

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Oktoober 1997, nr 15

Sõltumatu väljaanne

## Sisujuht

Antikoagulantravi	97
Kuidas ravi alustada ja tulemusi jälgida	98
Antikoagulatsiooni mõjutavad tegurid	98
Varfariini kõrvaltoimed	99
Antikoagulantide hind	100
Kuseteede infektsiooni ravi	100
Deksfenfluramiin - pulmonaalne hüpertensioon, klapirikked	104

## ANTIKOAGULANTRAVI

Suukaudsed (kaudse toimega) antikoagulandid pikendavad verehüübimisaega ja inhibeerivad veresoontes trombidest patoloogilist moodustumist vähendades mitmete hüübimisfaktorite (faktor VII, IX, X ja II – protrombiin) kontsentratsiooni plasmas. Nende verehüübimisfaktorite süntees toimub maksas ning selleks on vajalik vitamiin K olemasolu. Peroraalsed antikoagulandid takistavad nende faktorite sünteesi inhibeerides vitamiin K poolt vahendatud prekursor-proteiinide gamma-karboksüleerimist. Täielik antikoagulantne toime avaldub alles siis kui aktiivsed hüübimisfaktorid, mis on vereringes juba olemas, lammutuvad, mis võib kokku võtta aega 72...96 tundi.

On olemas kahte tüüpi peroraalseid antikoagulante: kumariinid (varfariin, atsenokumarool, fenprokumoon, dikumarool) ja indanedioonid (fenindioon, flurindioon). Üldiselt on tuntuim aine varfariin, sest kui hemorraagiad välja arvata, tekib selle kasutamisel kõrvaltoimeid vähe. Eestis kasutati 1996. aastal varfariinist enam fenindiooni.

### Millal kasutada antikoagulante

Tromboosi tekkes on kolm põhilist faktorit: verevoolu häired staasi piirkonnas; veresoonte seinte ebanormaalsused ja verehüübimisfaktorite muutused.

Olukorrad, millal trombemboolia tekke oht on suurenenud: kodade virvendus ja müokardiinfarkt, veresoonte kahjustus, kirurgilised operatsioonid, suur trauma, pahaloomulised protsessid, südameklappide asendamine, püsikateetrid organismis. Suurenenud tromboosi oht on ka immobilisatsiooni ja raseduse ajal.

Trombolüütilisi ravimeid (alteplaas, streptokinaas) kasutatakse peamiselt obstruktiivsete trombidest lõhustamiseks ja verevoolu taastamiseks hiljuti okluseerunud veresoones.

Kumariini ja indanediooni derivaatide mitmed näidustused on sarnased trombolüütiliste ravimite või hepariini näidustusega. Antikoagulante kasutatakse

peamiselt trombidest tekke vältimiseks ja juba olemasolevate trombidest laienemise või emboliseerimise vältimiseks. Kumariini ja indandiooni derivaate kasutatakse tavaliselt siis, kui ei ole vajalik kiire antikoagulantse toime saavutamine või kui pärast algselt teostatud trombolüütilist ja/või hepariinravi vajatakse antikoagulatsiooni pikaajaliselt.

### Millal mitte kasutada antikoagulante

Üldjuhul ei kasutata peroraalseid antikoagulante verejooksu või selle ohuga patsientidel.

Peroraalseid antikoagulante ei kasutata järgmistel juhtudel: ähvardav abort, aju arterite või aordi aneurüsm, tserebrovaskulaarne hemorraagia, trombotsütopeenia, hemofiilia, hüpertensioon, perikardiit, peptilised haavandid.

Aju transitoorsete isheemiliste atakkide korral, mis on tekkinud karotiid- või vertebrobasilaarsüsteemi arteriaalsest haigusest, võib kasutada peroraalseid antikoagulante. Kui aga nendel patsientidel kaasub

äge hüpertensioon, on antikoagulandid vastunäidustatud. Alternatiivina võib kasutada atsetüülsalitsüülhapet.

### **Kuidas ravi alustada ja tulemusi jälgida**

Antikoagulandi annus peab olema piisav, et vältida intravaskulaarset trombi teket ja samas selline, et ei oleks verejooksu ohtu. Õige annuse leidmine konkreetsele patsiendile võtab tavaliselt aega, kusjuures tuleb silmas pidada, et antikoagulandid ei toimi mitte tsirkuleerivatele verehüübimisfaktoritele, vaid nende sünteesile maksas.

Hüübimisaja ja veritsemisaja määramine ei ole antikoagulantravi efektiivsuse hindamisel kuigi olulised vahendid. Varfariinravi ajal tuleb jälgida antikoagulatsiooni, kasutades selleks protrombiini aja (PTA) määramist. Soovitatav on määrata enne ravi alustamist, säilitusannuse leidmisel 24-tunnise intervalliga, 3...4 nädala jooksul 1...2 korda nädalas, edasi 1...4 nädalaste intervallidega kogu ravi vältel. Oluline on lähtuda ravi määramisel ja kliinilise seisundi hindamisel igal individuaalsel juhul konkreetse patsiendi seisundist ja PTA väärtusest. Enamasti on optimaalne PTA pikenemine 2...3 korda võrreldes ravieelsega. Siintoodud ajalised ja koguselised hinnangud on soovituslikud, jättes arvesse võtmata patsiendi seisundit mõjutavad võimalikud tegurid.

Täiskasvanutel alustatakse ravi tavaliselt annusega 10 mg ööpäevas kahe ööpäeva jooksul, seejärel täpsustatakse annus vastavalt PTA-le ja ravitavale haigusele. Edasised annused on tavaliselt vahemikus 3...9 mg ööpäevas. Varfariini tuleks manustada iga päev samadel kellaaegadel, tavaliselt hommikul. Algannus peaks olema alla 10 mg, kui maksafunktsiooni testid on ebanormaalsed, patsiendil on südamepuudulikkus, teda toidetakse parenteraalselt, tema kehakaal on alla keskmise või on ta üle 70-aasta vana.

### **Ravi kestvus ja lõpetamine**

Järgnevalt esitame Briti Hematoloogia Ühingu soovitusel antikoagulantravi pikkuse osas. Lühikese ja keskmise pikkusega ravi on võimalik läbi viia süvaveenide tromboosi profülaktikaks puusade ja reieluu operatsioonide korral. Vähemalt 3-kuuline ravi on vajalik süvaveenide tromboosi ravis ja trombemboolia vältimiseks müokardiinfarkti järgselt. Korduvate süvaveenide tromboosiga patsientidele soovitatakse pikaajalist ravi. Kogu eluaja kestvat ravi soovitatakse neile, kellel tekib haigus korduvalt, kellel on püsivad ohutegurid (pahaloomulised protsessid, antitrombiin III puudulikkus).

3...6-kuuline ravi on vajalik kopsuarteri trombemboolia korral. Kui kopsuarteri trombemboolia tekib postoperatiivselt patsientidel, kellel teisi ohutegureid ei ole, piisab 4-nädalasest ravist.

Kodade virvendusega patsientidel on suurenenud süsteemse emboolia ja insuldi tekke oht, antikoagulantide manustamine peaks toimuma pikaajaliselt.

Kõik südame asendatud klappidega patsiendid peaksid saama pikaajalist antikoagulantravi. Trombemboolia tekke oht on suurem esimesel kolmel kuul pärast klappide asendamist.

Pikaajalise ravi korral tuleb kõigil patsientidel teatud regulaarsusega ravi vajadus ja annuse suurus ümber hinnata. Seejuures tuleb arvestada muutusi kaasuvates haigustes või faktoreid, mis mõjutavad patsiendi võimet ravile alluda.

Pikaajalise varfariinravi järsk lõpetamine põhjustab "rebound" hüperkoagulatsiooni, mis võib soodustada tromboosi teket.

### **ANTIKOAGULATSIOONI MÕJUTAVAD TEGURID**

On palju tegureid, mis võivad mõjutada patsiendi allumist antikoagulantidele. Väga harva võib tegemist olla päriliku resistentsusega varfariinile. Sel juhul võib vaja minna 5...20 korda suuremaid annuseid soovitud taseme saavutamiseks.

Tavalisemad antikoagulatsiooni mõjutavad tegurid on samaaegselt manustatavad ravimid ja toitumine. Toit vähendab varfariini imendumise kiirust, aga mitte selle ulatust.

#### **Mõned ravimid, millel on koostoime varfariiniga:**

*Suureneb antikoagulatsioon (s.t veritsuse oht suureneb):* tsimetidiin, fibraadid, sulfoonamiidid, türoksiin, amiodaroon, kinidiin, mittesteroidsed põletikuvastased ained, omeprasool, simvastatiin, erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, hormoonide antagonistid, imidasool/triasool (seentevastased ained), laia toimespektriga antibakteriaalsed ained.

*Väheneb antikoagulatsioon (s.t suureneb tromboosi oht):* rifampitsiin, fenütoiin, barbituraadid, peroraalsed kontratseptiivid, vitamiin K, kolestüramiin, karbamasepiin, griseofulviin.

Kui koostoimet tekitavat ravimit on vaja manustama hakata või manustamine lõpetatakse, tuleb varfariini annust täpsustada sõltuvalt PTA määramise

tulemustest (teha sel perioodil tavalisest sagedamini).

Varfariini toime võib muutudada sojavalgu, küüslaugu või avokaadode samaaegsel kasutamisel toidus, samuti on näidatud dikumarooli koostoimeid toiduga. Nimetatud koostoimed ei ole küll piisavalt dokumenteeritud, kuid annavad siiski alust arvata, et enne toitumisharjumuste olulist muutmist peaksid antikoagulantravil olevad patsiendid arstiga konsulteerima ja jälgida tuleb PTA-d.

Alkoholi manustamisel võib olla antikoagulatsioonile mitmesuguseid toimeid. Mõõdukas alkoholi kasutamine ei peaks tõenäoliselt probleeme tekitama, kuid alkoholi kuritarvitajatel võib tekkida antikoagulatsiooni vähenemine ja nad vajavad keskmisest suuremaid antikoagulandi annuseid. .

Kaasuv haigus võib olla üheks põhjuseks, mis mõjutab antikoagulandi toimet. Varfariini toimet võivad suurendada türeotoksikoos, südamepuudulikkus, kolestaas, neerupuudulikkus, maksa kahjustus.

### Rasedus

Peroraalsed antikoagulandid on teratogeense toimega. Antikoagulantide kasutamine raseduse ajal eeldab ema trombooliliste haiguste ohu ja varfariini võimalike teratogeensete omaduste ning loote hemorraagia ohu omavahelise vahekorra hindamist. Üldjuhul tuleb naispatsienti nõustada, et varfariinravi ajal tuleb hoiduda rasedusest. Kui patsient on ravi ajal rasestunud, peab ta pöörduma spetsialisti poole, kes otsustab kas lõpetada antikoagulantide manustamine üldse või hakata manustama hepariini. Peroraalsed antikoagulandid läbivad platsenta, tekitades platsentaarse või loote verejooksu. Üldjuhul on soovitatav peroraalseid antikoagulante raseduse esimesel ja viimasel trimestril mitte manustada.

Rinnapiima eritub varfariin väga väikestes kogustes.

### Hamba ekstraktsioon

Antikoagulantravi saavatel patsientidel võib kergesti tekkida verejooks ka väikeste kirurgiliste operatsioonide korral, kaasa arvatud hamba ekstraktsioon. Kui verejooksu ohu vähendamiseks jäetakse ära antikoagulantravi, suureneb patsiendil tromboolia oht. Kui aga ravi ei muudeta, võib see põhjustada pikaajalise veritsemise operatsioonil. Võimalusel tuleb lõpetada sõltuvalt analüüsitulemustest ja ravi peaks jätkama esimesel võimalusel

pärast protseduuri. Eeldab hästi koordineeritud koostööd hambaarsti ja raviarsti vahel.

### VARFARIINI KÕRVALTOIMED

Kõige sagedasem ja olulisem varfariini kõrvaltoime on veritsemine. Üleannustamise tunnuste hulka kuuluvad laialdased nahaalused verevalumid, ninaverejooks, igemete veritsemine, hematuuria, meleena ja tugevnenud menstruatsiooniaegne vereeritus. Harvem tekkivad kõrvaltoimed on kõhulahtisus, eksanteem, vaskuliit, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja alopeetsia. Varfariinravi harvaesinevaks kõrvaltoimeks on naha nekroos (verejooks nahka ja nahaalusesse koesse, mille tagajärjel tekib vaskuliit, tromboos ja nekroos). See kõrvaltoime võib tekkida mõne päeva jooksul pärast ravi alustamist. Patsiente tuleb teavitada vajadusest informeerida oma arsti selliste sümptomite ilmnemisest.

### Mida teha antikoagulantravi ajal tekkinud verejooksu korral

Eluohliku verejooksu korral manustada 5 mg vitamiin K aeglaselt veeni, samuti faktor II, IX, X, VII kontsentraati. Kontsentraadi annuse saab arvutada järgmiselt: 50 ühikut faktor IX/ühe kg kehakaalu kohta. Kui kontsentraati ei ole käepärast, manustada värsket külmutatud plasmat (umbes 1 liiter täiskasvanule).

Vähem ägeda verejooksu (ninaverejooks, hematuuria) korral võib antikoagulandi manustamise peatada üheks või enamaks päevaks ja vajadusel manustada vitamiin K 0,5...2 mg veeni.

Kui ootamatult tekib verejooks ravimi terapeutiliste annuste kasutamisel, tuleb arvesse võtta võimalikku kaasuvat seedetrakti või neerude haigust.

Meeles tasub pidada, et vitamiin K toime ei avaldu kohe. Suurtes annustes manustatuna võib see vähendada varfariini toimet vähemalt nädala jooksul.

### KOKKUVÕTE

1. Peroraalsed antikoagulandid sekkuvad vitamiin K-st sõltuvasse hüübimisfaktorite sünteesi. Nende täielik toime avaldub 72...96 tundi pärast esimest annust. Kui vajatakse kohest toimet, tuleb manustada samaaegselt hepariini.

2. Antikoagulantravi peab tagama trombemboolia tekke ohu vähenemise ilma hemorraagia ohu suurenemiseta.

3. Antikoagulantravi on näidustatud trombemboolia suurenenud ohuga patsientidele (kodade virvendus ja müokardiinfarkt, veresoonte kahjustus, kirurgilised operatsioonid, suur trauma, pahaloomulised protsessid, südameklappide asendamine, püsikateetrid organismis).

4. Patsient peab antikoagulantravi läbiviimiseks olema kohusetundlik ja teadlik raviga kaasnevate nõudmiste täitmise vajadusest.

5. On palju faktoreid, mis võivad mõjutada patsiendi allumist antikoagulantravile, nt muutused toitumises, kaasuv haigus või samaaegne ravimite kasutamine. Üldiselt tuleb vältida selliste ravimite samaaegset kasutamist, millel on koostoimeid varfariiniga. Kui see ei ole võimalik, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kui alustatakse või lõpetatakse teise ravimi manustamist või muudetakse selle annust.

6. Enne ravi alustamist peroraalsete antikoagulantidega ning pidevalt ja regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida patsiendi seisundit ja määrata protrombiini aega.

### Mõne peroraalse antikoagulandi hind

Antikoagulant	Ravimi firmanimetus (tootja)	Ravimvorm ja toimeaine sisaldus, originaali suurus	Hinna arvutamise aluseks olnud ööpäevane annus	Orienteeruv 1 kuu ravi maksumus apteegihinnas (kr)
Atsenokumarool	SYNCUMAR (Alkaloide)	tab 2 mg N50	6 mg	103.-
Fenindioon	PHENYLIN (Tallinna Farmaatsiatehas)	tab 30 mg N20	90 mg	38.-
Fenprokumoon	PHENPRO-ratiopharm (ratiopharm)	tab 3 mg N20	6 mg	173.-
Varfariin	MAREVAN (Orion)	tab 3 mg N100	6 mg	43.-

### Kasutatud kirjandus:

1. *MeReC Bulletin*, Medicines Resource Centre, Liverpool, 1997; **8**, 1-4
2. *Drug Information for the Health Care Professional*, 17th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1997; 232-237
3. *Meyler's Side Effects of Drugs* 12th Edition, ed. Duker, MNG. Elsevier Science Publishers B.V. 1992: 878-927
4. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1997: **33**: 108-109
5. *Drug Interactions*, 4th Edition, ed Stockley IH. Nottingham: The Pharmaceutical Press, 1996: 232-299

## KUSETEEDE INFEKTSIOONI RAVI

Kuseteede infektsioon on sageli esinev haigus. Kuni 50%-l naistest võib eluaja jooksul esineda sümptomaatiline kuseteede põletik.

Alumiste kuseteede infektsioon (komplitseerumata või komplitseerunud) haarab põie pindmise limaskestast ja on põhjustatud soolefloora mikroorganismide poolt, mis on levinud põide ureetra kaudu. Tavalised sümptomid on valulik urineerimine ehk düsuuria, sage urineerimine, sagenenud urineerimistung ja öine urineerimisvajadus ehk noktuuria.

Ülemiste kuseteede infektsioon haarab neeru koe ja sümptomiteks on palavik, iiveldus, väsimus ja valu nimmepiirkonnas.

Infektsiooni loetakse komplitseerunuks ja see võib omada ohtlikke tagajärgi järgmistel juhtudel:

rasedad, lapsed, mehed või eakad patsiendid, ülemiste kuseteede haaratus.

Suurem oht kuseteede infektsiooni tekkeks on 20...50-aastastel seksuaalselt aktiivsetel naistel, rasedatel naistel, vanuritel, diabeetikutel ja noortel tüdrukutel.

20...50-aastastel meestel tekib komplitseerumata kuseteede infektsioon harva, enam on ohustatud prostata hüperplaasiaga vanemad mehed, kellel kuseteede obstruktsioon on soodustavaks ohu teguriks.

Kuseteede infektsioonide tekitajateks naistel on kõige sagedamini (90%) *Escherichia coli*, harvem

(10%) *Staphylococcus saprophyticus*. Harva on tekitajateks *Proteus*, *Klebsiella* ja *Pseudomonas*.

### Laboratoorsed uuringud

Uriini mikrobioloogilise külvi rutiinne tegemine ei ole näidustatud, välja arvatud komplitseerunud või korduva infektsiooni korral.

Kõigil kuseteede infektsiooni sümptomitega mitte-rasedatel naistel tuleb teha keskmise-joa uriiniproov. Nitritite ja leukotsüütide leid uriinist on spetsiifilised bakteriuria näitajad. Proteiinuuria ja hematuuria võib olla palju teisi põhjuseid. Kui kõik need testid on negatiivsed, siis vähemalt 90% juhtudest on ka bakterioloogiline leid negatiivne. Kui nitritite või leukotsüütide testid on positiivsed, tuleb alustada antibakteriaalse raviga.

Kui vaatamata antibakteriaalsele ravile kuseteede infektsiooni sümptomid püsivad, võib tekitajaks olla *Candida* või seksuaalselt aktiivsetel naistel *Chlamydia*.

## KOMPLITSEERUMATA KUSETEEDE INFEKTSIOON

### Ravi üldpõhimõtted

Kirjanduse andmetel ei ole pooltel juhtudest sümptomid tingitud bakteriaalsest infektsioonist, paranemine toimub mõne päevaga. Nendel juhtudel ei ole mõtet alustada antibakteriaalset ravi, sest see võib häirida normaalset tupefloorat ning soodustada *Candida* kasvu ja süvendada sümptomeid.

Patsientidele tuleks soovitada juua vedelikku, et suurendada diureesi, mis mehaaniliselt peseks põiest patogeeneid välja.

### Medikamentoosne ravi

Mitte-rasedatel naistel, kellel kuseteede infektsioon on esmakordselt, on antibakteriaalse ravi soovitatav kestus 3 päeva. 7-päevased ravikuurid ei ole efektiivsemad, kuid kõrvaltoimete tekkesagedus suureneb. Laia toimespektriga antibiootikumide kasutamine võib häirida tupe ja soole normaalset floorat ning põhjustada kandidoosi ja kõhulahtisust.

Kui infektsiooni sümptomid ei kao 5-ks päevaks pärast ravi alustamist, võib haigustekitaja olla resistentne, mistõttu on vajalikud täiendavad uuringud (bakterioloogiline külv ja tundlikkuse määramine).

Lühemal ravikuuril on palju eeliseid: tekib vähem kõrvaltoimed, ravi maksumus on väiksem, patsiendid järgivad paremini arsti ettekirjutusi.

### Millist ravimit kasutada

Kuseteede infektsiooni ravis tuleb kasutada ravimit, mis eritub uriiniga ja mille kontsentratsioon uriinis on kõrge. Sellise ravimi kasutamisel on soole mikrofloora häirimise oht väiksem.

**Trimetoprim** on komplitseerumata kuseteede infektsiooni valikravimiks mitte-rasedatel naistel. Kuigi *in vitro* on 20...40% haigustekitajatest resistentsed, on trimetoprimi kontsentratsioon uriinis suurem kui tundlikkuse määramisel *in vitro* uuringutes, mistõttu enamikul juhtudest allub infektsioon ravile.

**Kinoloone** (tsiprofloksatsiin, norfloksatsiin, ofloksatsiin) tuleks kasutada vaid juhul, kui ravi trimetoprimiga ei andnud tulemusi või ei sobi (nt hospitaalinfektsioon, ülemiste kuseteede infektsioon, prostatiit). Kinolooni rühma antibiootikumid erinevad üksteisest vähe efektiivsuse ja ohutuse osas, kuid ravi määramisel tuleks arvestada hinna erinevusi.

**Tsefalosporiinid.** Tsefaleksiinil, tsefadriinil, tsefaklooril, tsefuroksiimil ja tsefadroksiilil on sarnane antimikroobne spekter. Kuigi kuseteede infektsioonide tavaliste haigustekitajate suhtes on nad efektiivsusest võrdsed trimetoprimiga, põhjustavad tsefalosporiinid sagedamini seedetrakti kõrvaltoimed ning on kallimad.

**Nitrofurantoiin** kontsentreerub uriinis ning ei põhjusta soolefloora muutusi, kuid põhjustab kõrvaltoimena sageli iiveldust ja oksendamist. Seda saab vältida ravimi võtmisel koos piima või toiduga.

**Aminopenitsilliinide** (ampitsilliin, amoksitsilliin) suhtes esineb sageli resistentsust, mistõttu nad ei ole valikravimiteks komplitseerumata kuseteede infektsiooni korral.

**Ko-amoksiklavil** (amoksitsilliin ja klavulaanhape) on laiem toimespekter kui amoksitsilliinil monoterapijana, kuid ka hind on kõrgem. Seda ravimit tuleks kasutada teise-rea preparaadina või komplitseerunud kuseteede infektsiooni raviks, kui tundlikkus ravimi suhtes on kindlaks määratud.

**Ko-trimoksasool** (trimetoprim ja sulfametoksasool) ei oma trimetoprimi monoterapia ees eeliseid ning põhjustab sagedamini kõrvaltoimeid. Ko-trimoksasool on näidustatud vaid juhtudel kui

mikrobioloogilise tundlikkuse tõttu tuleb raviskeemi lisada sulfametoksasool.

**Nalidikshapet** ei saa soovitada rutiinseks kasutamist kõrge hinna ja halva taluvuse tõttu.

### 3-päevase antibakteriaalse ravi maksumuse võrdlus

Ravim	Tavaline annus ööpäevas	Ravimi firmanimetus (tootja)	Orienteeruv 3-päevase ravi maksumus apteegi-hinnas (kr)
Amoksitsilliin	250 mg 3 korda	AMOXICILLIN-RATIOPHARM (ratiopharm)	27.-
Ampitsilliin	500 mg 3 korda	AMPICILLIN (Nycomed)	35.-
Ko-amoksiklav	250/125 mg 3 korda	AMOKSIKLAV (Lek)	51.-
Nitrofurantoiin	50 mg 4 korda	NITROFURANTOIN NYCOMED (Nycomed)	12.-
Norfloksatsiin	400 mg 2 korda	NOLICIN (Krka)	18.-
Ofloksatsiin	200...400 mg 1 kord	TARIVID (Hoechst)	47...94.-
Trimetoprim	200 mg 2 korda	TRIMOPAN (Orion) TMP-RATIOPHARM (ratiopharm)	14.- 40.-
Tsefakloor	250 mg 3 korda	CECLOR (Eli Lilly)	124.-
Tsefaleksiin	250 mg 4 korda või 500 mg 3 korda	KEFLEX (Eli Lilly) KEFEXIN (Orion)	53...79.- 67...100.-
Tsefuroksiim	125 mg 2 korda	ZINNAT (GlaxoWellcome)	40.-
Tsiprofloksatsiin	250 mg 2 korda	CIPROXIN (Bayer) CIPRINOL (Krka)	149.- 37.-

## KOMPLITSEERUNUD KUSETEEDE INFEKTSIOON

### Rasedad

Rasedatel naistel tuleb esmasel läbivaatusel teha uriini bakterioloogiline külv. Ravimata jäänud asümptomaatilist bakteriuriat seostatakse abordi, enneaegse sünnituse ja loote kasvu retardatsiooni suurenenud ohuga. Kuni 30%-l juhtudest võib tekkida põelonefriit.

Kui külv osutub positiivseks, tuleb sõltumata kliiniliste nähtude olemasolust või puudumisest läbi viia vähemalt 7-päevane ravikuur sobiva ravimiga, nt tsefaleksiin, nitrofurantoiin. Raseduse ajal tuleb regulaarselt teha uriiniproove. Rasedatel, kellel on anamneesis korduv kuseteede infektsioon, tuleks kaaluda profülaktilise ravi läbiviimist.

Suhteliselt ohututeks loetakse nitrofurantoiini ja tsefalosporiine, mida tuleks raseduse ajal kasutada valikravimitena. Nitrofurantoiin põhjustab sageli iiveldust, mis võib raseduse ajal olla vägagi häiriva iseloomuga. Aminopenitsilliine ei soovitata kasutada resistentsuse ohu tõttu (välja arvatud teadaoleva tundlikkuse korral). Kinolonide, ko-amoksiklavi ja trimetoprimi kasutamine ei ole soovitatav, tetratsükliini kasutamine on vastunäidustatud.

### Rekurrentne infektsioon

Kui uriini bakterioloogiline külv on positiivne ka pärast 7-päevast ravi, tuleb pöörduda nefroloogi poole.

### Äge põelonefriit

Ägeda põelonefriidi sümptomite korral tuleb haige hospitaliseerida. Ägeda põelonefriidi oht raseduse ajal on kõige suurem järgmistel juhtudel: kuseteede infektsioon anamneesis, diabeet, krooniline neerufunktsiooni häire.

### Lapsed

Kuseteede infektsiooni komplitseerumise oht – põelonefriidi teke – on suurem kuseteede anomaaliatega lastel (obstruktiivsed malformatsioonid, vesiko-uretraalne refluks). Nende laste ravi peaks läbi viima nefrooloog.

Ägeda tsüstiidi sümptomiteks on düsuuria, sage urineerimine ja sagenenud urineerimistung. Neid sümptomeid on raske ära tunda alla 2-aastastel lastel.

Põelonefriidi sümptomid on eriti väikelastel tavaliselt üldist laadi, nt kõrge palavik (alla 5-aastastel lastel võib see olla ainsaks sümptomiks). Vanemad lapsed kaebavad ka selja- ja nimmepiirkonna valu. Diagnoos põhineb uriini bakterioloogilisel külvil. Kuid

tuleb arvestada uriini kontamineerumist eriti mähkme-eas lastel, kellel uriini tuleks võtta suprapuubilise aspiratsiooni teel. Leukotsüütide ja nitritite leid uriinist on tükrukutel suhteliselt kindel bakteriuria näitaja, kuid nitritite leid poiste uriinist võib olla vale-positiivne näitaja.

Tsüstiidi valikravimiteks on trimetoprim, nitrofurantoiin. Võib kasutada ka tsefadroksiili. Ravikuuri pikkus peaks olema 3...7 päeva. Püelonefriidi korral on vajalik haiglas parenteraalne ravi (tsefalosporiin, ko-trimoksasool).

### Mehed

Noortel, seksuaalselt aktiivsetel meestel on tavalised haigustekitajad sarnased naistel esinevatele. Uuringud ja ravi on sarnased, lisaks tuleb uurida seksuaalselt ülekantavate haiguste ja ureetriidi suhtes.

Sümptomaatilise infektsiooniga vanemaid meespatsiente tuleb uurida ka prostatiidi suhtes.

### Vanemad naised

Vanematel naistel võivad puududa infektsiooni sümptomid, nagu düsuuria ja sage urineerimine. "Vaiksel" kulgeva kuseteede infektsiooni esmasteks sümptomiteks võivad olla palavik, isutus, segasus või šokk. Ravi peab põhinema bakterioloogilisel külvil.

Asümptomaatilist bakteriuriat on leitud kuni 20%-l vanematel naistel. Ravi on sellisel puhul vajalik juhul, kui anamneesis on sümptomaatiline bakteriuria või patsiendil on kuseteede arenguhäire.

### Rekurrentne infektsioon

Kui mitte-rasedal naisel esinevad aastas üle 4 korra infektsiooninähud, millest vähemalt ühel korral on tõestatud bakteriuria, tuleks läbi viia profülaktiline ravikuur nt nitrofurantoiini (50 mg ööpäevas) või trimetoprimiga (100 mg ööpäevas). Profülaktiline annus tuleb manustada öhtul pärast põie tühjendamist. Kuuri pikkus peaks olema vähemalt 3 kuud. Kasutatakse ka kinoloone või tsefalosporiine.

### Kasutatud kirjandus:

1. *MeReC Bulletin*, Medicines Resource Centre, Liverpool, 1995; 6, 8
3. Treatment of Urinary Tract Infections, Workshop. Drug Information Committee, National Board of Health and Welfare, Sweden, Uppsala; 1990, 2

Kui profülaktilise kuuri ajal tekib kuseteede infektsioon, on tegemist resistentsusega vastava antibiootikumi suhtes. Ägeda relapsi puhul tuleb alustada ravi sobiva antibiootikumiga.

Kui infektsiooni nähud on seotud seksuaalvahekorraga, võib abi olla nt nitrofurantoiini ühe annuse manustamisest pärast seksuaalvahekorda.

### Ülemiste kuseteede infektsioon

Püelonefriidi diagnoosi korral tuleb manustada vähemalt 7 päeva kinolooni või ko-amoksiklavi. Kindlasti tuleb teha uriini bakterioloogiline külv ning olenevalt saadud tundlikkuse vastusest korrigeerida ravi mõne päeva pärast. Halvas üldseisundis, rasedad ja diabeedihaiged tuleks hospitaliseerida.

### KOKKUVÕTE

1. Komplitseerumata kuseteede infektsiooni korral on rutiinne uriini bakterioloogiline külv ebavajalik ja kallis. Bakteriaalsele infektsioonile viitavad ka nitritite ja leukotsüütide leidumine uriinist. Antibakteriaalset ravi tuleks alustada juhul kui üks või mõlemad on positiivsed.
2. Komplitseerumata kuseteede infektsiooni korral on enamusel juhtudest efektiivne 3-päevane ravi trimetoprimiga.
3. Kui vaatamata ravile sümptomid püsivad, tuleb vastavalt mikroobitundlikkusele määrata ravi teise rea preparaadiga. Seksuaalselt aktiivsetel naistel tuleks teha külv *Chlamydia* esinemise suhtes.
4. Rasedatel naistel tuleb esmasel läbivaatusel teha uriini bakterioloogiline külv. Kui külv osutub positiivseks, tuleb läbi viia vähemalt 7-päevane ravikuur sobiva ravimiga, nt tsefaleksiin, nitrofurantoiin. Sümptomaatilise infektsiooni ravi on sarnane. Raseduse ajal tuleb regulaarselt teha uriiniproove. Rasedatel, kellel on anamneesis korduv kuseteede infektsioon, tuleks kaaluda profülaktilise ravi läbi viimist.

## PULMONAALNE HÜPERTENSIOON JA SÜDAME KLAPIRIKED

Deksfenfluramiin ja fenfluramiin kuuluvad tsentraalselt toimivate söögiisupärssijate rühma, mida kasutatakse rasvtõvega patsientidel kehakaalu vähendamiseks. Eestis on registreeritud sellesse ravimgruppi kuuluvatest ravimitest deksfenfluramiin - ISOLIPAN (Servier) näidustusega: kehakaalu vähendamine rasvtõvega patsientidel (kehamassi indeks >30) juhul, kui dieedi, elustiili muutuste jt ravimeetoditega ei ole saavutatud soovitud tulemust.

Ravim reguleerib tsentraalset füsioloogilist süsteemi, mis on seotud stabiilse kehakaalu säilitamisega. Ravim inhibeerib selektiivselt süsivesikute omastamist, samaaegselt valkude omastamist mõjustamata. Fenfluramiin ja deksfenfluramiin inhibeerivad serotoniini tagasihaaret ja soodustavad serotoniini vabanemist.

Viimastel aastatel on kogunenud andmeid nende ravimite tõsiste kõrvaltoimete suhtes, nimelt soodustavad nad primaarset pulmonaalset hüpertensiooni (kopsudes arteriaalse rõhu tõus puhkeolekus üle 25 mmHg või üle 30 mmHg koormusel), samuti südame klappide kahjustusi.

Pulmonaalse hüpertensiooni tekkides kaebavad patsiendid valu rinnus, hingamisraskust, kehalisel koormusel tekkivat hingeldust, on esinenud ka minestust. Suureneb parema vatsakese järelkoormus, väljutusjõud väheneb, mis viib südame parema poole puudulikkusele. Need andmed pärinevad deksfenfluramiini või fenfluramiini tarvitanud patsientide südame funktsionaalsetest uuringutest (ehhokardiograafia, elektrokardiograafia). On leitud, et ligikaudu 30%-l seda ravimit tarbinud haigetel esineb muutusi südame töös.

Eriti on ohtu seatud need, kes tarvitavad kombinatsioonis fenfluramiini ja fentermiini (katehoolamiinergiline ravim, väheste sümpatomimeetiliste ja stimuleerivate omadustega). Samuti suureneb oht südametöö funktsionaalseteks häireteks kuni 20 korda, kui ravimit tarbida üle kolme kuu.

Fenfluramiini tarvitamisel koos fentermiiniga on tekkinud südame klappide muutused isegi lühiajalise ravi vältel (1 kuu), kusjuures kahjustused võivad haarata mitraal-, aortaal- ja trikuspidaalklappi. Ravimeid tarvitanud ülekaalulistel naispatsientidel on leitud

ehhokardiograafiliselt mitraalklapi hõlmade paksenemist, liikuvuse piiratust, kõõluskeelikute paksenemist ja lühenemist, mistõttu klapp süstolis ei sulgu ja tekib regurgitatsioon. Aordi- ja trikuspidaalklapil on leitud analoogseid muutusi, kusjuures klapiavade obstruktsiooni ei teki. Osal patsientidest tuli hemodünaamika häirumise tõttu läbi viia operatiivne ravi – klapiproteseerimine. Nendel juhtudel leiti histopatoloogilisel uuringul klapihõlmadel naastutaoline ladestus, mis meenutab kartsinoidile kaasuvat või ergotamiinist indutseeritud klapi kahjustust.

Kuigi Eestis ei ole avaldatud meie arstide tähelepanekuid selle ravimiga seotud kõrvaltoimetest, on siiski vajalik ettevaatus ning deksfenfluramiini määramisel arvestada järgmist:

- ravimit tuleks kasutada ainult juhul kui patsiendi kehamassi indeks on suurem kui 30 ning soovitud tulemust ei ole saavutatud dieedi, elustiili muutuste jt ravimeetoditega; kui kaasuvate haigustena esinevad hüperlipideemia, essentsiaalne hüpertensioon ilma neerukahjustuseta või suhkurtõbi, mis nõuavad kehakaalu langetamist. Teistel juhtudel tuleks kaaluda teiste ravimeetodite rakendamist;
- ravi ei tohi kesta üle kolme kuu, ravi ei tohi korrata;
- koormusest indutseeritud düspnoe tekkimisel või süvenemisel tuleb kahtlustada pulmonaalset hüpertensiooni ning ravi katkestada;
- patsiente tuleb informeerida raskete tüsistuste tekkeohust.

Ravimifirma Servier on lubanud ravimi müügi ajutiselt katkestada kuni täiendavate uuringute tulemuste selgumiseni.

### Kasutatud kirjandus:

1. D.McCann, et al. Brain Serotonin Neurotoxicity and Primary Pulmonary Hypertension From Fenfluramine and Dexfenfluramine. *JAMA* 1997; **278**: 666-670
2. Abenhaim, et al. Appetite-Suppressant Drugs and The Risk of Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1996, **335**: 609-615
3. M. Connolly, et al. Valvular Heart Disease Associated with Fenfluramine-Phentermine *N Engl J Med* 1997, **337**: 581-588
4. British National Formulary, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1997; **33**: 183-184
5. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 31 Edition, ed. Reynolds JEF, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1996; **31**: 1549, 1551