

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

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

Sõltumatu väljaanne
September 2000 nr. 27

Lugupeetud lugeja!
Järgmises numbris: makroliidantibiootikumid

ASTMARAVIMID

Astma on hingamisteede krooniline põletikuline haigus, mida kliiniliselt iseloomustab köha, hingeldus, hingamisraskus ja õhupuudus, mis sageli esineb ka öösiti. Astmale omast põletikku võivad hingamisteedes vallandada allergeenid, viirused, kehaline koormus, valuvaigistid või külm õhk.

Astmat jagatakse endogeenseks ja eksogeenseks, mis ravi ja haiguse prognoosi seisukohalt mängib ebaolulist rolli. Eksogeenne astma on seotud elu- või töökeskkonna allergeenidega; haigus algab enamasti varases elueas, astmasümptomid tekivad suhteliselt kiiresti (vahetult pärast kokkupuudet allergeeniga kuni 12 tundi hiljem), sageli kaasneb heinapalavik ja ekseem. IgE-klassi antikehade süntees intensiivistub ja nahk muutub prick-testi suhtes reaktiivseks. Endogeensele astmale on iseloomulik haiguse tekkimine hilisemas elueas; vallandavaks faktoriks võib olla infektsioonhaigus, keemiline ärritaja või toksiline aine, kehaline koormus või mittesteroidne põletikuvastane ravim; naha prick-testid on negatiivsed ja IgE plasmasisaldus normis. Eosinofiilia rögas ja veres esineb mõlemal juhul.

Astma korral tekkiv hingamisteede ahenemine on pöörduv. Obstruktsiooni pöörduvust mõõdetakse spiromeetriga nn bronhodilataator testi abil: kui bronhodilataatori sissehingamisel suureneb PEFR (*Peak Expiratory Flow Rate*, ekspiraatorne tippvool) vähemalt 15% või FEV₁ (*Forced Expiratory Volume in 1 second*, forsseeritud väljahingamismaht sekundis) vähemalt 10%, on ilmselt tegemist hingamisteede pöörduva ahenemisega ja seega astmaga.

Astma kliiniline raskus varieerub indiviiditi — sagedatest ja raskekujulistest astmahoogudest kergete ja harvadeni. Mõnedel patsientidel esinevad sümptomid enamasti öösiti või põhjustavad vaid hommikuse ekspiraatorse tippvoolu kiiruse vähenemist, mõnedel on astma ainsaks tunnuseks köha (so nn astma kõhavariant) [1,6].

BRONHODILATAATORID

Bronhodilataatorite ravimrühma kuuluvad β_2 -adrenoretseptorite agonistid, antikolinergilised ravimid ja metüülksantiinid.

β_2 -agoniste (salbutamool, fenoterool, terbutaliin, salmeterool, formoterool, bambuterool) manustatakse eelistatult inhalatsiooni teel aerosooli, nebulisatsioonilahuse või pulbrina. Kliiniliste uuringute andmetel ei ole parenteraalselt või suukaudselt manustatud ravim efektiivsem inhaleeritavast; kõrvaltoimeid aga esineb rohkem (treemor, krambid, tahhükardia, hüpokaleemia) ning toime algus on aeglasem. Suukaudne ravimvorm (näiteks siirup)

võiks tähtsust omada vaid väikelastel ja vanuritel, kel on raske inhaleerimisega toime tulla. Suukaudne β_2 -agonist, manustatuna õhtul, võib olla vajalik ka patsiendi puhul, kellel vaatamata inhaleeritava ravimi kasutamisele esinevad öised astmahood.

Erakorralistes situatsioonides on soovitatav nebulisatsioonilahuse kasutamine.

Lühitoimelisi β_2 -agoniste kasutatakse astmahoo või astmasümptomite kupeerimiseks. Kerge kuluga astma (sh pingutusastma) korral võib lühitoimeline β_2 -agonist olla ainus vajaminev ravim. Mõõduka raskusega astma korral, kus kasutatakse igapäevast

(baas-)ravi, on soovitatav inhaleeritava glükokortikoidiga kombineerida inhaleeritavat pikatoimelist β_2 -agonisti. Kliiniliste uuringute andmetel halvendab neil

haigetel lühitoimeliste β_2 -agonistide regulaarne profülaktiline kasutamine kontrolli haiguse üle [1,2].

Toimeaine ja toimekestus	Annus
Salbutamool (3...6 tundi)	Inhaleeritava aerosooli ühekordne annus: 100...200 μg Inhaleeritava pulbri ühekordne annus: 200...400 μg Nebulisatsioonilahuse ühekordne annus: 2,5...5 mg Suukaudselt 5...16 mg ööpäevas (tavapäraselt jagatud 3...4 manustamiskorrale; pikendatud imendumisajaga vormide korral harvem)
Terbutaliin (3...6 tundi)	Inhaleeritava aerosooli ühekordne annus: 250...500 μg Suukaudselt 15 mg ööpäevas (alustada väiksemate annustega; tavapäraselt 3 korda ööpäevas, pikendatud imendumisajaga vormide puhul harvem) Nebulisatsioonilahuse ühekordne annus: 10 mg
Fenoterool (3...6 tundi)	Inhaleeritava aerosooli ühekordne annus: 100...400 μg Nebulisatsioonilahuse ühekordne annus: 2...5 mg
Salmeterool (kuni 12 tundi)	Inhaleeritavat aerosooli või pulbrit 50...100 μg 2 korda ööpäevas
Formoterool (kuni 12 tundi)	Inhaleeritavat aerosooli 12...24 μg 2 korda ööpäevas Suukaudselt 80 μg 2 korda ööpäevas
Bambuterool (kuni 24 tundi)	Suukaudselt 10...20 mg 1 kord ööpäevas (õhtuti. Keskmise raskusega või raske neerupuudulikkusega patsiendil tuleb ravi alustada 5 mg-ga)

Antikolinergilisi ravimeid (ipratroopiumbromiid, oksitroopiumbromiid, tiotropiumbromiid) manustatakse inhalatsiooni teel aerosooli, nebulisatsioonilahuse või pulbrina. Teoreetiliselt võivad antikolinergilised astmavastased ravimid põhjustada kõrvaltoimetena suukuivust, kõhukinnisust, kusepeetust ja tahhükardiat. Praktikas on ainsaks probleemseks kõrvaltoimeks osutunud pupillide laienemine glaukoomi suhtes eelsoodumusega haigetel. Viimasel

juhul tuleb vältida nebulisatsioonilahuse kasutamist maskiga ning kasutada huulikut.

Antikolinergilised ravimid on astma korral β_2 -agonistidest vähem efektiivsed, kuid omavad tähtsust kombinatsioonravis raskete astmavormide korral. Antikolinergiline ravim tugevdab β_2 -agonisti bronhe laiendavat toimet ilma kõrvaltoimete esinemisageduse suurenemiseta [1,2].

Toimeaine	Annus
Ipratropiumbromiid	Inhaleeritava aerosoolina ühekordne annus: 10...40 μg
Oksitroopiumbromiid	Inhaleeritava aerosoolina ühekordne annus: 100...200 μg

Metüülksantiinid. Teofülliin ja selle derivaadid (aminofülliin) ei avalda toimet manustamisel inhalatsiooni teel. Metüülksantiinide kasutamisega on seostatud tagasilöögi fenomeni ja sagedasi kõrvaltoimeid (iiveldus, mao ärritusnähud, unetus ja ärritatus, tahhükardia jt südame rütmihäired, krampid); ravimil on kitsas terapeutiline vahemik (5...15 $\mu\text{g}/\text{ml}$) [1].

Aminofülliin lahustub vees paremini kui teofülliin, mistõttu intravenoosel manustamisel aminofülliin on eelistatav teofülliin ees. Intravenooset amino- või teofülliin on soovitatav vältida, kui patsient on kasutanud neid ravimeid regulaarselt suukaudselt. Siiski, kui ravimit on vaja, tuleb enne manustamist määrata teofülliin kontsentratsioon plasmas ja annuse valikul arvestada, et iga manustatud 0,5 mg teofülliin

ideaalse kehakaalu 1 kg kohta suurendab plasma teofülliinisisaldust 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ võrra [1,7].

Intravenooset amino- või teofülliin manustatakse raskekujulise astmahoo korral, kui teised ravimeetmed (β_2 -agonisti nebulisatsioonilahus, antikolinergiline ravim, glükokortikoid) ei ole soovitud tulemust andnud. Suukaudset pikendatud imendumisajaga metüülksantiini kasutatakse raskemate astmavormide korral (2 korda ööpäevas või 1 kord – õhtuti) täiendavalt β_2 -agonisti ja glükokortikoidi inhaleerimisele, eriti juhtudel, kui probleemiks on öised astmahood [1].

Kitsa terapeutilise vahemiku tõttu on vajalik arvestada ravimi võimalikke koostoimeid teiste ravimite ja haigusseisunditega. Amino- ja teofülliin metabolism aeglustub suure kohvitarbimise, maksatsirroosi, südamepuudulikkuse, kopsuturse ja pneumoonia korral, samuti erütromütsiini, tsimetidiini, suukaudsete kont-

ratseptiivide, gripivaktsiini, tsiprofloksatsiini, nortripülliini, fluvoksamiini, amiodarooni, meksiletiini, nifedipiini, verapamiili ja β_2 -agonistide samaaegse kasutamise korral. Metabolismi kiirendavateks faktoriteks on sigarettide suitsetamine (>10 päevas), rohke süsivesiku- ja vähese valgusisaldusega dieet, sama-

aegne fenobarbitaali, fenütoiini, karbamasepiini, rifampitsiini, isoniasidi kasutamine. Amino- ja teofülliini metabolism on aeglasem enneaegsetel vastündinutel, vanuritel ja rasvunud patsientidel, kiirem 1...16-aastastel lastel ja noorukitel [2].

Toimeaine	Annus
Aminofülliin	Intravenoosselt: algannus 5...6 mg/kg (15...30 min vältel), millele järgneb püsiinfusioon 0,5...0,9 mg/kg/h Suukaudselt 225...450 mg 2 korda päevas (annust tuleb vähendada ravi alguses ja eakatel patsientidel).
Teofülliin	Intravenoosselt: algannus 4...5 mg/kg (15...30 min vältel), millele järgneb püsiinfusioon 0,4 mg/kg/h Suukaudselt 300...1000 mg ööpäevas jagatuna üksikannusteks

Bronhodilataatorite kliinilise efektiivsuse jälgimiseks soovitatakse regulaarselt 2 korda päevas enne ja pärast inhaleeritava bronhodilataatori manustamist (metüülksantiini kasutamisel ka hommikuti) mõõta spirograafia FEV₁ või PEF-meetriga PEFR. Koduse ravi korral on patsiendil oluline teada oma eeldatavat ja

parimat PEFR-i, samuti ööpäevast PEFR-i variaabelsust. Viimane näitaja ei ületa tervetel inimestel 8%, kuid on astmaatikutel sageli suurem kui 20%. Mida suurem on PEFR-i ööpäevane variaabelsus, seda ebastabiilsem on patsiendi seisund [1,5].

PÕLETIKUVASTASED RAVIMID

Naatriumkromoglükaat ja nedokromiilnaatrium (aerosooli nebulisatsioonilahuse või pulbrina) omavad praktilist tähtsust lastel, samuti noorukitel kehalisest koormusest indutseeritud astma korral ning juhtudel, kui inhaleeritavad glükokortikoidid on

vastunäidustatud. Nimetatud ravimite kasutamisel ei ole kõrvalnähte täheldatud. Ravimit manustatakse 4 korda päevas, mis teeb ravimi kasutamise ebamugavaks [1].

Toimeaine	Inhaleeritav annus
Nedokromiilnaatrium	4 mg 4 korda ööpäevas
Naatriumkromoglükaat	10...20 mg 4...8 korda ööpäevas

Glükokortikoidid. Inhaleeritavad kortikosteroidid (beklometasoonidipropionaat, budesoniid, flutikasoonpropionaat, triamtsinoloonatsetoniid) on näidustatud, kui patsient vajab astmasümptomite kupeerimiseks lühitoimelisi β_2 -agoniste sagedamini kui 3 korda nädalas või kellel esinevad õised astmahood. Ravimit võib manustada aerosooli, nebulisatsioonilahuse või pulbrina. Soovitav manustamisskeem on 2 korda päevas, kuna ravimi kliiniline efektiivsus ei erine manustamisel 2 või 4 korda päevas. Suurima toopilise aktiivsusega ja vähima biosaadavusega on flutikasoonpropionaat. Inhaleeritava glükokortikoidi annust võib vähendada alles sel juhul, kui patsient on olnud sümptomitevaba 3 kuu vältel [1,2,3].

Sagedasimateks kõrvaltoimeteks inhaleeritavate glükokortikoidide kasutamisel on suuõõne ja neelu kandidoos ja hääle käheus. Kandidoosi tekkimise tõenäosuse vähendamiseks on lihtne ning tõhus meetod — suuloputamine pärast igakordset ravimi inhaleerimist; tõsistel juhtudel võib olla vajalik

nüstatiini või flukonasooli suukaudne ravi. Düsfoonia on annusest sõltuv ja pöörduv kõrvaltoime. Omaette küsimuseks on inhaleeritavate kortikosteroidide toime luukoele. Üldiseks seisukohaks on, et halvasti ravitud astma häirib luude kasvu lastel enam kui kortikosteroidi kasutamine terapeutilises annuses. Täiskasvanutel võib suures annuses pikaajaseks kasutatud inhaleeritav glükokortikosteroid põhjustada naha õhenemist, täppverevalumeid, katarakti ja luude hõrenemist [1,2]. Luutiheduse vähenemine on intensiivseim 2...4 nimmelüli ja reieluukaela piirkonnas. Luutihedust hindavatesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientide keskmine ravimi kasutamise aeg on olnud 6 (0,5...24) aastat [4]. Hiljuti avaldatud kliinilise uuringu andmetel ei põhjustanud madalas annuses inhaleeritava glükokortikoidi (250...500 µg ööpäevas beklometasooni dipropionaati või selle ekvivalenti) manustamine rohkem kui 1000 patsiendile lisaks platseebole või β_2 -agonistile 2 aasta vältel mitte ühegi kliiniliselt olulise kõrvaltoime

tekkimist, mis oleks vajanud ravimi kasutamise katkestamist [2].

Inhaleeritavat glükokortikoidi ei kasutata astmahoo ravis; ravitoime ilmneb 1...2 nädala jooksul, toime maksimum saabub 4...6 nädala jooksul. Kui selle aja möödudes ei ole patsiendi PEFR oluliselt paranenud, tuleb kortikosteroidi annust suurendada.

Suukaudseid glükokortikoidide võib manustada lühikeste ravikuuridena (1...3 nädalat, 30...40 mg prednisolooni päevas) raskekujulise astma ägenemise puhul või järgmistel juhtudel: kui astmasümptomid ja PEFR halveneb päev-päevalt; PEFR langeb alla 60% patsiendi isiklikust parimast näidust; kui magamatus öiste astmasümptomite tõttu on muutunud probleemiks; hommikused sümptomid püsivad keskpäevani või kui on vaja läinud erakorralist nebulisatsioonilahuse või intravenoosete ravimite manustamist. Lühiaegse kuuri puhul ei esine olulist kortikosteroididele omaste kõrvaltoimete riski suurenemist. Kuni 1 kuu kestnud ravikuuri võib lõpe-

tada järk-järgult annust vähendades või järsult; mõlemal juhul võib neerupealise funktsiooni taastumine aega võtta mõned päevad kuni mõned nädalad.

Suukaudsete kortikosteroidide kasutamine võib mh vanuritel põhjustada veepeetust organismis ning mõnedel patsientidel eufooriat ja unetust. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega diabeetikutel ja neil, kel on peptiline haavand anamneesis (sellistel juhtudel on soovitatav manustada samaaegselt H₂-retseptorite blokaatoreid).

Mõnedel patsientidel võib olla vajalik suukaudsete kortikosteroidide pikaajaline ravi. Sel juhul on soovitatav mitte ületada igapäevast säilitusannust 7,5 mg prednisolooni (või mõnda teist glükokortikoidi ekvivalentses annuses), kuna sellised annused põhjustavad suhteliselt vähem hüpotalamus-hüpofüüs-neerupealised-telje supressiooni.

Intravenoosselt manustatakse hüdrokortisooni raskekujulise astma ägenemise korral [1,3].

Toimeaine	Annus
Beklometasoonidpropionaat	Inhaleeritav: 100...200 µg 2 korda ööpäevas, rasketel juhtudel kuni 1000 µg 2 korda ööpäevas.
Budesoniid	Inhaleeritav: 200...400 µg 2 korda ööpäevas, rasketel juhtudel kuni 1600 µg 2 korda ööpäevas. Nebulisaatoriga 0,5...1 mg 2 korda ööpäevas.
Flutikasoonpropionaat	Inhaleeritav: 500...100 µg 2 korda ööpäevas.
Prednisoloon	Suukaudselt: 30...60 mg ööpäevas, jagatuna 1...3 üksikannuseks.
Hüdrokortisoon	Intravenoosselt: algannus 3...4 mg/kg, seejärel 3 mg/kg iga 6 tunni järel

ANTILEUKOTRIEENID (leukotrieni retseptorite antagonistid ja sünteesi inhibiitorid)

Antileukotrieenid on võimalikuks alternatiiviks inhaleeritavatele glükokortikoididele kergemate astmavormide korral. Keskmise raskusega astma korral on antileukotrieni lisamine raviskeemi alternatiiviks glükokortikoidi annuse suurendamisele; raskete astmavormide korral võimaldab selle lisamine saavutada aditiivset toimet lisaks suurtele glükokortikoidiannustele.

Antileukotrieenid on suhteliselt uued astmaravimid. Ravimrühma eelisteks on peetud kõrvaltoimete vähesust, kuid kliiniline kogemus on veel vähene selle seisukoha kinnitamiseks.

Montelukast on efektiivne nii lastel kui ka täiskasvanutel mõõduka raskusastmega astma baasravis. Ravimit manustatakse kord päevas õhtuti. Monoteraapia montelukastiga on vähem efektiivne kui ravi inhaleeritava glükokortikoidiga, kuid kombinatsioonravi võimaldab vähendada glükokortikoidi annust.

Zafirlukasti kasutatakse monoteraapiana kerge või mõõduka raskusega astma korral. Ravim on samuti vähemefektiivne inhaleeritavast glükokortikoidist; seda manustatakse 2 korda päevas. Zafirlukast metaboliseerub tsütokroom P450 isoensüüm 2C9 kaudu, mistõttu võivad esineda järgmised olulisemad koostoimed; teofüllüüni samaaegsel manustamisel väheneb viimase toime: antikoagulantide toime tugevneb, võides põhjustada verejooksu.

Zileutonit tuleb manustada 4 korda ööpäevas ning patsienti tuleb regulaarselt jälgida maksatoksilisuse nähtude tekkimise suhtes. Zileutoni efektiivsus on kliiniliste uuringute põhjal võrreldav suukaudse teofüllüüni efektiivsusega, kuid toime saabub hiljem. Inhaleeritavate glükokortikoididega ei ole võrdlevaid uuringuid läbi viidud. Ravim metaboliseerub CYP1A2, 2C9 ja 3A4 kaudu, võides oluliselt suurendada teofüllüüni, varfariini ja propranolooli plasmakontsentratsiooni.

Antileukotrieenide võimalikeks kõrvaltoimeteks on Churg-Straussi vaskuliit (eosinofiilne pneumoonia, nodoosse polüarteriidi kopsuvariant), kerge peavalu, seedehäired ning maksafunktsiooni häired.

Toimeaine	Annus
Montelukast	10 mg 1 kord ööpäevas suukaudselt (õhtul)
Zafirlukast	20...40 mg 2 kord ööpäevas suukaudselt
Zileuton	600 mg 4 korda ööpäevas suukaudselt

OPTIMAALNE RAVI (käesolevalt Eestis tunnustatud ravijuhiste järgi)

Kerge astma:

Sümptomid	Ravi
<ul style="list-style-type: none"> - Astmasümptomid <1...2 korra nädalas või - <1...2 korra kuus öiseid sümptome; - episoodide vahel on patsient asümptomaatiline - PEFR või FEV₁ >80% ennustatavast ja ööpäevane variaablus <20% 	<ul style="list-style-type: none"> - Lühitoimeline inhaleeritav β₂-agonist vajadusel (mitte sagedamini kui 3 korda nädalas) või - inhaleeritav naatriumkromoglükaat või lühitoimeline inhaleeritav β₂-agonist enne kehalist koormust või kokkupuudet allergeeniga

Mõõdukas (keskmise raskusega) astma:

Sümptomid	Ravi
<ul style="list-style-type: none"> - Astmasümptomid >1...2 korra nädalas või - öiseid sümptome >2 korra kuus; - kehaline aktiivsus või uni on häiritud; - peaaegu kogu päeva vältel esineb vajadus inhaleeritava β₂-agonisti järele; - PEFR või FEV₁ 60...80% ennustatavast ja ööpäevane variaablus 20...30% 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhaleeritav glükokortikoid väikeses või keskmises annuses või kromoglükaat või nedokromiil + inhaleeritav lühitoimeline β₂-agonist (kuni 3...4 korda päevas). Kui eelnev ravi ei ole küllaldaselt efektiivne, siis - kahekordistatakse glükokortikoidi annust. Kui eelnev ravi ei ole küllaldaselt efektiivne, siis lisatakse inhaleeritav pikatoimeline β₂-agonist, suukaudne β₂-agonist või suukaudne reguleeritud vabanemisajaga teofülliin

Raske astma:

Sümptomid	Ravi
<ul style="list-style-type: none"> - Sagedased astma ägenemised; - sümptomid püsivad pikka aega; - sagedased öised sümptomid; - kehaline aktiivsus on piiratud; - PEFR või FEV₁ 60...80% ennustatavast ja ööpäevane variaablus >30% 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhaleeritav glükokortikoid (800...1000 µg ööpäevas) + reguleeritud vabanemisega suukaudne teofülliin + suukaudne või inhaleeritav pikatoimeline β₂-agonist. Vajadusel võib kuni 1 kord päevas kasutada lühitoimelist β₂-agonisti. Kui eelnev ravi ei ole küllaldaselt efektiivne, siis - kahekordistatakse glükokortikoidi annust (mitte >1000 µg 2 korda päevas budesoniiddipropionaati või selle ekvivalenti). Kui eelnev ravi ei ole küllaldaselt efektiivne, siis lisatakse suukaudne kortikosteroid. Inhaleeritavat lühitoimelist β₂-agonisti võib kasutada 3...4 korda päevas.

ASTMA RAVI RASEDUSE JA IMETAMISE AJAL

Kliiniliste uuringute andmetel on enamasti astmaravimeid ohutud raseduse ja imetamise ajal kasutamisel. Kõige rohkem on uuritud beklometasooni, kuid ka terbutaliin, salmeterool, teofülliin, naatriumkromoglükaat, nedokromiil ja ipratroopium on tunnustatud sobivateks ravimiteks. Loomuuringute andmetel on

montelukast ja zafirlukast ohutud (andmed inimeste kohta puuduvad); zileutoni soovitatatakse vältida. Teofülliooni kasutamine imetamise ajal võib põhjustada imiku ärritatust. Suukaudsete glükokortikoidide kasutamisel võib esineda madalat loote sünnikaalu, suureneb preeklampsia ning loote suulae- ja huulelõhe tekke risk. Raskekujulise astma korral kaalub siiski ravist saavutatav kasu üles võimalikud riskid.

Kasutatud kirjandus

1. Douglas JG, Legge JS, Friend JAR, Petrie JC. Respiratory Diseases. In: Speight TM, Holford NHG, ed. Avery's Drug Treatment, 4th Ed. Auckland: Adis International Limited; 1997, 1025-37

2. Cates Chr, Fitzgerald J, O'Burne P. Asthma. In: *Clinical Evidence*, 3rd Issue. BMJ Publishing Groupe, 2000. 686-700
3. Abramowicz M, ed. *Drugs for Asthma*. In: *The Medical Letter* 2000, Vol. 42 (Issue 1073): 19-24
4. Wong CA, Walsh LJ et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. In: *The Lancet*, 2000, Vol. 355, 9213: 1399-1403
5. Pain MCF. *Basic tests of respiratory function*. In: *Australian Prescriber*, 2000, Vol. 23, 1: 10-12
6. Bronhiaalastma. In: *Herold G ja kaastöötajad. Sisehaigused*. OÜ Greif; 1999, 466-72
7. Parfitt K. *Martindale The Complete Drug Reference*, 32nd Ed. Pharmaceutical Press, 1999, 745-75
8. Beers MH, Berkow R, ed. *The Merck Manual*, 17th Ed. Merck Research Laboratories, 1999, 631-32

ROFEKOKSIIBI (VIOXX®) KÕRVALTOIMETEST

Rofekoksiib (VIOXX®) on mittesteroidne põletikuvastane ravim, mis inhibeerib selektiivselt ensüümi tsüklooksügenaas-2 (COX-2). Selle toimemehhanismi eripära tõttu oodatakse rofekoksiibilt vähem kõrvaltoimeid võrreldes mitteselektiivsete COX inhibiitoritega.

VIOXX®'i efektiivsus on tõestatud ühe konkreetse haiguse - osteoartroosi - ravis. Teiste liigeshaiguste puhul pole ravimi efektiivsus kliiniliste uuringutega tõestatud.

VIOXX® ei ole efektiivsem põletikuvastane ravim kui teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid. Kliiniliste uuringute põhjal on 12,5 või 25 mg rofekoksiibi efektiivsus osteoartroosi korral võrreldav 800 mg ibuprofeeni või 50 mg diklofenaki manustamisega 3 korda päevas. Samas on kõrvaltoimete profiil veidi erinev. Rofekoksiibil esines kliiniliste uuringute andmetel võrreldes mitteselektiivsete COX inhibiitoritega vähem seedetrakti kõrvaltoimeid, mistõttu võiks rofekoksiib olla eelistatav patsientidel, kes nimetatud põhjusel ei talu mitteselektiivseid COX inhibiitoreid või kellel esineb kõrge risk seedetrakti kõrvaltoimete tekkeks.

Näiteks Suurbritannias hakati ravimit turustama juunis 1999. Esimese müügilolekuaasta jooksul on selgunud, et ka VIOXX® võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, nii seedetrakti kui ka teiste organsüsteemide osas. Suurbritannias on ühe aasta jooksul kirjutatud ravimile üle 600 000 retsepti ning on teatatud 1120 kõrvaltoimejuhust. Neist umbes 50% olid seotud seedetraktiga: enamuses olid kõrvaltoimed kerged (düspepsia, iiveldus, diarröa, kõhuvalu), kuid esines ka mao- või kaksteistsõrmiksoole perforatsiooni, haavandit või verejooksu, millest 5 osutusid letaalseteks. Seetõttu on seedetrakti peptiline haavand või verejooks loetud ravimi kasutamise vastunäidustuseks.

Umbes 10% kõrvaltoimeteatistest hõlmas kardiovaskulaarseid reaktsioone. Kuigi enamuses kerged

(tursed, arteriaalne hüpertensioon, palpitatsioonid), teatati ka südamepuudulikkuse tekkimisest või süvenemisest (viimastest 3 letaalsed) ning müokardiinfarkti tekkimisest (3 letaalse lõppega). Seega on ka raske südamepuudulikkus loetud ravimi kasutamise vastunäidustuseks; vaid ettevaatusega võib ravimit määrata patsientidele, kel esineb kerge või keskmise raskusega südamepuudulikkus, arteriaalne hüpertensioon või tursed.

Vähem teatati laekus psüühiliste kõrvaltoimete (depressioon, segasus, hallutsinatsioonid), angioödeemi, bronhospasmi või astma ägenemise, neerupuudulikkuse, maksafunktsioonihäirete ning löövetekohta. Seega ettevaatust ravimi kasutamisel neerupuudulikkusega või trombemboolsete haigustega patsientidel. Nagu teistegi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite korral on rofekoksiib vastunäidustatud raseduse esimesel ja viimasel trimestril ning aspiriini-allergiaga patsientidel.

Eestis väljastas Ravimiamet VIOXX®'ile müügiloa oktoobris 1999. Esimese müügilolekuaasta jooksul on Ravimiametile laekunud vaid 1 kõrvaltoimeteatis VIOXX®-ist saadud allergilise lööbe kohta. Võrdluseks, sama aja vältel on ka kõigi mitteselektiivsete COX inhibiitorite kohta kokku saanud Eestis vaid 1 kõrvaltoimeteatis, samuti allergilise lööbe kohta. Kahjuks on neid andmeid kõrvaltoimete esinemise kohta Eestis raske usaldada. Kõigist ravimitega (sh VIOXX®) seotud kõrvaltoimetest palun teatada Ravimiameti kõrvaltoimete keskusele (**Ravimiamet, Ravila 19, 50411 või <http://www.sam.ee/ravinfo.html>**).

Kasutatud kirjandus

1. *Current problems in Pharmacovigilance*. CSM/MCA, Vol. 26, September 2000. Kättesaadav elektroonselt <http://www.open.gov.uk/mca/cuprblms.htm>
2. *Cox-2 selective NSAIDs: New wonder drug? National Prescribing Service of Australia, August 2000*. Kättesaadav elektroonselt <http://nps.org.au/PDF/Cox2document.pdf>