

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

✉ Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: bulletin@sam.ee;
<http://www.sam.ee/bulletin/index.html>

Sõltumatu väljaanne
Mai 2000 nr. 25

Selles numbris:

Tuberkuloosi ravijuhend	169
Kopsupõletiku antibakteriaalsest ravist	173
Tsisapriidi koos- ja kõrvaltoimed	174

Lugupeetud lugeja!

Täname kõiki tellimisedeli täitnuid ja tuletame ühtlasi meelde, et toimetus võtab jätkuvalt tellimuste uuendamisi vastu.

Järgmises numbris: vere lipiidide sisaldust vähendavatest ainetest.

TUBERKULOOSI RAVIJUHEND

Eesti Kopsuarstide Seltsi koosolekul 1. detsembril 1999 võeti vastu tuberkuloosi ravijuhend ja kinnitati tuberkuloosi raviskeemid, mille järgimine on soovitatav kõigile tuberkuloosi ravivatele arstidele. Tuberkuloosihaigete ravi organiseerimisel on lähtutud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni ja Rahvusvahelise Tuberkuloosi ja Kopsuhaiguste Vastu Võitlemise Liidu soovitustest.

Definitsioonid tuberkuloosijuhu iseloomustamiseks

Esmane haigusjuht – tuberkuloos on diagnoositud esmakordselt ja haige pole varem tuberkuloosivastaseid ravimeid saanud või on võtnud ravimeid vähem kui 1 kuu.

Korduv haigusjuht (retsidiiv, krooniline haigusjuht, ravi katkestaja jm) – aktiivne tuberkuloos haigel, kes on varem tuberkuloosi põdenud ja saanud tuberkuloosivastast ravi.

Retsidiiv haigusjuht – aktiivne tuberkuloos haigel, kes on varem tuberkuloosi põdenud, saanud ravi ja tunnistatud hiljem terveks.

Krooniline haigusjuht – haige, kes on bakterieritaja (kas lihtmeetodil või külvis) veel 2 aastat pärast arvele võtmist ja on lõpetanud vähemalt 2 otsese kontrolli all läbiviidud ravikuuri.

Ravi katkestaja – haige, kes on katkestanud ravi vähemalt 2 kuuks või ei ole lõpetanud esmast/korduvat ravikuuri vastavalt 9 või 12 kuu jooksul.

Üle tulnud teisest piirkonnast – haige, kes on tulnud teisest piirkonnast, kus on alustatud ravi ja seal ka arvele võetud.

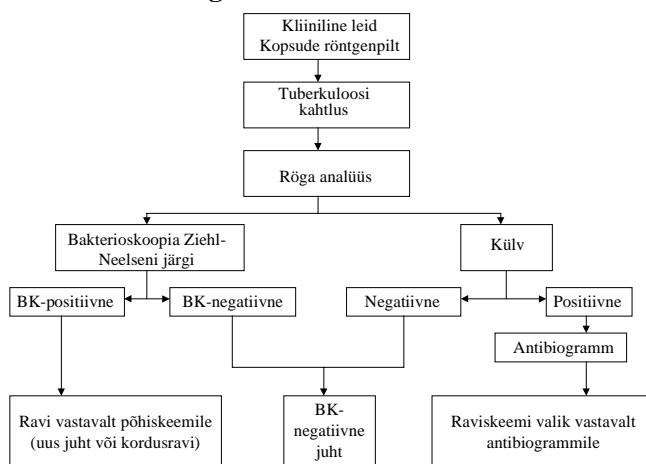
Mitteefektiivne ravi – ravi kopsutuberkuloosihaiigel, kes pärast 5 kuu möödumist ravi algusest on veel bakterieritaja või ravi ajal muutub uuesti bakterieritajaks.

Ravimresistentne tuberkuloos – tuberkuloosi juht, mille puhul haigustekitaja on resistentne ühe või mitme tuberkuloosivastase ravimi suhtes.

Multiresistentne tuberkuloos – haigustekitaja on samaaegselt resistentne kahele peamisele tuberkuloosivastasele ravimile isoniasiidile ja rifampitsiinile, lisaks võib esineda resistentsus teistele tuberkuloosivastastele ravimitele.

NB! Kõik tuberkuloosijuhud kuuluvad registreerimisele tuberkuloosiregistris Kivimäe haiglas Tallinnas.

Tuberkuloosi diagnoosimine



Märkused:

—Tuberkuloosi kahtlusel saadetakse röga maakonna laborisse bakterioskoopiliseks uuringuks Ziehl-Neelseni järgi ja külvilaborisse Tartus, Tallinnas või Kohtla-Järvel.

—Positiivse vastuse korral saadavad laborid teatise tuberkuloosijuhust tuberkuloosiregistrile Kivimäe haiglas Tallinnas.

—Positiivse külvi korral määratakse tundlikkus kõigi põhirea ja reservrea antibiootikumide suhtes Tartu või Tallinna laboris.

—10...15 % tuberkuloosijuhtudest on BK-negatiivsed. BK-negatiivsetel juhtudel otsustab antibiootikumravi alustamise kopsuarst, lähtudes kliinilisest leust.

—Ravimresistentsetel juhtudel otsustab raviskeemi valiku ravikonsiilium.

—Raviarst saab teatise tuberkuloosijuhust registrisse.

Tuberkuloosihaigete ravikorraldus:

—Kõigile tuberkuloosihaigetele on tagatud võrdsed ravivõimalused.

—Ravis kasutatakse standardskeeme.

—Haiguse ühiskonnaohtlikkusest tulenevalt on haigele ravi tasuta.

—Tuberkuloosi ravi viiakse läbi ainult vastavat litsentsi omavates raviasutustes kopsuarstide poolt või nende juhendamisel.

Tuberkuloosi ravikorralduse aluseks on otseselt kontrollitav ravi – OKR (DOT – *Directly Observed Treatment*), mis tähendab ravimite tarvitamist meditsiinipersonali vahetu kontrolli all.

Otseselt kontrollitava ravi printsiibid:

—Eriettevalmistusega personal jälgib ravimite võtmist.

—Ühtse registreerimise ja kontrolli süsteem ning ravitulemuste täpne dokumenteerimine ning hilisem analüüs.

—Ravi efektiivsuse hindamisel lähtutakse eeskätt röga uuringutest.

—Kõigi vajalike ravimite pidev kättesaadavus patsiendile.

Tuberkuloosivastaste ravimite manustamise reeglid:

—Ravimeid tuleb kasutada kombineeritult.

—Raviskeemi korrigeerimise aluseks on haigustekitaja ravim tundlikkuse andmed.

—Ravimeid tuleb kasutada regulaarselt vastavalt raviskeemile.

Tuberkuloosi põhiravimite doosid

Ravimid	Soovitav doos (mg/kg) päevas		Maksimum doos (mg) igapäevase ravi korral
	Iga-päevane ravi	Ravi 3 x nädalas	
Isoniasiid	5	10	300
Rifampitsiin	10	10	600
Pürasinaamid	25	35	2000
Etambutool	20 lastel 15	30	1600
Streptomütsiin	15	15	1000

Reservrea preparaadid on põhiravimitega võrreldes vähem efektiivsed, rohkemate kõrvaltoimetega ja hinna poolest kallimad. Ravimresistentsuse vältimiseks ei tohi tuberkuloosihaigete ravi alustada reservreapreparaatidega.

Reservrea preparaatide doosid

Ravim	Päevane annus (mg) Kaal > 50 kg	Manustamis kordade arv päevas
Kanamütsiin	1000	1 x
Amikatsiin	1000	1 x
Kapreomütsiin	1000	1 x
Ofloksatsiin*	800	1...2 x
Tsiprofloksatsiin	1500	1...2 x
Protioonamiid	500...750	2...3 x
Etioonamiid	500...750	2...3 x
Tsükloseriin	500...750	2...3 x

* Ambulatoorse ravi ajal 1x päevas

KOPSUPÕLETIKU ANTIBAKTERIAALSEST RAVIST

Kopsupõletik on sage tõsine haigus (haigestumus 12...15/1000 aastas [1,2]), mille ravi on kompleksne ja kulukas. Eristatakse haiglas ja väljaspool haiglat tekkinud kopsupõletikku, eelkõige kopsupõletikku tekitavate mikroorganismide erinevuse tõttu. Käesolev ülevaade käsitleb väljaspool haiglat tekkinud kopsupõletiku ravi. Olulised tegurid, mis mõjutavad kopsupõletiku ravi strateegiat, on uued mikroorganismid kopsupõletiku tekitajatena, üha rohkem leviv mikroorganismide resistentsus tuntud antibiootikumide suhtes ning riskifaktorite kindlakstegemine, mis mõjutavad kopsupõletiku kulu raskust ning haiglaravi vajalikkust [3].

Haiglaväliselt tekkinud kopsupõletiku tavalised tekitajad täiskasvanutel on *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, *Moraxella catarrhalis*, legionellad ja pneumotroopsed viirused. Vanureil võivad lisanduda gramnegatiivsed bakterid. Gripipuhangute ajal suureneb stafülokokkide osakaal kopsupõletiku tekitajate hulgas.

Ratsionaalne antibakteriaalse ravi valik on väga oluline, kuna hingamisteede infektsioonid on üks peamisi näidustusi antibakteriaalsete ravimite kasutamiseks ning mõjutab oluliselt mikroobide antibiootikumresistentsuse teket. Antibakteriaalse ravi valikut lihtsustab kopsupõletiku tekitaja kindlaksmääramine, mistõttu soovitatakse enne ravi alustamist kasutada mikrobioloogilisi teste, mis annavad kiiret informatsiooni (mikroskoopia erinevate värvimismeetodite kasutamisega, immunoloogilised ja PCR meetodid). Juhul, kui ravi tuleb alustada tekitajat teadmata, lähtutakse ravijuhistest, mis on koostatud epidemioloogiliste andmete alusel antud piirkonna tavaliste kopsupõletiku tekitajate ravim tundlikkusest lähtuvalt. Rahvusvaheliste ravijuhiste kasutamisel tuleb hinnata nende koostamise aluseks oleva epidemioloogilise olukorra sarnasust Eesti omale.

Esmaselt kasutatav ravi peaks toimima *Streptococcus pneumoniae*'le kui kopsupõletiku sagedasimale tekitajale. Samas muudab selle mikroobi üha sagedasem resistentsus antibiootikumidele esmavaliku ravimi leidmise keeruliseks.

Kaasuvate haigusteta täiskasvanul kasutatakse kopsupõletiku empiirilises ravis bensüül- või fenoksümetüülpenitsilliini või makroliidantibiootikumi. Penitsilliinid toimivad *S. pneumoniae*'le, ent ei toimi mükoplasma, legionella ja klamüüdia korral. Seetõttu on vajalik makroliidide kasutamine kopsupõletiku ravis. Erütromütsiini puuduseks on ebakindel imendumine suukaudsel manustamisel ja gastrointestinaalsed kõrvaltoimed. Efektiivsus ning toimespekter on erütromütsiinil ja teistel makroliididel (v.a asitromütsiin) sarnane. Klaritromütsiini, roksitromütsiini jt uuemate makroliidide biosaadavus on parem, samuti esineb veidi vähem kõrvaltoimeid [4].

Vanematel patsientidel ja kaasuvate haiguste korral tuleks kasutada amoksisilliini koos klavulaanhappega või II põlvkonna tsefalosporiini (nt tsefuroksiim).

Tsefalosporiinid on laia toimespektriga, kuid kasutamisel esmavaliku ravimina soodustavad nad resistentsuse levikut. Fluorokinolonide puuduseks on vähene toime *S. pneumoniae*'le.

Parenteraalne ravimi manustamine

Võrreldes suukaudse ravimi kasutamisega on parenteraalsel manustamisel rida puudusi: raskete kõrvaltoimete suurem oht, aja- ja tööjõukulu, ravimi kõrgem hind ja süstevahendite kulu.

Ravimi parenteraalne manustamine on õigustatud, kui:

—suukaudne manustamine ei ole võimalik (neelamishäired);

—suukaudse manustamise puhul ei saa olla kindel ravimi imendumises (oksendamine, tugev kõhulahtisus, seedetrakti haigus);

—vajaliku toimespektriga suukaudne antibiootikum ei ole kättesaadav;

—vajalik on ravimi kõrge kontsentratsioon kudedes, mis ei ole suukaudse manustamisega saavutatav;

—vajalik on ravimi kiire toime väga raske ja kiiresti progresseeruva haiguse tõttu;

—on ilmne, et patsient ei ole võimeline suukaudset ravi järgima.

Kui ravimit on otsustatud parenteraalselt manustada, tuleb igapäevaselt taashinnata suukaudsele ravile ülemineku võimalust ning seda teha esimesel võimalusel [3].

Vaktsineerimine kopsupõletiku vältimiseks

Kopsupõletiku tekitajate sagedasem resistentsus tõttu on viimastel aastatel uuritud vaktsineerimise tõhusust ja kulutulust haiguse vältimisel. *S. pneumoniae* on sagedasim kopsupõletiku tekitaja. Kasutusel on *S. pneumoniae* 23 erineva serotüübi kapsulaarseid polüsahhariidantigeene sisaldav vaktsiin (Eestis registreeritud Pnu-Imune, Wyeth Lederle), mille efektiivsus kopsupõletiku vältimisel kõrge riskiga patsientidel (üle 65-aastased, samuti kopsu- ja südamehaiged, suhkruhaiged ning immuunpuudulikkusega isikud) on ligikaudu 60% [2].

Kokkuvõte

1. Kopsupõletiku antibakteriaalses ravis tuleb lähtuda tekitaja tundlikkusest ja empiirilisel antibakteriaalse ravi valikul kohalikust epidemioloogilisest situatsioonist ning sagedasemate tekitajate antibiootikumtundlikkusest;

2. Kopsupõletiku ebaotstarbekas ravi laiatoimeliste antibiootikumidega viib mikroobide ravim-resistentsuse kiirele ja ohtlikule sagenemisele;
3. Kopsupõletiku ravis tuleb eelistada suukaudset ravimite manustamist ning kasutada parenteraalset manustamisviisi ainult kindlatel näidustustel.

Kasutatud kirjandus:

1. Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998, Vol. 352(9136): 1295-1302.
2. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population based trial. *American Journal of Medicine* 1997, Vol. 103(4): 281-90.
3. Christiansen K. Pneumonia in the nineties. *Australian Prescriber* 1999, Vol. 22: 37-39.
4. Bryskier A, Butzler JP. Macrolides. In: O'Grady F, Finch RG, Lambert HP, Greenwood D, ed. *Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy*, 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 1997, 377-79.

TSISAPRIIDI KOOS- JA KÕRVALTOIMED

Tsisapriid (*cisapridum*, Coordinax®, Janssen) on seedetrakti motoorikat soodustav ravim. Tsisapriid metaboliseerub tsütokroom P450 isoensüümi CYP3A4 kaudu.

Tsisapriidi üheks ohtlikuks kõrvaltoimeks on südame rütmihäired (sagedus <1/1000), mille tekemehhanismiks on QT-intervalli pikenedamine.

Tsisapriidi kasutamine on ohtlik haigetel, kes samal ajal tarvitavad ensüümi CYP3A4 aktiivsust vähendavaid või QT-intervalli pikendavaid ravimeid või kellel esineb südame rütmihäirete riskifaktoreid.

Tsisapriidi manustamist tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel esinevad või kahtlustatakse järgmisi südame rütmihäirete riskifaktoreid: rütmihäirete esinemine anamneesis, väljendunud südamehaigus anamneesis (sh südame paispuudulikkus, südame isheemiatõbi), äkksurma juhtumid perekonnas, neerupuudulikkus, väljendunud krooniline obstruktiivne kopsuhaigus ja hingamispuudulikkus, elektrolüütide tasakaaluhäirete riskifaktorid (kaaliumi väljaviivate diureetikumide kasutamine, insuliini manustamine ägedate seisundite korral, püsiv oksendamine või kõhulahtisus). Nendel patsientidel tuleb jälgida EKG-d, hinnata neerufunktsiooni ja seerumi elektrolüütide (kaaliumi ja magneesiumi) sisaldust ja tsisapriidi võib kasutada ainult hoolika arstliku järelevalve all. Kui QT-intervall on üle 450 msek või esinevad korrigeerimata elektrolüütide tasakaalu häired, ei tohi tsisapriidi kasutada.

Tsisapriidi kasutamisel koos teiste ravimitega tuleb silmas pidada järgmist: tsisapriid metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu. Tsütokroome inhibeervate ravimite samaaegne manustamine võib viia tsisapriidi plasmakontsentratsiooni tõusuni ning suurendada QT-intervalli pikenedamise ja südame rütmihäirete (sh ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste fibrillatsioon, *torsade de pointes*) riski. Seetõttu on järgmiste ravimite kasutamine koos tsisapriidiga vastunäidustatud: antimükootilise toimega asoolid (ketokonasool, itrakonasool, mikonasool ja flukonasool); makroliidantibiooti-

kumid (erütromütsiin, klaritromütsiin, troleandomütsiin); HIV proteaasi inhibiitorid (*in vitro* uuringute põhjal on ritonaviir ja indinaviir tugevad CYP3A4 inhibiitorid ja sakvinaviir nõrk inhibiitor); nefasodoon.

Vastunäidustatud on ka ravimid, mis pikendavad QT-intervalli. Sellisteks ravimiteks on teatud antiarütmikumid, nt klass IA (kinidiin, disopüramiid ja prokaiinamiid) ja klass III (amiodaroon ja sotalool); tritsükliilised antidepressandid (nt amitriptüliin); tetratsükliilised antidepressandid (nt maprotilliin); antipsühhootikumid (nt fenotiasiinid, pimosiid ja sertindool); antihistamiinikumid (astemisool ja terfenadiin); bepridiil, halofantriin ja sparfloksatsiin. Tsisapriidi manustamine koos greipfruudimahlagaga suurendab tsisapriidi biosaadavust ja seda tuleb vältida.

Tsisapriidi toimel kiirenev seedetrakti tühjenemine võib mõjutada ravimite imendumist. Ravimite imendumine maost võib väheneda, kuid mõnede ravimite (bensodiasepiinid, antikoagulandid, paratsetamool, H₂-retseptorite blokaatorid) imendumine peensoolest isegi suurened. Antikoagulante kasutavatel patsientidel võib vere hüübimisaeg vähesel määral pikeneda. Hüübimisaega soovitatakse määrata mõni päev pärast tsisapriidravi alustamist ja lõpetamist, et leida vajalik antikoagulandi annus. Ravimi mõjul võib suurened bensodiasepiinide ja alkoholi sedatiivne toime.

Kokkuvõte

Tsisapriidi kasutamist tuleb vältida patsientidel kes tarvitavad ensüümi CYP3A4 aktiivsust vähendavaid või QT-intervalli pikendavaid ravimeid või kellel esineb südame rütmihäirete riskifaktoreid.

Kasutatud kirjandus:

- Tonini M. Cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1999, Vol. 13(12):1585-91

TUBERKULOOSI RAVISKEEMID

I Põhiskeemid

	Intensiivne ravifaas		Järeldravi faas	
	Ravimid	Ravi kestvus	Ravimid	Ravi kestvus
Esmane haigusjuht	Isoniasiid Rifampitsiin Pürasinamiid Etambutool Streptomütsiin*	2 kuud**	Isoniasiid Rifampitsiin	4 kuud (iga päev või 3 x nädalas)
*streptomütsiin kui lihtpreparaadis on BK + **kui 2. ravikuu lõpus bakterieritus püsib, pikendada intensiivset ravifaasi ühe kuu võrra ja korrata ravimundlikkust				
Korduv haigusjuht	Isoniasiid Rifampitsiin Pürasinamiid Etambutool Streptomütsiin*	3 kuud	Isoniasiid Rifampitsiin Etambutool	5 kuud (iga päev või 3 x nädalas)
*streptomütsiini kasutada kahel esimesel ravikuul				

III Raviskeemid multiresistentsuse esinemisel

Ravimid, mille suhtes esineb resistentsus	Intensiivne ravifaas		Järeldravi faas	
	Ravimid	Ravi kestvus	Ravimid	Ravi kestvus
Isoniasiid Rifampitsiin (Streptomütsiin)	Aminoglükosiid* Protioonamiid Ofloksatsiin Pürasinamiid Etambutool	3...6 kuud**	Protioonamiid Ofloksatsiin Etambutool	18 kuud
Isoniasiid Rifampitsiin Etambutool Streptomütsiin	Aminoglükosiid* Protioonamiid Ofloksatsiin Pürasinamiid Tsükloseriin	3...6 kuud**	Protioonamiid Ofloksatsiin Tsükloseriin	18 kuud
* kui patsient ei talu ravimeid, minna üle manustamisele 3 korda nädalas, tõsiste kõrvalnähtude tekkel lõpetada ravimi manustamine				
**intensiivne ravifaas kestab kuni kaob bakterieritus, järgneb järeldravifaas				

II Raviskeemid ravimresistentsuse esinemisel

Ravim, mille suhtes esineb resistentsus	Intensiivne ravifaas		Järeldravi faas	
	Ravimid	Ravi kestvus	Ravimid	Ravi kestvus
Rifampitsiin	Isoniasiid Pürasiinamiid Etambutool Ofloksatsiin Streptomütsiin	3 kuud	Isoniasiid Etambutool Ofloksatsiin	6 kuud
Isoniasiid	Rifampitsiin Pürasiinamiid Etambutool Streptomütsiin*	3 kuud	Rifampitsiin Etambutool	6 kuud
Etambutool	Isoniasiid Rifampitsiin Pürasiinamiid Streptomütsiin*	3 kuud	Rifampitsiin Isoniasiid	5 kuud
Streptomütsiin	Isoniasiid Rifampitsiin Pürasiinamiid Etambutool	2 kuud	Isoniasiid Rifampitsiin	4 kuud
Isoniasiid Streptomütsiin	Rifampitsiin Pürasiinamiid Etambutool	2 kuud	Rifampitsiin Etambutool	6 kuud
Isoniasiid Etambutool (Streptomütsiin)	Amikatsiin või kanamütsiin Rifampitsiin Pürasiinamiid Protioonamiid	3 kuud	Rifampitsiin Protioonamiid	6 kuud
Rifampitsiin Streptomütsiin	Isoniasiid Pürasiinamiid Etambutool Ofloksatsiin Amikatsiin või kanamütsiin	3 kuud	Isoniasiid Etambutool Ofloksatsiin	6 kuud
Rifampitsiin Etambutool (Streptomütsiin)	Isoniasiid Pürasiinamiid Kanamütsiin Ofloksatsiin Protioonamiid	3 kuud	Isoniasiid Ofloksatsiin Protioonamiid	6 kuud

*kui streptomütsiin oli algraviskeemis