

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Detsember 1995, nr. 5

Sõltumatu väljaanne



## Sisujuht

Osteoporoosi ravi postmenopausis	29
Osteoporoosi profülaktika ja ravi	30
Naissuguhormoonid	30
Teised ravimeetodid	31
Uinutid	33
Unetuse tüübid	33
Bensodiasepiinid	33
Teised uinutid	34
Vere lipiididesisaldust vähendavad ravimid ja rabdomüolüüs	36

## OSTEOPOROOSI RAVI POSTMENOPAUSIS

Ulatusliku osteoporoosi tagajärjel võib isegi väike trauma põhjustada luumurde, kõige sagedamini reieluu proksiimaalses või küünarluu distaalses osas või kompressioonmurde selgrootülides.

Luumass saavutab maksimumi vanuseks 25...30 eluaastat, jääb sellele tasemele püsima umbes 15 aastaks ning hakkab siis vähenema kiirusega 0,2...0,5% aastas. Postmenopausis naistel toimub luu resorptsioon kiiremini (2% aastas) umbes 10 aastat ning seejärel jätkub luumassi vähenemine väiksema kiirusega.

### MIS SOODUSTAB OSTEOPOROOSI TEKET

- \* Vähene füüsiline aktiivsus
- \* Kaltsiumi vähesus toidus
- \* Mitteküllaldane toitumine ja väike kehakaal
- \* Suitsetamine ja alkoholi liigtarvitamine
- \* Munasarjade vähenenud talitlus, varajane menopaus

Osteoporoos võib olla tingitud ka ravimitest (glükokortikosteroidide, hepariini või krambivastaste ravimite kestab kasutamine). Antipsühhootiliste ja sedatiivsete ravimite toime suureneb kukkumiste oht, mis eakatel osteoporoosiga patsientidel lõpeb sageli luumurruga. Luumurde esineb sagedamini Parkinsoni tõve või reumatoidartriidi haigetel ning pärast gastrektoomiat.

### KES VAJAB OSTEOPOROOSI PROFÜLAKTIKAT

Luumassi ja luumurdude vahelise seose tõttu võib luumassi hulga määramine aidata selgitada välja enamohustatud kontingenti.

Tavaline röntgen-uuring ei näita luu mineraalset sisaldust. Selle uuringuga saab diagnoosida vaid

ulatuslikku või koldelist osteoporoosi ja selgrootülide kompressioonmurdu.

Luubiopsia (tavaliselt puusaluu harjast) aitab diagnoosida osteomalaatsiat.

Luutiheduse määramine (densitomeetria) on küllaltki väikese tähtsusega luumurru ohu määramiseks.

Kasutatakse ka biokeemilisi markereid (luuspetsiifiline valk osteokaltsiin jt.), mis näitavad luukoe vähenemist.

Ka kompuutertomograafial võib luumassi hinnata, kuid sel juhul on vajalikud arvuti eriprogrammid ja kalibreerimismeetodeid.

*Single Photon Absorptiometry* (SPA) ja *Dual Photon Absorptiometry* (DPA) on uued meetodid, mis näitavad mineraalset luumassi sisaldust.

### OSTEOPOROOSI PROFÜLAKTIKA JA RAVI VÕIMALUSED

Osteoporoosi profülaktika on vajalik halva toitumusega, väikese kehakaaluga vanematele naistele ning varase menopausiga naistele.

### **Füüsiline aktiivsus.**

Profülaktikas on oluline osa elustiilil. Füüsiline aktiivsus suurendab luumassi kasvuaegs ning pidurdab luumassi vähenemist täiskasvanueas, seega võib füüsilist aktiivsust pidada peamiseks osteoporoosi profülaktika ja ravi meetodiks. Lisaks luumassi mõjustamisele on füüsilisel aktiivsusel positiivne toime lihasfunktsioonile ja koordineerimisele, mis omakorda vähendab kukkumisi.

### **Loobumine suitsetamisest ja alkoholi tarvitamisest.**

Suitsetamine mõjustab kõiki hormonaalseid süsteeme, suitsetajatel naistel saabub menopaus varem ning luumass väheneb kiiremini kui mitesuitsetajatel.

Luutiheduse vähenemine postmenopausis tekib tasakaalu kadumisest luu imendumise ja tekke vahel. Peamised ravistrateegiad on seega antiresorptiivsete (naissuguhormoonid, dinaatriumetidronaat, kaltsitoniin) või luusünteesi stimuleerivate ravimite (naatriumfluoriid, kaltsium, vitamiin D) tarvitamine.

### **NAISSUGUHORMOONID.**

Farmakoloogilistest osteoporoosi mõjustamise viisidest on kõige olulisem asendusravi naissuguhormoonidega. Eriti efektiivne on see enneaegse (enne 45. eluaastat) menopausi (loomulik või kirurgiline) korral.

**Valikravimiks on östrogeenid**, mis võivad suurendada luumassi kuni 75-aastastel naistel ja vähendada puusaluumurde kuni 50% ja selgroomurde kuni 70%. Kõige efektiivsem on ravi alustada esimeste menopausi järgsete aastate jooksul, kuid luumurdude hulk väheneb ka üle 60-aastastel naistel. Östrogeene võib kasutada ka juba väljakujunenud osteoporoosi raviks. Lisaks osteoporoosi riski vähendamisele vähendab postmenopausis östrogeenide manustamine ka "kuumade hoogude" teket, hoiab ära tupe atroofia tekke ning vähendab kardiovaskulaarsete haiguste tekke võimalust.

**Östrogeenide kõrvaltoimed.** Peamisteks takistusteks östrogeenide pikaajalisel tarvitamisel võivad olla kartus jätkuva vereerituse ees ja ravimi kõrvaltoimed, sealhulgas seos rinnavähi tekkega. Enamus östrogeene võivad põhjustada annusest sõltuvat iiveldust ja oksendamist. Peale selle võivad tekkida naatriumi ja vee peetus, kehakaalu suurenemine, maksafunktsiooni häired, depressioon, peavalu, glükoosi tolerantsuse vähenemine. Östrogeenide suured annused võivad põhjustada vererõhu tõusu.

Östrogeenide toimest südame-veresoonkonnale on saadud kohati vastukäivaid andmeid. 32 000 naisel

läbiviidud uuringu järelduseks oli, et östrogeeni tarvitamine postmenopausis vähendab ägeda südame isheemiatõve tekke võimalust. Samal ajal tehtud teises uuringus 1200 naisel leiti, et östrogeenravi tõstab suremust kardiovaskulaarsetesse haigustesse ja haigestumist tserebrovaskulaarsetesse haigustesse. Enamus uuringuid on siiski näidanud, et postmenopausis manustatud östrogeenid kaitsevad südame-veresoonkonda.

**Östrogeenravi on vastunäidustatud** östrogeensõltuva kasvaja, tromboflebiidi, maksahaiguste ja ebaselge põhjusega günekoloogiliste verejooksude korral.

**Östrogeenid koos gestageenidega.** Östrogeeni kasutamine monoterapiana naistel, kellel emakas on alles, põhjustab endomeetriumi hüperplaasiat ja suurendab endomeetriumi vähi tekke võimalust (kuni 8 korda). Samuti võivad süveneda suhkurtõbi, südame- ja neeruhaigused. Neid ohte vähendab gestageeni lisamine raviskeemi. Kliiniliste katsetega on näidatud, et gestageeni kasutamine koos östrogeeniga kas pidevalt või perioodiliselt ei vähenda östrogeenide kasulikkust toimet kardiovaskulaarsetele riskifaktoritele. Ei ole veel selge kas östrogeen-gestageen ravi mõjutab rinnavähi teket.

Östrogeen-gestageen ravi peamiseks probleemiks patsiendi jaoks on vereeritus tupest. Kasutades kombinatsioonravi ebaregulaarselt võib vereeritus kesta mitmeid aastaid. Pideva kasutamisega tekib vereeritus vaid 6 esimese ravikuu jooksul ning on esimese raviaasta lõpuks tavaliselt lõppenud.

**Naissuguhormoonide annustamine.** Östrogeeni ööpäevane annus hormonaalses asendusteraapias peaks olema 0,625 mg konjugeeritud östrogeeni või 1...2 mg östradioolvaleriaati suu kaudu või 50...100 µg östradiooli transdermaalselt. Kombinatsioonravis emakaga naistel tuleb östrogeene kasutada menstruaaltsükli 1. – 28. päevani ja lisaks sellele tsükli 17. – 28. päeval gestageeni. Ravi peaks kestma vähemalt 5 aastat (5...15 aastat).

### **DINAATRIUMETIDRONAAT**

**Toime.** Dinaatriumetidronaat on bifosfonaat, mille toimemehhanism ei ole veel päris selge. Arvatakse, et väikesed bifosfonaadi kogused adsorbeeruvad apatiidikristallidele inhibeerides osteoklastide aktiivsust ja vähendades luu resorptsiooni. Suuremas annuses ja pikaajalisel manustamisel tungib ravim luumaatriksisse

ja inhibeerib osteoidi mineralisatsiooni, põhjustades osteomalaatsiat ja suurendades luumurdude ohtu.

**Efektiivsus.** Platseeboga kontrollitud uuringud postmenopausis naistel on näidanud, et ravi etidronaadiga suurendab luumassi ja vähendab selgroolülide kompresioonmurdude teket.

Selgroolülide osteoporoosi ravi dinaatriumetidronaadiga on tsüklikiline. 90-päevase tsükli jooksul manustatakse dinaatriumetidronaati 5...10 mg/kg kohta (keskmiselt 400 mg) ööpäevas 2 nädalat, seejärel manustatakse 10 nädalat kaltsiumit 500 mg ööpäevas. Ravi kestuseks soovitatakse 3 aastat.

**Kõrvaltoimed.** Suukaudsel manustamisel võivad tekkida seedetraktihäired. Ravimi kestval ja suures annuses kasutamisel võivad tekkida luu mineralisatsiooni häired ning välja kujuneda osteomalaatsia. Luumurru tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

## KALTSITONIIN

**Toime.** Endogeenne kaltsitoniin on polüpeptiidhormoon, mis osaleb kaltsiumi ja luu metabolismis. Teraapias kasutatakse erineva päritoluga kaltsitoniine: kaltsitoniin (sea), sünteetiline humaankaltsitoniin, elkaltsitoniin (sünteetiline angerja kaltsitoniin), saltsitoniin (sünteetiline lõhe kaltsitoniin).

Kaltsitoniinid pidurdavad luu resorptsiooni, vähendades osteoklastide arvu ja aktiivsust. Pidurdub osteolüüs ja seega väheneb seerumi suurenenud kaltsiumisisaldus. Ravimit võib kasutada ka sümptomaatiliseks raviks näiteks sekundaarsest (rinna-, kopsu-, neeruvähk, müeloom jt. pahaloomulised kasvaja) osteolüüsist tingitud hüperkaltsiemia korral, samuti luu Paget'i tõve korral. Suureneb kaltsiumi, fosfori ja naatriumi eritumine uriiniga, kuna väheneb nende tagasiimendumine neerutorukestes. Kaltsitoniine manustatakse tavaliselt süstina, kuid saltsitoniini saab manustada ka intranasaalselt.

Sünteetiline lõhe kaltsitoniin on näidustatud postmenopausis lühiajaliseks raviks, kuna on võimalik resistentsuse teke neutraliseerivate antikehade väljakujunemise tõttu. Ta pidurdab luukoe vähenemist selgroos, aga mitte distaalsetes luudes. Lõhe kaltsitoniini afiinsus retseptorite suhtes on suurem kui imetajate, kaasa arvatud inimese kaltsitoniinil.

**Kõrvaltoimed.** Seedetrakti häired, naha punetus, kipitustunne kätes tekivad sagedamini ravi algul. Lõhe kaltsitoniin võib põhjustada allergilisi reaktsioone, mistõttu enne ravi alustamist tuleb teha nahatest. Vahel

võib tekkida iiveldus, mis tavaliselt pikaajalise ravi käigus väheneb.

Eestis on registreeritud sünteetilise lõhe kaltsitoniini süstelahus ja ninasprei (MIACALCIC). Ninna manustamisel on bioaktiivsus umbes pool sama annuse lihasse või naha alla manustamisest (seetõttu on annus 2 korda suurem). Ninasprei kasutamisel tekib kõrvaltoimeid harvem.

## NAATRIUMFLUORIID

**Toime.** Naatriumfluoriid stimuleerib osteoblastide proliferatsiooni ja suurendab seega luutihedust. Ei ole tõestatud, et naatriumfluoriidi pideval kasutamisel väheneks luumurdude esinemissagedus.

**Kõrvaltoimed.** Katsete käigus on selgunud, et sageli on raviefekt vähenenud ning tekivad kõrvaltoimed (seedetrakti verejooks, valud jalgades).

**Üleannustamine.** Suures doosis korrosiivse toimega. Naatriumfluoriid võib põhjustada ainevahetushäireid, sealhulgas hüpokaltseemiat. Võivad tekkida treemor, hüperrefleksia, paresteesia, tetaania, südame rütmihäired, hingamise seiskumine. Surmav annus on 5...10 g naatriumfluoriidi.

Kroonilise üleannustamise korral võib tekkida skeleti fluuroos, mis kliiniliselt avaldub liigesvalu või -kangusena, liigutuste piiratusena.

Määrates raviks fluoriide, tuleb arvestada ka teistest allikatest saadavat fluori hulka, peamiselt joogivee fluorisisaldust antud piirkonnas.

## KALTSIUM

Kaltsium on vajalik luukoe normaalseks arenguks. Piisav kogus kaltsiumi toidus (piimatooted) pidurdab luumassi vähenemist. Kaltsiumi lisamisest võib olla kasu, kui kaltsiumisisaldusega toiduaineid kasutatakse vähe (alla 400 mg kaltsiumi ööpäevas). Samas on mitmed uuringud tõestanud, et ainult kaltsiumi kasutamine monoteraapiana ei suuda ära hoida menopausiga kaasnevat kiiret luukaotust. Piisavaks loetakse kaltsiumi järgmiseid ööpäevaseid annuseid:

noorukitele – 1200 mg.

täiskasvanud – 1000 mg

naised postmenopausis – 1500 mg

Tuleb arvestada, et suurtes annustes kaltsiumi tarvitamine võib soodustada neerukivide teket.

## VITAMIIN D

Vitamiin D on organismis endas produtseeritav rasv-lahustuv steroidhormoon, mis koos parathormooni ja kaltsitoniiniga reguleerib vereplasmas kaltsiumi-sisaldust. Normaalselt moodustub vitamiin D nahas ja aktiveeritakse ultraviolettkiirte toimel. Vitamiin D suurendab peamiselt kaltsiumi imendumist ja osaleb ka luu moodustamisel. Vitamiin D defitsiidi korral tekib osteomalaatsia. Vitamiin D defitsiit tekib sageli mal-absorptsiooni korral, sel juhul on vajalik täiendav manustamine.

Tavaliselt piisab vitamiin D ööpäevasest annusest 400...600 ühikut (10...15 µg).

**Efektivsus.** On näidatud vitamiin D osalist toimivust väljakujunenud osteoporoosi korral, eriti kaltsiumi ja vitamiin D defitsiidiga haigetel. Vitamiin D defitsiit perimenopausaalses perioodis võib olla põhjustatud neerude vähenenud võimest konverteerida vitamiin D aktiivseks kaltsitriooliks.

**Üleannustamine.** Vitamiin D on kõigist vitamiinidest kõige kergemini üleannustatav. Krooniline hüperkaltsseemia põhjustab nefrokaltsinoosi. Pidev vitamiin D üleannustamine ei soodusta kaltsiumi ladestumist luudes vaid põhjustab osteomalaatsiat. Annus üle 60 000 ühiku ööpäevas põhjustab hüperkaltsseemia ja ägeda mürgistuse, mille tunnusteks on oksendamine, janu, polüuuria, lihaskrampid, segasusseisund, eriti tõsistel juhtudel tekivad südame rütmihäired.

**Koostoimed.** Vitamiin D toime väheneb samaaegsel barbituraatide või krambivastaste ainete kasutamisel.

## Kasutatud kirjandus:

1. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th Edition, Ed. Reynolds JEF, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 658-660, 1167-1170, 1191, 1413-1414
2. *Medical Letter*, 1994; **37**: 53-54
3. *MeReC Bulletin*, Medicines Resource Centre, Liverpool, 1994; **5**: 9-12
4. Moy JG, Realini JP. Guidelines For Postmenopausal Preventive Hormone Therapy. *JABFP* 1993; **6**: 153-162
5. Grady D, Rubin SM jt. Hormone Therapy to Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women. *Annals of Internal Medicine*. 1992; **117**: 1016-1037
6. Storm T, Thamsborg G JT. Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mass and Fracture Rate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 1990; **322**: 1265-1271
7. Editorials. New Treatments for osteoporosis. *The Lancet*. 1990; **335**: 1065-1066
8. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen Treatment of Patients with Established Postmenopausal Osteoporosis. *Obstetrics & Gynecology*. 1990; **76**: 290-295
9. Compston JE. Osteoporosis. *Clinical Endocrinology*. 1990; **33**: 653-682
10. *Drug Information for the Health Care Professional*, 15th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995;
11. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1994; **28**: 292-297, 305-306
12. Workshop on Osteoporosis Pharmacological Treatment and Prophylaxis. *National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden*. 1989; **4**: 111-118

## KOKKUVÕTE

1. Eakatel inimestel on osteoporoosi tagajärjeks sageli selgroo, randme või puusaluu murrud. Luumurdude tekke riskirühmaks on postmenopausis naised ning nad võiksid abi saada ravist, mis on suunatud luukoe säilitamisele.

2. Osteoporoosi profülaktikas on oluline osa kaltsiumi piisaval kogusel toidus, füüsilisel koormusel ning mitteinaktiivsetel perioodidel.

3. Luumurdude esinemissageduse vähenemist pärast täiendava kaltsiumi pidevat manustamist ei ole ükski kontrollitud uuring näidanud.

4. Postmenopausis on asendusravi hormoonidega peamine vahend osteoporoosi vältimisel. Kuid asendus-ravi katkestamisel jätkub kiire luukoe kadu, mistõttu on vajalik pikaajaline ravi. Teised ravimeetodid võivad osutada kasulikeks vaid siis, kui asendusravi hormoonidega on mingil põhjusel sobimatu.

5. Vitamiin D vajaliku koguse organismis peaks normaalselt tagama päikese käes viibimine. Kui see ei ole võimalik, võib manustada 10...15 µg vitamiin D ööpäevas.

5. Dinaatriumetidronaat suurendab selgroo luukoe tihedust ja massi ning vähendab seega võimalike luumurdude ohtu postmenopausis naistel. Samuti aitab selgroo luukoe tihedust taastada kaltsitoniin.

## UINUTID

Keskmiselt magab täiskasvanu umbes 7,5 tundi ööpäevas. Uneaeg on mõistagi individuaalselt suurte erinevustega, kuid tavaliselt magatakse 6...9 tundi. Une võib jagada REM (*rapid eye movement*)-faasiks ja mitte-REM faasiks, mis kindlas järjekorras öö jooksul mitu korda (4...5) vahelduvad. Tavaliselt ärgatakse öö jooksul kuni 5 korda ja seda hommikul ei mäletata. Vanuse lisandudes ärkvelolekud sagenevad ja pikenevad ning üldine uneaeg väheneb.

**Unetus.** Unetuse all mõistetakse uinumiskaskusi, öiseid ärkamisi või hommikust liiga varast ärkamist. Üldiselt peaks olema unetuse diagnoosimiseks täidetud vähemalt üks järgnevatest kriteeriumitest:

- uinumiseks kulub rohkem kui 30 minutit;
- üldine uneaeg on lühem kui 6 tundi või vähem kui 80% soovitud pikkusest;
- öine ärkvelolek kestab üle 45 minuti;
- öiseid ärkamisi on üle 5 korra.

Unehäiretega patsiendid tunnevad päevasel ajal end nii füüsiliselt kui psüühiliselt väsinuna, meeoleolu on alanenud, tekivad ärritatavus, pinged, mäluhäired, häirub kontsentratsioonivõime.

### UNETUSE TÜÜBID JA PÕHJUSED

Unehäirete põhjused võivad olla kesknärvisüsteemi orgaanilised ja funktsionaalsed häired, somaatilised haigused, psühholoogilised põhjused, psüühilised häired, ebasobivad tingimused uneks jt. Iga kord on vaja eraldi selgitada unehäirete põhjus ja püüda see kõrvaldada. Tihti on unehäired neurooside üheks sümptomiks ja sel juhul tuleb nende ravi käsitleda koos teiste neurootiliste häirete raviga.

1. Mööduv unetus kestab vähem kui 3 nädalat. Tavaliselt on selle põhjus identifitseeritav. Tegemist on kõige tavalisema unehäirega ja enamus selle all kannatajaid ei otsi ega vaja arstiabi. Vajadusel sobivad raviks uinutid lühiajaliselt.

2. Krooniline unetus kestab mitu kuud. Sage põhjus on psühhiaatriline häire (depressioon, ärevus). Põhjuseks võivad olla ka somaatilised vaevused: valu, hingeldus, urineerimise sagenemine, sügelemine. Kõige efektiivsem on sel puhul põhjuse ravi. Seda enam, et rahustid ei lahenda närvilisuse põhjustanud probleemi, vaid lükavad lahenduse leidmise edasi.

Unetust võivad põhjustada ka kofeiin, nikotiin, alkohol ja ravimid: nohuravimid, beeta-adrenomimeetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, aminofülliin, glükokortikosteroidid, kaltsiumikanali blokaatorid, diureetikumid, kesknärvisüsteemi stimulaatorid.

### Milliseid ravimeid kasutada.

Rahusti või uinutina tuleb eelistada bensodiasepiini derivaate. Alljärgnevalt tuleb juttu ka teistest uinutava toimega preparaatidest, mis on olnud kasutusel varem või mida saab kasutada alternatiivina bensodiasepiinidele.

Uinuteid ei tohi kasutada pidevalt, sest pärast uinutist loobumist tekib tõenäoliselt uinumiskaskusi ning sagedasi öiseid ärkamisi.

### BENSODIASEPIINID

Bensodiasepiinid põhjustavad annusest sõltuvalt kesknärvisüsteemi depressiooni kergest sedatsioonist kuni sügava koomani. Õige annustamise korral kiireneb uinumine, uni on sügavam ja pikem ning struktuurilt lähedane füsioloogilisele unele.

**Vastunäidustatud** tühise distressi, väheolulise kehalise vaevuse või siis depressiooni, foobia, sundkäitumissündroomi korral.

**Annustamine.** Põhimõtteks on kasutada väikseimat toimivat annust võimalikult lühikest aega (mitte üle 4 nädala). Uinutite soovitatav toime nõrgeneb pärast pidevat tarvitamist juba 3 päeva kuni 2 nädala jooksul.

Suu kaudu manustamisel imenduvad bensodiasepiinid hästi, tavaliselt saabub toime 1...2 tunni jooksul.

**Ärajätunähud.** Unetus, ärevus, isukaotus, seedetrakti häired, higistamine, värisemine, mis võivad kesta nädalaid. Järsul ravi katkestamisel võib tekkida segasusseisund, krambihoo. Seetõttu peab bensodiasepiinist loobumisel annust vähendama umbes ühe kaheksandiku päevase annuse võrra ööpäevas.

**Koostoimed.** Bensodiasepiinide toimet tugevdavad või pikendavad atsetüültsüülhape, tsimetidiin, ranitidiin. Kasutamine koos teiste sedatiivsete ravimite (barbituraadid, depressioonivastased ravimid) või alkoholiga võib olla eluohtlik.

**Üleannustamine.** Üleannustamise sümptomideks on segasusseisund, värisemine, tuikumine, segane kõne,

reflekside nõrgenemine, südametöö aeglustumine, hingamishäired. Mürgistuse ravimisel on peamine elutähtsate funktsioonide säilitamine.

### **LÜHIAJALISE TOIMEGA BENSODIASEPIINID**

(oksasepaam, lorasepaam, triasolaam, fenasepaam, temasepaam, loprasolaam, lormetasepaam, alpraso- laam)

Nende preparaatide poolväärtusaeg vereplasmas on kuni 12 tundi. Sobivad hästi uinumiskorral ja unetuse ravi alustamiseks, kuna nende kasutamisel ei teki tavaliselt päevast uimasust ja ka sagedasemal manustamisel ei kumuleeru ravim organismis.

#### Oksasepaam, lorasepaam

On veidi pikema eliminatsiooniajaga kui triasolaam ja toime püsib terve öö. Sobivad maksafunktsiooni häiretega patsientidele. Ärajätusümptomide teke pärast paarinädalast kasutamist on tõenäoline.

#### Triasolaam

Lühikese toimeajaga, sobib uinumishäirete korral, aga toime ei kesta tervet ööd. Võib põhjustada tagasilöögiefektina unetust ja ärevust, mida ei pruugi ära tunda kui ravimist sõltuvat. On andmeid ravimi poolt põhjustatud retrograadsest amneesist ja toksilisest psühhoosist. Üldiselt on sarnase efektiivsuse ja kõrvaltoimete spektriga kui teised bensodiasepiinid.

Mitmete uuringute käigus on võrreldud triasolaami platseeboga. 0,125 mg triasolaami on parima toimega üldisele uneajale, parandades une kvaliteeti. Veel tugevam toime on annusel 0,25 mg. Annuse suurendamine üle 0,25 mg efektiivsust ei tõsta.

#### Fenasepaam

Tugevatoimeline rahusti, ei sobi hästi unetuse raviks. Sobib ärevuse, hirmu, sundmõtete ja -hirmude ja alkohoolse abstinentsisündroomi korral. Uinutina toime lähedane nitrasepaamile, klorasepaadile.

#### Bromasepaam

Tugevatoimeline rahusti, rohkem kasutatakse ärevusseisundite ravis. Vanuritele manustatakse pool täiskasvanu annusest.

#### Temasepaam, loprasolaam, lormetasepaam

Toime algus aeglane. Korduva, liiga sagedase annustamise korral kumuleerub.

#### Alprasolaam

Ei sobi unetuse raviks, sest selle ravimi tarvitamist on eriti raske katkestada. Kasutatakse rahutus- ja ärevusseisundite korral.

### **KESTVA TOIMEGA BENSODIASEPIINID**

(klorasepaat, diasepaam, nitrasepaam, flunitrasepaam, flurasepaam, prasepaam, kloordiasepoksiid, halasepaam).

#### Klorasepaat

Sobib patsientidele, kelle unetuse üheks põhjuseks on ärevusseisundid.

#### Diasepaam

Võib põhjustada eufooriat sagedamini kui klorasepaat ning seetõttu on suurem kuritarvitamise tõenäosus. Järgmisel päeval võivad püsida uimasus, segasus ja ataksia, seda peamiselt eakatel patsientidel. Võib tekkida amneesia, paradoksaalne agressiivsus. Kõrvaltoimetena võivad veel tekkida peavalu, pearinglus, hüpotensioon, nägemishäired, libido muutused.

#### Nitrasepaam, flunitrasepaam, flurasepaam

Nende preparaatide peamine metaboliit on pika eliminatsiooniajaga ja võib põhjustada päevast uimasust ja motoorikahäireid. Korduval, liiga väikeste intervallidega annustamisel võivad kumuleeruda. Flunitrasepaamil on täheldatud rohkem hingamis- ja vereringesüsteemi kõrvaltoimeid kui näiteks oksasepaamil, nitrasepaamil või diasepaamil, ning seetõttu tuleb patsiente juba väikese flunitrasepaami üleannustamise korral hoolikalt jälgida. Vanuritel tuleb nitrasepaami annust vähendada poole võrra, sest poolväärtusaeg on neil pikenenud kuni 2 korda.

#### Prasepaam

Toime algus aeglane, sobib paremini kasutamiseks ärevusseisundite korral.

#### Kloordiasepoksiid, halasepaam

Ei ole eeliseid unetuse ravis võrreldes teiste bensodiasepiinidega.

### **ZOPIKLOON, ZOLPIDEEM**

Zopikloon ja zolpideem ei ole keemiliselt struktuurilt bensodiasepiinid, kuid toimivad samadesse retseptoritesse. Sobivad samuti vaid lühiajaliseks kasutamiseks.

**Kõrvaltoimed.** Mõru- või metallimaitse suus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund, meeleolu langus. Uimasus ja koordinatsioonihäired järgmisel päeval, sõltuvuse teke, amneesia, hallutsinatsioonid.

**Kliiniline efektiivsus.** Zolpideemi toime algab umbes 2 tunni pärast. Annus 20 mg on sama efektiivne kui 10 mg. Zolpideem annuses 10 mg suurendab üldist une-

aega umbes 1 tunni võrra ja vähendab uinumisaega umbes 30...40 minutit. Bensodiasepiinidega võrreldes on zolpideemil võrdne efektiivsus une indutseerimisel ja säilitamisel, ka kõrvaltoimed on analoogilised ja sama sagedusega.

Uuringud zopiklooniga unehäiretega patsientidel on näidanud, et zopikloon annuses 3,5...15 mg vähendab oluliselt uinumisaega, pikendab une kestust, parandab une

kvaliteeti ja vähendab öiseid ärkamisi võrreldes platseeboga või olukorraga enne ravi algust. On tehtud 6 võrdlevat uuringut triasolaamiga, kust selgub, et 7,5 mg zopiklooni on sama efektiivne kui triasolaam 0,125...0,25 mg.

**Üleannustamisel** on zopikloon ja zolpideem suhteliselt ohutud. Eluohlik on kooskasutamine teiste sedatiivsete vahendite või alkoholiga.

## Uinutite võrdlus.

Ravim	Toime maksimum (tundi)	Uinutav annus (mg)	Preparaat (tootja)	Uinutava annuse orienteeruv hind (EEK)
<b>Bensodiasepiinid</b>				
Lorasepaam	2	1 – 4	LAUBEEL (Desitin)	1 mg – 1.40
Midasolaam	0,5 – 1,5	7,5	DORMICUM* (Roche)	7,5 mg – 3.80
Oksasepaam	3	10 – 20	OXAZEPAM-RATIOPHARM* (ratiopharm) PRAXITEN (Wyeth) TAZEPAM (Polfa) USKAN (Desitin)	10 mg – 1.50 10 mg – 2.00 10 mg – 0.50 10 mg – 1.50
Temasepaam	1 – 2	10 – 30	TENOX (Orion) NORKOTRAL TEMA (Desitin) SYGNOPAM (Polfa)	20 mg – 2.90 20 mg – 4.10 20 mg – 2.60
Triasolaam	2	0,125 – 0,25	HALCION (Upjohn)	0,25 mg – 1.40
Fenasepaam	1 – 4	0,25 – 1	FENAZEPAM (Moskva FT)	1 mg – 0.45
Nitrasepaam	2 – 3	2,5...5 mg	NITRASEPAM* (Nycomed)	5 mg – 2.0
Flunitrasepaam	0,5 – 1,5	0,5 – 1	ROHYPNOL* (Roche)	1 mg – 1.0
Bromasepaam	1 – 4	1,5 – 3		
<b>Teised uinutid</b>				
Zopikloon	5 – 6	vanus < 65 a. – 7,5 vanus > 65 a. – 3,75	IMOVANE* (Rhône-Poulenc Rorer)	7,5 mg – 2.10
Zolpideem	5 – 6	vanus < 65 a. – 10 vanus > 65 a. – 5		

\*Tärniga märgitud ravimid on Eestis registreeritud

## HISTAMINOLOKAATORID

Ei ole nii efektiivsed kui bensodiasepiinid ja üleannustatuna võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (deliirium, psühhoos, düstoonia), seda eriti eakatel inimestel. Uinutina kasutatakse sagedamini difenhüdramiini (DIMEDROL, NYTOL) annuses 25...50 mg.

## KLORAALHÜDRAAT

Kloraalhüdraat on efektiivne uinuti, kui seda kasutada mõõduva unetuse korral kuni kolm ööd järjest. Kahe nädala jooksul tema toimivus kaob ning jätkuv kasutamine põhjustab füüsilise sõltuvuse.

Enne magamaminekut manustatakse täiskasvanutele 0,5...2 g. Lastele 30...50 mg/kg, maksimaalselt kuni 1 g.

## BARBITURAADID

Bensodiasepiinid on tänapäevaks arenenud riikides täielikult asendanud barbituraatide kasutamise uinutina,

sest neil on vähem kõrval- ja koostoimeid ning oht üleannustamisel on väiksem.

Pikatoimelised barbituraadid (fenobarbitaal, metüülfenobarbitaal) on kasutusel epilepsia ravis, üliühitoimelised barbituraadid (metoheksitaal, tiopentaal) on kasutusel anesteegas. Keskmise toimeajaga barbituraate (amobarbitaal, butobarbitaal, kvinaalbarbitaal, sekobarbitaal) peaks kasutama vaid patsientidel, kes juba tarvitavad barbituraate raskesti ravitava unetuse korral.

Barbituraatide tarvitamist tuleb võimalusel vältida, sest:

- nad on kitsa terapeutilise laiusga;
- nad on üleannustamisel eluohlikud;
- tolerantsus kujuneb välja kiiresti;
- füüsilise sõltuvuse ja kuritarvitamise suur tõenäosus;
- ärajätunähud (unetus, uimasus, ärevus, lihasvärinad või -krambid, deliirium, surm) on eluohlikud;
- koostoimed teiste ravimitega on sagedased;
- nad pärsivad REM-und.

## ANTIDEPRESSANDID JA ANTIPSÜHHOOTILISED RAVIMID

Sedatiivse toime tõttu on depressiooniga haigetel kasutatud uinutina tritsüklilisi antidepressante väikeses annuses. Selle ravi väärtus depressiooni puudumisel ei ole teada. Kui unetus avaldub hommikuti liiga varajase ärkamisena ja on seotud depressioonisündroomiga, võib aidata sedatiivse antidepressandi, amitriptüliini manustamine öhtuti annuses 10...50 mg.

Antipsühhootilisi ravimeid (neuroleptikume) võib vajadusel uinutina kasutada dementsetel või agiteeritud patsientidel või kui on tõsine oht, et patsient võib muuta sõltuvaks bensodiasepiinidest. Pikaajaline antipsühhootiliste ravimite kasutamine põhjustab ekstrapüramidaalseid häireid ja düskineesiat.

### KOKKUVÕTE

1. Enne kui diagnoosida unetust, tuleb arvestada, et erinevatel inimestel on erinev unevajadus.
2. Unehäirete põhjuseks võivad olla somaatilised või

psüühilised haigused, mille õige diagnoos ja ravi lahendab ka unehäired.

3. Unetuse korral kasutada bensodiasepiine vaid siis, kui unetus on väga äge ning põhjustab haigetele tõelisi probleeme ning on kindel, et unetust ei tekita valu, depressioon, alkoholi liigtarvitamine, ülemäärane stress, köha või hingamisraskused. Bensodiasepiinide kasutamise eesmärgiks on siiski vaid aidata patsienti kriisisituatsioonis, kui ärevus ja unetus põhjustavad funktsionaalseid häireid ja takistavad neid põhjustanud probleemide lahendamist.

4. Kui unehäirete korral on vaja tarvitada uinuteid, ei tohi seda teha pidevalt ja pika aja jooksul (mitte kauem kui 2...4 nädalat).

5. Rahusti või uinutina tuleb eelistada bensodiasepiini derivaate, kuna neil on vähem kõrval- ja koostoimeid ning oht üleannustamisel on suhteliselt väike.

6. Uuemad uinutid (triasolaam, zopikloon, zolpideem jt.) on sobivad unetuse ravimid ja sobivad vajadusel lühitoimeliste bensodiasepiinide asendamiseks.

### Kasutatud kirjandus:

1. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th Edition, Ed. Reynolds JEF, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 564-623
2. An Assessment of Short-Acting Hypnotics. *Drug Safety* 1995; **13** (4): 257-270
3. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden. *Workshop on Treatment of Sleep Disorders*. 1988; **4**: 183-192
4. *Drug Information for the Health Care Professional*, 15th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995; 476
5. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1995; **29**: 146-153
6. *Medical Letter*, 1989; **31**: 23-24

## VERE LIPIIDIDESISALDUST VÄHENDAVALD RAVIMID JA RABDOMÜOLÜÜS

Kolesterooli nivoo vähendamiseks kasutatavatest ravimitest võivad statiinid (simvastatiin, lovastatiin, fluvastatiin, pravastatiin) ja fibraadid (besafibraat, tsiprofibraat, klofibraat, gemfibrosiil, fenofibraat) põhjustada lihaskahjustusi. Lihaskahjustuse raskeimaks vormiks on rabdomüolüüs, millega kaasnevad lihasvalud, kreatiniinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine ning neerupuudulikkusele viiv müoglobiinuuria. Rabdomüolüüs tekib harva (1:100000 ravivaasta kohta).

Lihaskahjustuse oht on suurem neerufunktsiooni häirete või hüpotüreoidismi korral. Samaaegne tsüklosporiinravi võib suurendada statiinide kontsentratsiooni vereplasmas ja seega lihastoksilisust. Lihaskahjustuse oht suureneb kombineeritud fibraat- ja statiinravi korral, mida tuleb arvestada, kui monoterapia kolesteroolisisalduse vähendamiseks on osutunud ebaefektiivseks.

Patsiente tuleb informeerida, et nad peavad arstile teatama ravi ajal tekkivast lihasvalust, lihaskahjustusest ja suurenenud lihastundlikkusest. Nende kaebuste tekkides tuleb määrata patsiendi kreatiniinfosfokinaasi aktiivsus vereplasmas. Ravi tuleb lõpetada, kui lihaskahjustus avaldub kliiniliselt või kreatiniinfosfokinaasi aktiivsus suureneb üle 10 korra normi ülemisest piirist.

### Kasutatud kirjandus:

1. *Current Problems in Pharmacovigilance*, Committee on Safety of Medicines and the Medicines Control Agency 1995; **21**: 3