, võib kasutada suu kaudu manustatavat karboanhüdraasi inhibiitorit.

5. Kui ravimid ei langeta piisavalt silmasisest rõhku, võib abi olla laser-trabekuloplastikast, kuid see efekt võib olla lühiajaline.

6. Kirurgilist ravi kasutatakse rohkem noortel või kui silmasisene rõhk on eriti kõrge.

### Kasutatud kirjandus:

1. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 1997; **1**, 4-6
2. *Meyler's Side Effects of Drugs* 12th Edition, ed. Duker, MNG. Elsevier Science Publishers B.V. 1992: 1198-1202
3. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996; **34**: 446-451
4. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14<sup>th</sup> Edition CD-ROM McGraw 1998
5. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter* 1998; **8**: 2
6. *Prescrire International*, 1997; **6**: 10-12