

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Aprill 1995, nr. 1

Sõltumatu väljaanne

Viimasel ajal suureneb üha ravimitootjate poolt esitatav informatsioon ja reklaam, mille eesmärk on eelkõige suurendada ravimite tarvitamist. Kuid sellel informatsioonil on tavaliselt kaks puudust. Esiteks - informatsioon on keskendunud ühele tootele ja ei kajasta alternatiive antud ravimile (mis ei pruugi küll olla paremad, kuid ka mitte halvemad). Ja teiseks - oma ravimi esitlemisel langeb põhirõhk headele omadustele ning võimalikud ohud jäävad märkamatuks. Selleks, et tasakaalustada ravimitootjate informatsiooni, on enamikus Euroopa maades käivitatud ravimitööstusest sõltumatud ravimiinfo bülletäänid, mis edastavad objektiivset informatsiooni ravimite kohta. See informatsioon pärineb rangelt teaduslikest allikatest ja tarbijakaitseorganisatsioonide tähelepanekutest ravimitootjate "liialduste" kohta ravimite reklaamimisel. Muidugi on kõigile arstidele suunatud infobülletääni tegemine seotud kulutustega, kuid see ei tohiks saada takistuseks bülletääni ilmumisele.

Ravimiinfo Bülletääni koostamine on (vähemalt esialgu) raviameti töötajate kanda. Samas on meil palve lugejatele. Palun kirjutage, millistele küsimustele soovite saada vastuseid ja millised oleksid lahendamist vajavad probleemid, mis aitaks Teil orienteeruda üha kirevamaks ja keerulisemaks muutuvast ravimite maailmas.

prof. Lembit Rägo,
Raviameti peadirektor



Sisujuht

Seentevastased ravimid.....	2
Bromokrüptiini ei soovitata enam laktatsiooni pärssimiseks.....	6
Nikotiini asendusravi.....	6
ACE-inhibiitorite lühivõrdlus.....	8

→ Arstidele mõeldud Ravimiinfo Bülletään sisaldab objektiivset tasakaalustatud teavet ravimitest.

→ Meie eesmärk on pakkuda võrdlevat objektiivset informatsiooni ravimite efektiivsusest, kõrvaltoimetest, ravimite ratsionaalsest kasutamisest ja valikuvõimalustest preparaatide seas.

→ Esialgse plaani kohaselt hakkab väljaanne ilmuma 6 korda aastas, sisaldades igas numbris ühe pikema ülevaate mõnest ravimirühmast ja mitmeid lühemaid artikleid ravimite kõrvaltoimete, toimivuse jm. aktuaalsete probleemide kohta.

→ Järgmistes numbrites ilmuvad ülevaateartiklid:

- ACE-inhibiitoritest
- hormonaalsest ravist postmenopausis
- viirusvastastest ravimitest
- epilepsiavastastest ravimitest
- opiaatide suu kaudu manustamisest
- ravimiturule jõudnud uutest preparaatidest
- fluoksetiinist depressiooni ja *bulimia nervosa* ravis
- kõrvaltoimena seksuaalseid häireid tekitavatest ravimitest
- antibiootikumide ratsionaalsest valikust.

→ Esimese väljaande saadame arstidele üle Eesti meile kättesaadavatel aadressidel ja ühtlasi palume Teil täita juuresolev talong, millel täpsustage aadress, kuhu sooviksite saada väljaande järgnevad numbrid. Tellimuse võite esitada meile ka telefoni teel (tel 27-441219, tööpäeviti 13-15).

SEENTEVASTASED RAVIMID

Seeninfektsioonide sagedus tõuseb jätkuvalt, ühelt poolt tänu paremale diagnostikale, teiselt poolt langenud immuunsusega patsientide (kasvajalised haigused, organtransplantatsioon, diabeet, AIDS), kes on väga vastuvõtlikud oportunistlikele seeninfektsioonidele, pikenenud elulemusele. Seened, nagu inimesedki, on eukarioidid ja seetõttu on seente vastu suunatud ravimid vahel ohtlikud meilegi. Antimükootilised ravimid erinevad üksteisest suuresti farmakokineetika, toimemehhanismi, näidustuste ja toksilisuse poolest. Juttu tuleb järgmistest lokaalsetest ja süsteemsetest seentevastastest ravimitest - **mikonasool, klotrimasool, terbinafiin, amorolfiin, ketokonasool, griseofulviin, itrakonasool, flukonasool, nüstatiin ja amfoteritsiin B**.

Tabelis 1 on esitatud kõigi käsitletud ravimite kõrvaltoimed ja koostoime reaktsioonid teiste ravimitega. Tabelis 2. on pindmiste dermatomükooside võrdlev ravi p.o. Tabelis 3. on kolme ravimi (terbinafiin, ketokonasool, griseofulviin) võrdlus varbakünte seeninfektsiooni korral nii ravi kestvuse kui ka maksumuse aspektist.

NAHA JA KÜÜNTE SEENINFEKTSIOONIDE VASTASED RAVIMID.

KLOTRIMASOOL (Canesten[®], Fungizid-ratio-pharm[®]), **MIKONASOOL** (Mycosolon[®]), **KETOKONASOOL** (Nizoral-Richter[®]).

Toimemehhanism. Asoolid (imidasoolid) inhibeerivad ensüümi, mis osaleb ergosterooli sünteesis, lisaks inhibeerivad asooli ühendid ka teisi oksüdatiivseid ja peroksüdatiivseid ensüüme.

Toimespekter. Klotrimasool ja mikonasool toimivad lokaalselt pärmseentesse: *Candida albicans* (naha kandidoos), dermatofüütidesse: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*). Samuti on ravitav *Pityriasis versicolor*.

Ketokonasool toimib dermatofüütidesse: *Microsporum*, *Trichophyton* ja *Epidermophyton*.

Farmakokineetika. Klotrimasooli ja mikonasooli imendumine seedetraktist on halb ning klotrimasooli kasutatakse seepärast vaid lokaalselt (pindmiselt). Mikonasooli kasutatakse lokaalselt ja intravenoosselt. Mikonasoolil on klotrimasoolist rohkem kõrvaltoimeid (aneemia, trombotsütopeenia, hüperlipideemia, iiveldus, oksendamine, tahhükardia), mida seostatakse solvendiga.

Ketokonasool imendub seedetraktist hästi, tal on pikk poolväärtusaeg, maksa ensüüme indutseerib vähesel määral. Ketokonasool imendub paremini happelises keskkonnas, mao alahappesusega patsiendil langeb biosaadavus märgatavalt. Plasmavalkudega seondub 84%, hematoentsefaalbarjääri läbib halvasti. Ravimi metabolism toimub maksas, metaboliidid erituvad inaktiivsete ühenditena sapiga, vähem kui 1% muutumatult uriiniga. Neerupuudulikkuse korral ei ole vaja annust vähendada.

Ravi. Klotrimasooli lokaalselt 2-3 korda ööpäevas, 14 päeva (kuni paranemiseni). Mikonasooli lokaalselt 2 korda ööpäevas, 10 päeva.

Ketokonasooli suu kaudne annus on 200 mg ööpäevas, naha seeninfektsiooni korral 2-3 nädalat; onühhomükoosi korral 6-12 kuud.

Mikonasooli kasutatakse parenteraalselt (i.v.) raskete süsteemsete seeninfektsioonide ravis, kuid ta ei ole valikravim, eelistada tuleks amfoteritsiini, flukonasooli või ketokonasooli.

Tähelepanu! Maksa funktsiooni jälgimine enne ketokonasoolravi algust ja ravi ajal kord kuus.

Rasedus ja imetamine. Ketokonasoolil on loomkatsetes leitud teratogeenset toimet, mistõttu raseduse ajal ei ole kasutamine soovitatav. Ravim eritub rinnapiima, mistõttu imikul on kernikeruse tekke oht.

Klotrimasooli ja mikonasooli võib raseduse ajal kasutada lokaalselt.

TERBINAFIIN (Lamisil[®]) on laia toimespektriga sünteetiline antimükootikum (allülamiini derivaat), mõjub efektiivselt naha ja küunte seeninfektsioonide korral.

Toimemehhanism. Terbinafiin inhibeerib ergosterooli sünteesi seeneraku membraanis ja skvaleeni epoksidaasi, mis viib rakusiseselt skvaleeni kuhjumisele ja raku hävimisele. Terbinafiini fungitsiidne efekt on seotud skvaleeni akumulatsiooniga ja fungistaatiline ergosterooli inhibeerimisega.

Toimespekter. *Aspergillus fumigatus*, *Sporothrix schenckii* ja dermatofüütid: *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ja *Epidermophyton floccosum*. Terbinafiinkreem toimib ka *Pityriasis versicolor*’isse. Ravimi toime on olenevalt *Candida* liigist kas fungitsiidne (*Candida parapsilosis*) või fungistaatiline (*Candida albicans*).

Farmakokineetika. Terbinafiini biosaadavus on suu kaudu manustamisel 40%. Poolväärtusaeg plasmas on 17 tundi. Terbinafiin metaboliseerub maksas inaktiivseks metaboliidiks, mis eritub uriiniga.

Maksa- ja neerukahjustuse korral võib elimineerimise aeg muutuda, plasmakontsentratsioon on tavaliselt neil haigetel kõrgem. Ravim koguneb lipofiilsesse sarvkihti nahas; terapeutiline kontsentratsioon püsib juuksefolliiklites, juustes, rasurikkas nahas ja küüntes pärast ravi lõppu 2-3 kuud.

Ravi. Terbinafiini suukaudne annus on 250 mg ööpäevas. Tavaline ravi kestus - *Tinea cruris* 2-4 nädalat, *Tinea pedis* 6 nädalat, *Tinea corporis* 4 nädalat, *onychomycosis* 6-12 nädalat. Terbinafiini peroraalne ravi on näidustatud, kui lokaalne ravi ei ole efektiivne. Võrdlevad uuringud on näidanud, et terbinafiini efektiivsus on *Tinea corporis*’e korral võrdne ketokonasooliga ja *Tinea pedis*’e korral griseofulviinist efektiivsem. Laste ravimisel terbinafiiniga kogemused puuduvad.

Tähelepanu! Maksafunktsiooni raske kahjustuse korral või kreatiniinikliirensi vähenemisel alla 50 ml/min on soovitatav annust vähendada 50%.

Terbinafiinravi käigus tuleb regulaarselt kontrollida verepilti (leuko-, neutro-, lümfo-, pantsütopeeniat tekke oht), sest muutused ei pruugi kliiniliselt avalduda.

Rasedus ja imetamine. Terbinafiin on kasutusel olnud suhteliselt lühikest aega. Loomkatsed ei ole toksilisust lootele näidanud ja abordi näidustuseks terbinafiinravi ei ole. Suu kaudu manustatud terbinafiin eritub rinnapiima. Terbinafiinkreem ei ole imetamise ajal vastnäidustatud (vaid 5% lokaalselt manustatud terbinafiinist imendub).

AMOROLFIIN (Loceryl®)

Toimemehhanism. Fungistaatiline ja fungitsiidne toime põhineb seene rakumembraani kahjustamisel steriinide biosünteesi mõjustamise teel. Ravim on saadaval kreemi ja küünelakina.

Toimespekter. Ravim toimib järgmistesse pärmseentesse: *Candida*, *Pityrosporum*, *Cryptococcus*; dermatofüütidesse: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*; hallitusseentesse: *Alternaria*, *Hendersonula*, *Scopulariopsis*; samuti *Cladosporium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, dimorfsetesse seentesse: *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Sporothrix*.

Bakterid, v.a. *Actinomyces*, ei ole amorolfiinile tundlikud. *Propionibacterium acnes* on ainult vähesel määral tundlik.

Farmakokineetika. Küünelaki kasutamisel läbib amorolfiin küüneplaadi ning koguneb küüne alla, kus toimib seentesse. Toimeaine imendumine on väga vähene.

Kreem: amorolfiin imendub kiiresti ja täielikult naha alumistesse kihtidesse. Süsteemne imendumine on vähene, kuid suureneb oklusioonideme kasutamisel.

Ravi. Onühhomükoosi korral kantakse küünelakk kahjustunud sõrme- või varbaküünele 1-2 korda nädalas. Ravi peab kestma uue küüne pealekasvamiseni ja kahjustunud piirkonna lõpliku tervenemiseni. Ravikuuri pikkus sõltub infektsiooni raskusest ja asukohast. Üldjuhul on see 6 kuud sõrmeküüntele ja 9-12 kuud varbaküüntele korral.

Dermatomükoosi korral kantakse kreem kahjustunud kohale üks kord ööpäevas (õhtuti). Ravi peab katkestamiseta kestma kliinilise tervenemiseni ja veel mõni päev kauem. Ravikuuri pikkus sõltub seene liigist ja infektsiooni asukohast, tavaliselt vähemalt 2-3 nädalat. *Tinea pedis*'e korral kuni 6 nädalat.

Tähelepanu! Käesoleva ajani puuduvad kliinilised kogemused laste ja imikute ravis, mistõttu amorolfiini ei tohi neile manustada.

Rasedus ja imetamine. Amorolfiinkreemi ei tohi raseduse ja imetamise ajal kanda suurtele ja/või kahjustatud pindadele või katta nahapinda oklusioonidemega. Loomkatsetes on amorolfiini suurte annuste kasutamisel ilmnenud embrüotoksilisus.

GRISEOFULVIIN (Fulcin®)

Toimemehhanism. Antibiootikum, mis inhibeerib seeneraku paljunemist, tema toimel katkevad mitoosifaasis kääviinidid.

Toimespekter. Griseofulviin toimib fungistaatiliselt dermatofüütidesse *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, kuid ravimresistentsus tekib kiiresti. Ravimi suhtes on resistentsed *Candida*, *Actinomyces*, *Nocardia*.

Farmakokineetika. Griseofulviini imendumine paraneb koos rasvase toiduga võtmisel. Ravim koguneb higi ja transepidermaalse vedeliku vahendusel keratiini eellasrakkudesse naha, küüntele ja juuste sarvkihis, kaitstes noori rakke seeninvasiooni eest. Metabolism toimub maksas, metaboliidid erituvad uriiniga. Griseofulviin eritub muutumatul kujul sapiga, vähem uriini ja higiga.

Ravi. Soovitatav annus täiskasvanule on suu kaudu 500-1000 mg ööpäevas. Suuremaid annuseid võib kasutada lühiaegselt raskekujulise seeninfektsiooni korral ja annust tuleks vähendada, kui haiguskolle väheneb. Parimad tulemused saadakse ravimi ordineerimisel iga 6 tunni järel. Ravi peab jätkuma, kuni infitseerunud kude on asendunud uuega (1 kuu pea ja juuste seeninfektsiooni; 6-9 kuud küüntele infektsiooni korral).

Tähelepanu! Griseofulviin on vastunäidustatud maksapuudulikkuse ja porfüüria korral. Süsteemse erütematooze luupuse korral ravida griseofulviiniga seeninfektsiooni ettevaatlikult. Verepildi kontroll esimesel ravikuul iga nädal.

Rasedus ja imetamine. Loomkatsed on näidanud griseofulviini embrüotoksilisust ja teratogeensust, mistõttu ravim on raseduse ajal vastunäidustatud. Ravi ajal on soovitatav rinnaga toitmine lõpetada.

ITRAKONASOOL, FLUKONASOOL

Toimemehhanism. Asoolid (triasoolid) inhibeerivad ensüümi, mis osaleb ergosterooli sünteesis, lisaks inhibeerivad asooli ühendid ka teisi oksüdatiivseid ja peroksüdatiivseid ensüüme.

Toimespekter ja ravi. Itrakonasooli peroraalsed annused järgmiste haiguste ravis: *Pityriasis versicolor* (200 mg ööpäevas, 7 päeva), *Tinea corporis/cruris* (100 mg ööpäevas, 15 päeva), *Tinea pedis/manum* (100 mg ööpäevas, 30 päeva).

Flukonasooli peroraalsed annused järgmiste haiguste ravis: *Tinea pedis* kuni 6 nädalat; *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Pityriasis versicolor*, naha kandidoos 50 mg ööpäevas, 2-4 nädalat, maksimaalne ravi kestus 6 nädalat.

Farmakokineetika. Itrakonasool imendub seedetraktist hästi, plasmavalkudega seondub üle 99%. Hematoentsefaalbarjääri läbib halvasti, süljes on kontsentratsioon madal. Püsiv kontsentratsioon plasmas saabub 10-14 päeva jooksul. Pärast korduvat ravimi manustamist on poolväärtusaeg 30-35 tundi. Itrakonasool metaboliseerub maksas ja eritub sapiga. Uriiniga eritub vähem kui 1% aktiivset ja 35% inaktiivset ühendit. Neerupuudulikkuse korral ei ole vaja annust vähendada.

Flukonasool on hea biosaadavusega. Erinevalt ketokonasoolist ei mõjуста maohappesus flukonasooli imendumist. Plasmavalkudega seondub flukonasool vähesel määral (12%). Poolväärtusaeg on 27-37 tundi (lastel lühem). Flukonasool läbib hästi hematoentsefaalbarjääri, mistõttu leiab kasutust seentest põhjustatud meningiitide ja entsefaliitide ravis. Flukonasool eritub peamiselt uriiniga, mistõttu neerupuudulikkuse korral tuleb annust vähendada vastavalt kreatiini kliirensile.

Rasedus ja imetamine. Itrakonasool ja flukonasool on loomkatsetes põhjustanud loote arenguhäireid,

mistõttu nende kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud. Samuti on soovitatav ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada.

SÜSTEEMSETE SEENINFEKTSIOONIDE KORRAL KASUTATAVAD SEENTEVASTASED RAVIMID.

KETOKONASOOL on kasutusel järgmiste seeninfektsioonide (mittemeningeaalne kesknärvisüsteemi infektsioon immuunkompetentsele patsiendil) ravis: blasmotsütoos, parakoktsiididomükoos, krooniline seedetrakti dissemineerunud histoplasmoos ja kandidoos.

Ravi. Raviannus süsteemse mükoosi korral on suu kaudu 400-800 mg ööpäevas 6-12 kuud. Kroonilise naha ja söögitoru kandidoosi raviannus on 200 mg ööpäevas 2 nädalat.

ITRAKONASOOL ja **FLUKONASOOL** (triasoolid) on võrreldes imidasoolidega paremini lahustuvad, nende metabolism on aeglasem, toime püsib kauem.

Toimespekter. Itrakonasool ja flukonasool on efektiivsed seentevastased ravimid nii immuunkompetentsete kui ka langenud immuunsusega (näit. HIV infektsioon) patsientide seeninfektsioonide ravis. Itrakonasool on toimiv parakoktsiididomükoosi, blastomükoosi, kroonilise seedetrakti histoplasmoosi ja sporotrihoosi ning kandidoosi korral. Flukonasooli kasutatakse krüptokokk-meningiidi ja koktsiidid-meningiidi ravis AIDS'i haigetel. Flukonasooliga on efektiivselt ravitav limaskestast kandidoos, suu, neelu ja söögitoru kandidoos, maksa ja põrna persisteriv kandidoos.

Ravi. Itrakonasooli annus suu-neelu kandidoosi korral on 100 mg ööpäevas 15 päeva (AIDS'i haigele või neutropeeniale korral 200 mg ööpäevas).

Flukonasooli annus krüptokokk-meningiidi korral 400 mg ühekordselt ööpäevas, seisundi paranemisel 200-400 mg ööpäevas 10-12 nädalat. Süsteemse kandidoosi korral 400 mg esimesel ravipäeval, seejärel 200 mg vähemalt neli nädalat ja veel paar nädalat pärast sümptomide kadumist.

AMFOTERITSIIIN B on polüeenide rühma kuuluv seentevastane aine, mis on valikravimiks kiirelt progresseeruvate raske kuluga süsteemsete mükooside korral. Amfoteritsiin B on saadaval kahe vormina - liposoom- ja deoksükolaatvorm. Liposoomvormil on palju eeliseid: ta on bioloogilisem, laguproduktid on vähem toksilised, toimeaine on liposoomi sees ensüümide toime eest kaitstud ja vabaneb aeglaselt, toime kestvus on hästi reguleeritav. Liposoomvorm jaotub retikuloendoteliaalrakke sisaldavatesse kudedesse, kontsentratsioon on võrreldes plasmaga kõrgem maksas ja põrnas ning madalam neerudes ja kopsus. Nefrotoksilisus on väiksem kui amfoteritsiin B deoksükolaatvormil.

Toimemehhanism. Amfoteritsiin B seondub ergosterooliga, mille tulemusel rakust väljuvad Na^+ , K^+ ja H^+ ioonid, mis põhjustab raku hävimise.

Toimespekter. Amfoteritsiin B toimib fungistaatilisel süsteemse kandidoosi, aspergilloosi, ja sügomükoosi, *Cryptococcus neoformans*'i poolt põhjustatud infektsiooni korral. Ravim ei toimi bakteritesse, riketsiatesse ja viirustesse.

Farmakokineetika. Amfoteritsiin B manustatakse parenteraalselt veeni, sest seedetraktist on imendumine väga halb. Plasmavalkudega seondub 90-95%, poolväärtusaeg on ca 24 tundi, eritub muutumatul kujul aeglaselt uriiniga. Hematoentsefaalbarjääri läbib halvasti.

Ravi. Veeniinfusioonina: algul 1 mg ravimit 20-50 ml dekstroosi lahuses 10-30 min jooksul. Seejärel võib annust suurendada 5-10 mg kaupa vastavalt ravimitaluvusele ja infektsiooni raskusele. Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.

Intratekaalselt: algul 0,01-0,1 mg iga 48 või 72 tunni järel, annust võib suurendada vastavalt patsiendi ravimitaluvusele kuni 0,5 mg.

Tähelepanu! Amfoteritsiin B ravikuuri käigus kontrollida neerude, maksa ja vereloome seisundit ja elektrolüütide taset seerumis. Lokaalse tromboflebiidi vältimiseks manustada ravimit tsentraalsesse veeni koos hepariiniga (50-100 TÜ).

Rasedus ja imetamine. Ravimit võib raseduse ajal manustada ainult elulistel näidustustel. Amfoteritsiin-ravi vajadusel on soovitatav rinnaga toitmine lõpetada.

NÜSTATIIN on polüeenide rühma kuuluv antibiootikum, mis mõjustab seene rakumembraani permeaabelsust ergosterooliga seostumise teel

Toimespekter. Põhiliselt kasutatakse *Candida* poolt põhjustatud infektsioonide ravis (suu kaudu manustamine orofarüngaalse kandidoosi, lokaalne manustamine naha kandidoosi korral). Nüstatiinile on samuti tundlikud *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis*. Nüstatiin ei toimi dermatofüütidesse. Lokaalselt kasutatakse *Tinea barbae* ja *Tinea capitis*'e ravis.

Farmakokineetika. Nüstatiin imendub seedetraktist halvasti. Suu kaudu manustatuna eritub muutumatult roojaga. Lokaalsel manustamisel nahale või limaskestadele ei imendu.

Ravi. Seedetrakti kandidoosi korral täiskasvanule 500000 TÜ iga 6 tunni järel (raske infektsiooni korral võib annuseid suurendada), lastele 100000 TÜ iga 6 tunni järel.

Suuõõne kandidoosi korral 100000 TÜ 4 korda ööpäevas pärast sööki, 7 päeva järjest.

Naha kandidoosi korral manustatakse lokaalselt 2-3 korda ööpäevas.

Rasedus ja imetamine. Ei ole andmeid kahjulikest toimetest lootele. Eritumisest rinnapiima andmed puuduvad.

Tabel 1. Seentevastaste ravimite kõrval- ja koostoimed

ravim	kõrvaltoime	koostoimed	
		ravim	reaktsioon
amfoteritsiin B	nefrotoksilisus, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, aneemia (normotsütaarne, normokroomne), lokaalne tromboflebiit, peavalu, palavik jt. üldnähud	aminoglükosiidid (gentamütsiin)	nefrotoksilisus
		tsüklosporiin	nefrotoksilisus
		südameglükosiidid	amfoteritsiin B tingitud hüpokaleemia suurendab glükosiidide toksilisuse ohtu
		tsisplatiin	hüpomagneseemia süvenemine
nüstatiin	iiveldus, oksendamine, diarröa lokaalsel manustamisel - nahaärritus		
ketokonasool	hepatotoksilisus annusest sõltuvad - iiveldus, oksendamine, endokrinopaatiad (günekomiastia, oligospermia, meestel libiido langus)	antatsiidid	ketokonasooli imendumine väheneb
		H2-rets. blokaatorid (tsimetidiin jt)	ketokonasooli imendumine väheneb
		tsüklosporiin	tsüklosporiini metabolism aeglustub, nefrotoksilisuse oht suureneb
		rifampitsiin	ketokonasooli metabolism kiireneb
itrakonasool	hepatotoksilisus, leukopeenia, peavalu, uimasus, seedetrakti häired, annusest sõltuv - hüpertensioon, hüpokaleemia	tsüklosporiin	tsüklosporiini metabolism aeglustub, nefrotoksilisuse oht suureneb
flukonasool	nahanähud (Stevens-Johnsoni sündroom), hepatotoksilisus, seedetrakti häired	antikoagulandid (varfariin)	hüpoprotrombineemia süvenemine
terbinafiin	nahanähud (Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, urtikaaria), vereloome häired (leuko-, neutro-, lümfopeenia), maitsetundlikkuse häired, harva hepatotoksilisus	tsimetidiin	terbinafiini metabolism aeglustub
		rifampitsiin	terbinafiini metabolism kiireneb
griseofulviin	neerupuudulikkus (pikk ravikuur), nahanähud (urtikaaria, toksiline epidermise nekrolüüs), seerumtõbi, angioödeem, erütematoosse luupuse ägenemine; vereloomehäired (leukopeenia, monotsütoos, basofiilia), närvisüsteemi häired (nägemishäired, vertiigo, ataksia, depressioon, psühhoos, neuropaatia)	antikoagulandid (varfariin)	hüpoprotrombineemia vähenemine
		hormonaalsed kontratseptiivid	menstruatsioonitsükli häired, oht rasestuda suureneb
		fenobarbitaal	griseofulviini imendumine väheneb
amorolfiin	lokaalsed - naha ärritusnähud (erüteem, sügelemine, põletav tunne)	ei ole teada	

Tabel 2. Terbinafiini, ketokonasooli ja griseofulviini võrdlus künte dermatofütoosi ravis

Ravi näidustus ja ravim	Päevane annus ja ravi kestvus	Ravi maksumus
<i>onychomycosis (Tinea unguium)</i>		
Terbinafiin (Lamisil)	250 mg ööpäevas 6-12 nädalat	1476-2952 EEK
Ketokonasool (Nizoral)	200 mg ööpäevas 6-12 kuud	747-1494 EEK
Griseofulviin (Fulcin)	500 mg ööpäevas 6-12 kuud	720-1440 EEK

Tabel 3. Pindmiste dermatomükooside ravi suu kaudu*

* paljudel juhtudel on efektiivne lokaalne ravi ja sellega tuleb alustada.

Haigus	Valikravim	Alternatiivne ravim	Märkused
<i>Tinea capitis</i>	griseofulviin	terbinafiin itrakonasool	1) 4 nädalat ravi terbinafiiniga võib efektiivsusest olla võrdne 8 nädalat kestva griseofulviinraviga
<i>Tinea corporis/cruris</i>	terbinafiin	itrakonasool flukonasool	1) flukonasooli võib manustada 1 kord nädalas
<i>Tinea pedis</i>	terbinafiin	itrakonasool flukonasool	1) flukonasooli võib manustada 1 kord nädalas 2) terbinafiin võib olla itrakonasoolist efektiivsem
<i>Tinea versicolor</i>	ketokonasool	flukonasool itrakonasool	1) terbinafiin suu kaudu ei toimi, 1% terbinafiinkreem toimib 2) flukonasooli 2% šampoon on efektiivne. 3) flukonasooli ühekordne annus suu kaudu võib anda hea tulemuse
<i>Onychomycosis</i>	terbinafiin	itrakonasool	1) amorolfiini 5% küünelakk võib olla alternatiiviks, eriti kui küünemaatriks on protsessist haaramata.

Kasutatud kirjandus:

1. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, New Rochelle, New York, 1994; **36**: 916
2. Martindale *The Extra Pharmacopoeia*, Thirtieth Edition, Ed. Reynolds J E F, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 315-332
3. Chren, M. M. and Bickers, D.R., *Dermatological Pharmacology*. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. Eds Gilman AG, Rall TW, Nies AS, New York: Pergamon Press, 1990:1572-1590
4. *Journal of American Academy of Dermatology*, 1994; **30**: 913
5. British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*, 1994; **28**: 248-251

BROMOKRÜPTIINI EI SOOVITATA ENAM SÜNNITUSJÄRGSE LAKTATSIOONI PÄRSSIMISEKS

Ameerika Ühendriikide Toidu ja Ravimite Kontrolli Ameti (Food and Drug Administration - FDA) nõudmisel on bromokrüptiini (dopaminergilise toimega preparaat, prolaktiini inhibiitor) tootja Sandoz tagasi võtnud näidustuse füsioloogilise sünnitusjärgse laktatsiooni pärssimise kohta nii USA-s kui Kanadas. FDA selline tegevus põhines 24 uurimustööl, mis tehti ravimi registreerimisel.

1994. a augustis teatas FDA selle näidustuse kõrvalejätmisest, sest bromokrüptiini toimest saadav kasu füsioloogilise laktatsiooni pärssimiseks on suhteliselt nõrk ja bromokrüptiini kasutamise ohtus ei ole tagatud.

Oma seisukohavõetus kõrvutab FDA ravist saadavat kasu ja kõrvaltoimete ohtu, rõhutades, et laktatsiooni on vajadusel võimalik vähendada mõne päevaga ka teiste vahenditega - külma aplikatsioon, kompressioonid, valuvaigistid. Umbes 40%-l naistest taastub pärast 3-nädalast bromokrüptiini kasutamist piimaeritus. Traditsioonilisi meetodeid kasutades on see palju vähem tõenäoline. Veelgi enam, FDA-l on informatsiooni bromokrüptiini kasutamisega kaasnevate tõsiste kõrvaltoimete tagajärgedest, seda eriti eelsoodumusega patsientidel.

Bromokrüptiini kasutamisel sünnitusjärgse laktatsiooni pärssimiseks on USA's registreeritud erinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas:

- 50 ajuinfarkti juhtu, neist 14 fataalset;
- 19 müokardiinfarkti juhtu, neist 5 fataalset;
- 104 krambihoo juhtu, neist 6 fataalset, mis tekkisid püsivast neuroloogilisest kahjustusest;
- 91 hüpertensiooni juhtu, neist 8 fataalset.

Kanadas on registreeritud kõrvaltoimeid 87 korral:

- pearinglus (27)
- iiveldus (17)
- peavalu (11)
- ninalimaskesta turse (8)
- allergilised reaktsioonid (6)
- nägemishäired (5)

Kasutatud kirjandus:

1. *HAI UPDATE EUROPE*, Health Action International Europe, 1994; **4**: 2.
2. *WHO Drug Information*, World Health Organization, Geneva, 1994; **8**.
3. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter*, Health Protection Branch, Health Canada, 1995; **5**: 1.

NIKOTIINI ASENDUSRAVI

Suitsetamine on vähi üks tähtsamaid tekkepõhjusi. Uuringud arenenud maades näitavad, et suitsetamisega võib seostada 30% vähist tingitud surmajuhtumeid, 90% sellest on põhjuseks kopsukartsinoom, oluline osa on suuõõne-, kõri-, kurgu-, söögitoru-, põievähil, suurte hingamisteede vähil, harvem pankrease-, neeru-, emakakaelavähil, leukeemial.

Olles alustanud suitsetamist, on sellest edaspidi küllaltki raske loobuda. Seejuures on oluline osa nii psüühilisel kui füüsilisel sõltuvusel. Suitsetamisest loobumise kergendamiseks soovitatakse viimasel ajal asendusravi nikotiiniga, kuid sellega samaaegselt on vajalik ka suitsetaja enda õige psühholoogiline sättumus.

Kanadas registreeriti ka üksikud hüpomaniakaalsuse, ärevuse, rindkere valude, amenorröa, perifeersete tursete ja paresteesiate juhud. Samuti 3 tõsisemat kõrvaltoimet:

- kopsuarteri trombemboolia 24 päeva pärast sünnitust (patsiendil oli 10 päeva varem verikõha ja rindkere valu)
- perifeerne isheemia/vasospasm, mis tingis vasaku jala amputatsiooni säärest,
- järsu algusega nägemishäired, skotoom, bilateraalne anopsia näo tuimusega, mis kestis 25 minutit.

FDA otsustas, et bromokrüptiini potentsiaalne oht ületab tema vähesed kasulikud toimed füsioloogilise laktatsiooni pärssimisel. Teisi bromokrüptiini näidustusi ei ole kahtluse alla seatud.

Kokkuvõtteks on FDA öelnud: kuna bromokrüptiinist saadav kasu laktatsiooni pärssimisel on väike ning konservatiivsed meetodid on efektiivsed ja ilma tõsiste kõrvaltoimeteta, on bromokrüptiini kasutamine sünnitusjärgses perioodis lubamatu.

Käesoleval ajal on Eestis registreeritud järgmised bromokrüptiini preparaadid:

- 1) BROMOCRIPTIN-RICHTER® (Chemical Works of Gedeon Richter Ltd.)
- 2) PARLODEL® (Sandoz)

Nende ravimite ametlikud näidustused Eestis on hüperprolaktineemia ja sellest tingitud hüpogonadism, amenorröa ning naiste viljatus.

Üks võimalus on nikotiini manustamine närimiskummiga, kuid seejuures on ilmnunud mitmesuguseid kõrvaltoimeid: kõrvetustunne maos, nikotiini imendumise häirumine tee ja happeliste jookide joomisel, sõltuvus nikotiini-närimiskummist.

Teine võimalus asendusraviks on nikotiini manustamine transdermaalse nikotiiniplaastri abil, et vältida närimiskummist tingitud kõrvaltoimeid seedetraktis.

Eestis on registreeritud nikotiini närimiskumm ja transdermaalse manustamise süsteem (plaaster) - NICORETTE MINT® ja NICORETTE TTS® (Pharmacia AB).

Närimiskummist vabaneb nikotiin närimisel aeglaselt ja järk-järgult ning imendub suuõõne limaskestast kaudu, mistõttu nikotiini kontsentratsioon plasmas ei tõuse järsult ja jääb madalamale kui suitsetamisel. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 30-minutilise närimise järel. Närimiskummi tugevus (2 mg või 4 mg) ja padjakeste hulk tuleb valida vastavalt suitsetaja tubakasõltuvusele.

Plaastrid on kolme erineva nikotiinisaldusega olenevalt plaastri suurusest (1 cm² sisaldab 0,83 mg nikotiini). Plaaster tuleb paigaldada puusale, õlavarrele või rindkerele hommikul ja eemaldada õhtul. Ravikuuri lõpetamine peab toimuma järk-järgult (manustades järjest väiksema nikotiinisaldusega plaastreid või närimiskummi).

On läbi viidud mitmeid nikotiini asendusravi efektiivsust hindavaid uuringuid, mis oma tulemustelt on väga sarnased. Üks suurimaid sellealaseid uuringuid viidi läbi Inglismaal. Uuring teostati 1700 katsealusel. Suitsetamisest loobumine (katsealuste kinnituste põhjal) tõestati sülje nikotiinisalduse või väljahingatava süsinikmonooksiidi kontsentratsiooni järgi. Nikotiini- või platseeboplaastreid mitmesugustes suurustes kasutati vähemalt 12 nädala jooksul. Raviperioodi lõpuks oli 11% katsealustest, kes kasutasid platseebot, ja 20% nikotiinplaastreid kasutanutest suitsetamisest loobunud. Katsealustest, kes loobusid suitsetamisest platseeboplaastri abil, hakkas aasta pärast taas suitsetama umbes 50%.

USA's läbiviidud uuringus osales 220 katsealust, kellest 113 said nikotiinplaastreid ja 107 platseeboplaastreid. Kuuendal nädalal oli suitsetamisest loobunud 61% aktiivset ravi saanutest ja 39% platseebot saanutest. Aasta pärast olid vastavad arvud 25% ja 11%.

Uuringud näitavad, et suitsetamisest loobumine ei sõltu oluliselt ravile eelnenud nikotiinisaldusest veres, sõltub aga suuremal määral asendusraviga saadavast nikotiini hulgast.

Meta-analüüsist, mis hõlmas 17 USA-s läbiviidud uuringut 5000 katsealusel, selgus, et ravi pikendamiseks üle 8 nädala raviefekt ei parane, vaatamata mõne tootja soovitudele isegi kuni 18-nädalase asendusravikuurist. Tootjad ei soovita nikotiini asendusravi (nagu ka suitsetamist) raseduse ajal, sest nikotiin, vähendades platsenta verevarustust, võib viia loote hüpoksia ja hüpotroofiani.

On väidetud, et nikotiini asendamine avaldab suitsetamisega võrreldes vähem toimet vererõhule ja südame löögisagedusele. Mitmed haigusjuhud aga viitavad võimalikule seosele asendusravi ja harvaesinevate, kuid tõsiste kardiovaskulaarsete reaktsioonide vahel, mis on tõenäoliselt tingitud üleannustamisest.

Enamik kõrvaltoimetest, mis tekivad nikotiiniga asendusravi käigus, ilmnevad esimeste nädalate jooksul. Sagedamini tekivad peapööritus, närimiskummi kasutamise korral mälumislihaeste valulikkus, kibe maitse suus ja kipitus kurgus, iiveldus, luksumine, mao ärritusnähud. Plaastrite kasutamisel on tähtsamateks kõrvaltoimeteks valud rindkeres, tahhükardia, kodade fibrillatsioon, arteriaalne hüpertensioon. Ärritatus, unehäired või hajameelsus võivad olla ka ärajäämanähud, mis on põhjustatud harjumatu madalast nikotiinisaldusest veres.

Vältimaks nikotiini üleannustamisest tekkivaid kõrvaltoimeid, tuleb patsientidel hoiduda suitsetamisest asendusravi ajal.

Suitsetamisest loobumine, koos nikotiini-asendajate tarvitamisega või ilma, võib muuta patsiendi organismi reaktsiooni teiste haiguste tõttu tarvitavatele ravimitele. Suitsetamine kiirendab ensüüminduktsiooni teel fenatsetiini, kofeiini, teofüllini, imipramiini ja pentasotsiini metabolismi ning seetõttu väheneb nende ravimite kontsentratsioon veres. Suitsetamisest loobumine võib põhjustada nende ainete kontsentratsiooni suurenemist veres.

Suitsetamine ja nikotiini asendusravi võivad põhjustada hüdrokortisooni ja katehoolamiinide kontsentratsiooni suurenemist veres. Juhul, kui patsienti ravitakse adrenergiliste ainetega, võib osutada vajalikuks annuse korrigeerimine.

Asendusravi nikotiiniga on mõtet rakendada ainult positiivse sätumusega patsientidele. Oluline on suitsetajal aidata iseendas jõuda kindlale veendumusele, et ta on suuteline suitsetamisest loobuma ning siis on asendusraviga teda võimalik seejuures aidata.

Kasutatud kirjandus:

1. WHO Drug Information, World Health Organization, Geneva, 1994; 8: 68.
2. WHO Drug Information, World Health Organization, Geneva, 1994; 8: 140.
3. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analyses on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet*, 1994; 343: 139.
4. Tootja (Pharmacia AB) informatsioon.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite lühivõrdlus

★ tärniga märgitud ravimid on kantud Eesti ravimiregistrisse 03/95

Toimeaine	Ravimi firmanimetus (tootja)	Tavaline annustamine hüpertooniatõve korral	Orienteeruv originaali jaehind apteegis (EEK) dets. 1994	Keskmise ööpäevase annuse orienteeruv hind (EEK)
Benazeprilum	Lotensin (Ciba)★	20 mg 1 või 2 korda ööpäevas	Lotensin 20 mg N14 – 192.-	20 mg – 13.70
Captoprilum	Lopril (Orion) Capoten (Squibb), (Akrihin) Tensiomin (EGIS) Ednyt (Richter) Angiopress (Polfa)	12,5 mg 2 korda ööpäevas	Lopril 25 mg N30 – 169.- Capoten 25 mg N40 (Akrihin) – 62.- Capoten 25 mg N40 (Squibb) – 262.- Tensiomin 25 mg N40 – 61.20 Angiopress 25 mg N20 – 21.60	25 mg – 5.60 1.55 6.55 1.55 1.10
Cilazaprilum	Inhibace (Roche)★	2,5...5 mg 1 kord ööpäevas	Inhibace 2,5 mg N28 – 224.25	2,5 mg – 8.00
Enalaprilum	Enap (KRKA)★ Renitec (MSD)★ Vasotec (Merck) Enalapril (Vagos)	10...20 mg 1 kord ööpäevas	Enap 10 mg N20 – 61.- Renitec 10 mg N28 – 192.- Enalapril 20 mg N20 – 50.-	10 mg – 3.05 6.85 1.25
Fosinoprilum	Monopril (Mead Johnson)	20...40 mg 1 kord ööpäevas		
Lisinoprilum	Prinivil (MSD) Zestril (Stuart)	10...20 mg 1 kord ööpäevas	Prinivil 10 mg N28 – 333.- Prinivil 5 mg N28 – 222.-	10 mg – 11.80 15.80
Perindoprilum	Coversyl (Servier)	4...8 mg 1 kord ööpäevas		
Quinaprilum	Accupril (Parke-Davis)	20 mg 1 või 2 korda ööpäevas		
Ramiprilum	Cardace (Hoechst)★ Altace (Hoechst)	2,5...5 mg 1 kord ööpäevas	Cardace 2,5 mg N28 – 194.- Cardace 5 mg N28 – 247.-	5 mg – 13.80 4.40
Trandolaprilum	Odrik (Roussel) Gopten (Knoll)	1...2 mg 1 kord ööpäevas		

Kasutatud kirjandus:

1. *The Medical Letter*, New Rochelle, New York, 1992; **34**: 27-28.
2. Martindale *The Extra Pharmacopoeia*, 30th Edition, Ed. Reynolds, J E F, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 343-392.
3. *British National Formulary*, 28th Edition, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1994; **28**: 82-85

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid pikemalt käsitlev artikkel ilmub järgmises Ravimiinfo Bülletäänis.

