

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Aprill 1996, nr. 7

Sõltumatu väljaanne



Sisujuht

Peavalu farmakoteraapia	45
Diagnoosimine	45
Pingepeavalu	46
Migreen	46
Kobarpeavalu	48
Ravimite lühikirjeldused	48
Lühitoimelisest nifedipiinist	51

PEAVALU FARMAKOTERAAPIA

Peavalu võivad põhjustada erinevad patogeneetilised mehhanismid, mis toimivad ärritavalt valutundlikele struktuuridele: ajukelmetele, arteritele, venoossetele siinustele, kuulmekiledele, nina kõrvalkoobastele, silmadele. Valuretseptorite ärritus võib toimuda nii veresoonte, närvide, erinevate ajukelmete põletiku, mehhaanilise kahjustuse või intrakraniaalse rõhu ülemäärase tõusu tagajärjel. Kuigi peavalu võib olla tõsise haiguse esmaseks või kaasuvaks ilminguks, on enamik peavalusid siiski põhjustatud liigest pingest ja/või ebatervislikest eluviisidest. Seega ei vaja peavalud alati kohest ravimite kasutamist või haiglasse pöördumist ja valdavat enamust arsti poole pöörduvatest haigetest on võimalik ravida ambulatoorselt.

Lisaks liigsele pingele ja/või ebatervislikele eluviisidele võivad ka mitmed ravimid, sealhulgas valuvaigistid ja rahustid, kestval kasutamisel või pideva kasutamise katkestamisel põhjustada peavalu. Peavalu ei nõua alati kohest ravimite kasutamist või haiglasse pöördumist. Kui põhjaliku anamneesi käigus selgub peavalu seos ülemäärase pingega või ebatervislike eluviisidega, tuleb enne ravimite kasutamist anda soovitusi elustiili korrigeerimiseks. Peavalu kaebavale haigele tuleb selgitada tema vae-vuste võimalikke põhjusi, samuti peab haige teadma, et tavaliselt ei ole põhjus pahaloomuline.

PEAVALU DIAGNOOSIMINE

Peavalu diagnoosimise aluseks on põhjalik anamnees, mis peaks kindlasti hõlmama järgmist: peavalu esinemissagedus, ööpäevased rütmid, perioodilisus, hoogude kestus, provotseerivad faktorid, valu lokaliseerimine ja iseloom, kaasuvad nähud, patsiendi vanus peavalude tekkimise ajal.

Lisaks anamneesile on vajalik alati teostada põhjalik läbivaatus, psühhiaatrilise ja neuroloogilise seisundi hindamine. Instrumentaalsed uuringud (s.h. kompuu-

tertomograafia) tulevad kõne alla vaid kindla näidustuse olemasolul pärast erialaspetsialistide (psühhiaatri või neuroloogi) konsultatsiooni.

EEG ei ole rutiinseks uuringuks sobiv, sest võimalikud normikohased kõrvalekalded võivad tekitada vaid segadust. Ka vereanalüüs ei anna tavaliselt olulist infot.

Kuigi valdavat enamust arsti poole pöörduvatest haigetest on võimalik ravida ambulatoorselt, on siiski terve rida sümptome, mille esinemisel tuleb haige suunata koheselt neuroloogi konsultatsioonile või haiglaravile.

TÄHELEPANU NÕUDVAD SÜMPTOOMID

- palavik ja kuklakangestuse teke;
- paispapilli teke;
- temporaalararterite valulikkus, hellus;
- neuroloogilise koldeleiu teke;
- äge, järsult tugevnev peavalu;
- isiksuse muutused;
- pidev, horisontaalasendis tugevnev peavalu;
- hilisõhtune või hommikune peavalu;
- krambisündroomi teke.

Samuti tuleb neuroloogi konsultatsioonile suunata kõik peavalu kaebavad patsiendid, kellel ei ole saavutatud märgatavat raviefekti paari kuu jooksul.

PINGEPEAVALU

Haiged kaebavad enamasti pea-, kaela- ja õlavöötme(lihaste) valulikkust ning pinget. Tihti on palpatsioonil leitavad lihaspinge ja -valulikkus. Küsitlusel võib ilmned, et patsiendi probleemid on põhjustatud liigsest stressist.

Lihaspinge vähendamiseks tuleb reguleerida füüsilist aktiivsust, teha sobivaid võimlemisharjutusi. Elustiili muutmine aitab kõrvaldada pingepeavalu põhjusi, akupunktuur annab vaid lühiajalist efekti.

Pingepeavalu medikamentoosne ravi on põhjendatud vaid üksikjuhtudel. Bensodiasepiinide kasutamine lihasrelaksantidena ei ole näidustatud. Retseptita väljastatavate valuvaigistite (aspiriin, paratsetamool, ibuprofeen) kasutamine on efektiivne eeskätt lühiajalise pingepeavalu korral. Kroonilise pingepeavalu korral on selliste valuvaigistite efektiivsus väiksem. Sageli on arsti poole pöörduv haige tarvitanud erinevaid valuvaigisteid pikka aega, mis võib iseenesest põhjustada peavalu. Seetõttu on oluline algul vähendada ja võimalusel lõpetada ravimite kasutamine ja püüda haiget ravida eeskätt mittemedikamentoosete ravivõtetega.

Kui mittemedikamentoossed ravivõtted, ka koos mit-testeroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA), ei ole andnud tulemusi, võib kroonilise pingepeavalu raviks kasutada tritsüklilisi antidepressante, eeskätt amitriptüliini (10...75 mg ööpäevas) või klomipramiini (75...150 mg ööpäevas). Kirjanduses on toodud andmeid ka MAO inhibiitorite ja selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (fluvoksamiin, fluoksetiin) efektiivsuse kohta kroonilise pingepeavalu ravis.

MIGREEN

Migreenihoog tekib elu jooksul ~15% meestest ja ~20% naistest. Kroonilisi haigeid on elanikkonnast kuni 8%, kellest enamuse moodustavad naised. Paljudel juhtudel on haigus perekondlik. Sagedasemad migreenihoogu provotseerivad faktorid on pinge langus pärast stressi (nn. "nädalavahetuse peavalu"),

menstruatsioon, alkohol, ebaregulaarne toitumine ja ebapiisav uni.

20%-l haigetest kaasneb migreenihoogudega aura, selliste haigete EEG-s võib olla elektrofüsioloogilisi muutusi.

Raviplaani koostamisel tuleb alustada provotseerivate faktorite leidmisest ja neist hoidumisest. Migreenihoogu möödumist soodustab puhkus pimedas ja vaiksuses toas.

Migreenihoogu medikamentoosne ravi eesmärgiks on valu vaigistamine ja migreenihooga sageli kaasneva oksendamise vähendamine. Kasutada tuleb alati ravimi väikseimat toimivat annust.

Väga ägeda migreenihoogu ravis, millega kaasneb ka oksendamine, on soovitatav ravimeid manustada rektaalselt või parenteraalselt.

Erinevate ravimite kooskasutamine ei ole üldjuhul soovitatav, mõnel juhul võib see olla isegi eluohtlik.

Ergotamiini ja sumatriptaani ei tohi koos kasutada, sest tekkida võib tugev ja püsiv vasospastiline reaktsioon, mis võib viia isheemilise kahjustuseni (jäsemete gangreen, ajuisheemia). Sumatriptaani võib manustada 24 tunni möödumisel ergotamiini manustamisest. Ergotamiini võib manustada mitte varem kui 6 tundi pärast sumatriptaani.

Järgmises nimekirjas on migreenihoogu kupeerimiseks kasutatavad ravimid valiku järjekorras:

- valikravimiks on käsimüügi valuvaigistid – atsetüül-salitsüülhape, paratsetamool, ibuprofeen;
- käsimüügi valuvaigistid koos metoklopramiidiga. Metoklopramiidi manustatakse iivelduse ja oksendamise raviks;
- MSPVA, näiteks naprokseen;
- ergotamiin või dihidroergotamiin;
- sumatriptaan.

Ravimid migreenihoo raviks.

Ravimigrupp	Ravim, (manustamisviis)	Ühekordne annus (mg)	Maksimaalne annus ööpäevas (mg)	Olulised kõrvaltoimed
Valuvaigistid	atsetüülsalitsüülhape	500...1000	4000	düspepsia, seedetrakti verejooks
	paratsetamool	500...1000	4000	düspepsia
	kodeiin	30...60	250	kõhukinnisus, harjumuse teke
MSPVA	naprokseen	500...750	1500	düspepsia, seedetrakti verejooks
	tolfenaanhape	200...400	600	
	diklofenak	50...100	150	
	ibuprofeen	200...600	2400	
Serotoniini retseptorite agonistid	ergotamiin (suu kaudu) (rektaalselt)	2...4	6	düspepsia, kõhulahtisus, vasokonstriksioon
		2		
	dihüdroergotamiin (naha alla)	0,75...1	3	nagu ergotamiinil, kuid mitte nii intensiivsed
	sumatriptaan (naha alla) (suu kaudu)	6	12	õhetamine, kuumatunne, kaela ja rindkere valud
100		300		
Dopamiini retseptorite antagonistid *	metoklopramiid (veeni)	10	0,5 mg/kg	düstoonia
	domperidoon (rektaalselt)	30	240	düstoonia, galaktorröa, günekomastia
	kloorpromasiin (veeni)	0,1 mg/kg	100	tardiivne düskineesia

* Dopamiini retseptorite antagonistide manustatakse iivelduse ja oksendamise korral.

Ravimid migreeni profülaktikaks.

Ravimigrupp	Ravim	Ööpäevane annus (mg)	Olulised kõrvaltoimed
β-adrenoblokaatorid	propranolool	40...320	düspepsia, bronhospasm, bradükardia, hüpotensioon
	metoprolol	25...200	
	atenolool	25...100	
	timolool	5...20	
	nadolool	80...240	
Histamiini ja serotoniini retseptorite-blokaatorid	pisotifeen	0,5...3	isu suurenemine, kaalutõus, unisus, uimasus
Serotoniini retseptorite antagonistid	metüsergiid	2...6	lihaskrambid, unetus, kudede fibroos
Tritsüklilised antidepressandid	amitriptülliin	10...150	kehakaalu suurenemine, südame rütmihäired, uriinipeetus
MSPVA	mefenaanhape	500...1500	düspepsia, seedetrakti verejooks
	naprokseen	500...1000	
	aspiriin	500...1500	düspepsia, seedetrakti verejooks

Migreenihoo profülaktika tuleb arvesse haigetel, kellel on vähemalt 3 tugevat valuhoogu kuus. Profülaktika tulemusena väheneb hoogude sagedus, kuid täielikku valuhoogude lõppemist tavaliselt ei saavutata. Kui 4...6 nädala jooksul ei ole ravitoimet ilmnenu, tuleks proovida mõnda teist ravimit. Ravimi manustamine tuleb lõpetada järk-järgult.

– β -adrenoblokaatorid (atenolool, metoprolol, timolool, propranolool) on migreeni profülaktikas valik-preparaatideks – hea efekt 60...70% haigetel.

– Histamiini ja serotoniini retseptorite antagonist pisetifeen annab hea efekti ~50% haigetel, tuleb aga arvestada dieedi vajalikkust kehakaalu suurenemise ärahoidmiseks.

Kui eelpoolnimetatud ravimid ei ole efektiivsed, tuleb nõu pidada neuroloogiga, kes vajadusel võib määrata varupreparaate: naprokseeni (on efektiivne, kuid esinevad olulised seedetrakti kõrvaltoimed), metüsergiidi jt.

Ergotamiini ja sumatriptaani migreeni profülaktikaks ei kasutata (selgitus lühikirjelduses).

KOBARPEAVALU

Esineb harva, valdavalt meestel. Valu on ühepoolne, lokaliseerub silma- ja/või oimupiirkonda. Tihti kaasneb konjunktiivne hüperemia, pisaravool, nina limaskestast turses, eritus ninast, valguskartus, haaratud näo poole higistamine, mioos, ptoos. Paljudel juhtudel on provotseerivaks faktoriks alkohol.

Kobarpeavalu hoo ravi.

Enne allpoolnimetatud ravimite kasutamist võiks võimalusel proovida hapniku inhalatsiooni (100% O₂, 7 l/min 15 min jooksul maskiga), millel on leitud efektiivsus kobarpeavalu hoo korral.

- Sumatriptaan 6 mg naha alla.
- Ergotamiini suposiidid 2 mg (kestva hoo korral).
- Dihüdroergotamiin ninasprei või süstena 0,75 mg.

Kobarpeavalu hoogude profülaktika.

- Ergotamiin 3...4 mg ööpäevas.
- Metüsergiid 3...6 mg ööpäevas.

– Liitium peamiselt pideva valu korral, soovitatav kontsentratsioon plasmas 0,3...0,8 mmol/l, tavaline annus 600...900 mg ööpäevas.

– Prednisoloon algul suures annuses (80...100 mg ööpäevas). Annust vähendada järk-järgult 3...4 nädala jooksul. Kui on vajadus pikema profülaktilise kuuri järele, tuleb üle minna teisele profülaktilisele preparaadile.

– Verapamiil 240...320 mg ööpäevas.

– Pisetifeen 2...3 mg ööpäevas.

Vajadusel võib profülaktikaks kombineerida prednisolooni liitiumiga või liitiumi verapamiiliga. On näidatud ka profülaktilise ja sümptomaatilise ravi kombineerimise efektiivsust.

PEAVALU RAVIMITE LÜHIKIRJELDUSED

Antidepressandid, atsetüülsalitsüülhape, dihüdroergotamiin, domperidoon, ergotamiin, ibuprofeen, kloorpromasiin, kodeiin, kofeiin, liitium, metoklopramiid, metüsergiid, naprokseen, tolfenaamhape, mefenaamhape,

Antidepressandid on paljudes maades kasutusel varupreparaatidena kroonilise pingepeavalu ravis. Enamik kliinilisi uuringuid kirjeldavad tritsükliliste antidepressantide (peamiselt amitriptülliini) kasutamist, sealjuures väiksemas annuses, kui on vajalik depressiooni raviks. Tritsükliliste antidepressantide (amitriptülliin, klomipramiin) kasutamisel on sagedasemateks kõrvaltoimeteks suukuivus, kõhukinnisus, südame erutusjuhtehäired. Mõnedel haigetel võivad olla efektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (fluoksetiin, fluvoksamiin), mille kõrvaltoimeteks on kõhulahtisus, iiveldus, ka peavalu. Tuleb arvestada, et mõnede antidepressantide sedatiivne toime ei ole sobiv täpsust ja kiiret reageerimist nõudvatel erialadel töötavatele patsientidele (autojuhid).

Atsetüülsalitsüülhape omab valuvaigistavat, palavikuvastast ja põletikuvastast toimet, samuti vähendab verehübivust. Vastunäidustused: ülitundlikkus atsetüülsalitsüülhappe suhtes, äge mao- või kaksteistsõrmiksoolehaavand, verejooksu oht. Peamised kõrvaltoimed: iiveldus, oksendamine, seedehäired, seedetrakti limaskestast haavandumine. Seedetrakti kõrvaltoimeid saab vähendada ravimi manustamisel koos toiduga. Kui haigel on varem

tekinud ülitundlikkusreaktsioone, samuti astmahaigetel, haavandtõve- ja neeruhaigetel tuleb atsetüül-salitsüülhappe tarvitamisel olla väga ettevaatlik.

Dihüdroergotamiin on tungaltera alkaloid, mida kasutatakse migreeni profülaktikas ja ravis. Imendub kõigi manustamisviiside korral, kuid suukaudse manustamise korral on biosaadavus väike. Migreenihoo korral manustatakse naha alla või lihasesse. Kõrvaltoimed ja vastunäidustused vt. ergotamiin.

Domperidoon on dopamiini retseptorite antagonist. Kasutatakse varupreparaadina iivelduse ja oksendamise raviks.

Ergotamiin on tungaltera alkaloid, mida kasutatakse migreenihoogude ravis ja kobarpeavalu ravis ning profülaktikas. Migreenihoogude profülaktikaks ei tohi ravimit kasutada, kuna ta provotseerib pikaajasel kasutamisel ise migreenihoogusid ja tekitab sõltuvust. Ergotamiin ei imendu seedetraktist täielikult, kuid tavaliselt manustatakse ravimit siiski suukaudselt. Rektaalselt võib manustada ergotamiini juhul, kui suukaudne manustamine ei ole sobiv. Kõrvaltoimetena võivad tekkida iiveldus, oksendamine, perifeerne isheemia vasokonstriksioonist (gangeen), krampid.

Ergotamiini kasutamise ärajätunähtudena on kirjeldatud krampide teket ja peavalu. Ergotamiin on vastunäidustatud raske hüpertensiooni, sepsise, perifeersete veresoonte haiguste, südame isheemiatõve, samuti neeru- ja maksafunktsiooni häirete korral. Aneemia ja hüpoteireoidismi puhul tuleb seda preparaati manustada ettevaatlikult, et mitte põhjustada kardiovaskulaarse süsteemi funktsioonihäireid. Preparaadi üleannustamise korral tekivad migreenihoo nähud.

Ibuprofeen on mittesteroidne põletikuvastase ja valuvaigistava toimega ravim. Ibuprofeen on efektiivne valusündroomi korral, mis on seotud menstruaatsiooniga, migreeniga, samuti liiges- ja luuvaludega ning operatsioonijärgse valusündroomi ravis. Kõrvaltoimeteks on iiveldus, oksendamine, mao- või kaksteistsõrmiksoolehaavandi ägenemine. Võivad tekkida ka tasakaaluhäired, unehäired.

Vastunäidustused: ülitundlikkus ibuprofeeni ja teiste sama grupi ravimite suhtes, äge seedetrakti haavand, südamepuudulikkus ja astma.

Kloorpromasiin on neuroleptikum, mida võib intravenoosselt kasutada iivelduse ja oksenduse lühiaegselt raviks. Kõrvaltoimetest võib esineda neuroleptiline sündroom, samuti vererõhu langus ja tahhükardia.

Kodeiin on opiaatide hulka kuuluv valuvaigisti. Efektiivne nõrgema ja keskmise tugevusega valu korral. Võib kasutada haigetel, kellel MSPVA ei ole olnud efektiivne. Annust 10 mg võib kasutada MSPVA toime potentseerimiseks. Kõrvaltoimeteks on kõhukinnisus, sõltuvuse teke, suuremate annuste kasutamisel hingamise depressioon.

Kofeiin on nõrga psühhostimuleeriva toimega, mida analgeetikumide komplekspreparaatidesse lisatakse väikeses annuses. Kofeiin ei suurenda nende preparaate valuvaigistavat ega põletikuvastast toimet.

Liitium on peamiselt kasutusel valikpreparaadina maania puhul ning on sobiv bipolaarse afektiivse häire maniakaalsete ja depressiivsete hoogude profülaktikaks. On kirjeldatud selle ravimi efektiivsust ka kobarpeavalu kroonilistel juhtudel. Kõrvaltoimeteks on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, polüuuria, hüpertermia, lihasvärinad.

Metoklopramiid on dopamiini retseptorite antagonist, mis stimuleerib seedetrakti peristaltikat. Peamiseks kasutamistähtsuseks on oksendamise ravi. Kroonilisel kasutamisel või üleannustamise korral võivad tekkida kõhulahtisus, uimasus, desorientatsioon, ekstrapüramidaalsed nähud ja teised neuroleptikumidele iseloomulikud kõrvaltoimed.

Metüsergiid on ergotamiini derivaat, serotoniini retseptorite antagonist. Seda kasutatakse suu kaudu migreenihoo profülaktikaks, kuid nimetatud ravim ei ole efektiivne ägeda hoo raviks. Kõrvaltoimetena võivad tekkida iiveldus, oksendamine, unisus, uimasus. Võib esineda ülemäärast vasokonstriksiooni. Preparaati ei tohi manustada järjest üle 6 kuu, sest suureneb retroperitoneaalse fibroosi tekke oht. Vastunäidustused on samad, mis ergotamiini puhul, kuid lisaks ei kasutata seda preparaati südame-, kopsu- ja kollageenhaiguste kaasumise korral ning vaimsete puuetega patsientidel. Ravimi manustamine tuleb kohe lõpetada, kui tekivad arterite spasmid. Ravimit soovitatakse manustada koos toiduga.

Naprokseen, tolfenaamhape, mefenaamhape ja diklofenak on mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, toimed ja kõrvaltoimed sarnased ibuprofeenile.

Paratsetamoolil on valuvaigistav ja palavikku vähendav toime. Kõrvaltoimed tekivad harva. Tekkida võivad nahalööve, sügelus, vereloomehäired. Vastunäidustuseks on ülitundlikkus paratsetamooli suhtes. Ettevaatust ravimi manustamisel neeru- ja maksaahajatel.

Pisotifeen on histamiini- ja serotoniini retseptorite antagonist. Ravimit kasutatakse suu kaudu vaskulaarse peavalu, sealhulgas migreeni profülaktikaks. Kõrvaltoimetena võivad sagedamini tekkida unisus, uimasus, suurenevad söögiisu ja kehakaal. Ägeda migreenihoo raviks ei ole efektiivne.

Propranolool, atenolool, metoprolol, timolool, nadolool on β -adrenoblokaatorid, mis on muuhulgas kasutusel valikpreparaatidena migreenihogude profülaktikas. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks on erutusjuhte aeglustumine südames, obstruktiivsete kopsuhaiguste ägenemine.

Sumatriptaan on selektiivne serotoniini retseptorite agonist, mida migreenihoo raviks manustatakse suu kaudu või naha alla. Samuti on seda kasutatud koobarpeavalu raviks. Migreenihoo profülaktikaks ei kasutata, kuna pikaajalisel kasutamisel põhjustab müokardi isheemiat.

Sagedasemate kõrvaltoimetena võivad tekkida unisus, uimasus, ärevus, stenokardia, süstekoha valulikkus. Vastunäidustuseks on raskekujuline hüpertensioon, südame isheemiatõbi, anamneesis müokardiinfarkt või Prinzmetal'i stenokardia. Ei soovitata kasutada vanuritel ja lastel.

Migreeni raviks on kasutusel ka mitmed **komplekspreparaadid**, kus eespoolkirjeldatud toimeaineid on omavahel erinevates vahekordades kombineeritud, näiteks:

Migravess – metoklopramiid + aspiriin

Paramax – metoklopramiid + paratsetamool

Cafergot, Ergokoffin – ergotamiin + kofeiin

Panadol Extra – paratsetamool + kofeiin

Co-codaprin – aspiriin + kodeiin

Co-codamol – kodeiin + paratsetamool

Komplekspreparaatide kasutamine on otstarbekas vaid patsientidel, kes on kasutanud eelnevalt ja vajavad mõlemat ravimit ning komplekspreparaat võiks neil muuta ravimite manustamise mugavamaks. Komplekspreparaate ei tohiks kasutada esimese valiku preparaatidena, kuna see muudab raskeks patsiendile sobiva annuse leidmise.

EBASOOVITAVAD RAVIMID PEAVALU KORRAL

Eelpoolkirjeldatud preparaate hulgas ei ole mainitud Eestis valuvaigistitena populaarseid metamisooli (analgiin) ja fenatsetiini ning neid toimeaineid sisaldavaid kombinatsioonpreparaate. Selliste kombinatsioonide kasutamine on suure toksilisuse tõttu lõpetatud mitmetes riikides.

Metamisool (Analgiin) on pürasolooni derivaat, millel on põletiku-, palaviku- ja valuvastane toime. Tootmist ja müüki alustati Saksamaal 1922.a. On leitud, et metamisoolil on sama ohtlikud kõrvaltoimed kui amidopüriinil ja teistel pürasolooni derivaatidel, mistõttu seda tohib kasutada vaid äärmisel juhul, kui muud ravimid ei aita. Ajavahemikus 1981...86 suri Saksamaal metamisoolipreparaatide kasutamise tõttu 94 inimest: 46 agranulotsütoosi, 39 anafülaktilise šoki tagajärjel. Seetõttu saab seda ravimit alates 1987.a. osta Saksamaal vaid retsepti alusel. Näidustuseks on metamisoolil tugev valu pärast traumat või operatsiooni, koolikuline valu või kasvajast põhjustatud valu, mis ei allu teistele valuvaigistitele. Potentsiaalselt ohtlikud on ka kõik metamisooli sisaldavad kombinatsioonpreparaadid, nt *Anapryrin, Benalgin, Novalgin, Novaminosulfon, Pyranal, Spasdotsin, Tempalgin* jt.

Fenatsetiini hakati kasutama valuvaigistina 1887.a. Keemiliselt ja toimetelt on see aine sarnane paratsetamoolile. Praeguseks on leitud, et ta on pidevaks kasutamiseks liiga toksiline. Fenatsetiin võib põhjustada methemoglobineemiat ja hemolüütilist aneemiat. Pikaajaline suurtes annustes fenatsetiini kasutamine võib põhjustada neeru papilli nekroosi ja neeruvaagna kartsinoomi. Fenatsetiini kasutamine on keelatud või mittesoovitav Kanadas, Taanis, Soomes, Saksamaal, Jaapanis, Hollandis, Rootsis, Inglismaal jm. Eesti apteekides müüakse aga veel mitmeid fenatsetiini sisaldavaid preparaate, nt *Ascophen, Asphen, Cephecon, Citramonum, Cophicylum, Pirco-phen* jt.

KOKKUVÕTE

1. Raviplaani koostamisel on kõige olulisem peavalu põhjuste selgitamine ja etioloogiline ravi.
2. Enamikel juhtudel ei vaja haiged ravimeid.
3. Kui peavalu kaebava haige uurimisel selguvad kiiret tegutsemist nõudvad sümptoomid, tuleb ta kohe suunata haiglasse.
4. Kui otsustatakse farmakoteraapia kasuks, ei ole mõtet kasutada ühtki ravimit, mis õige kasutamise korral ei ole andnud kindlat efekti, kuna mitteefektive ravimi manustamine võib ise provotseerida peavalude teket.

Kasutatud kirjandus:

1. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden. *Workshop on Treatment of Headache*. 1994; **3**: 9-26
2. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th ed, Ed. Reynolds JEF, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1993; **30**: 412-417
3. Pearce JMS Headache. *Oxford Textbook of Medicine*. 3 ed. Ed. Weatherall DJ, Oxford University Press, 1996; 4022-4029
4. Welch KMA. Drug Therapy of Migraine. *N Eng J Med* 1993; **329**; **20**: 14776-14782
5. White RJ, Likavec MJ. The Diagnosis and Initial Management of Head Injury. *N Eng J Med* 1992; **327**; **21**: 1507-1511
6. Linn FHH, Wijdicks EFM, Graaf Y, Weerdestein-van Vliet FAC, Bartelds AIM, Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1994; **344**: 590-593
7. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995; **311**: 541-544
8. Chetley A. Problem Drugs. Amsterdam, Health Action International, 1993

NIFEDIPIINI KASUTAMISEST STENOKARDIA JA HÜPERTENSIOONI KORRAL

Nifedipiin lõõgastab veresoonte silelihaseid ja laiendab nii perifeerseid kui ka koronaartereid. Nifedipiinil on Eestis registreeritud järgmised näidustused: Hüpertooniatõbi. Stenokardia. Raynaud' sündroom.

Kõrge vererõhu korral on ravimite kasutamise eesmärgiks arteriaalse vererõhu vähendamine, südame- või ajuinfarkti ja südamepuudulikkuse tekke vältimine ja eluea pikendamine.

Stenokardia korral on eesmärk ägeda stenokardilise valu tekke vähendamine, koronaarterite ateroskleroosi progresseerumise vähendamine, infarkti ja südamepuudulikkuse tekke vältimine, eluea pikendamine.

Ükski kontrollitud uuring ei ole seni veenvalt tõestanud, et lühitoimeline nifedipiin vähendab südame isheemiatõve ja hüpertooniatõve haigetel südamepuudulikkuse väljakujunemist, haigestumist müokardiinfarkti või suremuse riski.

Lühitoimelise nifedipiiniga tehtud uuringutest.

Eelmisel aastal avaldati dr. B. Psaty uuringu ja hiljem ka dr. C. Furbergi metaanalüüsi tulemused, mis näitasid müokardiinfarkti ja südame-veresoonkonna kõr-

5. Üldjuhul on peavalu valikravimiteks käsimüügi valuvaigistid (aspiriin, paratsetamool, ibuprofeen). Teiste ravimite kasutamine on põhjendatud alles siis, kui käsimüügi ravimid ei aita. Samas tuleb arvestada, et ükski ravim ei aita kõigi sama tüüpi peavalude korral, s.t. ravi ja ravimi annustamine peavad olema individuaalsed.

6. Ravimeid tuleb kasutada väikseimas toimivas annuses ja vaid kindla näidustuse olemasolul.

7. Kui paari kuu vältel ei saavutata märgatavat ravigefekti, tuleb haige suunata erialaspetsialisti konsultatsioonile.

valtoimete esinemissageduse suurenemist lühitoimelise nifedipiini kasutamisel. Dr.Furberg'i metaanalüüs hõlmas 16 platseeboga kontrollitud kliinilist uuringut, kokku 8000-l väljendunud koronaarterite ateroskleroosiga patsiendil, kes tarvitasid nifedipiini lühitoimelisi ravimvorme 30...120 mg ööpäevas. Selgus et, suremuse risk hakkas suurenema patsientidel, kes kasutasid 30...50 mg nifedipiini ööpäevas ja oli peaaegu 3 korda suurem patsientidel, kes kasutasid üle 80 mg nifedipiini ööpäevas.

Lühitoimelise nifedipiini kõrvaltoimete tekke mehhanismid.

1. Väljendunud koronaarterite ateroskleroosi korral võib nifedipiini poolt põhjustatud vasodilatatsiooni tõttu verevool südamelihase isheemilistest piirkondadest suunduda vähem kahjustatud kollateraalaresoonte kaudu mujale ("proisheemiline" toime). Stabiilse stenokardiaga patsientidel sõltub nifedipiini isheemiat tekitav toime koronaaride kollateraalide olemasolust või nende puudumisest. Kliinilistes katsetes on leitud, et väheste või üldse puuduvate kollateraalidega patsientidel vähendab nifedipiin isheemilisi episoodide. Hea kollateraalvõrguga patsien-

tidel soodustab nifedipiin oluliselt isheemiliste hoogude tekkimist.

2. Kaltsiumikanalite blokaatoritel on negatiivne inotropne toime müokardi, mistõttu südamelihase kontraktsioonid võivad nõrgeneda. Seda kompenseerib aga perifeersest vasodilatatsioonist tingitud vasaku vatsakese töökoormuse vähenemine.

Nifedipiinil on võime aktiveerida endogeenset neurohormonaalset süsteemi, eriti reniin-angiotensiinsüsteemi. Reniin-angiotensiinsüsteemi aktiveerimine võib luua eelsoodumuse ventrikulaarsete tahhüarütmiate tekkeks – potentseerides katehoolamiinide poolt indutseeritud arütmiaid või suurendades mineralokortikoidide produktsiooni, mis võib suurendada diureetikumidest indutseeritud kaaliumikadu.

3. Väljendunud hüpotensioon.

Vasodilatatsioonist tingitud kõrvaltoime.

Seni ei ole veel piisavalt tõendeid, et täielikult hukka mõista lühitoimelist nifedipiini või teisi kaltsiumikanalite blokaatoreid. Praegu on käimas mitmeid randomiseeritud, kontrollitud uuringuid (nimetustega ALLHAT, SYST-EUR, HOT), kus võrreldakse kaltsiumikanalite blokaatoreid omavahel ning angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite, diureetikumide ja beeta-adrenoblokaatoritega.

KOKKUVÕTE.

1. Hüpertensiooni medikamentoosset ravi on soovitatav alustada β -adrenoblokaatorite ja diureetikumidega, see tähendab ravimitega, mille efektiivsus hüpertensiooni tüsistuste vähendamises ja eluea pikendamises on tõestatud.

2. Nifedipiini toime vähendada arteriaalset vererõhku võib osutada kahjulikuks kaasuva koronaararterite puudulikkuse (südame isheemiatõbi, äge müokardiinfarkt) korral, sest hüpotensioonist tingitud koronaarperfusiooni halvenemine võib suurendada müokardi isheemiat ja laiendada infarkti kollet. On leitud,

et enamus kõrvaltoimeid tekib esimesel ravinädalal patsientidel, kelle vererõhk oli enne ravi algust alla 100 mmHg.

3. Lühitoimeline nifedipiin võib vahel ägestada stenokardiat, mistõttu stenokardia raviks tuleb individuaalselt igale patsiendile leida annus, mida patsient hästi talub. Liiga suur annus võib põhjustada hüpotensiooni. Kuid ka hüpotensiooni mitte tekitava annuse leidmisel ei saa välistada, et müokardis ei tekiks isheemiat (vt. neurohumoraalne aktivatsioon ja "proisheemilise" toime võimalus).

4. Kuigi nifedipiinil on tugevam otsene negatiivne inotropne toime südamelihasesse kui verapamiilil või diltiaseemil, kompenseerib seda tavaliselt tahhükardia teke ja südamelihase kontraktsioonide tugevnemine tänu lühitoimelise nifedipiini omadusele aktiveerida adrenergilist süsteemi.

5. Kaltsiumikanalite blokaatorite kasutamist hüpertensiooni korral ja teistel näidustustel võib jätkata, vältides samaaegselt hüpotensiooni teket. Seejuures tuleb hoolikalt kaaluda loodetavat kasu ja võimalikke ohte eriti müokardiinfarkti järgses varases perioodis.

6. Südame isheemiatõvega patsientidel, kes kasutavad lühitoimelist nifedipiini, tuleks see asendada pikendatud imendumisajaga preparaadiga.

7. Hüpertensiooniga patsientidele, kellel ei ole kliiniliselt väljendunud stenokardiat või südame isheemiatõbe, võib ordneerida lühitoimelist nifedipiini, kombineerides nifedipiini β -adrenoblokaatorite või ACE-inhibiitoriga, et tasakaalustada nifedipiini poolt esilekutsutud neurohumoraalset aktivatsiooni.

8. Lühitoimeline nifedipiin sobib kasutamiseks Raynaud' tõve korral. Samuti vajadusel kiiresti langetada arteriaalset vererõhku patsientidel, keda ei ohusta müokardi isheemia.

Kasutatud kirjandus:

1. FDA Committe Rules Calcium-channel Blockers Safe. *Lancet*, 1996;**347**:313
2. Citizens' Petition to Require a Warning on all Calcium Channel Blocking Drugs. *Public Citizen* 1995;Nov:1-11
3. Nifedipine: Danger of Short-acting Formulations. *WHO Drug Information*, 1995; **9**: 220-221
4. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;**92**:1326-1331
5. Reeder GS. Adjunctive Therapy in the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc* May 1995; **70**:464-470
6. Pepine CJ. The Role of Calcium antagonists in Ischaemic Heart Disease. *Eur Heart J* 1995;**16**:19-24
7. Opie LH, Messerly FH. Nifedipine and Mortality. *Circulation* 1995;**92**: 1068-1073
8. Yusuf S. Calcium Antagonists in Coronary Artery Disease and Hypertension. *Circulation* 1995;**92**:1079-1082
9. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The Risk of Myocardial Infarction Associated with Antihypertensive Drug Therapies. *JAMA*. 1995;**274**:620-625

Järgmises numbris:**Eestis registreeritud nifedipiinide hinnavõrdlus.**

Ravimi firmanimi (tootja)	Ravimvorm ja toimeaine sisaldus, originaali suurus	Keskmise ööpäevase annuse (30 mg) orienteeruv hind apteegis (EEK)
Lühitoimelised		
ADALAT Bayer	caps 10 mg N100	9.60
CORDIPIN KRKA	tabl 10 mg N50	1.50
NIFANGIN Farnos	tabl 10 mg N100	1.60
NIFEDIPIN H-RATIOPHARM ratiopharm	caps 10 mg N30	6.30
Pikatoimelised		
ADALAT Bayer	retardtabl 10 mg N100	9.60
ADALAT OROS Bayer	retardtabl 30 mg N28	11.20
CORDIPIN RETARD KRKA	retardtabl 20 mg N30	1.60

Kasutatud kirjandus:

1. FDA Committe Rules Calcium-channel Blockers Safe. *Lancet*, 1996;**347**:313
2. Citizens' Petition to Require a Warning on all Calcium Channel Blocking Drugs. *Public Citizen* 1995;Nov:1-11
3. Nifedipine: Danger of Short-acting Formulations. *WHO Drug Information*, 1995; **9**: 220-221
4. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine dose-related increase in mortality in parients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;**92**:1326-1331
5. Reeder GS. Adjunctive Therapy in the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc* May 1995, **70**:464-470
6. Pepine CJ. The Role of Calcium antagonists in Ischaemic Heart Disease. *Eur Heart J* 1995;**16**:19-24
7. Opie LH, Messerly FH. Nifedipine and Mortality. *Circulation* 1995;**92**: 1068-1073
8. Yusuf S.Calcium Antagonists in Coronary Artery Disease and Hypertension. *Circulation* 1995;**92**:1079-1082