

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Juuni/August 1996, nr. 8/9

Sõltumatu väljaanne



## Sisujuht

Kõhukinnisus	53
Ravimid kõhukinnisuse põhjusena	54
Mitte-medikamentoosne ravi	55
Medikamentoosne ravi	55
Tramadool ei kuulu enam narkootiliste ravimite nimekirja	58
Tramadooli erinevus teistest opiaatidest	58
Tramadooli farmakokineetika ja manustamine	59
Tramadooli kõrvaltoimed ja koostoimed	59

## KÕHUKINNISUS

Normaalseks soolefunktsiooniks peetakse defekatsiooni sagedusega vahemikus 2 korda nädalas kuni 3 korda päevas. Kõhukinnisust tuleks seega defineerida järgmiselt: kõva väljaheite pasaaž harvemini kui antud inimesele on tavaks tavalise toitumisrežiimi juures. Kõhukinnisuse tajumine on subjektiivne: mis on ühele kõhukinnisus, võib teisele tunduda normaalsena. Arvesse tuleks võtta ka defekatsiooniga kaasneva pingutuse suurenemist, mis on sageli kõhukinnisusele iseloomulik. Seega on kõhukinnisuse diagnoosimisel oluline teada patsiendi sooleharjumusi ja arvesse võtta selle muutusi.

Ümber tuleks hinnata eeskätt vanemate inimeste seas levinud seisukoht, et igapäevane defekatsioon on vajalik ja kui seda ei toimu on "sisemise puhtuse" säilitamiseks vajalik regulaarselt kasutada kõhulahtisteid.

### KÕHUKINNISUSE PÕHJUSED

Kõhukinnisusel võib olla palju põhjuseid (funktsionaalsest soolesündroomist kuni raske orgaanilise haiguseni). Võimalusel tuleb põhjus välja selgitada, sest tihti aitab kõhukinnisust kõrvaldada primaarse seisundi, nt kõrvaltoimet põhjustava ravimi ärajätmine või depressiooni või hüpotüreoidismi ravi. Kirurgiline ravi on vajalik kolorektaalse kartsinoomi või Hirschsprung'i tõve korral. Kui primaarset põhjust ei leita või kaasneb valulik anorektaalne haigus (hemorroidid, fissuurid), tuleb manustada kõhulahtisteid. Ravi kõhulahtistitega peaks olema võimalikult lühiajaline.

Kõhukinnisuse põhjuseks on sageli toitumisharjumused ja peaaegu alati on põhjuseks kiudaine vähesus toidus, mis põhjustab vähese ja kõva väljaheite. Tihti tekib kõhukinnisus saleduskuuride ajal.

Defekatsiooni vajaduse pidev ignoreerimine võib viia atoonilise jämesoole tekkeni. Hüpotoonilist jämesoolt, s.o. peristaltika puudumist vähese lihastoonuse tõttu vastuseks roojamassile, esineb sagedamini vanematel inimestel ning see võib olla tingitud ka

kroonilisest kõhulahtistite tarvitamisest. Vanematel inimestel soodustavad kõhukinnisuse teket ka vähene vedeliku tarbimine, vähene liikumine ning haigused. Voodihaigetel on kõhukinnisus eriti sage.

Kõhukinnisus võib olla depressiooni sümptomiks. Sellisel juhul tuleb depressiooni ravimeid valides olla ettevaatlik, sest mõned antidepressandid (tritsükliilised) soodustavad kõhukinnisust.

Noortel naistel võib esineda väga resistentne kõhukinnisus, mis on tingitud väga aeglasest sooletransiidist, pärasoole spasmist või vaagnapõhja lihaste lõõgastumisest.

Raseduse ajal tekiv kõhukinnisus on tingitud soole kompressioonist suurenenud emaka poolt ja soolelihaste lõõgastumisest progesteronide toimel. Täien

dav rauapreparaatide manustamine võib kõhukinnisust veelgi soodustada.

Raske kõhukinnisuse diferentsiaaldiagnoosil tuleb arvestada järgmiste haigustega: kasvajalised haigused, divertikuliit, diabeetiline või teised autonoomsed

neuropaatiad, hüperkaltseemia, hüpötüreoidism, depressioon.

### VAJALIKUD UURINGUD

Kui kõhukinnisus on püsinud nädalaid või esineb vahelduvalt erineva raskusega, tuleks patsienti uurida jämesoole kasvaja või teistest põhjustest tingitud osalise soolesulguse suhtes. Roojamisega kaasneva valu ja veritsuse korral tuleks kindlaks teha lokaalsete ano-rektaalsete protsesside (nt anaalfissuurid) olemasolu. Alati tuleks püüda välja selgitada kõhukinnisuse põhjus. Vajadusel võib teha järgmisi uuringuid: röntgenograafia (tühiülesvõtte seisvas asendis), proktosigmoidoskoopia, röntgenogramm baariumklistiiriga. Kui orgaanilist kahjustust ei leita, on ravi sümptomaatiline.

Uuringuid ei ole vaja teha patsientidel, kelle kõhukinnisus on püsinud pikka aega muutumatuna, sümptoomid ei ole rasked või ei ole süvenenud.

### RAVIMID KÕHUKINNISUSE PÕHJUSENA.

**Opiatide** kasutamisel valuvaigistitena on kõhukinnisus tihti kõige murettekitavam kõrvaltoime, mida võib olla raskem ravida kui vaigistada valu. Kõhukinnisus püsib tavaliselt kogu opiaatravi aja. Kõhukinnisuse vähendamiseks peab patsient jooma palju vedelikku, sööma kiudaine-rikast toitu; võib osutada vajalikuks regulaarne kõhulahtistite manustamine.

**Antatsiididest** tekitab kõhukinnisust alumiiniumhüdroksiid, mille suured annused võivad põhjustada kõvade roojamasside tekkimist ning selle kaudu sooleobstruktsiooni. Kõrvaltoimete vähendamiseks on alumiiniumhüdroksiid tavaliselt kombinatsioonis magneesiumi sooladega (magneesium põhjustab kõhulahtisust).

**Vismut** võib põhjustada kõhukinnisust – väljaheite värvus muutub halliks või mustjaks, mida võib segi ajada veriroega. Vismutit on kasutatud reisi-diarröa (*traveller's diarrhea*) vältimiseks.

**Sukralfaadi** kõige tavalisemaks kõrvaltoimeks on kõhukinnisus, samuti võivad tekkida suukuivus ja iiveldus.

**Hüperlipideemia ravimid** kolestüramiin ja kolestipool võivad sageli põhjustada kõhukinnisust, kuid seda saab vältida kiudaine-rikka toiduga. Pooltel patsientidest tekib kerge või keskmise raskusega kõhukinnisus, raskel juhul roojamasside pitsumus. Vanematele patsientidele tuleks manustada

nõrgatoimelisi kõhulahtisteid. Kui ühekordne annus on suurem kui 10...16 g kolestüramiini, võib tekkida steatorröa.

**Rauapreparaate** on alati seostatud seedetraktihäiretega, mis tegelikult tekivad õige manustamise korral harva. Kuni 200 mg raua manustamisel ööpäevas tekivad kõrvaltoimed ainult tundlikel patsientidel, kõige sagedamini ilmneb kõhukinnisus. Suuremate annuste manustamisel võivad tekkida ka teised seedetraktihäired.

**Kemoteraapia** kasutamisel kasvajate ravis on seedetrakti kõrvaltoimetest sagedased malabsorptsioon, kõhulahtisus ja kõhukinnisus. Vinka alkaloidide (vinkristiin) on seostatud autonoomse neuropaatiaga, mis võib põhjustada seedetrakti motoorika vähenemist, raskel juhul võib tekkida paralüütiline iileus. Kõhukinnisusega kaasneb sageli koolikaline kõhuvalu. Need sümptoomid ilmnevad tavaliselt ravi 3...10-ndal päeval ning mööduvad mõne päeva pärast. Profülaktiliselt võiks manustada väljaheite pehmedajaid (dokusaat, vedel parafiin) või kõhulahtisteid (senna). Teised antineoplastilised ained, v.a. vinka alkaloidid, põhjustavad kõhukinnisust harva.

**Kaltsiumikanalite antagonistid**, eriti verapamiil ning harvem diltiaseem, võivad tänu toimele silelihastesse põhjustada kõhukinnisust. Väga harva on tekkinud roojamasside pitsumus, mis on nõudnud kirurgilist vahelesegamist. Selle vältimiseks tuleks kõhukinnisuse tekkimisel manustada soole sisu pehmedajaid ning soole mahtu suurendavad kõhulahtistid.

**Klonidiin** võib põhjustada soole pseudo-obstruktsiooni, kõhukinnisus on sage kõrvaltoime.

**Kolinoblokeerivate ainete** (bensheksool, orfendriin, skopolamiin, hüostüamiin, atropiini derivaadid), **tritsükliliste antidepressantide** ning **amantadiini** (parkinsonismivastane ravim), **histaminoblokaatorite** (sisemine kolinoblokeeriv aktiivsus) kõrvaltoimena võib tekkida kõhukinnisus.

**Antipsühhootilise toimega ravimitel**, eriti suure kolinoblokeeriva aktiivsusega ainetel – tiordasiin, kloorpromasiin – võib kõrvaltoimena tekkida kõhukinnisus, mida saab vähendada lahtistite manustamisega. Väga harva võib tekkida eluohtlik soole dilatatsioon, mis nõuab õigeaegset diagnoosimist

ning teiste sümptomide, nagu oksendamine ja kõhuvalu, jälgimist. Soole staasi tekkimisel võib suureneada intra-abdominaalne rõhk ning sellest väheneda soole verevarustus, mis omakorda võib viia nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimisele.

Kõhukinnisust võivad põhjustada ka kõhulahtisuse vastased ravimid üleannustamisel ja kroonilisel kasutamisel, kaltsium (antatsiidides), diureetikumid (dehüdratatsiooni korral), L-dopa, MAO-inhibiitorid jt.

### **MITTE-MEDIKAMENTOOSNE RAVI**

Pikaajaliselt kestnud kroonilise kõhukinnisuse korral ei ole eesmärgiks väga kiire efekti saavutamine. Paralleelselt kõhulahtistite kasutamisega tuleb kindlasti korrigeerida ka dieeti.

Tavaliselt on dieedi vigadest esikohal vedeliku ja kiudainete vähenemine. Kuid nende tarbimise suurendamine ei likvideeri kõhukinnisust päevapealt. Seetõttu võib olla vajalik kiire ravitulemuse saavutamiseks algul lühiajaliselt kasutada kõhulahtisteid.

Kõhukinnisuse raviks soovitatakse ööpäevas tarbida kuni 30 g kiudaineid. Lisaks sellele tuleks ööpäevas juua vähemalt 2 liitrit vedelikku. See võib põhjustada probleeme eakatele patsientidele, eriti neile kes võtavad diureetikume ning ei või sellisel hulgal vedelikku tarbida.

Töötlemata kliid on odavad ning väga hea kiudaine allikas. Kahjuks on töötlemata kliidid raske neelata ning tihti tekivad meteorism ja kõhupuhitus. Seetõttu eelistavad paljud töödeldud kliitooteid, nt suure kiudainesisaldusega teraviljatooteid, kus kiudainesisaldus on võrreldes toote kaaluga siiski väike. Üldiselt on soovitatav süüa täisteraleiba, puu- ja juurvilju.

Kiudained, mida kasutatakse kõhukinnisuse ravis on kompleks-polüsahhariidid jt polümeerid, sh tselluloos, hemitselluloosid, pektiinid ja ligniinid. Kiudained pehmendavad väljaheidet ning kiirendavad sooletransiiti. Väljaheite massi suurenemine kiirendab sooletransiiti ning vähendab vee reabsorptsiooni jämesooles.

Mõnede seisundite korral ei ole kiudainete suur tarbimine soovitatav. Sama kehtib ka soole mahtu suurendavate kõhulahtistite kohta. Hüpotoonilise soole või megakooloni/rektumi korral ei käivita soole mahu suurenemine soole peristaltikat ja defekatsiooni; probleemid võivad isegi süveneda. Opiia-

tidest tingitud kõhukinnisuse korral on oht soole obstruktsiooni tekkeks. Jämesoole obstruktsiooni korral võib soole mahtu suurendavaid aineid võtta ainult pärast roojamassi pehmemdamist.

Lisaks õigele toidule on tähtsal kohal füüsiline koormus ja sooletreeningud. Sooletreening seisneb mitmete tingitud ja tingimatute sooleärrituste kasutamises; eesmärgiks on sooletühjendamise regulaarsuse taastamine. Osa raske kõhukinnisusega patsiente vajab lisaks sooletreeningule esialgu õhtuti kõhulahtisteid, milleks on taimsed, antraglükosiide sisaldavad ained, nagu senna ja paakspuukoor, mis toimivad suhteliselt leebelt ja alles 8-10 tunni pärast. Hommikul võib juua klaasitäie külma vett; see ergutab seedekanali motoorikat. Samuti võib soovitada hommikust jalutamist, sest kerge füüsiline tegevus ergutab soolemotoorikat. Hommikusöögile järgneb sooletreening - käimlasse minek hoolimata sellest, kas roojamistungi on või ei ole. Käimlas võib vasakut kõhupoolt kergelt ülalt alla masseerida. Ühekordne treening tavaliselt tulemusi ei anna. Protseduuri tuleb korrata ka järgmistel päevadel.

### **MEDIKAMENTOOSNE RAVI**

Enne kõhulahtistite ordineerimist tuleb olla kindel, et kõhukinnisus ei ole tingitud diagnoosimata haigusest, mis vajab spetsiifilist ravi. Piisava vedeliku ja kiudainete hulga tagamine dieedis aitab vältida või vähendada kõhukinnisust peaaegu kõigil kõhukinnisuse juhtudel; lahtisteid tuleks seetõttu kasutada ainult siis, kui dieedimuutus ei aita. Kõhulahtisteid tuleb kindlasti kasutada juhtudel, kus kõhukinnisus halvendab haigusseisundit (nt stenokardia, hemorroidid).

**Soole sisu pehmemdav vahendid** (mitmed mineraalõlid, sh vedel parafiin ehk vaseliinõli; dokusaat) suurendavad väljaheite veesisaldust. Dokusaadil, mis on mõnel maal kasutusel, on nii väljaheidet pehmemdav kui ka kontaktlahtisti omadused. Ravimit manustatakse tavaliselt 200 mg enne magamaminekut. Dokusaadiga koosmanustamisel võib teiste ravimite imendumine suureneada, mistõttu on vajalik ettevaatus. Vedelat parafiini (traditsiooniline lubrikant ja pehmemdav vahend) võib kasutada vaid lühiajaliselt ning ta on vastunäidustatud alla 3-aastastele lastele. Tavaliselt manustatakse 15...30 g korraga mitu korda ööpäevas. Vedel parafiin võib takistada rasvlahustuvate vitamiinide imendumist, põhjustada anaalset väljajumbumist koos naha ärritusega ning osalise imendumise tõttu võivad harva

tekkida lipoidpneumoonia ja granulomatoossed reaktsioonid.

Arahiisõli klistiir (100 ml) toimib lubrikandina, pehmendab väljaheidet ning soodustab sooletransiiti.

**Kontaktlahtistid ehk stimuleerivad lahtistid** (bisakodüül, fenoolftaleiin, naatriumpikosulfaat, sennaglükosiidid, dantroon, kastoorõli, kaskaara) suurendavad soole peristaltikat (närvistimulatsioon) ning põhjustavad vee kumulatsiooni sooles. Kontaktlahtistite manustamisel toimub defekatsioon 8...12 tunni jooksul, seetõttu on ravimit soovitatav võtta õhtul. Peristaltika kiirenemine võib põhjustada spasme ja kramplikku kõhuvalu. Kroonilisel kasutamisel võivad tekkida vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia) ja jämesoole atoonia. Võib tekkida tolerantsus, seetõttu tuleks selle rühma ravimeid kasutada lühiajaliselt (kuni 1 nädal). Kontaktlahtisteid ei tohi manustada soole obstruktsiooni korral ning neid ei soovitata manustada lastele.

Bisakodüüli tablett tuleb maolimaskesta ärrituse vältimiseks neelata alla katki närimata. Toime saabub suu kaudu manustamisel 10...12 tunni pärast, suposiitidel 20...60 minuti pärast. Tavaline annus on 10...15 mg. Suposiidid võivad põhjustada tenesme, pideval kasutamisel võib tekkida proktiit.

Senna preparaadid pehmendavad roojamasse ja suurendavad nende kaalu. Toime saabumine võtab aega 6...12 tundi, seetõttu võetakse senna preparaate tavaliselt õhtuti, annus on 0,5...1 g. Neid võib kasutada ka raseduse ja rinnaga toitmise perioodil. Standardiseerimata senna võib põhjustada tugevat kõhulahtisust ning selle kaudu vee ja elektrolüütide tasakaalu häireid.

Fenoolftaleiin soodustab poolvedela väljaheite tekkimist ja toime saabub 4...8 tunni jooksul, annus on 60...120 mg ööpäevas. Ühekordse annuse toime võib kesta 3...4 päeva (fenoolftaleiini enterohepaatilise ringe tõttu). Kõrvaltoimed (nahalööbed) tekivad harva. Ravimi kestev kasutamine võib põhjustada ulatuslikku vee ja elektrolüütide kadu ja seetõttu ei sobi vanuritele.

Pärasoole stimuleerimiseks kasutatakse vahel ka glütserooli suposiite, mis on nõrga limaskesta ärritava toimega.

**Roojamassi suurendavad ained** (isfaguula, etuloos, sterkuulia, metüülselluloos, linaseemned) toimivad mitme mehhanismi põhjal: nad tõmbavad vee jämesoolde, sellega pehmeneb väljaheide, suureneb roojamass, mis stimuleerib jämesoole limaskesta retseptoreid. Kliiniliselt ei erine selle rühma ained eriti

üksteisest. Toime saabumine võib võtta mõned päevad aega, seetõttu ei sobi nad ägeda kõhukinnisuse korral. Rohkem sobivad roojamassi suurendavad ained pika-ajaliseks kasutamiseks patsientidel, kellel on komplikatsioonideta kõhukinnisus ning on säilinud normaalne soole liikuvus. Roojamassi suurendavad ained on kasulikud järgmiste seisundite korral: kolostoomia, ileostoomia, hemorroidid, anaalfissuur, ärritatud soole sündroom, haavandiline koliit, diarröa, mis kaasneb divertiikultõvega. Selle rühma ainetel on vähe kõrvaltoimeid, kuigi võivad tekkida mõningane ebamugavustunne ja valu kõhus, kõhupuhitus ja meteorism. Roojamassi suurendavaid aineid tuleb võtta koos piisava koguse vedelikuga, et vältida soole obstruktsiooni või roojamassi pitsumust.

**Osmootselt toimivad lahtistid** (magneesiumi soolad, laktuloos) imenduvad soolest halvasti ning takistavad vedeliku imendumist soolest osmoosse mehhanismi teel, sellega suurendavad rooja vedelikusisaldust. Peamiselt kasutatakse magneesiumi-soolasid ja laktuloosi.

Magneesiumi soolade suurte annuste (üle 10 g) manustamisel tühjeneb sool kiiresti, defekatsioon toimub 1...2 tunni jooksul. Väheses koguses imendub magneesium soolest (aeglase sooletransiidi korral imendumine suureneb) ning tekkida võivad hüpermagneesemia, hüpernatreemia ja kesknärvisüsteemi pärssimine. Imendumine soolest on suurem eakatel patsientidel, postoperatiivselt või neerufunktsiooni häirete korral. Lahtistavaid sooli manustatakse küllalt suure hulga veega, manustamiskiirus peab olema väike.

Fosfaatklistiire kasutatakse rohkem soole ettevalmistamiseks diagnostilisteks protseduurideks või kirurgilisteks operatsioonideks, harvem kasutatakse kõhukinnisuse korral. Tavaline annus on 10...20 g lahustatuna 240 ml-s vees.

Laktuloos on pool-sünteesiline disahhariid, mis seedetraktist ei imendu. Jämesoole mikroorganismid lagundavad laktuloosi laktaat- ja atseethappeks, mis stimuleerivad sooleseina. Laktuloos pärsib sooles lämmastikku tootvaid mikroorganisme ning seetõttu kasutatakse laktuloosi maksapuudulikkusest tingitud entsefalopaatia korral. Laktuloos on väga magus ning osadele patsientidele ebameeldiv, mida saab varjata puuviljamahlaga koosvõtmisel. Laktuloosi suured annused võivad põhjustada kõhuvalu ja gaaside kogunemist sooletraktis (flatulentsi). Päevane koguanus (20...60 g) võetakse sisse hommikusöögi ajal. Laktuloosiga pehmeneb väljaheide 1...3 päevaga, seetõttu ei sobi ta sümptomide kii-

reks likvideerimiseks. Ka laktuloosi suhtes võib kujuneda tolerantsus. Laktuloos on suhteliselt kallid preparaat (võrreldes senna ja kiudainetega), seetõttu tuleks teda hoida juhuks kui kiudainete täiendav manustamine ja teised kõhulahtistid ei anna soovitud ravitulemust või on nende suhtes talumatus.

## ERIJUHUD

**Lastel** võib esineda krooniline kõhukinnisus, mis võib olla põhjustatud paljude tegurite poolt, sh psühholoogilised (nt hirm tualettruumi kasutamise ees), kaasasündinud malformatsioonide tõttu, valulik anaalfissuur, Hirschsprung'i tõbi, hüpotüreoidism, toitumishäired, tserebraalne halvatus, psühhopaatoloogia. Kroonilise kõhukinnisuse üks raviskeeme lastel on järgmine:

- *röntgenuuring enne ravi*: roojamassid sooles;
- *katarsis*: esimesel päeval klistiir hüpofosfaadi täiskasvanu annusega (üle 7-aastaselt lapsel 2 klistiiri), teisel päeval 10 mg bisakodüüli suposiit rektaalselt, kolmandal päeval 5 mg biskodüüli tablett suu kaudu. Sellele järgneb röntgenuuring. Vajadusel võib tsükli korrata 1...4 korda;
- *säilitusravi*: a) mineraalõli 15...30 ml suu kaudu 2 korda ööpäevas 4...6 kuu jooksul (vajadusel kauem) (aspiratsiooni ohu tõttu ei tohi mineraalõli manustada kuni 1-aastastele imikutele ja vaimse puudega lastele), b) multivitamiinid 2 korda ööpäevas, mineraalõli annuste vahepeal, c) kiudaine-rikas toit, d) laps peab istuma potil 2 korda päevas vähemalt 10 minutit, soovitatavalt pärast sööki, e) vajadusel kõhulahtistid suu kaudu (nt senna 0,5...1 g ööpäevas) 2...3 nädalat, seejärel raskel juhul ülepäeva 1 kuu jooksul, f) relapside korral (mis on tavalised) kõhulahtistid suu kaudu 1...2 nädala jooksul, g) mineraalõli manustamine lõpetada järk-järgult pärast iste normaliseerumist 4...6 kuu pärast.

**Rasedad** peavad jooma palju vedelikku ning suurendama väljaheite hulka juur- ja puuviljadega ning kiudaine-rikka toidu söömisega. Kui sellest ei aita, võib manustada soole sisu pehmedajaid (dokusaat 100...200 mg/ööpäevas), nõrgatoimelisi kõhulahtisteid (magneesiumisisaldavad) või soole mahtu suurendavaid aineid. Puuduvad andmed senna, magneesiumsulfaadi või dokusaadi toksilisusest lootele. Tugevatoimelisi kiire toime algusega kõhulahtisteid ja klistiiri tuleb vältida.

**Vanuritel** pikeneb sooletransiidi aeg ja aeglustub soolemotoorika. Roojamassi pitsumuse korral võib manustada mineraalõli klistiirina, kuid sageli osutub

vajalikuks manuaalne fragmentatsioon. Seniilsetel patsientidel, kellel esineb krooniline kõhukinnisus ja aegajalt roojamassi pitsumus, võib osutada vajalikuks regulaarne kõhulahtistite manustamine. Mõnedel patsientidel aitavad soole mahtu suurendavad ained, või soolesisu pehmedajad. Sennapreparaadid, mida võetakse alul pool tavalisest annusest või bisakodüül (15 mg) on tihti efektiivsed. Aktiivse eluviisiga vanuritel tuleb rakendada soole treeningprogramme ning kõhulahtistite manustamisest võimalusel loobuda. Alul tuleb suurendada dieedis kiudainete sisaldust või manustada soole mahtu suurendavaid kõhulahtisteid. Kui 4...5 päeva pärast ei ole siiski soole tühjendamist toimunud või on tekkinud kõhuvalu jm, tuleb teha hüpertooniline fosfaatklistiir või manustada küünlaid. Kui soole treeningprogramm ei anna tulemusi ka mitme nädala jooksul, tuleb alustada kõhulahtistite manustamisega, ravi on sarnane seniilsete patsientide raviga. Ravi tuleb alustada kõhulahtisti väikeste annustega ning võimalusel püüda annust vähendada või ravi lõpetada. Soovitatavad on ka võimlemisharjutused, mis koormavad ja tugevdavad kõhulihaseid.

## KOKKUVÕTE

1. Kõhukinnisus on tihti normaalse soolefunktsiooni erinev tajumine: mis on ühele kõhukinnisus, võib teisele tunduda normaalsena. Defekatsioon üks kord ööpäevas ei ole ilmtingimata vajalik.
2. Kõigil patsientidel tuleks soovitada korrigeerida dieeti. Tähtis on suurendada kiudainete tarbimist (20...30 g/ööp). Soole obstruktsiooni, hüpotoonilise jämesoole või megakoloni/rektumi korral ei tohi kiudainete tarbimist suurendada.
3. Kõhukinnisust võib soodustada vedeliku vähene tarbimine. Vajalik vedeliku tarbimise hulk ööpäevas on 2 liitrit.
4. Vaatamata muudatustele dieedis vajavad siiski paljud patsiendid kõhulahtisteid. Olenevalt kõhukinnisuse põhjusest on sobivad erinevad kõhulahtistid: soole mahtu suurendavad ained, soole sisu pehmedajad ained, kontaktlahtistid või osmootselt toimivad lahtistid.
5. Soole mahtu suurendavad ained on sobivad komplikatsioonideta kõhukinnisuse korral.

6. Kiire toime saamiseks on lühiajaliselt soovitatav kasutada kontaktlahtistit (nt bisakodüül, senna). Alternatiivravimiks on magneesiumhüdroksiidi mikstuur. Rektaalsete ravimvormidena on soovitatav kasutada bisakodüüli või glütseriini suposiite.

7. Laktuloos peaks jääma teise-rea ravimiks kui teiste kõhulahtistitega ei saa soovitud tulemust.

#### Kasutatud kirjandus:

1. *MeReC Bulletin*, Medicines Resource Centre, Liverpool, 1994; 5, 6
2. *Applied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs*, 6th Edition (Ed. Young, L.Y. & Koda-Kimble, M.A.). Applied Therapeutics Inc. 1995, Vancouver
3. *Avery's Drug Treatment*, 3rd Edition, Ed. Trevor M. Speight; Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987
4. *Toitumine ja haigused*, Vello Salupere, Tartu Ülikooli Kirjastus, 1995
5. *Drug Information for the Health Care Professional*, 16th Edition, The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1996
6. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 12th Edition, Ed. Dukes, M.N.G. 1992

## TRAMADOOL EI KUULU ENAM NARKOOTILISTE RAVIMITE NIMEKIRJA

Tramadool on sünteetiline, tsentraalselt toimiv opioidse ja mitte-opioidse toimemehhanismiga valuvaigisti. Tramadooli valuvaigistav toime tekib kahe mehhanismi kaudu: lisaks seondumisele  $\mu$ -opioidretseptoritega inhibeerib tramadool noradrenaliini ja serotoniini tagasihaaret alanevates neuraalsete juhteteede sünapsites, mis omakorda pärsib vastuseid valule seljaajus. Tramadooli affiinsus  $\mu$ -opioidretseptorite suhtes on umbes 10 korda nõrgem kui kodeiinil, 100 korda nõrgem kui dekstropropoksüfeenil ja 6000 korda nõrgem kui morfiinil. Loomkatsetega on näidatud, et tramadooli valuvaigistav toime tekib peamiselt tema mitte-opioidse toimemehhanismi tõttu.

### ERINEVUS TEISTEST OPIAATIDEST

Opiaatide (morfiin, pentasotsiin, petidiin) regulaarsel kasutamisel, kauem kui 3...4 nädalat, tekib füüsiline sõltuvus.

Opiaatide tüüpilisi kõrvaltoimeid, nagu hingamise pärssimine, uimasus, kõhukinnisus, tekib tramadooli tavaliste annuste suukaudsel kasutamisel vähem kui teiste opiaatide kasutamisel. Samuti on ravimsõltuvuse tekke võimalus tramadooli kasutamisel minimaalne, kuid pikaajalisel (üle 6 kuu) kasutamisel ei saa sõltuvuse tekke võimalust siiski täielikult välistada.

Ravimi valuvaigistava toime tugevuse mõõtmine on raske. Valu on subjektiivne fenomen ja selle tugevust mõjutavad emotsionaalsed, sotsiaalsed jt. faktorid, mida on raske objektiivselt hinnata. Seda näitab ka platseeboefekti suur osakaal valuvaigistite toimes.

Tramadooli efektiivsuse hindamiseks on läbi viidud mitmesuguseid uuringuid, milles on uuritud toimet postoperatiivse või vähivalu leevendamisel.

Valuvaigistite jaotus nende kliinilise efektiivsuse alusel (vt ka "Ravimiinfo Bülletään nr. 4).

1. Kerge valu korral sobivad ravimid – paratsetamool, aspiriin ja teised mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid.

2. Mõõduka valu korral sobivad ravimid – "nõrgad opiaadid" kodeiin, dihüdrokodeiin, dekstropropoksüfeen, nende ravimite kombinatsioonid mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatidega.

3. Tugeva valu korral kasutatavad ravimid – "tugevad opiaadid" morfiin, petidiin.

Tramadool sobib valu vaigistamiseks kui 2. rühma ravimid ei toimi ja samas ei ole ka vajadust 3. rühma ravimite järele.

### Kliiniliste uuringute tulemustest

Kodeiinist on tramadool 2 korda tugevama valuvaigistava toimega. Morfiini valuvaigistavast toimest on tramadooli valuvaigistav toime 10...20%. Mõõduka ja ägeda postoperatiivse valuga patsientidel on tramadool intravenoosel või intramuskulaarsel manustamisel petidiiniga võrdse toimega. Tramadooli valuvaigistav toime epiduraalsel manustamisel on vaid  $\frac{1}{30}$  morfiini valuvaigistavast toimest.

Ühekordne doos. Annuses 50 mg suukaudselt ägeda valu korral pärast hamba ekstraktsiooni, keiserlõikust või teisi operatsioone on tramadool sama toimiv kui 60 mg kodeiini. Annuses 100 mg suu kaudu on tramadool katsetes osutunud toimivamaks kui 60 mg

kodeiini ja peaaegu samaväärseks kui 30 mg kodeiini kombinatsioonis aspiriini või paratsetamooliga.

**Korduv manustamine.** 20-l tugeva valuga vähihaigel uuriti topeltpime katses tramadooli ja morfiini suukaudseid ravimvorme. Valu oli tugevam esimesel kahel päeval tramadooli kasutanutel, aga edaspidi oli valu intensiivsus ühesugune annuste korral 100 mg morfiini või 375 mg tramadooli ööpäevas. Iiveldust ja kõhukinnisust tekkis tramadooli kasutanutel vähem.

Neljanädalases topeltpime katses 390 patsiendil, kellel oli krooniline valu, mis ei olnud seotud kasvaja-liste protsessidega, oli tramadool suu kaudu keskmises ööpäevases annuses 244 mg sama toimiv kui paratsetamooli ja kodeiini kombinatsioon (keskmises ööpäevases annuses 1400+140 mg).

## FARMAKOKINEETIKA

**Suu kaudu manustamisel.** Tramadool imendub seedetraktist kiiresti, biosaadavus on 70%. Toit ei mõjusta imendumise ulatust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub umbes 2 tunni jooksul pärast manustamist. 100 mg tramadooli suu kaudu manustamise järgselt algab valuvaigistav toime 1 tunni pärast ja kestab 4...6 tundi.

**Süstena manustamisel.** Veeni manustamisel on biosaadavus 99%. Valuvaigistav toime algab 10...20 minuti pärast.

Lihasesse manustamisel on tramadooli biosaadavus 100%, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 45 minuti pärast.

**Rektaalsel manustamisel** on biosaadavus 79%, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3 tunni pärast.

Tramadool jaotub organismis ühtlaselt, plasmavalkudega seondub 20%. Tramadool läbib hema-toentsefaal- ja platsentaarbarjääri ning eritub rinnapiima. Ravim metaboliseeritakse maksas. Biotransformatsiooni käigus tekib tramadoolist aktiivne metaboliit, mis on 2...4 korda tramadoolist tugevama toimega ja kõrgema affiinsusega opioidretseptorite suhtes.

Tramadool eritub organismist neerude kaudu. Neeru- või maksafunktsiooni häiretega patsiendil võib ravimi poolväärtusaeg pikeneda.

## TRAMADOOLI MANUSTAMINE JA ANNUS

Annus suu kaudu manustamisel on 50...100 mg iga 4...6 tunni järel, maksimaalselt 400 mg ööpäevas.

Annus veeni või lihasesse manustamisel on 50...100 mg iga 4...6 tunni järel. Veeni süstitakse ravimit 2...3 min jooksul.

Postoperatiivse valu vaigistamiseks süstitakse veeni 100 mg. Järgneva 60 min jooksul võib manustada 50 mg iga 20 min järel, maksimaalselt 250 mg ühe tunni jooksul (kaasa arvatud esimene boolussüst). Järgnevalt võib manustada 50...100 mg iga 4...6 tunni järel, maksimaalselt 600 mg ööpäevas.

**Ettevaatust!** Raseduse ja imetamise ajal on soovitatav tramadooli kasutamist vältida. Epilepsiahaigetele manustamisel on andmeid krambihooegade vallandumisest, eriti tramadooli kiirel veeni manustamisel.

Võimalikud on ülitundlikkusreaktsioonid ravimile.

Lastele manustamise ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

**Teadmiseks.** Tramadool ei sobi kasutamiseks asendusravimina opioid-sõltuvatel patsientidel. Kuigi tramadool on opioid-agonist, ei ole see võimeline maha suruma morfiini ärajätusümptomeid.

## KÕRVALTOIMED

Lühiajalisel kasutamisel talutakse tramadooli hästi. Peamiste kõrvaltoimetena võivad tekkida sedatsioon, pearinglus, iiveldus, oksendamine, suukuivus, higistamine, peavalu. Soovitatud annustest suuremate kasutamisel on tekkinud krambiseisundeid. Tramadool ei tekita seedetrakti häireid, mis võivad tekkida mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (atsetüül-salitsüülhape, ibuprofeen jt.) kasutamisel, sest tramadool ei inhibeerib prostaglandiinide tsüto-protektiivset toimet.

## KOOSTOIMED

Tramadool võib tugevdada alkoholi ja uinutite sedatiivset toimet. Tramadool inhibeerib monoamiinide tagasihaaret, mistõttu teda ei tohiks kasutada koos monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorite hulka kuuluvate antidepressantidega (tranüültsüpromiin, fenelsiin, isokarboksasiid).

## ÜLEANNUSTAMINE

Tramadooli üleannustamisel tekivad mioos, oksendamine, kardiovaskulaarne kollaps, krambid, hingamise pärssimine, teadvusekadu ja kooma. Mürgistuse ravi on suunatud hingamise ja vereringe säili-

tamisele. Kui ravimi üleannustamine on toimunud suu kaudu, tuleb esile kutsuda oksendamine. Hingamise pärssimise korral on antidoodiks naloksoon, krampide korral manustada diasepaami. Hemodialüüsi või hemofiltratsiooni abil ei ole oluliselt võimalik tramadooli organismist eemaldada.

**Tramadooli kuuluvus.** Kuigi tramadooli toimed osaliselt kattuvad opiaatide toimetega, otsustas

ravimpreparaatide registreerimiskomisjon, et tramadooli kuulumine narkootiliste ravimite nimekirja ei ole põhjendatud.

**Eestis on registreeritud** TRAMAL (Grünenthal), TRAMADOL (KRKA), TRAMAGIT (Krewel-Werke), TRAMADOL STADA (Stada) süstelahused.

### Mõõduka valu leevendamiseks sobivate suukaudsete ravimite hinnavõrdlus

Toimeaine	Ravimi firmanimi (tootja)	Orienteeruv ööpäevase annuse hind apteegis (EEK)
Tramadool	TRAMADOL (Stada)	400 mg – 20.-
	TRAMADOL (Grünenthal)	34.-
	TRAMADOL -ratiopharm (ratiopharm)	32.-
	TRAMADOL (Tallinna Farmaatsiatehas)	33.-
Paratsetamool	TYLENOL* (Grindex)	4 g – 6.40
	PARATSETAMOOL* (Tallinna Farmaatsiatehas)	4.40
Atsetüülsalitsüülhape	ACIDUM ACETYLSALICYLICUM* (Tallinna Farmaatsiatehas)	4 g – 2.80
Kodeiin + atsetüülsalitsüülhape	KODIMAGNYL (kodeiin 9,6 mg, atsetüülsalitsüülhape 500 mg) Nycomed	76,8 mg+4 g – 11.70
Kodeiin + paratsetamool	CO-CODAMOL (kodeiin 8 mg, paratsetamool 500 mg) A.H.Cox	64 mg+4 g – 7.20

\* tärniga märgitud ravimid on Eestis registreeritud

### KOKKUVÕTE

1. Tramadool on tsentraalselt toimiv opioidse ja mitte-opioidse toimemehhanismiga valuvaigisti.
2. Tramadool on valu korral sama efektiivne kui kodeiin kombinatsioonis aspiriini või paratsetamooliga.
3. Tramadool on efektiivne valuvaigisti mõõdukate ja tugevate valude korral, mis ei vaja ravi tugevate opiaatidega.
4. Tramadooli peamised eelised teiste opiaatide ees on, et puudub hingamist ja mao- seedetrakti motoorikat mõjutav toime, üleannustamisel on tramadool

vähem ohtlik ning sõltuvuse tekke võimalus on vähene.

5. Mittesteroidsete põletikuvastaste aineteaga võrreldes ei tekita tramadool nii sageli seedetrakti häireid ja ei mõjusta verehüübivust.

6. Tramadooli puuduseks on, et selle ravimi pikaajalise kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta puuduvad kogu maailmas kogemused.

7. Mõõduka valu leevendamisel on tramadool kallimaks alternatiiviks, kui paratsetamool, aspiriin, kodeiin ei toimi.

### Kasutatud kirjandus:

1. *Medical Letter*.1995; **37**: 59-60
2. *MeReC Bulletin*. 1994; **5**: 35-36
3. Raffa RB, Friderichs E, et al. Opioid and Nonopioid Components Independently Contribute to the Mechanism of Action of Tramadol, an Atypical Opioid Analgesic. *J Pharm Exper Ther* 1992;**260**: 275-285
4. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The Pharmacology of Tramadol. *Drugs* 1994; **47**: (Suppl 1): 3-7
5. Cossmann M, Wilsmann KM. Effect and Side-effects of Tramadol. *Therapiewoche* 1987; **37**: 3475-3485
6. Cossmann M, Wilsmann KM. Application of Tramadol Injection in Acute Pain. *MMW* 1987; **129**: 851-854
7. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse Potential and Pharmacological Comparison of Tramadol and Morphine. *Drug and Alcohol Dependence* 1991; **27**: 7-17

### Järgmises Ravimiinfo Bülletäänis: epilepsiaravimitest



