

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Veebruar 1996, nr. 6

Sõltumatu väljaanne

Sisujuht

Paikselt kasutatavad glükokortikosteroidid	37
Üldisi põhimõtteid	37
Kasutamine ja annustamine	38
Kõrvaltoimed, rasedus ja imetamine	40
Interferoon-alfa	41
Kasutamine	42
Kõrvaltoimed	43
Serevent® ei sobi ägeda astmahoo raviks	44

PAIKSELT KASUTATAVAD GLÜKOKORTIKOSTEROIDID

Hüdrokortisoon on tuntuim naha põletikulisi protsesse pärssiv aine. Tänapäeval on tema sünteetilised derivaadid kasutusel mitteinfektsioossete nahapõletike, dermatiitide ja hüpertroofiliste nahahaiguste sümptomaatilises ravis. Preparaatide rohkus ravimturul tekitab tänapäeval valikuprobleeme nii üldarstile kui dermatoloogile.

ÜLDISED ANDMED

Paikselt kasutatavate glükokortikosteroidide efektiivsus põhineb põletikku pärssivatel, immuunsupressiivsetel, turset ja eksudatsiooni ning rakkude paljunemist vähendavatel omadustel.

Valiku tegemisel peaks olema abiks paikselt kasutatavate glükokortikosteroidide jaotus vastavalt toime

tugevusele (vt tabel). Ravi efektiivsus sõltub nii ravimi kontsentratsioonist, salviaalusest, kui ka paljudest muudest teguritest. Sobiva glükokortikosteroidi valik sõltub ka nahahaiguse raskusest ja selle tundlikkusest glükokortikosteroidide suhtes, süsteemsest imendumisest kahjustatud nahapinnalt ja kahjustatud kehapiirkonna suurusel.

Paikselt kasutatavate glükokortikosteroidide jaotus vastavalt põletikuvastase toime tugevusele.

Grupp	Toimeaine/kontsentratsioon	Ravimi firmanimi/tootja
I grupp - nõrgad	Hüdrokortisoon kuni 0,5% Metüülprednisoloon kuni 0,25%	NUTRACORT 0,125% (Orion) ADVANTAN 0,1% (Schering)
II grupp - mõõduka tugevusega	Deksametasoon Prednisoloon Hüdrokortisoon üle 0,5%	DEXAMETHASON WOLFF 0,08% (Wolff) PREDNISOLON 0,5% (Polfa) HYDROKORTISON DAK 1% (Nycomed)*
III grupp - keskmise tugevusega	Budesoniid Klobetasoon Fluotsinoloon Fluokortoloon Triamtsinoloon kuni 0,1% Desoksümetasoon	APULEIN 0,025% (Richter) * EUMOVATE 0,05% (Glaxo)* SYNALAR 0,025% (Zeneca) * ULTRALAN 0,5% (Schering) * TRIAMCINOLON 0,1% (Nycomed)* FTOROCORT 0,1% (Richter) * IBARIL 0,25% (Hoechst)
IV grupp - väga tugevad	Klobetasool Flutsinoniid Betametasoon üle 0,025%	DERMOVATE 0,05% (Glaxo)* METOSYN 0,05% (Zeneca)* BETNOVATE (Glaxo Wellcome) 0,122%*

* Tärniga märgitud ravimid on Eestis registreeritud

Ravi algul soovitatakse kasutada nõrgemat preparaati. Kui see ei anna efekti, võib proovida tugevamat või kasutada oklusioonsidet. On arvatud, et peaaegu 50% kõigist dermatoloogilistest haigustest, mis nõuavad ravi paiksete glükokortikosteroididega, on ravitavad nõrkade ja keskmise tugevusega preparaadiga.

Pärast toime saabumist tuleks hakata kasutama nõrgemat preparaati. Patsiendile võib välja kirjutada ka kaks preparaati - üks pidevaks kasutamiseks ja teine ägenemiste või raviresistentsete nahakahjustuste jaoks. Lapsed on tundlikumad paiksete glükokortikosteroidide toimele (neil tekivad kõrvaltoimed kergemini) ja 1% hüdrokortisoon on neile enamasti efektiivne ja ohutu.

Süsteemne toksilisus võib tekkida ka maksa- puudulikkusega patsientidel ja nendel, kes kasutavad tugevatoimelisi preparaate üle kahe nädala.

Krooniliste haiguste (nt. atoopiline dermatiit) ravi lõpetamine peab toimuma järk-järgult, vähendamaks tagasilöögi fenomeni tekke tõenäosust.

Millal kasutada. Paikseid glükokortikosteroidide kasutatakse eelkõige ekseemi korral. Tavaliselt alustatakse ravi tugeva fluorineeritud kortikosteroidiga ja kasutatakse ka oklusioonsidet, kui see on talutav. Pärast üliägeda perioodi möödumist võib kasutada hüdrokortisooni või mõnda keskmise tugevusega fluorineeritud ühendit (triamtsinolonatsetoniid 0,025%). Paikset kasutatavatele glükokortikosteroididele reageerivad tavaliselt hästi järgmised haigused: allergiline kontaktdermatiit, *alopecia areata*, atoopiline dermatiit, *granuloma annulare*, hüpertroofilised armid ja keloidid, *lichen planus*, *necrobiosis lipoidica*, pretibiaalne mükso-deem, sarkoidoos, seborröiline dermatiit, varikoosne dermatiit.

Vastunäidustused. Paikset kasutatavad glükokortikosteroidid põhjustavad järgmiste haiguste süvenemist: *acne vulgaris*, rosacea, haavandid, sügelised, kondüloomid, *molluscum contagiosum*, seeninfektsioonid, naha bakteriaalsed infektsioonid ja balaniit.

Enim kasutatud ravimvorm on kreem, mis oma olemuselt on õli ja vee segu. Vett mittesisaldavaid salviaalseid on kolme tüüpi: 1) rasvad, 2) rasvad ja emulgaatorid, 3) rasv-alkoholid ja propüleenglükool. Naha enda niiskusesisaldus muutub haiguse eri faasides. See on suur ägeda leemendava dermatiidi puhul ja väheneb kroonilise, kuiva dermatiidi korral. Liiga rasvane salviaalus võib põhjustada haardumist,

pidurdada paranemist ja tekitada karvanääpsu põletikku.

Kreemid sobivad niiskete ja leemendavate nahakahjustuste korral. Salvid valitakse üldiselt kuiva, ketendava nahapinna jaoks. Rasvaste salvide toime on tugevam kui sama kontsentratsiooniga kreemidel. Glükokortikosteroidide on kasutatud ka vedelikena, emulsioonide ja losjoonidena ning need ravimvormid sobivad suuremate nahapindade ja liigete painutuspiindade naha raviks. Peanaha raviks on kasutatud ka geeli, spreid, vahtu ja lahust.

ANNUSTAMINE

Enamasti soovitatakse paikset kasutatavaid glükokortikosteroidide manustada 2...3 ja vahel isegi 6 korda ööpäevas. Farmakokineetilised uuringud inimestel on aga näidanud, et glükokortikosteroidide maksimaalne kontsentratsioon naha sarvkestas saavutatakse juba esimese tunni jooksul ning ravim on leitav sealt veel 5 päeva möödudes. Kuigi toodetavate glükokortikosteroidisalvide toimeaine sisalduses on sajakordne vahe (0,025...2,5%), ei pruugi kontsentreeritud salvid anda selle võrra paremat tulemust. Betametasoonidpropionaadiga tehtud farmakokineetilisel uuringul leiti, et maksimaalne farmakodünaamiline aktiivsus, mida mõõdeti vasokonstriksioonist põhjustatud naha kahvatumisena saavutati originaalravimist madalama kontsentratsiooniga, st. originaalravimi kontsentratsioon oli antud juhul tarbetult kõrge. Samas ei soovitata valmispreparaate teiste salvidega kokku segada, kuna siis muutub ravimi imendumine ja toime ettearvamatuks. Kasutamissagedusele ei ole selgeid põhjendusi. Üldiselt arvatakse, et üks või kaks korda ööpäevas on piisav, ning see on põhjendatav naha sarvkestas tekkiva ravimidepooga, kust glükokortikosteroid vabaneb mitme ööpäeva jooksul. Sagedasem kasutamine ei suurenda ravitoimet, ning võib olla lihtsalt ravimi raiskamine. Kui nahk näib kuivana, võib sellele määrada lisaks ka tavalist kreemi.

Manustamisviis. Kreem ja salv tuleb korralikult sisse hõõruda, võimalusel niiskele nahale, sest see suurendab toimet. Ravimi toimet võib suurendada ka oklusioonsideme kasutamisega, kuid sellega tuleb olla ettevaatlik. Tugevatoimeliste glükokortikosteroidide korral ei tohi süsteemsete kõrvaltoimete ohu tõttu oklusioonsidet kasutada.

Organismis on glükokortikosteroidide sisaldus suurim varajastel hommikutundidel, sel ajal manustatud ravim mõjustaks imendumises regulatsioonimehhanisme kõige

vähem. Loomulikult ei pruugi siis saada kõige kestmamat toimet. Nii leitigi, et näiteks betametasoon-dipropionaadi aktiivsus on kõige suurem ja kestmam siis, kui teda manustada kell 4 pärastlõunal.

Glükokortikosteroidide annustamisel on kasutatud ka nn sõrmeotsa ühikut. See on 0,5 cm läbimõõduga tuubiotsast väljapressitud salviriba, mis ulatub distaalset interfalangeaalliigestest sõrmetipuni. Selline kogus

salvi kaalub umbes 0,45 g ja katab õhukeselt määratuna 260 cm² (kaks peopesa) suuruse ala kehapiinal. Kui määrada paksemalt, kulub salvi palju rohkem, samas efektiivsus ei parane, ning kõrvaltoimed võivad tekkida sagedamini. Suurte pindade katmiseks on kergem kasutada emulsioone, mis on kergesti laialimäärivad, kuid raviks vajaliku emulsioonikoguse arvutamine on keerulisem. Allpool on toodud tabel, mis peaks seda hõlbustama.

Emulsiooni kulu nahahaiguste ravis

Ravitav kehapiirkond	Ühekordne annus (g)	Emulsioonkreemi kulu (g) kui määratakse 2 korda päevas (õhukese kihina)		
		1 nädal	2 nädalat	4 nädalat
Käed, nägu, peanahk, või anogenitaalpiirkond	2	30	60	120
Käsi vars, kehatüvi eesmine või tagumine pind	3	40	80	160
Säär	4	50	100	200
Kogu keha	20-30	300-400	600-800	1200-1600

Arndt'i järgi (1978)

Tabelist järeldub, et ei ole mõtet haigetele korraga palju ravimit välja kirjutada, vajakirjutatav kogus peab olema optimaalne antud ravikuuri jaoks. Allesjäänud ravimi hilisem omapäi kasutamine võib põhjustada kõrvaltoimeid.

Vale preparaadi vales annuses kasutamine võib olla ebaefektiivse ravi või kõrvaltoimete põhjuseks. Üldiselt kehtib põhimõte, et kasutada tuleb väikseima toimiva tugevusega glükokortikosteroidi.

Glükokortikosteroidide kasutamisalad.

Diagnoos	Paikselts kasutatava glükokortikosteroidi grupp toime tugevuse alusel			
	I	II	III	IV
Päevituserüteem	+++	-	-	-
Erütrodermia	+++	+	-	-
Putuka hammustus	+++	+	-	-
<i>Pruritus ani et vulvae</i>	+++	++	-	-
Atoopiline dermatiit	+++	++	+	-
Toksiline kontaktdermatiit	+++	++	+	-
Allergiline kontaktdermatiit	++	++	+	-
Nummulaarne ja teised infektsioonidermatiitid	+	++	++	+
<i>Lichen ruber planus</i>	+	++	++	+
Neurodermatiit	-	+	+++	+
Psoriaas	-	+	+++	+++
Palmo-plantaarne pustuloos	-	-	+++	+++

+ märgid näitavad glükokortikosteroidigrupi sobivust

Lokaalsete glükokortikosteroidide kasutamine erinevatel vanuserühmadel

Vanuserühm	Glükokortikosteroidi grupp toime tugevuse järgi			
	I	II	III	IV
Alla 1-aastased	+++	-	-	-
1-7 aastased	+++	+	-	-
Koolilapsed	+++	++	+	-
Täiskasvanud	+++	++	++	+
Vanurid	+++	+	+	-

+ märgid näitavad glükokortikosteroidigrupi sobivust (ohutus)

Lokaalsete glükokortikosteroidide kasutamine erinevatel kehapiirkondadel

Kehapiirkond	Glükokortikosteroidi grupp toime tugevuse järgi			
	I	II	III	IV
Nägu	+++	-	-	-
Kaenlaalused, nahavoldid	+++	+	-	-
Kael ja rindkere ülaosa	+++	+	-	-
Küünarvars ja säär	+++	++	+	-
Peanahk	++	++	++	+
Jalatallad ja peopesad	+	++	++	+

+ märgid näitavad glükokortikosteroidigrupi sobilikkust (efektiivsus ja ohutus)

Miks nahale manustatud glükokortikosteroid siiski ei toimi?

1. Haigus ei kuulu glükokortikosteroidiga ravitavate hulka.
2. Tekitajaks on laialt levinud allergeen, mille vältimine on raske nt lateks, kromaat (kasutatakse naha töötlemisel).
3. Sensibiliseerumine paikset kasutatud ravivahendile.
4. Paikne ravi on olnud puudulik või sellest on loobutud (glükokortikosteroidfoobia).
5. Valitud glükokortikosteroidi efektiivsus ei ole piisav.
6. Nahk on infitseerunud ja seda ei ole arvestatud.
7. Glükokortikosteroidi on kasutatud liiga kaua.

KÕRVALTOIMED

Paikset kasutatavate glükokortikosteroidide kasutamisel tekivad kõrvaltoimed harva. Tavaliselt on nad

seotud kasutatud preparaadi, tema kasutussageduse, kasutamise kestuse, kasutamiskoha ja haigest sõltuvate faktoritega. Iga selline faktor, mis suurendab ravimi toimet (oklusioonide) suurendab kõrvaltoimete tekke ohtu. Tavalised on naha atroofia, kapillaaride laienemine (võib olla pöördumatu), steroidakne, striiad painutuspiindadel (enamasti pöördumatu), naha bakteriaalsed, seen- ja viirusinfektsioonid, haavade halvenenud paranemine, ekhümoosid, liigkarvasus (hüpertrihhoos) ja haigussümptomide taastumine ravi lõpetamisel - tagasilöögifenomen. Epidermise muutused võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast ravi alustamist, kuid enamasti need taandarenevad ravi lõpetamisel. Harvem tekib glükokortikosteroidist või salvi abianetest tingitud allergia, nahaaluse rasvkoeha atroofia, pigmentatsioonihäired ja naha ülitundlikkus valguse suhtes.

Süsteemsed kõrvaltoimed tekivad harva. Kui tugevatoimelisi glükokortikosteroidide kasutatakse üle 50 g nädalas, pärssub neerupealiste talitlus.

RASEDUS JA IMETAMINE (Rootsis kehtiv klassifikatsioon)

Paikset kasutatavad glükokortikosteroidid	Raseduse kategooriad	Imetamise kategooriad
Nõrgad (metüülprednisoloon, hüdrokortisoon)	A	II
Keskmise tugevusega (klobetasoon, desoniid, triamtsinoloon, betametasoon, fluokortoloon)	C	II
Keskmise tugevusega (fluotsinoloon, budesoniid)	C	IV
Väga tugevad (klobetasool)	C	II

A-kategooria. Teadaolevatel andmetel ohtu lootele ei ole.

C-kategooria. Ravim võib toimida lootele või vastündinule ebasoodsalt.

II kategooria. Ravim eritub rinnapiima, kuid terapeutiliste annuste kasutamisel on oht imikule ebatõenäoline.

IV kategooria. Nende ravimite kohta ei ole teada, kas nad erituvad rinnapiima või on teadaolev informatsioon ebapiisav, et hinnata võimalikku ohtu imikule.

Järelikult tuleks emal raseduse ja imetamise ajal või väikelapsel kasutada (kui see on tingimata vajalik) nõrgatoimelisi glükokortikosteroidide, võimalikult lühikese aja jooksul ja väikestes kogustes, põhimõttel "nii kaua kui vajalik ja nii vähe kui võimalik".

KOKKUVÕTE

1. Paikselt kasutatavad glükokortikosteroidid erinevad oma tugevuse, ravimvormi ja kõrvaltoimete tekke ohu poolest.
2. Enamik glükokortikosteroidravile alluvatest haigustest on ravitavad I ja II grupi preparaatidega. Psoriaasi raviks peab tugevatoimelisi glükokortikosteroidide määrama vaid erialaspetsialist, sest vaatamata lühiajalisele ravitoime saamisele võib psoriaas glükokortikosteroidravi lõpetamisel vallanduda endisest ägedamalt.
3. IV grupi ravimeid ei tohi kasutada lastel ja eakatel inimestel ning õrna nahaga kehapiirkondades.
4. Paiksete glükokortikosteroidide kõrvaltoimed tekivad harva. Lokaalsed kõrvaltoimed esinevad sagedamini kui süsteemsed.
5. Glükokortikosteroidide I grupi preparaatide kasutamist raseduse ja imetamise ajal loetakse ohutuks, tugevamad preparaadid võivad olla lootele või lapsele ohtlikud.
6. Oklusioonideme kasutamine imikutel ja lastel nt. atoopilise dermatiidi korral ei ole soovitatav, kuna see ei tugevda oluliselt paikset toimet, küll aga süsteemsete kõrvaltoimete ohtu. Lastel ja vanuritel tuleb paikseid glükokortikosteroidide kasutada ka teistel juhtudel ettevaatlikult.
7. Otstarbeka ja kaalutletud kasutamise korral on paikselt kasutatavad glükokortikosteroidid efektiivsed ravimid mitteinfektsioossete nahapõletike, dermatiitide ja hüpertroofiliste nahahaiguste sümptomaatiliseks raviks.

Kasutatud kirjandus.

1. *Medical Letter*, 1988; **30**: 49-50
2. *Medical Letter*, 1991; **33**: 108-110
3. Bond CA. Dermatotherapy. In *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*, 6th edn (ed. Young, L.Y. & Koda-Kimble, M.A.). Applied Therapeutics Inc. 1995, Vancouver
4. Lehmuskallio, E., Hannuksela, M., Havu, V. & Mustakallio, K.K., eds. *Paikalliskortikosteroidit. Valinta ja käyttö ihotaudeissa*. Vammala. 1992
5. Pershing, L.K., Lambert, L., Wright, E.D., Shah, V.P. & Williams, R.L. Topical 0.05% betamethasone dipropionate. Pharmacokinetic and pharmacodynamic dose-response studies in humans. *Arch. Dermatol.* 1994; **130**, 740-747
6. Ryan, T.J. Diseases of the skin. In *Oxford Textbook of Medicine*, 3rd edn, vol. 3 (ed. Weatherall, D.J., Ledingham, J.G.G. & Warrell, D.A.), 3705-3811. Oxford Medical Publications. 1996, Oxford
7. Classification of medicinal products for use during pregnancy and lactation. Ed. Hedstrand A-G. LINFO, Drug Information Ltd. 1993, Stockholm

INTERFEROON-ALFA

Enam kui kümnekond aastat on kasutatud välispidiselt manustatavaid interferooni (IFN) preparaate. Lisaks neile on viimastel aastatel saadaval kõrge puhtuseastmega IFN preparaadid süsteemseks (parenteraalseks) kasutamiseks. Kogemusi nende ravimitega on vähe. Järgnevalt on toodud lühülevaade IFN α omadustest, toimetest ja näidustustest, mille korral tema kasutamise efektiivsus on tõestatud.

ÜLDISED ANDMED

Keemiline iseloomustus. IFN-id jaotatakse kolme suurde klassi: alfa, beeta ja gamma. Neist enam kasutatud ja tuntud on IFN α . See on üldnimetus sarnaste omadustega valkudele molekulmassiga 18000-20000, mida sünteesivad peamiselt leukotsüüdid, kuid vähem ka organismi teised rakud vastusena viirusinfektsioonidele. Interferoonid on liigspetsiifilised, inimese organismist on leitud 23 IFN α alatüüpi.

IFN α 2a ja IFN α 2b erinevad omavahel 1 aminohappe poolest ning selle erinevuse tähtsus nende toime seisukohalt ei ole selge. Mõlemat IFN α alatüüpi sisaldavad ravimpreparaadid on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Nende toimet väljendatakse rahvusvahelistes toimeühikutes (1 mg valgule vastab umbes 200 miljonit TÜ).

Süsteemselt kasutatavatest IFN α preparaatidest on Eestis registreeritud ROFERON-A[®] (Roche), selle 3

miljonit T \ddot{U} sisaldava ampulli orienteeruv maksumus on 300...350 EEK.

Leukotsütaarne interferoon on viiruse poolt indutseeritud inimese leukotsüütide poolt sekreteeritud interferoonide segu. IFN α alatüüpide vahetamine nendes preparaatides ei ole teada, samuti ei ole nad standardiseeritud T \ddot{U} sisalduse järgi. Sellised preparaadid on kasutatavad ainult lokaalselt (välispidiselt).

Välispidiselt kasutatavatest IFN-i preparaatidest on meil saadaval INTERFERON ja INTERFERON LEUCOCYTICUM kuivampullides, mis enne kasutamist lahustatakse 2 ml destilleeritud (keedetud) vees. Ühe ampulli orienteeruv hind on 2...3 EEK.

Toimemehhanism. Interferoonid avaldavad kompleksset viirusevastast, kasvavastast ja immuunmoduleerivat toimet. Nende täpne toimemehhanism ei ole tänapäevani selge ning tõenäoliselt toimivad nad viiruse replikatsiooni ja kasvajakude proliferatsiooni mitmesse etappi. Viirusinfektsioonide korral ei too IFN-i manustamine kiiret sümptomaatilist paranemist. Vastupidi – arvatakse, et mõned viirusnakkuste manifestatsioonid (palavik, lihasvalu) on vahendatud vabanevate endogeensete interferoonide poolt. IFN-de viirusevastane toime avaldub enamasti vaid siis, kui neid manustada enne viirusega kokkupuudet, st profülaktikaks. IFN püsib viiruse replikatsiooni, kuid ei elimineeri viirust organismist. Seega sõltub IFN-de viirusevastane efektiivsus organismi immuunvastusest.

IFN-id avaldavad mõõdukat antiproliferatiivset toimet nii kasvajakudedesse kui ka normaalsetesse organismi rakkudesse. See toime seisneb RNA ja valgu sünteesi pärssimises mitoosi G₁ (postmitootilises) faasis. IFN-id ei toimi kasvajakudedesse reeglina tsütotoksiliselt, kuid aeglustades nende proliferatsiooni, soodustavad nad kasvajakude hävitamist immuunsüsteemi poolt. Onkogeeni ekspressiooni pärssimise tulemusena võivad IFN-id vähendada teatud kasvajakude pahaloomulisust.

Farmakokineetika. IFN α on kasutatav parenteraalselt ja lokaalselt. Lihasesse ja naha alla manustatava annuse biosaadavus on üle 80%. Kesknärvisüsteemi tungib süsteemselt manustatud IFN α väga vähesel määral. Andmed platsentaarbarjääri läbimise ja rinnapiima eritumise kohta inimestel puuduvad. IFN-id inaktiveeritakse neerudes: nad filtreeruvad vabalt glomeeruluses ja tagasiimendumise käigus neerutubulites lammutatakse nad tuubulirakkude proteaaside

poolt. Seega võivad IFN α eritumist vähendada kõik haigused ja ravimid, mis vähendavad glomerulaarfiltratsiooni. Kuigi IFN α maksas ei lammutu ja maksa ensüümidega ei seondu, vähendab ta maksa mikrosomaalsete ensüümide aktiivsust. See on seotud tsütokroom P-450 ensüümide sünteesi pärssimisega maksas.

INTERFEROON-ALFA KASUTAMINE

* tärnikesega on märgitud Eestis registreeritud IFN α kasutamiskeskused.

* **Karvrakuline leukeemia** (leukeemiline retikuloendoteliioos). IFN α on kasutatav karvrakulise leukeemia palliatiivses ravis. Ravi IFN α -ga on pidurdanud haiguse progresseerumist või vähendanud oluliselt kasvaja mõõtmeid umbes 80% ravituil. Ravile allunud haigetel tekkis vähem rekurrentseid infektsioone, vähenes vajadus vereülekanneteks. IFN α toime ilmneb harilikult 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Kui kliinilised ja hematoloogilised näitajad ei ole paranenud vähemalt 3 kuu jooksul, võib ravi lõpetada. Ravi edasine pikendamine võib küll leevendada sümptomaatikat IFN-i manustamise ajal, kuid ei ole tõendeid, et see võiks muuta haiguse kulgu. Kuigi IFN α -ga on saavutatud ka karvrakulise leukeemia täielikku remissiooni, on täieliku remissiooni protsent siiski väiksem kui kemoterapeutikumide (pentostatiini või kladribiini) kasutamisel. Seetõttu loetakse viimaseid siiski esmavaliku ravimiteks.

* **Krooniline müeloidne leukeemia.** IFN α on kasutatav Philadelphia kromosoom-positiivse kroonilise müeloidse (müelogeense) leukeemia palliatiivseks raviks. Juveniilset tüüpi (Philadelphia kromosoom-negatiivne) krooniline müeloidne leukeemia allub ravile halvasti. 1...3 aastat kestnud raviga on saavutatud sümptomaatiline remissioon 55...80% haigetest. Ravile alluvad paremini varem ravimata, esmakordselt diagnoositud haigusjuhud. Haigete pikaajalise elulemuse kohta IFN α ravi järgselt on andmeid vähe, kuid 1 aasta elulemus on IFN-ravi järgselt parem kui pärast tsütostaatilist ravi

* **Mitte-Hodgkin'i lümfoom.** IFN α -t on kasutatud täiskasvanutel mitte-Hodgkin'i lümfoomide ja naha T-rakuliste lümfoomide (fungoidne mükoos, Sézary sündroom) raviks. Ravile allub 40...70% haigetest, kelle haigus on osutunud resistentseks tavalistele ravimeetoditele. IFN-i toime kohta haigete pikaajalisele elulemusele andmed puuduvad.

* **Neerurakuline kartsinoom.** IFN α -t kasutatakse metastaseerunud neerurakulise kartsinoomi ravis. Ravile reageerib kasvaja mõõtmete vähenemisega keskmiselt ainult 15% haigetest ning täielikku remisiooni on kogu maailmas esinenud vaid üksikujuhtudel. Ravi tulemused traditsiooniliste tsütostaatikumide kasutamisel ei ole paremad, kuid ohtlike kõrvaltoimete sagedus on suurem.

* **Kaposi sarkoom AIDS'i korral.** IFN α on efektiivselt ravim Kaposi sarkoomi raviks AIDS-i haigetel, kui ei ole veel välja kujunenud rasket immuunsüsteemi kahjustust ja ei esine teisi haiguse sümptomeid (palavik, kehakaalu vähenemine, lümfadenopaatia, oportunistlikud infektsioonid). Mida suurem on immuunsüsteemi düsfunktsioon, seda väiksem on tõenäosus, et kasvaja reageerib interferoonile.

* **Krooniline aktiivne viirushepatiit.** IFN α efektiivsust on näidatud nii hepatiit B kui C korral. Tema kasutamise näidustuseks on seroloogiliselt ja/või histoloogiliselt tõestatud hepatiit B või C kompenseeritud maksa-funktsiooniga haigel. Ravile allub paremini lühemat aega (alla 2 aasta) kestnud hepatiit maksa väljendunud põletikulise reaktsiooni ning transaminaaside suure aktiivsusega. Histoloogiliselt ja seroloogiliselt tõestatud paranemisega on IFN-ravile allunud 25...50% hepatiidahaigetest. Nendest rohkem kui pooltel on remissioon jäänud püsima jälgimisaja lõpuni (kuni 7 aastaks). Ravi kestuse kohta on mitmesuguseid seisukohti, kuid enamuse uurijaid on leidnud, et ravi peaks kestma vähemalt 6 kuud.

Teravad kondüloomid. On näidatud, et IFN α kasutamine selle *Papillomavirus* infektsiooni korral on platseebost efektiivsem, kuid vastuoluliste ning erinevate manustamisviiside, annuste ja ravikuuri pikkuste tõttu on raske ravitulemusi objektiivselt hinnata, mistõttu valikraviks on siiski krüoterapia või kauterisatsioon.

IFN α on andnud positiivsed ravitulemused ka sama viiruse poolt põhjustatud hingamisteede rekurrentse papillomatoosi ravis. Ravile on allunud 80% haigetest; neist enamuse vajab siiski kestva toetusravi IFN α -ga retsidiivi vältimiseks.

Teised kasvajalised haigused. IFN α on osutunud efektiivseks ka mõningate eespool nimetatud kasvujate ravis: pindmise põievähi korral intravesikaalselt, ovariaalkartsinoomi puhul süsteemselt ja intraperitoneaalselt, basaalarakulise nahavähi korral koldesiseselt, samuti metastaseerunud melanoomi

ravikompleksis. Siiski on kliiniliste katsete andmeid selleks liiga vähe, et soovitada IFN α kasutamist nende haiguste rutiinseks raviks.

IFN α -t on kasutatud viirusinfektsioonide profülaktikaks ja raviks, manustades ravimit nina limaskestale. Teatud efekti on saadud eksperimentaalselt indutseeritud *Rhinovirus* ja *Coronavirus* infektsioonide profülaktikaks. Kuid enamuse respiratoorsete viirusinfektsioonide (kaasa arvatud gripiviirus) korral IFN α -l profülaktiline toime puudub, samuti on IFN α toimet juba manifesteerunud infektsioonide korral. Pikemat aega kestnud intranasaalne kasutamine põhjustab nina limaskesta kuivust ja haavandumist ning nina-verejookse.

KÕRVALTOIMED

Kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks IFN α süsteemsel kasutamisel on gripitaoline sündroom, mida iseloomustab kuni 40°C palavik, väsimus, lihasvalu, liigesvalu, külmavärinad, higistamine, peavalu, tahhükardia, isutus, iiveldus, köha. Need (või osa neist) sümptomid esinevad kõigil patsientidel, kellele IFN α -t on manustatud 1 miljon T \bar{U} või rohkem; sümptomide tugevus suureneb annuse tõstmisel. Nimetatud sümptomid on leevendatavad mittesteroidse põletikuvastase ravimi kasutamisega enne IFN-i manustamist. IFN-ravi käigus sümptomide tugevus väheneb.

Vaatamata sellele, et IFN tungib kesknärvisüsteemi halvasti, tekivad kõrvaltoimed KNS-i poolt sageli. Sõltuvalt annusest on need väsimusest ja peavalust kuni väljendunud psühhoosi, krampide ja deliiriumini. Erinevalt gripitaolisest sündroomist, kasvab raskete KNS kõrvaltoimete esinemise tõenäosus proportsionaalselt ravi pikenemisega.

IFN α -ravi ajal võivad tekkida mõõdukas leukopeenia, aneemia ja trombotsütopeenia ning pöörduv maksakahjustus, mis väljendub transaminaaside aktiivsuse suurenemises; nahalööve ja transitoorne alopeetsia, mõõdukas proteiinuuria, hüpotensioon ja perifeersed tursed. Ravi käigus võivad manifesteeruda varem latentsena püsinud autoimmuunhaigused (nt türeoidiit) ja latentsed viirusinfektsioonid (*herpes labialis*, *herpes zoster*).

IFN α kasutamist tuleks vältida lastel, kaasuvate kardiovaskulaarsüsteemi, neeru- või maksahaigusega eakatel patsientidel, raseduse ja rinnaga toitmise ajal. Loomkatsetes ei ole IFN α avaldanud mutageenset

toimet, kuid vastavad andmed inimeste korral puuduvad; on andmeid, et IFN α suurendab tunduvalt spontaansete abortide sagedust.

KOKKUVÖTE

1. IFN α -t kasutatakse teatud kasvajate ravis (eelkõige leukeemia mõned vormid) ja üksikute viirushaiguste ravis (hepatiit B ja C viirus, papilloomi viirus).

2. IFN-ravi võib läbi viia vaid täiskasvanud patsientidel, kellel on vähemalt osaliselt säilinud immuunsüsteemi funktsioon ja ei kaasu raskeid haigusi.

3. IFN α kasutamine kasvajate ravis ei vii harilikult haige täielikule tervenemisele, küll aga võib anda pikaajalise remissiooni.

Kasutatud kirjandus:

1. AHFS 95 Drug Information, Ed. McEvory, G K, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, USA, 1995., 657-684.
2. *Drug Information for the Health Care Professional*, 16th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1996; 1709-1715
3. Martindale *The Extra Pharmacopoeia*, 30'th Edition, Ed. Reynolds, J E F, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 549-554.
4. Poynard, D, Bedossa, P, Chevallier, M et al. *N Engl J Med*, 1995, **332**: 1457-1462

SEREVENT[®] EI SOBI ÄGEDA ASTMAHOO RAVIKS

Serevent[®] (salmeterool, Glaxo-Wellcome) on aeglase toime alguse ja pika toimeajaga inhaleeritav selektiivne beeta-adrenomimeetikum, mis registreeriti Eestis 1994. aastal näidustusega: Bronhiaalastma. Bronhospasm kroonilise bronhiidi või kopsuemfüseemi korral.

Salbutamool, kiire toime algusega lühitoimeline selektiivne beeta-adrenomimeetikum, on registreeritud sama näidustusega. Järgnevalt esitame nende ravimite toime erinevused bronhospasmi korral.

Salmeterooli peamine eelis võrreldes salbutamooliga on järgmine: esimest manustatakse vaid 2 korda, teist 4 korda ööpäevas.

Ameerika Ühendriikides on Serevent[®] kasutusel alates 1994. aastast ja selle aja jooksul on kirjeldatud salmeterooliga seotud surmajuhtumeid. Tegemist on olnud patsientide poolt tehtud vigadega ravimi kasutamisel, eelkõige on astmahaige lootnud salmeteroolist abi ägeda astmahoo korral. Seda arvestades on tootja pannud ravimi infolehele järgmise

4. IFN α manustamine nina limaskestale omab vähest toimet vaid *Rhinovirus* ja *Coronavirus* infektsioonide profülaktikas, gripiviirusesse IFN α -l toime puudub.

5. Profülaktilise ravikuuri pikkus ei tohiks kõrvaltoimete ohu tõttu ületada 5 päeva (maksimaalselt 1 nädal).

6. Sagedaseim kõrvaltoime on gripitaoline sündroom. Erinevalt gripitaolisest sündroomist, kasvab raskete KNS kõrvaltoimete esinemise tõenäosus proportsionaalselt ravi pikenedamisega.

7. Manifesteerunud respiratoorsete viirusinfektsioonide ravis IFN α -l toime puudub.

hoiatuse: "Arvestades salmeterooli toime aeglast saabumist, ei sobi see kasutamiseks ägeda bronhospasmi korral. Raske seisundi kupeerimiseks on sobiv kiiretoimeline bronhodilataator (nt salbutamool), mis peaks astmahaigel olema käepärast."

Nii arstid kui farmatseudid peavad salmeterooli ordineerides või väljastades juhtima patsientide tähelepanu asjaolule, et ägeda astmahoo korral tuleb manustada salbutamooli.

Kasutatud kirjandus:

1. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter*. 1995; **5**: 2
2. *Medical Letter*. 1994; **36**: 37-39

Järgmises bülletäänis: Peavalu ravi.