

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; Nooruse 1, Tartu 50411; e-post: sam@sam.ee
Ravimiinfo bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.sam.ee/945>

Sõltumatu väljaanne
Märts 2007 nr. 41

Selles numbris:

Valu ravi
Gadoliiniumi sisaldavad kontrastained - süsteemne nefrogeenne fibroos

VALU RAVI

Seitsme aasta jooksul on 19% Euroopa täiskasvanud elanikest kogenud mõõdukat või tugevat valu, neist üks viiest on valu kannatanud üle 20 aasta. Koonilise valu esinemissagedus suureneb vanusega. Kroonilist valu kaebavaid haigeid on rohkem naiste hulgas (56% vs 44%) ja keskmine vanus 50 aastat. Umbes 24%-l on kaebuseks valu seljas ja 35% -l on tingitud valu artriidist.

Valu jagatakse kestuse järgi ägedaks ja krooniliseks. Lisaks kestusele on ägedal ja kroonilisel valul veel rida erinevusi.

Äge valu on normaalne reaktsioon koekahjustusele (operatsioon, trauma), mis möödub kahjustuse paranedes. Äge valu on reeglina ilma kaasuvate probleemideta, paremini kaasinimeste poolt mõistetav ja allub hästi valuvaigistitele. Vastavalt valu tugevusele manustatakse kas mitteopioideid (paratsetamool ja/või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid) ja/või opioide, millest enimkasutatav on morfiin.

Krooniliseks loetakse valu, mis püsib või taastekib 3...6 kuu vältel ehk valu kestab kauem, kui tavaliselt kudede paranemiseks kulub. Ebameeldiv valuasteing on ainult üks osa probleemist. Kroonilise valuga kaasnevad sageli depressioon ja unehäired. Krooniline valu mõjutab igapäevast tegevust, sotsiaalset aktiivsust ja vähendab elukvaliteeti. Kroonilisest valust võib kujuneda ka iseseisev haigus. Seetõttu vajab kroonilise valu ravi mitme eriala spetsialistide kompleksset lähenemist. Kroonilise valuga patsiendid vajavad tihti pikaajalist ravi, sagedast ravi ümberhindamist ja kohandamist.

Valu tüübid

Eristatakse notsitseptiivset, neuropaatilist ja segatüüpi valu. Notsitseptiivne valu tekib notsireseptorite ärritusest nahas, luus, liigestes (somaatiline valu) või siseorganites (vistseraalne valu). Neuropaatilise valu tekkepõhjuseks on närvikoe tsentraalne või perifeerne kahjustus. Segatüüpi valu korral esineb nii notsitseptiivsele kui ka neuropaatilisele valule iseloomulikke kaebusi. Mõned näited valu tüüpidest: stenokardia ja teised

veresoonte patoloogiad, erinevad kõhuvalud, endometrioosist tingitud valu on vistseraalset tüüpi; reumatoidartriit, radikulopaatiata alaseljavalu on somaatiline valu. Insuldijärgsed, ajukasvajast ja ajumetastaasidest tingitud valud on tsentraalset tüüpi neuropaatilised; diabeetiline polüneuropaatia, postherpeetiline neuralgia ja keemiaravi järgne polüneuropaatia aga perifeerset tüüpi neuropaatilised valud.

Valu ravi

Kroonilise valu ravis tuleks järgida viit põhiprintsiipi.

1. Valuvaigistiteid tuleks võtta suu kaudu. Haigetele, kellel esineb düsfagia, oksendamine, soolesulgus jne. tuleks manustada ravimeid naha kaudu või rektaalselt.

2. Püsiva valu korral tuleb valuvaigistiteid võtta regulaarselt kindla ajavahemiku järel. Regulaarse võtmisega on võimalik saavutada väikseima valuvaigisti annusega parim valu leevendus.

3. Valuvaigistite vajadus on iga haige puhul individuaalne ja õige valuvaigisti annus peaks tagama valu leevenduse võimalikult väheste kõrvaltoimetega.

4. Valuravi skeem peaks olema detailne ja esitatud haigetele kirjalikult, kus on ka iga ravimi toime kohta lühike kommentaar.

5. Valuvaigistite valikul tuleks järgida valuredeli printsiipi ja lähtuda ka valu tüübist.

Nõrga notsitseptiivse või segatüüpi valu korral tuleks alustada mitteopioidsetest valuvaigistitest nagu paratsetamool ja/või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid. Sama tüüpi keskmise tugevusega valude korral on efektiivsed nõrgad

opioidid nagu kodeiin, tramadool, dihüdrokodeiin. Tugeva ja talumatu valu korral kasutatakse tugevaid opioide: morfiin, fentanüül, oksükodoon, metadool, ketobemidoon.

Kui tegemist on neuropaatilise valuga, siis on esmavalikuks antiepileptilised ravimid (pregabaliin, gabapentiin, karbamasepiin) või antidepressandid, eelistatult tritsüklilised (amitriptüliin, nortriptüliin). Selektiivsetel serotoniini tagasihaarde inhibiitoritel (SSRI-d) ei ole toimet valule tõestatud, kuid nad võivad olla vajalikud kroonilise valuga kaasneva depressiooni raviks.

Vähihaigetel esinevate neuropaatiliste valude korral tuleks teatud juhtudel kasutada glükokortikoide, eelistatult deksametasooni.

Väga tugevate neuropaatilist tüüpi valude korral võib olla vajalik kombineerida eelpool mainitud ravimeid ka opioididega. Mittesteroidsete valuvaigistite ordineerimine on seda tüüpi valu korral põhjendamatu.

Segatüüpi valu esinemisel tuleb kombineerida nii neuropaatilist valu kui notsitseptiivset valu mõjutavaid ravimeid.

Mitteopioidsed valuvaigistid

1. P-aminofenooli derivaadid (parasetamool) – on valuvaigistava ja palavikku alandava toimega. Parasetamooli toime põhineb prostaglandiinide sünteesi pärssimisel. Valuvaigistav toime on võrreldav aspiriiniga, põletikuvastane toime on väga nõrk. Võrreldes MSPVA-dega esineb vähem mao ärritusnähte ning on seetõttu eelistatud, eriti lastel, eakatel, neerupuudulikkusega ja veritsusprobleemidega haigetel. Parasetamool lagundatakse maksas. Umbes 80% toimeainest eritub uriiniga glükuroniidi ja sulfaadina. Suur osa ülejäänust muudetakse toksiliseks metaboliidiks (N-atsetüülbensokinoonimiin), mis üleannustamise korral põhjustab raske maksakahjustuse.

2. Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA) **1) Mitteselektiivsed valuvaigistid** pärssivad prostaglandiinide sünteesi ensüümi tsüklooksügenaasi (COX) kaudu. Neile on omane valuvaigistav, palavikku alandav ja põletikuvastane toime ning nad on parasetamooli kõrval esmavaliku ravimiteks nõrga ja keskmise tugevusega notsitseptiivset tüüpi valu korral. Kõrvaltoimena võivad tekkida seedetrakti vaevused (kõrvetised, iiveldus, mao- ja/või kaksteistsõrmiku haavandid, seedetrakti verejooks). Patsiente on vaja jälgida seedetrakti kahjustuse tekke suhtes ning seedetraktikahjustuse kõrgema riskiga patsientidele (nt vanemaealised, samal ajal glükokortikosteroidide tarvitavad patsiendid, samuti patsiendid, kellel on anamneesis või perekonna anamneesis seedetrakti-

haavand või kellel on raske kaasuv kardiovaskulaarhaigus) on vaja anda gastroprotektiivseid ravimeid (prootonpumba inhibiitorid või prostaglandiini analoogid). Seedetrakti kõrvaltoimete esinemine ei sõltu ravimvormist, vaid on seotud toimeainega (tekib ka pärasoole küünla ja süstelahuse kasutamisel).

MSPVA-d vähendavad neerudes prostaglandiinide sünteesi, mistõttu võib tekkida neerupuudulikkus. Maksimaalseid lubatud annuseid ületada ei tohi. Annuse tõstmine üle maksimaalse lubatud piiri ei suurenda analgeetilist efekti, küll aga kõrvaltoimete tõenäosust. Erinevalt opioididest ei ole kirjeldatud sõltuvuse teket.

Salitsülaadid (aspiriin) – võrreldes teiste MSPVA-ga on aspiriinil märkimisväärne trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime. Aspiriini ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel viirushaiguste korral, kuna võimalik on Reye sündroomi teke.

Propioonhappe derivaadid (ibuprofeen, naprokseen, ketoprofeen) – ibuprofeen põhjustab aspiriiniga võrreldes veidi vähem seedetrakti kõrvaltoimeid, naprokseen ja ketoprofeen võrreldes ibuprofeeniga aga rohkem.

Äädikhappe derivaadid (indometasiin, diklofenak) - põhjustavad propioonhappe derivaatidest sagedamini seedetrakti vaevusi ja kesknärvisüsteemi (KNS) kõrvaltoimeid (peavalu, uimasus).

Oksikaamid (piroksikaam, meloksikaam) - on võrreldes aspiriini ja indometasiiniga pikema toimeajaga, mis lubab annustamist kord päevas.

Alkanoonid (nabumetoon) – on nõrga valuvaigistava ja palavikku alandava toimega.

2) COX-2 selektiivsed inhibiitorid (tselekoksiib, valdekoksiib, etorikoksiib) - võrreldes mitteselektiivsete valuvaigistitega on seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus väiksem. Koos kardioprotektiivses annuses aspiriiniga kasutamisel, ei erine seedetrakti kõrvaltoimete esinemise tõenäosus mitteselektiivsete valuvaigistite omast. Kardiovaskulaarsete ja tserebrovaskulaarsete tüsistuste (müokardiinfarkt, insult) riski tõttu tuleb kardiovaskulaarsete riskiteguritega ja perifeersetes arterite haigusega patsiente hoolikalt jälgida. Koksiibid on vastunäidustatud südame paispuudulikkuse (NYHA II-IV), ravile halvasti alluva hüpertensiooniga patsientidel, südame isheemiatõve, perifeersetes arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidele.

Selektiivsetel COX-2 inhibiitorid ei mõjuta verevormelementide agregatsiooni, aga varfariiniga koosmanustamisel võib INR suureneda ja protrombiini aeg pikeneda, seega on vajalik INR-i jälgimine, eriti ravi alguses.

Mitteopioidsed valuvaigistid

Toimeaine	Tavaline analgeetiline suukaudne annus	Annustamise intervall (h)	Maksimaalne ööpäevane annus (täiskasvanutel)	Märkused
Paratsetamool	500...1000mg	4...6	4000mg	Valuvaigistav toime võrreldav aspiriiniga
Aspiriin	500...1000mg	4...6	4000mg	
Diklofenak	50mg	8	150mg	Toimeaeg võrreldes aspiriiniga pikem
Indometatsiin	25mg	8...12	200mg	Toime võrreldav 650mg aspiriiniga
Ibuprofeen	400...800mg	4...6	2400mg	200mg toime võrdne 650mg aspiriiniga
Ketoprofeen	25...75mg	6...8	300mg	25mg toime võrreldav 400mg ibuprofeeniga; toime on tugevam kui 650mg aspiriinil
Naprokseen	250...500mg	8...12	1250mg	250mg toime võrreldav 650mg aspiriiniga, kuid toimeaeg on pikem
Meloksikaam	7.5...15mg	24	15mg	Toime võrreldav diklofenakiga
Piroksikaam	20...40mg	23	40mg	
Nabumetoon	1000mg	8...12	2000mg	Toime võrreldav ibuprofeeni, naprokseeniga
Tselekoksiib	200...400mg	12...24	400mg	Vähem efektiivne kui maksimaalses annuses naprokseen
Valdekoksiib	10...20mg	12...24	40mg	20...40mg toime võrreldav 75mg x 2 diklofenakiga reumatoidartriidi korral; 10...20mg x 1 on võrreldav naprokseeniga; 500mg x 2 keskmise ja raske osteoartroosi korral
Etorikoksiib	60...90mg	24	120mg	Toime võrreldav diklofenakiga

Opioidsed valuvaigistid

Ravi opioididega on individuaalne (ravivastus varieerub indiviiditi suuresti) ja annustamine sõltub saadud toimest ning kõrvaltoimete esinemisest.

Opioidravi alustamine - annuse järk-järguline suurendamine adekvaatse analgeesia saavutamiseni talutavate kõrvaltoimetega. Alustada tuleks lühitoimelise opioidi väikseima annuse manustamisega kindla ajaintervalli järgselt (4...6 tunni järel).

Summeeritud rahuldava analgeesia saavutamiseks manustatud opioidi ööpäevane annus on aluseks toimeainet aeglaselt (prolongeeritult või modifitseeritult) vabastavale ravimvormile üleminekuks. Ravimi annuse adekvaatsust tuleb regulaarselt jälgida.

Morfiin – on kõige tüüpilisem valuvaigisti tugeva valu korral. Morfiin toimib kesknärvisüsteemis opioidireseptorite agonistina, avaldades toimet ennekõike μ - ja vähemal määral κ - ning δ -retseptoritele. Otsese toime tõttu sooleseina närvipõimikutele põhjustab morfiin kõhukinnisust. Suukaudne morfiin imendub hästi ning läbib ulatusliku esmase maksapassaazi. Morfiini biosaadavus on 30% (10...50%). Seetõttu on suukaudselt manustatud morfiini annus 2...6 korda suurem võrreldes parenteraalse manustamisega. Biosaadavuse suur varieerumine selgitab ka efektiivse analgeetilise annuse varieeruvust indiviiditi ning tingib annuse tiitrimise vajaduse. 90% morfiinist eritub metaboliitidena peamiselt neerude kaudu ja vaid vähesel määral sapiga.

Annus sõltub valu tugevusest, patsiendi vanusest ja eelnevast valuvaigistite kasutamisest. Ravi alguses tuleks manustada 5, 10 või 20 mg iga 4...6 tunni järel. Pideva valu esinemisel tuleb üle minna toimeainet aeglaselt vabastavale ravimvormile, kus ööpäevase annuse aluseks on summaarne efektiivse lühitoimelise morfiini ööpäevane annus. Kui ühe opioidi efektiivne annus on välja tiitritud, siis üle minnes teistele, toimeainet aeglaselt vabastavatele morfiinipreparaatidele või teistele opioididele, tuleb patsienti hoolega jälgida ja vajadusel annust tiitrida. Läbimurdevalu raviks tuleb kasutada lühitoimelist morfiini. Kumuleerumise ohu tõttu tuleb eakaid ja maksa- või neerufunktsiooni häirega patsiente ravides olla ettevaatlik ning kasutada väikseimat algannust. Parenteraalset ravi kasutatakse siis, kui suukaudne ravi osutub võimatuks. Eelistatum on subkutaanne manustamisviis. Üleminekul suukaudselt manustamiselt parenteraalsele tuleb arvestada, et tuleb kasutada 3 korda väiksemat annust. Morfiinil ei ole ööpäevase annuse piirangut.

Teised opioidid

Kui haige ei talu morfiini või kui morfiin ei taga valu leevendumist, tuleb kasutada teisi tugevaid valuvaigisteid, välja arvatud petidiin. Petidiin metaboliseerub norpetidiiniks, mis võib kumuleeruda (eriti neerukahjustuse korral) ning põhjustada kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeid (krambid, rahutus). Subkutaanselt on keelatud petidiini manustada, sest see tekitab nahane kroosi. Lühiajalise analgeesia tõttu

ei sobi petidiin kroonilise valu raviks, seda kasutatakse vaid morfiini talumatuse korral lühiajaliselt (24...48 tundi) ägeda valu raviks.

Oksükodoon - võrreldes morfiiniga on oksükodoonil suurem biosaadavus (60...90%). Ööpäevase annuse piirangut ei ole.

Metadoon - poolväärtusaeg võib olla 15...75 tundi, mistõttu on kumuleerumisoht. Samas on ravimi toimeaeg lühike, 4...8 tundi. Ravimit tuleb manustada 2...3 korda päevas. Annust on soovitatav tõsta 2...4 päeva järel.

Fentanüül - transdermaalne vorm on sobiv kroonilise valuga patsientidele, kellel on neelamisraskused, imendumishäired, kes oksendavad või kellel pole suukaudsete opioididega saavutatud soovitud valu leevendust. Transdermaalne plaaster on näidustatud vaid kroonilise püsiva tugeva valu raviks. Ööpäevase annuse piirangut ei ole. Süstelahust kasutatakse operatsiooniaegseks analgeesiaks.

Tramadool – kasutatakse mõõduka ja tugeva valu raviks. Tavaannuses on kõrvaltoimeid vähem kui tugevatel opioididel. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 400 mg.

Kodeiin – kasutatakse mõõduka valu raviks. Kodeiin on sageli kombinatsioonis mitteopioidega, nt aspiriini või paratsetamooliga.

Järgmine tabel näitab opioidide ligikaudseid ekvivalentseid suukaudseid annuseid (mg) võrreldes morfiiniga, mida tuleb arvestada morfiinravile üleminekul ja vastupidi.

Toimeaine	Ekvivalentne annus		Toime kestus (h) i/m manustamise korral	Tavaline algannus	
	i/m	per os		i/m	per os
Morfiin	10mg	30mg	3...4	10mg	30 mg
Hüdromorfoon	1,5mg	7,5mg	3...4	1,5mg	4...6mg
Oksümorfoon	1mg	-	3...4	-	-
Kodeiin	75mg	-	3...4		30...60mg
Dihüdrokodeiin	-	-	-	-	30mg
Hüdrokodoon	-	30mg	3...4	-	5...10mg
Oksükodoon	-	30mg	3...4	-	5...10mg
Petidiin	75mg	Ei ole soovitatav	2...3	25...100mg	Ei ole soovitatav
Fentanüül	0,1mg	-	1...2	-	-
Metadoon	10mg	20mg	6...8	10mg	10mg
Propoksüfeen		130mg	4...6	-	65mg
Levorfanool	2mg	4mg	4...6		2...4mg
Tramadool	100mg	100mg	6	50...100mg	50...100mg
Buprenorfiin	0,4mg	-	6...8	0,4mg	Ei ole soovitatav
Pentasotsiin	60mg	50mg	3...4	Ei ole soovitatav	50mg

Märkus: Soovitatud annused ei ole kohased neeru- või maksakahjustusega patsientidele või teiste seisundite korral, mis mõjutavad ravimi metabolismi ja kineetikat.

Ägeda valu ravis tuleks järgida järgmisi põhiprintsiipe.

1. Valu teket ennetav taktika.
2. Kasutatakse lühitoimelisi valuvaigisteid.
3. Eelistatult valuvaigistite suukaudne manustamine või üleminek esimesel võimalusel parenteraalselt manustamiselt suukaudsele.
4. Valuvaigisteid tuleb võtta regulaarselt kindla ajavahemiku järel.
5. Valuvaigistite vajadus on iga haige puhul individuaalne.

6. Valuvaigistite valikul tuleks järgida valuredeli printsiipi ja lähtuda ka valu tüübist.

Ägeda valu korral manustatakse morfiini või fentanüüli tavaliselt parenteraalselt. Epiduraal- või intratekaalruumi süstimine võimaldab kasutada väiksemaid annuseid võrreldes suukaudse ja parenteraalse manustamisega, näiteks morfiini epiduraalkateetrisse 1/10 ja spinaalkateetrisse 1/100 suukaudsest annusest. Seega vähenevad ka süsteemsed kõrvaltoimed.

Opioidid ägeda valu ravis

Toimeaine	Üksikannus (mg)	Infusioon (mg/h)	Toime algus (minutid)	Üksikannuse toime kestus (h)
Epiduraalne manustamine				
Morfiin	1...6	0,1...1,0	30	6...24
Fentanüül	0,025...0,1	0,025...0,10	5	2...4
Subarahnoidaalne manustamine				
Morfiin	0,1...0,3		15	8...24
Fentanüül	0,005...0,025		5	3...6

Kõrvaltoimed

Tavalistes annustes on kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine ja uimasus.

Oksendamine esineb tavaliselt ravi alguses. Seetõttu on annuse tiitrimisperioodil vajalik morfiinravile lisada antiemeetiline ravim kuni tolerantsuse tekkimiseni iivelduse suhtes. Oksendamine võib olla põhjustatud otsesest kemoretseptorite ärritusest ajutüve *trigger*-tsoonis, vestibulaarärritusest ja vestibulaartundlikkuse tõusust või mao aeglustunud tühjenemisest. Ravimi valik sõltub põhjusest. KNS ärritusest tingitud oksendamise korral manustada haloperidooli 0,5...1 mg 1...3 korda päevas. Kui oksendamise põhjuseks on mao aeglustunud tühjenemine, manustada metoklopramiidi 10...20 mg iga 6...8 tunni järel.

Kõhukinnisus on üks tüüpilisemaid ja püsivamaid kõrvaltoimeid. Ravi lahtistitega tuleb alustada varakult ja kasutada neid regulaarselt.

Lahtistitest võib kasutada: osmootse toimega lahtisteid (laktuloos 10...45 ml, naatriumpikosulfaat 8...20 tilka ehk 4...10 mg või makrogooli 10...20 g päevas) või soole peristaltikat stimuleerivaid ravimeid (bisakodüül 5...10 mg 1...2 korda päevas või sennaglükosiid 30 mg üks kord päevas).

Kergemate kõrvaltoimete (välja arvatud kõhukinnisus) suhtes võib tolerantsus kujuneda mõne ravipäeva möödudes.

Kõige tõsisem kõrvaltoime opioidravi korral on hingamise pärssumine. Kooskasutamine bensodiasepiinide, barbituraatide, tritsükliliste antidepressantidega suurendavad hingamise pärssumise tekkemise riski.

Opioidide toime suhtes võib kujuneda tolerantsus. Algul märgatakse kõrvaltoimete vähenemist ja analgeetilise perioodi lühenemist ning sellele järgnevalt analgeetilise efektiivsuse langust. Selleks, et säilitada analgeesia samal tasemel, tuleb opiaadi annust tõsta. Tolerantsus enamikele kõrvaltoimetele (nt hingamise pärssumine, sedatsioon) areneb sama kiiresti kui tolerantsus analgeetilisele annusele. Tolerantsust ei teki kõhukinnisuse suhtes, seega tuleb kõhukinnisuse vastase raviga alustada varakult.

Füüsiline sõltuvus koos ärajäämanähtudega tekib ravi järsul lõpetamisel või opiaatagonisti manustamisel. Füüsiline sõltuvus võib tekkida minimaalselt 2 nädala jooksul. Füüsilist sõltuvust silmas pidades tuleb ravi lõpetamisel opioidi annust järk-järgult vähendada.

Psüühilise sõltuvuse korral ei soovi haige mitte valu leevendust, vaid mõnutunnet ja eemaldumist igapäevastest probleemidest.

Järgides eespool kirjeldatud kroonilise valu ravi efektiivse annuse tiitrimise printsiipe, ei ole psüühilise sõltuvuse teke tõenäoline.

Tähelepanelik tuleks siiski olla haigetega, kellel on eelnevalt anamneesis narko- või alkoholisõltuvust esinenud.

Opioidide kombineerimine – vajadusel võib opioide kombineerida MSPVA-de ja/või paratsetamooliga, mis võimaldab vähendada opioidi annust ning sellest tulenevaid kõrvaltoimeid.

Opioidide vahetamine – on näidustatud, kui antud opioidiga ei ole saavutatud rahuldavat valu leevendust või kui haige ei talu antud opioidi või kui

on tekkinud tolerantsus antud opioidi suhtes. Üleminekul ühelt opioidilt teisele tuleks lähtuda opioidide konversioonitabelist. Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et biosaadavus rektaalse manustamise korral ei erine biosaadavusest suukaudse manustamise korral.

Opioidravi lõpetamine

Eduka ravi korral, kui opioidi vajadus väheneb, võib annust järk-järgult vähendada ja kui valu on taandunud, tuleb valuvaigistite võtmine lõpetada.

Toetavad ravimid (antidepressandid, epilepsia-vastased ained jt) - on näidustatud neuropaatilise või segatüüpi valu korral.

Tritsüklilised antidepressandid - analgeetilise efekti saamiseks antav annus erineb depressiooni korral kasutatavatest annustest. Näiteks amitriptüliini algannus on 10...25 mg igal õhtul. Annust suurendatakse järk-järgult keskmiselt 75 mg-ni ning see jääb vahemikku 25...150 mg, mis on väiksem depressiooni korral kasutatavast annusest (150...200 mg). Raviefekti saab hinnata 1...2 nädalat peale ravi alustamist.

Epilepsia vastased ained

Gabapentiin - on näidustatud diabeetilise neuropaatia ja postherpeetilise neuralgia raviks täiskasvanutel.

Gabapentiini algannus on 300 mg. Annust tuleb järk-järgult suurendada (iga paari päeva tagant) kuni 3600 mg-ni. Neerupuudulikkusega haigetel tuleb annust kohandada vastavalt kreatiini kliirensile.

Karbamasepiin - kasutatakse esmavalikuna kolmiknärvi neuralgia raviks. Soovitav on manustada esmalt 100 mg, vajadusel annust järk-järgult suurendades kuni 1200 mg-ni.

Valu pärssimiseks tuleb vajadusel lisada lokaalanesteetikume, glükokortikosteroide, lihasrelaksante jt ravimeid.

Uued neuropaatilise valu ravimid

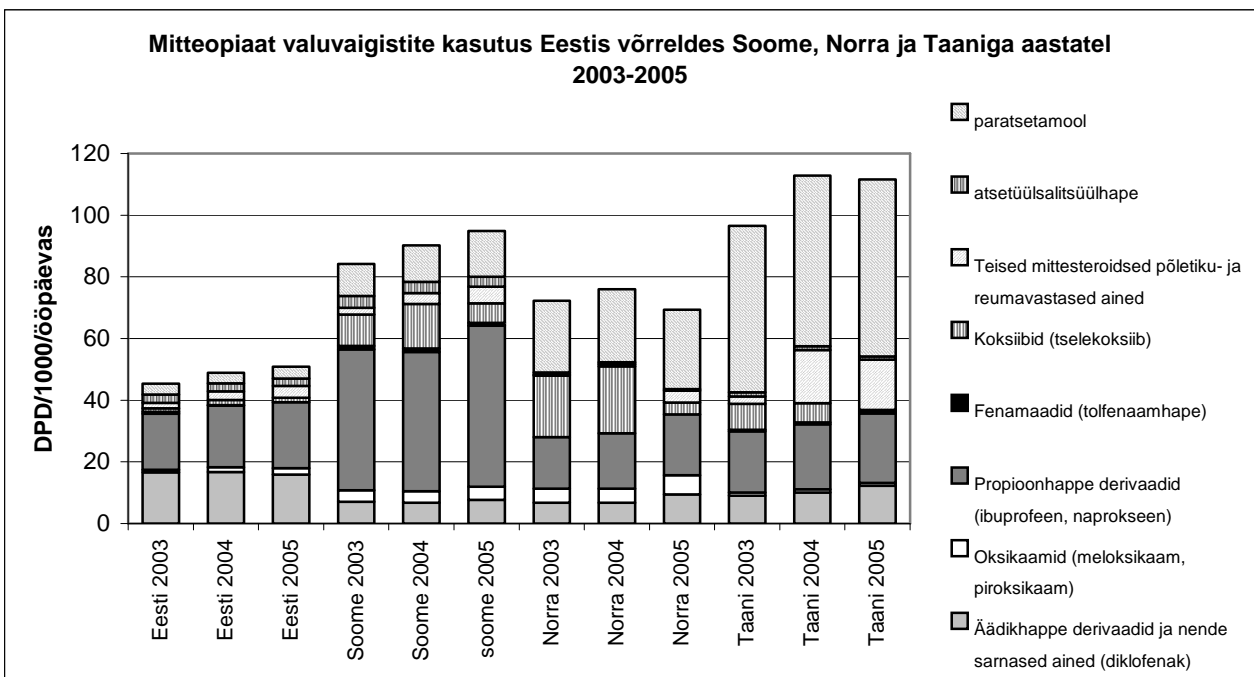
Pregabaliin on gamma-aminobutüürhappe (GABA) analoog ning seondub kesknärvisüsteemi voltaasõltuvate kaltsiumkanalitega.

Pregabaliin on näidustatud perifeerse ja tsentraalse neuropaatilise valu raviks täiskasvanutel. Pregabaliinravi algannuseks on 150 mg ööpäevas. Lähtuvalt individuaalsest ravivastusest ja -taluvusest võib annust 3 kuni 7 päeva möödudes suurendada kuni 600 mg-ni ööpäevas.

Duloksetiin - on kombineeritud serotoniini (5-HT) ja noradrenaliini (NA) tagasihaarde inhibiitor. Vähesel määral inhibeerib ta ka dopamiini tagasihaaret. Duloksetiin on näidustatud diabeetilise perifeerse neuropaatilise valu raviks täiskasvanutel. Algannus ja soovituslik säilitusannus on 60 mg üks kord ööpäevas.

Valuvaigistite kasutamise suundumused Eestis ja Põhjamaades

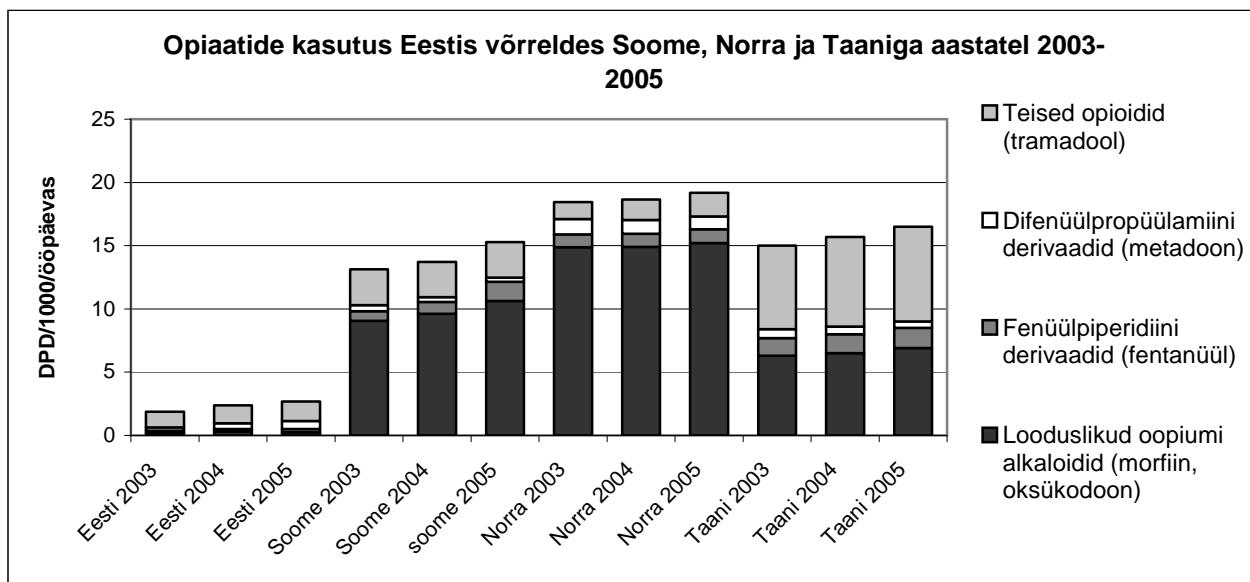
Valu ravis on enimkasutatavad mitteopioidsed valuvaigistid. Alljärgnevalt jooniselt on näha ravimite kasutus Eestis võrreldes Soome, Norra ja Taaniga aastatel 2003 – 2005.



Enamikes võrreldud riikides on populaarseimad propioonhappe derivaadid. Neist enim kasutatakse ibuprofeeni. Eestis kasutas 2005. aastal 20,49 inimest tuhandest iga päev ibuprofeeni keskmises annuses. Taanis seevastu on enimkasutatavaks ravimiks paratsetamool. Võrreldes teiste Põhjamaadega on Eestis küllaltki levinud äädikhappe derivaatide kasutamine. Neist enim kasutatakse diklofenakki (15,35 DPD/1000/päevas), seevastu koksiiibide kasutus on Eestis olnud tagasihoidlik. Tõenäoliselt

seoses kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja mõnede koksiiibide turult kadumisega, langes 2005. aastal koksiiibide kasutamine märgatavalt ka teistes Põhjamaades. Oksikaamide (nt piroksikaam) ja aspiriini kasutus on püsinud stabiilsena.

Opioidide kasutamine aastate lõikes on püsinud stabiilsena kõikides võrdlusmaades. Aastal 2005 kasutas Eestis iga päev opioide 2,69 inimest tuhandest. Erinevate opioidide lõikes suuri muutusi kasutamises ei esine.



Erinevalt põhjamaadest on Eestis looduslike oopiumi alkaloidide (morfiin, oksükodoon) kasutus tagasihoidlik ning on püsinud viimastel aastatel sisuliselt muutumatuna. Teiste gruppide osas on opioidide kasutamise trendid sarnased.

Veidi on suurenenud tramadooli ja kodeiini kombinatsioonpreparaatide kasutus (joonisel tähistatud kui "teised opioidid"), samuti difenüülpropüülamiini derivaatide (nt metadoon) kasutus (joonisel kajastub ka metadooni kasutamine sõltlaste asendusravis).

Fenüülpiiperidiini derivaatide, eeskätt petidiini kasutus on kõikides võrdlusriikides tagasihoidlik.

Kokkuvõte

Põhimõtted, mida valu ravis järgida:

- ravi on individuaalne;
- regulaarne ravi (mitte vajadusel põhinev ravi);
- kasutada minimaalset valu pärssivat annust;
- võimalusel eelistada suukaudset ravi;
- ravi vajadust ja ravivastust tuleb regulaarselt hinnata ning vajadusel kohandada annust;
- uuele valuvaigistile minnakse üle alles siis, kui eelmise valuvaigisti annus on tõstetud maksimaalse talutava annuseni ja sellele vaatamata ei saada piisavat valuvaigistavat toimet;
- vajadusel tuleb kasutada toetavaid ravimeid.

Täname koostöö eest dr. Pille Sillastet!

Kasutatud kirjandus

1. Anon. *Drugs for Pain. Treatment Guidelines from The Medical Letters* 2004;2(23):47-54
2. Jane C. Ballantyne J.C, Mao J. *Opioid Therapy for Chronic Pain, New England Journal of Medicine* 2003; 349: 1943-53
2. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. *Anticonvulsant drug for management of pain: a systemic review. BMJ* 1995;311:1047-1052
3. *British National Formulary, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2005:50:223-231*
4. *Mayo Clinic Proceedings Supplement Consensus guidelines: assessment, diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain April 2006 Volume 81*
5. *EFNS Guidelines on neuropathic Pain Assessment, European Journal of Neurology* 2004, 11: 153-162
6. *Twycross R Symptom management* 1997
7. Walker R, Edwards C, *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2003
8. Melzack R, Wall P.D, *Handbook of Pain Management*, 2003

GADOLIINIUMI SISALDAVAD MAGNETRESONANTSTOMOGRAAFIA KONTRASTAINED JA SÜSTEEMNE NEFROGENNE FIBROOS

Gadoliiniumi sisaldavaid kontrastaineid kasutatakse magnetresonantstomograafia (MRT) uuringul organismi ebanormaalsete struktuuride ja kahjustuste nähtavuse parandamiseks. Esmakordselt võeti gadoliiniumi sisaldavad kontrastained Euroopa Liidus kasutusele 1980-ndatel aastatel. Kuna gadoliinium on väga toksiline, on ta kontrastainelahuses pöördvalt seotud komplekses struktuuris molekulidega (kelaatidega). Gadoliiniumi sisaldavatest kontrastainetest omavad Eestis müügiluba Omniscan (gadodiamiid), Magnevist (gadopenteethape), Gadovist (gadobutrool), Primovist (gadodekseethape), Vasovist (gadofosveset). 2006. aastal turustati ainult kolme esimest.

Mis on süsteemne nefrogeenne fibroos?

Süsteemne nefrogeenne fibroos (NSF), tuntud ka kui nefrogeenne fibroseeriv dermatopaatia, diagnoositi esimest korda 1997. aastal. Praegu on maailmas teada 200 NSF juhtu (turustamisjärgsed teatised arstidelt ja andmed kliinilistest uuringutest), enamus juhte oli seotud Omniscan'i ja OptiMARK'iga. Väike arv NSF juhte on seotud Magnevist'iga.

NSF'i teket on täheldatud ainult neerupuudlikkusega patsientidel. Patsientidel, kellel on olnud või kellel plaanitakse maksatransplantatsiooni, on samuti suurenenud risk NSF'i tekkeks. Riskigrupis on ka vastsündinud ja kuni 1-aastased imikud, kuna nendel ei ole neerufunktsioon veel lõplikult väljaarenenud.

Süsteemne nefrogeenne fibroos põhjustab sidekoe vohamist nahas ja siseorganites. NSF areneb päevade kuni mõne nädala jooksul. Esimeseks sümptomiks on nahale ilmuvad tumepunased laigud või paapulid. Nahk pakseneb, muutub karedaks ja kõvaks. Patsiendid kaebavad põletus- ja kihelustunnet või tugevat teravat valu kahjustatud nahapiirkonnas. Paljudel juhtudel häirib naha paksenemine liigeste liikuvust ning tagajärjeks võivad olla liigeste kontraktuurid ja liikumatus. Kahjustatud võivad saada ka teised organid, sh kopsud, maks, lihased ja süda.

Süsteemne nefrogeenne fibroos võib viia süsteemse haaratuseni ja lõppeda surmaga. 5% juhtudel on haigus kiiresti progresseeruva ja ülikiire kuluga.

Ühes uuringus, kus gadodiamiidi manustati 9-le lõpp-staadiumis neerupuudlikkusega patsiendile, tekkis 2...4 nädalat hiljem 5-l patsiendil NSF. Teise uuringu andmete analüüsil selgus, et 13 lõpp-

staadiumis neerupuudlikkuse ja NSF'iga patsienti olid kõik saanud gadodiamiidi (keskmine aeg ravimi manustamisest 25 päeva [2...75 päeva]).

Tekkemehhanism

Mehhanism, kuidas mõned gadoliiniumi sisaldavad kontrastained põhjustavad teistest suurema tõenäosusega NSF-i, ei ole veel lõplikult teada. Arvatakse, et see on seotud kontrastainete füüsikalise-keemiliste omaduste erinevustega, mis mõjutavad vabade gadoliiniumioonide vabanemise ulatust. Vabade gadoliiniumioonide deponeerumine kudesse ja organitesse võib fibroosiprotsessi indutseerimise teel stimuleerida NSF'i teket. Raske neerupuudlikkusega patsientidel on suurenenud risk NSF'i tekkeks, kuna neil eritub kontrastaine organismist aeglasemalt.

Kokkuvõte

Euroopa Raviamet ja Euroopa Inimravimite Komitee hindasid turustamisjärgseid teatisi, uuringutes ilmnunud kõrvaltoimeid ja avaldatud artiklites toodud infot ning soovivad süsteemse nefrogeense fibroosi tekkeriski tõttu gadodiamiidi ja teisi gadoliiniumi sisaldavaid kontrastaineid - mitte manustada raske neerupuudlikkusega patsientidele (glomeerulite filtratsioonikiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) ning patsientidele, kellel on tehtud või kellele tehakse maksasiirdamine; - erilise ettevaatusega manustada vastsündinutele ja kuni 1-aastastele imikutele, sest neil on neerufunktsioon väljaarenemata.

Kahtlustatavast ravimi kõrvaltoimest palume teavitada Raviametit (www.sam.ee), täites kõrvaltoime teatise vormi.

Kasutatud kirjandus

1. Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Apr;21(4):1104-8. (Grobner, 2006)
2. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;17(9):2359-62

Ravimiinfo Bülletääni tellimiseks ja aadressi muutmiseks palun saatke kiri aadressile: sam@sam.ee