

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Oktoober 1995, nr. 4

Sõltumatu väljaanne



## Sisujuht

Morfiin ja teised opiaadid vähivalu ravis	21
Astmeline valuvaigistite kasutamine	21
Morfiinravi	22
Teised "tugevad" opiaadid	22
Opiaatide kõrvaltoimed ja nende ravi	23
Mittesteroidsed põletikuvastased ained	24
Täiendavad analgeetikumid	25
Nohuravimid	26
Glükokortikosteroidid lokaalseks kasutamiseks	27
Kromoglütsiinhape	27
Lokaalsed adrenomimeetilised ained	27
Süsteemsed adrenomimeetilised ained	27
Probleemid ravimitega	
Barbituraadid	28

## MORFIIN JA TEISED OPIAADID VÄHIVALU RAVIS

Vähihaigete üks olulisemaid probleeme on valu. Erinevatel andmetel kannatab ebaefektiivse valuvaigistava ravi tõttu kuni 60–70% vähihaigetest. Sama kehtib ka vähihaigete laste kohta. Põhilised takistused adekvaatse analgeesia kasutamiseks on maailmas sarnased: ühelt poolt patsiendi vastumeelsus valu kaevata ja teiselt poolt arstide raskused patsiendi valu hindamisel; ning mõlema hirm kasutada ravimit, mis on küll efektiivne, kuid võib tekitada sõltuvust ja kõrvaltoimeid.

Valuaisting tekib kasvajalise koe tungimisest organitesse, luu- ja närvikoesse ning tavaliselt valu tugevneb haiguse progresseerudes, kuid valu võib olla tingitud ka ravi vigadest või kaasuvast haigusest. Soliidse kasvaja ja paljukordelise müeloomi korral on valu sagedasem kui lümfoomi- või leukeemiahaigel. Krooniline valu on pidev ja temaga kaasnevad tihti psüühilised sümptoomid (hirm, ärevus, depressioon), seetõttu tuleb tihti rakendada kombineeritud ravivõtteid: mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), opiaadid, radioteraapia, närviblokaadid.

### ASTMELINE VALUVAIGISTITE KASUTAMINE

Olenevalt valu tugevusest on soovitatav valuvaigisteid manustada vastavalt 3-astmelisele süsteemile.

1. Nõrk - keskmise tugevusega valu: mittesteroidsed põletikuvastased ained (atsetüülsalitsüülhape, paratsetamool, ibuprofeen, ketoprofeen, indometasiin, diklofenak)

Nõrga - keskmise tugevusega valu vaigistamiseks kasutada MSPVA-d (lk. 24) ja vastavalt vajadusele lisada raviskeemi täiendavaid analgeetikume (lk. 25).

2. Keskmise tugevusega valu: peroraalsed "nõrgad" opiaadid (kodeiin, dekstropropoksüfeen)

Keskmise tugevusega valu korral, või kui valu ei allu MSPVA-le, tuleb manustada täiendavalt opiaate suu kaudu kombineeritult MSPVA-ga või vastava näidustuse korral teiste analgeetikumidega. Pideva

valu korral tuleb ravimit manustada regulaarselt, võttes järgmise annuse enne, kui eelmise annuse toime möödub.

3. Tugev valu: "tugevad" opiaadid (morfiin, metadoon, petidiin, oksükodoon, levorfanool, hüdroomorfoon, ketobemidoon, pentasotsiin, buprenorfiin)

Väga tugeva valu korral, või kui valu ei allu eelnevatele raviskeemidele, tuleb manustada "tugevaid" opiaate kombineeritult mitte-opiaat valuvaigistiga. Pideva valu korral tuleb ravimit manustada regulaarselt, võttes järgmise annuse enne, kui eelmise toime möödub.

## MORFIINRAVI

Morfiinravi alustamisel vähist tingitud valu vaigistamiseks tuleb meeles pidada järgmist:

- morfiinraviga alustada siis, kui valu ei vähenda ei MSPVA-d ega “nõrgad opiaadid”;
- kui morfiin leevendab valu vaid osaliselt, tuleb raviskeemi lisada mittesteroidne põletikuvastane ravim või täiendav valuvaigisti;
- võimalusel manustada ravimit suu kaudu;
- annustamine peab alati olema individuaalne ja toimuma kindlate intervallide järel;
- kõrvaltoimeid (oksendamine ja kõhukinnisus) tuleb püüda ravida;
- jälgida ravi efektiivsust ja kasutada minimaalset toimivat annust.

## TEISED “TUGEVD” OPIAADID

Teised “tugevad” opiaadid on morfiinile alternatiivid. Buprenorfiinil ja pentasotsiinil on analgeetiline “lagi”, millest suurema annuse manustamisel toime ei suurene. Petidiini ja trimeperidiini (promedool) “lagi” on seotud kõrvaltoimetega – treemor, lihastõmbelused, krambid, agiteeritus, mis on tingitud toksiliste metaboliitide kumuleerumisest. Seetõttu ei kasutata suuremat petidiini annust kui 300 mg ööpäevas, kuid neerufunktsiooni häirete korral võib toksilisus avalduda ka väiksemate annuste korral. Järgmine tabel on abiks teistelt opiaatidelt morfiinravile üleminekul ja vastupidi.

### Opiaatide ekvivalentsed peroraalsed annused (mg)

morfiin	60	pentasotsiin	180
petidiin	300	hüdromorfoon	7,5
oksükodoon	30	buprenorfiin	0,3 <sup>2</sup>
metadoon	20 <sup>1</sup>	ketobemidoon	30
levorfanool	4		

<sup>1</sup> Metadooni 20 mg üksikannus on ekvivalentne 30 mg morfiiniga. Kuid metadooni aeglase eliminatsiooni tõttu on kumuleerumisoht, seetõttu tuleb pideval manustamisel metadooni annust vähendada.

<sup>2</sup> Buprenorfiini manustatakse sublingvaalselt.

Eestis kehtiva (01.05.95) ravimite soodustingimustel väljastamise korra alusel kuulub vähktõve korral haigekassa poolt 100% hüvitamisele ravimite hind, mis ületab 10 krooni:

- narkootilised analgeetikumid metadoon, morfiin, trimeperidiin (promedool);

- mittenarkootilised analgeetikumid ibuprofeen, dimetüülsulfoksiid;
- antiemeetiline aine metoklopramiid.

### Peroraalse opiaatravi alustamine.

Kui valu ei allu MSPVA-le tuleks alustada “nõrga” opiaadiga, nt. kodeiiniga. Kodeiini toime saabub 1 tunni jooksul ja kestab 4–6 tundi. Valu vaigistamiseks manustatakse tavaliselt täiskasvanule suu kaudu 30–60 mg iga 4–6 tunni järel. Annuses alla 10 mg ei toimi kodeiin analgeetiliselt, kuid potentseerib MSPVA-te toimet. Annuses 150–200 mg ööpäevas põhjustab kodeiin sageli hingamise pärssimist ja tugevat kõhukinnisust, mis takistab analgeetiliste dooside kasutamist.

**Morfiinravi** võib alustada siis, kui eelnevalt on nõrka opiaati kasutatud regulaarselt, kuid vähese ravi-tulemusega või kui toime on ravi käigus vähenenud. Morfiini poolväärtusaeg vereplasmas on 2–2,5 tundi, neerupuudulikkuse korral eliminatsioon aeglustub. Suu kaudu manustamisel on morfiini annus 2 korda suurem võrreldes naha alla manustamisega ja 3 korda suurem võrreldes veeni manustamisega. Tavaliselt on efektiivne morfiini ühekordne annus suu kaudu 15–20 mg, kuid individuaalselt võib vajalik kogus olla väga erinev (5–200 mg). Väga vähe patsiente vajab ühekorraga rohkem kui 200 mg morfiini. Pikendatud imendumisajaga tabletid on kliinilistes uurimustes osutunud sama efektiivseks, tavaliselt manustatakse 60 mg 2 korda ööpäevas. Vähesed patsiendid vajavad enam kui 600 mg 2 korda ööpäevas. Morfiin on olemas ka suposiitidena. Peroraalne ja rektaalne annus on sama.

Morfiini annustamine on alati individuaalne. Tavaliselt manustatakse suu kaudu täiskasvanule 20–30 mg (vajadusel 50–75 mg) iga 3–4 tunni järel, prolongeeritud ravimvormi korral iga 8–12 tunni järel. Suurema morfiini koguse manustamine pikema intervalli järel annab küll hea valuvaigistava efekti, kuid samas on rohkem kõrvaltoimeid (eriti unisust). Väiksema koguse manustamine sagedamini on haigetele koormav (eriti öösel), mistõttu osad annused jäävad võtmata ja valu võib tugevneda.

Kui valitud morfiiniannusega ei ole võimalik valu täielikult vaigistada, tuleb annust suurendada, kuid korraga mitte rohkem kui 50% eelmise annusega võrreldes. Kui valuvaigistav toime ei tugevne ning tekivad kõrvaltoimed, tuleb annust vähendada ning manustada ravimit iga 3 tunni järel. Kui

valuvaigistavat toimet ei ilmne pärast esimest-teist annust, võib tegu olla morfiin-resistentse valuga või on valu psühholoogiline komponent suur (sel juhul tuleb lisaks rakendada psühhoteraapiat ning vajadusel ärevusevastast või antidepressiivset ravi).

Kui patsient on pikemat aega olnud valuvaba (4–8 nädalat), võib annust vähendada. Seda on soovitatav teha järgmiselt:

- annust vähendada 20–50%;
- manustamisintervall tuleb jätta samaks;
- kui valu tekib uuesti, tuleb annust uuesti suurendada eelmise koguseni;
- kui valu ei teki ja patsient tunneb end hästi, võib 7–10 päeva pärast annust uuesti vähendada.

**Parenteraalne opiaadi manustamine** vähihaigele on vajalik, kui peroraalne manustamine on võimatu (neelamisraskused, kooma, ravile allumatu oksendamine, patsiendi keeldumine peroraalsest ravist, imendumishäired). Kui on vajalik regulaarne süstimine, tuleks eelistada morfiini subkutaanset pidev-infusiooni, mis tagab stabiilsema toime.

#### OPIAATIDE KÕRVALTOIMED JA NENDE RAVI

Morfiini tavalised kõrvaltoimed ravi algul on oksendamine, unisus ja rahutus. Kestval kasutamisel püsib kõhukinnisus. Harvem tekivad suukuivus, higistamine ja lihastõmbused.

**Oksendamine** võib tekkida kohe pärast morfiini sissevõtmist. Sel juhul ravim ei imendu ja ei avalda toimet. Seetõttu osad arstid manustavad morfiinravi ajal regulaarselt antiemeetikumi. Oksendamist vastaseid ravimeid on soovitatav patsiendile anda järgmistel juhtudel:

- pidev/sage iiveldus ja oksendamine;
- oksendamine kodeiini või teiste nõrkade opiaatide manustamise järgselt;
- oksendamine morfiini-tüüpi ravimite kasutamisel.

Tavaliselt on oksendamine tingitud kemoretseptorite ärritusest ajutüve trigger-tsoonis. Kuid morfiin võib oksendamist põhjustada ka teiste mehhanismidega: aeglustunud mao tühjenemine (sümptoomid sarnased püüloruse stenoosile), kõhukinnisus, vestibulaarärritus.

Antiemeetikumi valik sõltub oksendamise põhjustest:

- ajutüve trigger-tsooni ärritus (ravimid), mille ravis manustatakse kas haloperidooli 1–3 mg enne

magamaminekut või flufenasiini 0,5–2 mg 2 korda ööpäevas;

– seedetrakti motoorika vähenemine, mille ravis kasutatakse metoklopramiidi või domperidooni 10 mg iga 4–8 tunni järel. Vajadusel võib esimesel nädalal nende annust suurendada kuni 20 mg-ni 4 korda ööpäevas;

– tsentraalne, mille ravis kasutatakse kas tsükliisiini 50 mg iga 4–8 tunni järel või meklosiini 25 mg 2–3 korda ööpäevas.

Oksendamine on tavaline kõrvaltoime ravi alguses ja edaspidi see väheneb. Seetõttu võiks antiemeetilise ravi katkestada nädal pärast sobiva morfiini annuse kasutamist.

**Unisus** tekib sageli ravi algul ja püsib esimesed 3–7 päeva. Mõnel juhul on unisus siiski püsiv ning ei kao ravi jätkamisel. Neerufunktsiooni häirete korral on morfiini aktiivse metaboliidi kumuleerumise tõttu unisus sagedasem kõrvaltoime, sel juhul tuleb annust vähendada. Eakatel patsientidel võib ravi algul tekkida segasusseisund, samuti peeringlus või nõrkus (tingitud ortostaatilise hüpotsensioonist). Neil patsientidel tuleks ravimi annust vähendada ja seejärel suurendada väga aeglaselt.

**Kõhukinnisus** on tihti kõige murettekitavam kõrvaltoime, mida võib olla raskem ravida kui valu. Kõhukinnisus püsib tavaliselt kogu opiaatravi aja. Patsient peab jooma palju vedelikku (mahlad, mahlarohked puuviljad), sööma kiudainete rohket toitu, regulaarselt tuleb manustada kõhulahtisteid.

**Füüsiline sõltuvus** tekib kõigil, kes on saanud opiaati regulaarselt kauem kui 3–4 nädalat. Seetõttu ei tohi ärajäämanähtude ohu tõttu pärast kestvat kasutamist opiaatide manustamist järsult lõpetada. Doosi tuleb vähendada järk-järgult, mitte kiiremini kui 20% võrra päevas.

Psüühilist sõltuvust morfiinist vähivalu korral ei teki.

**Higistamine** võib olla tingitud kasvajalisest haigusest (sagedamini maksa metastaaside korral) või opiaatravist. Higistamine on tavaliselt profuusne ja esineb sagedamini öösiti.

Kui higistamine on seotud palavikuga, tuleks manustada mittesteroidset põletikuvastast ravimit.

Morfiini kõrvaltoimed		
Kõrvaltoime tekkemehhanism	Sümptoomid	Tegevus
Soole motoorika aeglustumine	täistunne epigastriumis, kõhupuhitus, liigne gaaside moodustumine, anoreksia, kestev iiveldus	antatsiid, mis takistab gaaside moodustumist (dimetikoon), aktiivsüsi; metoklopramiid 10–20 mg iga 4 tunni järel; kui sümptoomid püsivad, manustada keemiliselt struktuurilt erinevat opiaati: meperidiin, oksükodoon, metadoon, levorfanool
Psühhotomimeetiline	düsfooria, hallutsinatsioonid	haloperidool 3–5 mg enne magamaminekut
Vestibulaarstimulatsioon	pealiigutustest tingitud iiveldus ja oksendamine	kloortsükliin 50–100 mg iga 4 tunni järel; manustada keemiliselt struktuurilt erinevat opiaati või levomepromasiini/metotrimeprasiini
Histamiini vabanemine	sügelus  bronospasm→düsnoe	histaminoblokaatorit suu kaudu (näit. kloorfeniramiini 4 mg 2–3 korda ööpäevas); sümptoomide püsimisel manustada keemiliselt struktuurilt erinevat opiaati bronhodilataator; histaminoblokaatorit lihasesse või veeni (näit. kloorfeniramiini 5–10 mg); bronhireaktsiooni tekkides asendada morfiin keemiliselt struktuurilt erineva opiaadiga
Paradoksaalne valu morfiini intratekaalsel manustamisel	morfiini manustamisel valu tugevneb	asendada alternatiivse tugeva opiaadiga (näit. metadoon)

### MITTESTEROIDSED PÕLETIKUVASTASED AINED (MSPVA)

Mittesteroidset põletikuvastast ainet tuleb maksimaalse toime saavutamiseks manustada vähemalt üks ööpäev. Kui toime ööpäevaga ei ilmne, võib vahetada preparaati. Valu vaigistamist tuleks alustada kas atsetüülsalitsüülhappe või paratsetamooliga. Kui toime on vähene, võib üle minna ibuprofeeni või ketoprofeeni manustamisele. Kui ka need ei aita, tuleks manustada kas indometasiini või diklofenakki. MSPVA-te suurte annuste kasutamisel tuleb iga 2 nädala järel kontrollida väljaheidete vere esinemise suhtes, iga 1–2 kuu järel määrata maksaensüümide aktiivsus ja kreatiniinisaldus seerumis ning teha uriinianalüüs.

#### Salitsülaadid – atsetüülsalitsüülhape, diflunisaal

Atsetüülsalitsüülhapet manustatakse 1 g iga 4–6 tunni järel, maksimaalne ööpäevane annus 4 (6) g.

Diflunisaali manustatakse iga 12 tunni järel, esimesel päeval 1 g, edaspidi 0,5 g kaks korda ööpäevas, maksimaalne ööpäevane annus 1,5 g.

Salitsülaatide kõrvaltoimetest tekivad sageli mao-seedetrakti häired (iiveldus, haavandumine vähese veritsusega), samuti pikeneb veritsusaeg, võivad tekkida trombotsütopeenia, kuulmishäired, ülitundlikel patsientidel nahareaktsioonid või bronhospasm.

#### Paratsetamool

Paratsetamooli põletikuvastane toime on väga vähene, seetõttu ei soovitata kasutada luuvalude korral. Manustatakse 1 g iga 4–6 tunni järel,

maksimaalne ööpäevane annus 4 (6) g. Üleannustamine põhjustab hepatotoksilisust. Suurte annuste kasutamisel tuleb iga kuu teha maksafunktsiooni testid ja vereanalüüs. Paratsetamooli kõrvaltoimed esinevad harvem kui teistel MSPVA-l, kuid tekkida võivad nahalööbed, vereloomehäired (trombotsütopeenia, leukopeenia), äge pankreatiit.

#### Propioonhappe derivaadid – ibuprofeen, naprokseen, ketoprofeen

Ibuprofeeni manustatakse 0,4–0,6 g iga 4–8 tunni järel, maksimaalne ööpäevane annus 3–4 g. Kõrvaltoimeid tekib ibuprofeenil propioonhappe derivaatidest kõige vähem. Tavalisemad on seedehäired ja nahalööbed, harvem KNS talitlus- ja nägemishäired, maksakahjustused. Verehübimist mõjustab vähem kui atsetüülsalitsüülhape või indometasiin.

Naprokseeni manustatakse 0,5 g iga 12 tunni järel, maksimaalne ööpäevane annus 1 g. Kõrvaltoimetest tekivad sagedamini seedetrakti ja KNS talitlushäired (peavalu, uimasus), harvem nahalööbed.

Ketoprofeeni manustatakse 50 mg iga 6–8 tunni järel, maksimaalne ööpäevane annus 300 mg. Kõrvaltoimetest tekivad sageli seedetrakti ja KNS talitluse häireid (peavalu, uimasus), harvem neeru-, maksa- ja vereloomekahjustus, tursed.

#### Atseethappe derivaadid – indometasiin, diklofenak, sulindak

Indometasiini manustatakse 25–50 mg iga 8–12 tunni järel, maksimaalne ööpäevane annus 200 mg.

Kõrvaltoimeid tekib võrreldes teiste MSPVA-ga kõige sagedamini: seedehäired, peavalu, uimasus, pearinglus, depressioon, perifeersed neuropaatiad, maksakahjustus, vereloomehäired, nahalööbed.

Diklofenaki manustatakse 25 mg iga 6 tunni järel, maksimaalne ööpäevane annus 200 mg. Kõrvaltoimetest tekivad sagedamini seedetrakti- ja KNS talitlushäired, samuti tursed, maksa- ja vereloomehäired. Sulindaki manustatakse 200 mg iga 12 tunni järel, maksimaalne ööpäevane annus 400 mg. Kõrvaltoimed sarnased teistele MSPVA-le.

### TÄIENDAVID ANALGEETIKUMID

sobivad kasutamiseks nii koos MSPVA-te kui ka opiaatidega.

#### **Tritsükliilised antidepressandid – amitriptüliin, imipramiin, nortriptüliin**

Kasutatakse tavaliselt neuralgilist tüüpi valude ravis, või kui valuga kaasneb depressioon või unetus. Valude korral on algannus 10–25 mg jagatuna kuueks osaks, säilitusannus 50–150 mg ööpäevas, s.t. manustatakse depressiooni raviannusest väiksemas annuses. Nortriptüliin on neist kolmest antidepressandist kõige vähem sedatiivne.

#### **Krambivastased ained – karbamasepiin, fenütoiin**

Toimivad neuralgiate korral.

Karbamasepiini algannus on 200 mg jagatuna kolmeks kuni neljaks osaks, säilitusannus 600–1600 mg ööpäevas. Lisaks vähivalu ravile on karbamasepiin valikravimiks kolmiknärv neuralgia korral. Fenütoiini manustatakse iga 4 tunni järel, kuni 300 mg ööpäevas.

#### **Neuroleptikumid – flufenasiin, haloperidool**

Neid on kasutatud siis, kui valuga kaasub deliirium, iiveldus; neuralgia. Neuroleptikume ei soovitata esimese rea ravimitena – nende kasutamise kohta on vähe andmeid ja toksilisuse oht on suur.

Flufenasiini algannus on 2 mg jagatuna kolmeks osaks, säilitusannus 3–6 mg ööpäevas.

Haloperidooli algannus on 2 mg jagatuna kaheks kuni neljaks osaks, säilitusannus 2–10 mg ööpäevas.

#### Kasutatud kirjandus:

1. *Oral Morphine in Advanced Cancer*. Robert G. Twycross, Sylvia A. Lack. Beaconsfield Publishers LTD, Beaconsfield, England, 1993
2. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1994: 28: 184-189
3. *Avery's Drug Treatment*, 3rd Edition, Ed. Trevor M. Speight, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987: 341-353
4. *Drug Evaluations Annual 1994*, American Medical Association, Division of Drugs and Toxicology, 1994, 95-114

### **Teised - baklofeen, hüdroksüsiin**

Baklofeeni kasutatakse neuralgiate korral. Algannus 15 mg jagatuna kolmeks osaks, säilitusannus 30–60 mg ööpäevas.

Hüdroksüsiin (histaminoblokaator) toimib suurte annuste parenteraalsel manustamisel analgeetiliselt. Kasutatakse valu korral, kui kaasub ärevus või iiveldus. Algannus 75 mg jagatuna kolmeks kuni neljaks osaks, säilitusannus 200 mg ööpäevas. Peroraalse manustamise korral analgeetiliselt ei toimi.

### **KOKKUVÕTE**

1. Valude vaigistamiseks vähihaigetel tuleks opiaate kasutada palju sagedamini ja julgemalt.
2. Olenevalt valu tugevusest valida sobiv valuvaigisti: nõrk–keskmise tugevusega valu – mittesteroidsed põletikuvastased ained, keskmise tugevusega valu – peroraalsed “nõrgad” opiaadid, tugev valu – “tugevad” opiaadid. Kui ravim täisannuses ei mõjusta valu, ei ole mõtet poovida teise sama alarühma ravimiga, vaid kasutada tugevama rühma ravimit.
3. Alati eelistada suukaudset ravi ja ööseks manustada pikendatud vabanemisajaga ravimvormi.
4. Annustamine on alati individuaalne – õige raviannus on väikseim, mis suudab valu ära hoida.
5. Kasvajalise haigusega kaasuv valu on pidev ja nõuab valu vältivat raviskeemi. Kroonilise valuga patsiendid ei kaeba alati valu üle, mistõttu ei tohi üle minna raviskeemile “ravimit manustada vajadusel”. Kergem on valu ära hoida, kui seda uuesti kupeerida.
6. Valuvaigistite kasutamise esmaseks eesmärgiks on, et patsient ei kannataks valu öösel ja saaks välja puhata. Järgmiseks ülesandeks on valu vaigistamine kogu ööpäeva vältel, mis suurendab patsiendi aktiivsust ja tõstab meeleolu.
7. Vajadusel manustada täiendavaid valuvaigisteid (tritsükliilised antidepressandid, krambivastased ained, neuroleptikumid jt.) ning rakendada radioterapiat või närviblokaade.
8. Sõltuvuse teke ei ole probleemiks vähihaigetel, kes vajavad morfiini pidevalt ja hirm sõltuvuse tekitamise ees ei tohi kunagi olla põhjuseks valuvaigistamisest loobumisele.

## NOHURAVIMID

Nina limaskest on tundlik õhuniiskuse ja -temperatuuri muutustele, mis sageli juba iseseisvalt põhjustavad kergelt ja mööduvat ninakinnisust, peamiselt ninaveresoonte laienemisest ja nina limaskesta tursest. Väikesed muutused nina läbitavuses koos sekreedi eritumise rohkenemisega võivad oluliselt häirida enesetunnet ja seega tekitada soovi ravimite kasutamiseks.

Nina läbitavus võib olla häiritud paljudel põhjustel:

- infektsioon (viirus, bakterid);
- allergiline riniit, lokaalne atroofiline riniit, Sjögren'i sündroom, generaliseerunud atroofiline riniit);
- süsteemsed haigused (diabeet, hüpotüreoidism, sarkoidoos, Wegener'i granulomatoos);
- ripsepiteeli anomaaliad (tsüstiline fibroos);
- neoplasmad (polüübid, adenoidid);
- kaasasündinud (ateesia, asümmeetria);
- keskkonnast tingitud kuivus, niiskus, ärritajad (kroom, suits);
- traumad
- ravimid (reserpiin, guanetidiin, alfa-metüüldopa, peroraalsed kontratseptiivid, kilpnäärmevastased preparaadid);
- iatogeensed (kirurgia, armistumine);
- rasedus, menstruatsioon.

Tavalise nohu vastu, mille tekitajateks on viirused, ei ole seni leitud spetsiifilist ravimit ega profülaktilist vahendit ja seetõttu on viiruse identifitseerimine mõttetu. Nohu tekitavad ligi sada erinevat viirust ja näiteks rinoviirustel on vähemalt 100 serotüüpi, mistõttu nohu põdemisel tekkiv immuunsus ei väldi uut nakatumist ja samuti ei ole abi vaktsiinidest.

Riniit on reeglina iselimeeruv ja tekib kas allergilise seisundi või infektsiooni foonil. Mittebakteriaalse infektsioosse riniidi korral tuleks seega vältida kiusatust kasutada ravimeid, sest näiteks ninatilkade abil võib saavutada küll sümptomide lühiajalist leevendamist, seejuures riskides ravimriniidi (*rhinitis medicamentosa*) tekitamisega. Antibiootikumide kasutamine on näidustatud sinusiidi ja bakteriaalse riniidi korral, seega ainult seoses kindlate haigus-tunnustega. Võrreldes viirustest ja allergiast tingitud riniidi esinemissagedusega, esineb bakteriaalset riniiti väga harva. Ninaloputused füsioloogilise lahuse või veega võivad pikendada infektsioosse riniidi kulgu ja soodustada põletiku levikut hingamisteedes.

Ravimite kasutamine on motiveeritud eeskätt allergiliste riniitide raviks ja profülaktikaks, mispuhul efektiivseimad on lokaalsed glükokortikosteroidid, eriti kui nende igapäevane manustamine eelneb kokkupuutele allergaeniga. Kromoglütsiinhappe efektiivsus allergilise riniidi korral on väiksem, kuid tema eeliseks on kõrvaltoimete puudumine. Mitteallergilise vesise riniidi mahasurumiseks on mõnikord efektiivne kolinoblokaator ipratroopiumi paikne manustamine,

sest kolinergiline stimulatsioon vähendab nina limaskesta näärmete hüpersekreetsiooni.

Kui nina on kinni, mis sageli kaasneb allergilise riniidi, nina polüüpide või tavalise nohuga, saab sümptomaatilist kergendust lühiajalisel adrenomimeetilisi aineid sisaldavate ninatilkade kasutamisel. Vasomotoorse riniidi puhul on nendest ainetest kasu väiksem. Adrenomimeetikumid tekitavad ninalimaskesta veresoonte (eeskätt arterioolide) konstriksiooni ja sellega õhendavad limaskesta ning parandavad õhu läbipääsu. Adrenomimeetiliste ninatilkade suurimaks puuduseks on nende ärajätmisel ilmnev tagasilöögiefekt, mis on tingitud sekundaarsest vasodilatatsioonist ja sellega kaasnevast nina ummistusest (*rhinitis medicamentosa*). See seisund võib olla isegi rohkem väljendunud kui eelnev riniit ja omakorda jätta mulje nohu ägenemisest ning olla põhjuseks ninatilkade taaskasutamisele. Tagasilöögiefekt on adrenomimeetilistest ainetest kõige nõrgem efedriinil ja kõige tugevam fenüülefriini kasutamisel. Tagasilöögiefekt vaibub reeglina 72 tunniga, kuid raskemate vormide puhul on vaevuste kõrvaldamiseks vahel vajalik suu kaudu adrenomimeetiliste ainete kasutamine või lokaalsed glükokortikosteroidid, et võimaldada ninatilkadest loobumist.

Süsteemselt kasutatavate adrenomimeetiliste ainete (efedriin, fenüülefriin, fenüülpropanoolamiin, pseudoefedriin jt.) efektiivsuse kohta ei ole veenvaid uuringuid teostatud, kuid erinevalt lokaalsetest adrenomimeetilistest ainetest ei tekita nad ärajätmisel tagasilöögiefekte.

### GLÜKOKORTIKOSTEROIDID LOKAALSEKS KASUTAMISEKS

Beklometasoon – *beclomethasonum*

Budenosiid – *budenosidum*

Flutikasoon – *fluticasonum*

Glükokortikosteroidid lokaalselt manustatuna on näidustatud allergilise vasomotoorse riniidi ja *rhinitis medicamentosa* korral.

Toime võib ilmned juba esimestel manustamis-päevadel, kuid on maksimaalne alates teisest kolmandast ravinädalast. Kui kuu aega kestnud ravi on tulemusteta, ravi lõpetada. Vältida kasutamist tuberkuloosi, seen- või viirusinfektsioonide korral.

*Kõrvaltoimed.* Ärritusnähud ninas (kõrvetustunne, aevastamine, jt.) on tingitud osaliselt ka lahustist ja

abianettest. Harva tekivad peavalu, ninakuivus ja ninaverejooksud. Pikaajalisel suurte annuste (ööpäevas üle 1,0–1,5 mg) kasutamisel võivad põhjustada nina limaskesta atroofiat ja süsteemseid glükokortikosteroidide kõrvaltoimeid.

*Rasedus.* Kahjulikku toimet lootele ei ole täheldatud, kuigi loomkatsetes on kahjustusi täheldatud.

*Annustamine.* Aerosoolina täiskasvanutele ja üle 6-aastastele lastele 50–100 µg mõlemasse ninasõõrmesse 2–3 korda päevas. Maksimaalne lubatud annus ööpäevas 300–400 µg. Efekti saabudes viia annus minimaalseks, mis tagab sümptomide kontrolli.

## KROMOGLÜTSIINHAPE

*Acidum cromoglicicum*

Kromoglütsiinhape lokaalselt manustatuna on näidustatud allergilise riniidi profülaktikaks.

Toimib ainult profülaktiliselt: ei kupeeri juba alanud haigushoogu, kuid pideval kasutamisel on hoogusid harvem ja nad on nõrgemad. Seetõttu ei saa toime või selle puudumise üle otsustada enne 3–4-nädalast ravi. Suukaudu manustamisel ei imendu.

*Kõrvaltoimed.* Lokaalse manustamisviisi tõttu tekib kõrvaltoimeid harva, peamiselt ärritusnähud manustamiskohas. Harva peavalu, seedehäireid, lööbeid, müosiiti.

*Rasedus.* Kahjulikku toimet lootele ei ole täheldatud.

*Annustamine.* Allergilise riniidi puhul pihustada või tilgutada 3–5 mg kummassegi ninasõõrmesse 3–6 korda ööpäevas, samaaegselt sisse hingates.

## LOKAALSED ADRENOMIMEETILISED AINED

Ksülometasoliin – *xylometazolinum*

Tetrüsoliin – *tetryzolinum*

Lokaalselt manustatavaid alfa-adrenomimeetilisi aineid kasutatakse nohu korral nina limaskestade turse vähendamiseks.

Tuleks vältida pidevat ja suurtes annustes kasutamist ning manustamist alla 3-kuu vanustele lastele. Lastele manustada lahjemaid lahuseid kui täiskasvanutele.

*Kõrvaltoimed.* Ärritusnähud manustamispaigal. Suurte annuste kasutamisel, eeskätt lastel, võivad ravimite allaneelamisel tekkida süsteemsed kõrvaltoimed (hüpertensioon, närvilisus, iiveldus, uimasus, südame rütmihäired, higistamine jt.). Kestval kasutamisel (üle 5 päeva) tekib tolerantsus ja ärajätmisel tagasilöögiefekt.

*Rasedus.* Kahjulikku toimet lootele ei ole täheldatud.

*Annustamine.* Täiskasvanutele 0,1% lahust 2–3 tilka ninasõõrmesse vastavalt vajadusele, tavaliselt 2–3

korda päevas. Lastele 0,05% lahust 1–2 tilka vajadusel, tavaliselt 1–2 korda päevas.

## SÜSTEEMSED ADRENOMIMEETILISED AINED

Pseudoefedriin – *pseudoephedrinum*

Fenüülpropanoolamiin – *phenylpropanolamine*

Fenüülefriin – *phenylephrinum*

Süsteemseid adrenomimeetilisi aineid kasutatakse nohu korral nina limaskesta turse vähendamiseks.

Adrenomimeetilisi aineid tuleb vältida hüpertensiooni, hüpertüreoidismi, isheemiatõve ja diabeedi korral, sest annused, mis ahendavad arterioole ninas, omavad alati ka süsteemseid adrenomimeetilisi toimeid – närvilisus, unetus, südamepekslemine, vererõhu tõus jt.

Süsteemsed adrenomimeetikumid on nohuravimites sageli koos histaminoblokaatoritega (karbinoksamiin, tripolidiin).

Histamiin<sub>1</sub>-blokaatorite sedatiivne toime võib olla liiklusohhtlik. Samas on ilmselt just sedatsioon histamiin<sub>1</sub>-blokaatorite arvatava toimivuse kandjaks tavalise nohu korral. Taoliste kombinatsioonpreparaatide efektiivsuse kohta tõendeid ei ole, küll aga võivad ka need ravimid kestval kasutamisel tekitada nina limaskesta kroonilisi troofikahäireid ja sellega süvendada olemasolevaid vaevusi või tekitada uusi.

*Kõrvaltoimed.* Tahhükardia, ärevus ja rahutus, unetus. Harvem võivad tekkida treemor, südame rütmihäired, suukuivus, külmad jäsemed. Histamiin<sub>1</sub>-blokaatorite tavaliseks kõrvaltoimeks on uimasus.

*Rasedus.* Kliinilised kogemused nende ravimite ohutusest on piiratud. Adrenomimeetiliste toimete tõttu kardiovaskulaarsüsteemile tuleks raseduse ajal kasutamist vältida.

*Annustamine.* Tavaliseks peroraalseks annuseks täiskasvanutele on efedriini ja fenüülefriini 20–50 mg, fenüülpropanoolamiini 25 mg, pseudoefedriini 60 mg iga 4–6 tunni järel.

## KOKKUVÕTE

1. Sagedaseim nohu põhjus on viirusinfektsioon, mille vastu ravimit ei ole.
2. Ninakinnisuse korral, mis sageli kaasneb allergilise riniidi, nina polüüpide või tavalise nohuga, saab sümptomaatilist kergendust adrenomimeetilisi aineid sisaldavate ninatilkade lühiajalisel kasutamisel.
3. Adrenomimeetiliste ninatilkade suurimaks puuduseks on nende ärajätmisel ilmnev tagasilöögiefekt, mis on tingitud sekundaarsest vasodilatatsioonist ja sellega kaasnevast nina ummistusest (*rhinitis medicamentosa*).

4. Allergiliste riniitide raviks ja profülaktikaks kasutatakse lokaalseid glükokortikosteroide. Kromoglütsiinhape efektiivsus allergilise riniidi korral on väiksem, kuid tema eeliseks on kõrvaltoimete puudumine.

5. Mitteallergilise vesise riniidi mahasurumiseks on mõnikord efektiivne kolinoblokaator ipratroopiumi paikne manustamine, sest kolinergiline stimulatsioon vähendab nina limaskestast näärmete hüpersekretsiooni.

6. Süsteemselt kasutatavate adrenomimeetiliste ainete efektiivsuse kohta ei ole veenvaid uuringuid

teostatud, kuid erinevalt lokaalsetest adrenomimeetilistest ainetest ei tekita nad ärajätmisel nii tugevat tagasilöögiefekti. Süsteemseid adrenomimeetikume tuleb vältida hüpertensiooni, hüpertüreoidismi, isheemiatõve ja diabeedi korral.

7. Antibiootikumide kasutamine on näidustatud ainult sinusiidi ja bakteriaalse riniidi korral.

8. Kombinatsioonpreparaatides sisalduvad histamiin<sub>1</sub>-blokaatorid võivad sedatiivse toime tõttu häirida igapäevast tegevust ja osutada liiklusohhtlikuks.

Kasutatud kirjandus:

1. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1994: **28**: 142, 415-416
2. *Avery's Drug Treatment*, 3rd Edition, Ed. Trevor M. Speight, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987: 364-368

## PROBLEEMID RAVIMITEGA: barbituraadid

Mitmel maal on käesolevaks ajaks loobunud barbituraatide kasutamisest uinutite ja rahustitena ning sel eesmärgil eelistatakse kasutada bensodiasepiine. Bensodiasepiinid on ohutumad üledoseerimisel ja põhjustavad vähem kõrval- ning koostoimeid. Sõltuvuse teke ja ärajäämanähtude ohtlikkus on bensodiasepiinidel samuti väiksem.

Barbituraadid pärsvad kesknärvisüsteemi mitte-selektiivselt. Nad tekitavad mõõdukat sedatsiooni, soodustavad und, kuid võivad põhjustada ka erutust ning meeleolu muutusi. Suurtes annustes põhjustavad barbituraadid anesteasiat kuni sügava koomani. Barbituraate (peamiselt fenobarbitaali) kasutatakse krambiseisundite raviks. Üldanesteesia sissejuhatamiseks kasutatakse ülilühitoimelisi barbituraate (tiopentaal, metoheksitaal). Keskmise toimeajaga barbituraate (amobarbitaal, pentobarbitaal, sekobarbitaal) on pikka aega kasutatud uinutite ja rahustitena.

Tavalisemad barbituraatide kõrvaltoimed on uimasus (päevane unisus) ja letargia, mistõttu barbituraadid on sarnaselt teistele sedatiivsetele ainetele liiklusohhtlikud. Lühematoimeliste barbituraatide suuremate dooside kasutamisel võib tekkida intoksikatsioon, mille sümptoomid on sarnased alkoholijoobele (desorienteeritus, ataksia, eufooria jmt.). Barbituraatide üleannustamisel tekivad hüpotensioon, tahhü-

kardia, reflekside puudumine, hingamise pärssimine ja kooma. Pikaajaline barbituraatide kasutamine põhjustab füüsilist ja psüühilist sõltuvust. Sõltuvuse tekkega kaasneb barbituraatide ärajätmisel tekkinud tugev abstinentsisündroom (rahutus, hallutsinatsioonid, hüpotensioon, kõhukrambid, hüpertermia ja krambid).

Maailma Tervishoiuorganisatsioon (WHO) on soovitanud piirata barbituraatide kasutamist ja kõrvaldada ravimiturult barbituraatide kombinatsioonid teiste ravimitega (valuvaigistite või spasmolüütiliste ainetega). Rootsist keelati 1985.a. barbituraate sisaldavate ravimite kasutamine, eeskätt nende ohtlikkuse tõttu üledoseerimisel. Käesoleval aastal otsustas Saksamaa Ravimite Kontrolli Agentuur kõrvaldada ravimiturult kõik barbituraatide kombinatsioonpreparaadid. Barbituraatide (heksobarbitaal, fenobarbitaal) kasutamist näidustusteks on neis maades krambiseisundid (epilepsia) ja ülilühitoimelistel barbituraatidel üldanesteesia sissejuhatamine.

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. *HAI Alert*, 1995; Aug.
3. *Drug Evaluations Annual 1994*, American Medical Association, 1994; 235-237
4. *Drug Information for the Health Care Professional*, 15th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995; 426-433
5. *Products Banned*, Dept. of International Economic and Social Affairs, New York, 1991, **4**: 98

**Järgmises Ravimiinfo Bülletäänis:** Ravimid osteoporoosi korral.