

Compendium
Pharmacologicum



Tartu Ülikool
Farmakoloogia instituut

Lembit Allikmets Leo Nurmand

Compendium Pharmacologicum

Abivahend farmakoloogiakursuse omandamiseks
arstiteaduskonna üliõpilastele

Tartu 2000

Kolmas trükk

© Lembit Allikmets, Leo Nurmand, 1997

Tartu Ülikooli Kirjastuse trükikoda
Tiigi 78, 50410 Tartu
Tellimus nr. 86

SISUKORD

Eessõna	6
Lühendid	6
Üldfarmakoloogia	7
Neuromediaatorite retseptoritesse toimivad ained	17
Psühho- ja neurotroopsed ained	29
Üldanestetikumid ja analgeetikumid	43
Epilepsia- ja parkinsonismivastased ained	51
Südamesse ja veresoontesse toimivad ained	58
Hingamiseldunditesse toimivad ained	77
Seedeeldunditesse toimivad ained	81
Emakasse toimivad ained	87
Ainevahetust mõjustavad ained	89
Verd mõjustavad ained	101
Põletikuvastased ained	107
Immuunsüsteemi mõjustavad ained	110
Kemoterapeutikumid	112
Antibakteriaalsed kemoterapeutikumid	115
Spetsiifilised kemoterapeutikumid	126
Toksikoloogia	138

EESSÕNA

Õppevahend on mõeldud üliõpilastele, arstidele ja proviisoritele eelkõige õppematerjali kordamiseks ja erifarmakoloogia peatükki-de süstematiseeritumaks omandamiseks. Üliõpilastel peaks sellest farmakoloogia kursuse omandamisel kasu olema nii III kursuse kui ka lõpueksami sooritamisel. Toodud süsteem võimaldab head materjali kordamist, selle paremat meeldetuletamist ja meelde-jätmist.

Tekst on maksimaalselt lakooniline ja kasutatud lühendid lihtsad.

Õppevahendi koostamisel on lähtutud autorite poolt väljaantud raamatu "Farmakoloogia" (1996) ja ka inglise- ning saksa keelsetest õpikute-st-käsiraamatutest.

LÜHENDID

- E.: — esindajad
- F-k.: — farmakokineetika
- T-m.: — toimemehhanism
- T-i.: — toimeilming
- Kas.: — kasutusala
- Toks.: — toksilisus
- V-n.: — vastunäidustused
- Koost.: — koostoimed

ÜLDFARMAKOLOOGIA

Mõisted

Farmakon: keemiline, taimne või loomne aine, kuid mitte toit-aine, mis organismi sattudes muudab selle talitlusi. Võib olla nii mürk kui ka ravim.

Ravim: farmakon, mis on ette nähtud haigete ravimiseks, haigusseisundi kergendamiseks, haiguse ärahoidmiseks või diagnoosimiseks inimesel või loomal.

Mürk: farmakon, mis põhjustab tugevaid organismile kahjulikke häireid või surma. Ravimi ja mürgi vahe on suhteline, sõltub sa- geli vaid annusest ja kasutamiseviisist.

Farmakodünaamika kirjeldab annuse ja toime vahelisi seoseid, farmakoni ning retseptori vahetõrka ja sellest tingitud organismi elutalitluse muutusi.

Farmakokineetika kirjeldab farmakoni imendumist, jaotumist organismis, metabolismi ja eritumist, farmakoni kontsentratsiooni dünaamikat organismis.

Farmakoni iga toimeilming sõltub:

- farmakoni poolt põhjustatud muutustest organismi elutalitlustes (farmakodünaamikast);
- farmakoni kontsentratsiooni ajalistest muutustest organismis (farmakokineetikast).

Farmakoni toime: kõik muudatused organismi elutalitlustes, mis on põhjustatud farmakonist.

Esmane (primaarne) toime: farmakoni reaktsioon elusainega molekulaarsel või rakutasandil, sellest tulenev rakutalitluse muutus.

Teisene (sekundaarne) toime: eelmisest tulenev füsioloogiliste seoste ja mehhanismide vahendatud elundi ja organismi talitluse muutus.

Toimeilming: sekundaarse reaktsiooni avaldus.

Toimemehhanism: primaarse ja sekundaarse toime vaheliste seoste ja protsesside ahel.

Primaarse toime mehhanismid:

- rakuvälise keskkonna parameetrite muutus;
- rakumembraani ioonkanalite mõjustus;
- raku metabolismi mõjustamine (ensüümide, DNA vm. vahendusel);
- regulatoorsete protsesside mõjustamine.

Retseptor: spetsiifiline molekulaarne või supramolekulaarne struktuur, millega seondudes farmakon avaldab oma toimet. Füsioloogiliselt rakule omane, regulatsiooniprotsessides osalev struktuur.

Aktseptor (tumm retseptor): farmakoni teised seonduskohad (vereplasma või koe valgud, lipiidid, antikehad, ensüümid jt.), on seotud farmakoni deponeerimisega, transpordiga või inaktivatsiooniga.

Annus ja toime

Annus-toime kõver: toimetugevuse sõltuvus annusest väljendub poollogaritmilises mastaabis sigmoidaalse kõverana. Seda iseloomustab asend annuse teljel, kalle ja toimemaksimum. Kõvera järsem kalle viitab suurtele toimetugevuse muutustele juba annuse vähese varieerumise korral.

Efektiivannus (DE_{50}) = annus, mis kutsub esile poolmaksimaalse toime (väljendab toime tugevust).

Letaalne annus (DL_{50}) = annus, mis surmab 50% katseloomadest.

Terapeutiline laius = terapeutiliselt soovitava toime annus-toime kõvera kaugus toksilise toime annus-toime kõverast.

Terapeutiline koefitsient (DL_{50}/DE_{50}) = mõlemad mõisted väljendavad farmakoni ohutust ravimina kasutamisel.

Imendumine

Ionisatsiooniaste

- ionisatsiooni suurenemisega suureneb vesilahustuvus (jaotumine ekstratsellulaarruumis, halveneb tungimine rakkudesse);
- ionisatsiooni vähenemine suurendab lipiidlahustuvust ja soodustab rakkudesse tungimist (imendumist seedetraktist, KNS tungimist).

Difusioon sõltub kontsentratsioonigradiendist, ei vaja energiat, ei sõltu konkureerivate ainete olemasolust.

Kergendatud difusioon toimub mingi kandjaga kompleksi moodustamise abil, ei vaja täiendavat energiat.

Aktiivne transport

- toimub mingi kandjaga pöörduva kompleksi moodustamise abil;
- vajab täiendavat energiat;
- on spetsiifiline kindlatele füsioloogilistele ainetele ja sõltub konkureerivate ainete olemasolust;
- võib küllastuda;
- võib toimuda ka suurema kontsentratsiooni suunas, vastu kontsentratsioonigradiendile.

Filtratsioon sõltub hüdrostaatilisest rõhkude erinevusest, lahustunud aine tungib koos lahustiga läbi rakumembraani.

Biosaadavus: retseptoriteni jõudnud farmakoni hulga suhe manustatud annusesse (%-des). Näitab imendumise ulatust mingi manustamisviisi korral.

Esmane maksapassaaž: suu kaudu manustatud ravim läbib portaalverega maksa, kusjuures osa imendunud ainest läheb kaotsi (lammutatakse maksas). Vähendab biosaadavust tunduval määral, eriti hepaatilisele eliminatsioonile alluvatel farmakonidel.

Ravimite manustamisviisid

Parenteraalne: ravimi manustamine väljaspool seedetrakti (veeni = *i.v.*, arterisse = *i.a.*, lihasesse = *i.m.*, naha alla = *s.c.*), jääb ära seedetrakti mõju farmakonile.

Kopsude kaudu inhalatsioonina või aerosoolina: imendumise suur pind (ca 90 m²), difusioonitee lühike, hea verevarustus tagavad kiire imendumise.

Suu limaskestast kaudu (sublingvaalne), eeliseks on imendumine ilma esmase maksapassaažita (näit. glütserooltrinitraat).

Enteraalne (peroraalne ja rektaalne), imendumine seedetraktist sõltub toidust, seedetrakti motoorikast ja pH-st, ioniseerumisest, ravimvormist, järgneb esmane maksapassaaž. Biosaadavus sõltub suu kaudu manustamisel ka esmase maksapassaaži efektist: mao-sooletraktist imendunud farmakon satub varativeni kaudu maksa, kus ta osaliselt lammutub.

Rektaalse eeliseks on esmase maksapassaaži vältimine. Biosaadavus indiviiditi on väga erinev.

Farmakoni jaotumine organismis sõltub:

- seondumisest verevalkudega;
- elundi verevarustusest;
- aine lahustuvusest veres ja lipiidides;
- sidumiskohtade olemasolust koos;
- barjääridest (HEB, platsenta).

Jaotusruumala: näiline ruumala, milles imendunud ravimikogus annaks samasuguse kontsentratsiooni, nagu see on määratav veres.

Jaotumuskoeffitsient: sama, väljendatuna kehamassi ühiku kohta. Näitavad kuidas farmakon jaotub vere ja kudede vahel:

- kui ruumala võrdub kehamassiga (ruumalaga) — jaotub aine ühtlaselt kehavedelike ja kudede vahel;
- kui on kehamassist suurem — aine kuhjub kudedesse;
- kui on kehamassist väiksem — jaotub peamiselt verre.

$$V = \text{ravimi ruumal} \cdot \text{org} - s/c$$

Seondumine vereplasma valkudega

Farmakoni molekuli hüdrofoobsed (= lipofiilsed) osad seonduvad plasmavalgu hüdrofoobsete aladega.

Plasmavalkudega seondumise mõju

- seondunud farmakon püsib veres vabast vormist kauem, ta ei tungi nii kergesti kudedesse, ei allu jaotumisele, biotransformatsioonile ega eritumisele, ei avalda seega ka toimet;
- vaba farmakoni kontsentratsioon plasmas on madalam;
- erinevad farmakonid võivad omavahel plasmavalkudega seondumise suhtes konkureerida.

Lipofiilsuse mõju seonduvusele

- mida suurem on farmakoni lipofiilsus, seda enam ta seondub plasmavalkudega;
- mida hüdrofiilsem on farmakon, seda vähem ta seondub ja seda suurem on ta vaba vormi kontsentratsioon plasmas.

Biotransformatsioon

Hepaatiline (ekstrarenaalne) eliminatsioon: raskelterituvad lipiidlahustuvad farmakonid muudetakse organismis kergemini erituvateks vesilahustuvateks metaboliitideks. See toimub tavaliselt kahefaasiliselt peamiselt segafunktsiooniga oksüdaaside

(näit. tsütokroom P₄₅₀) abil maksarakkude endoplasmaatilises re-
tiikulumis.

Faas I (funktsionaliseerimine)

Molekuli funktsionaalsed rühmad kas vabastatakse või viiakse täiendavalt sisse hüdrolüüsi, reduktsiooni või oksüdatsiooni abil. Tekkinud metaboliidid võivad olla farmakonist enam või vähem toimivad.

Faas II (konjugatsioon)

Funktsionaalsed rühmad konjugeeritakse glükuroonhappe, gluta-
tiooni, glütsiini, väävelhappe vt. nii, et tekivad vesilahustuvad ja
bioloogiliselt toimetud metaboliidid (suureneb hüdrofiilsus, pa-
raneb sapiga eritumine ja väheneb tagasiimendumine neerutu-
bulitest).

Ensüümide induktsioon: maksaensüümide aktiivsuse suurenemi-
ne mitmete farmakonide (barbituraadid, fenütoiin, rifampit-
siin jt.) toimetel, tulemusena kiireneb nii selle farmakoni kui ka
teiste biotransformatsioon.

Eritumine

Renaalne eliminatsioon: vesilahustuvad farmakonid eritatakse
peamiselt muutumatult neerude kaudu.

Renaalne ekskretsioon

- glomerulaarne filtratsioon sõltub neerude verevarustusest, filt-
ratsioonirõhust, aine molekulmassist ($< 1500 \rightarrow$ piiramatu filt-
ratsioon) ja vesilahustuvusest (hüdrofiilsus soodustab filtrat-
siooni);
- tubulaarne sekretsioon — happed ja alused erituvad kahe
erineva transportsüsteemi kaudu. Hapete transporti pärsib näit.
probenetsiid (sellest aeglustub nt. penitsilliini eliminatsioon).
Tubulaarse sekretsiooni mehhanismid võivad küllastuda;
- tubulaarne reabsorptsioon sõltub farmakoni ionisatsiooniast-
mest, ionisatsiooni suurenedes väheneb lipiidlahustuvus ja
tagasiimendumine;
- eritumine neerude kaudu sõltub neerupuudulikkusest, diuree-
sist, uriini pH-st.

Ekstrarenaalne ekskretsioon

- eritumine sapiga — ained molekulmassiga üle 500 võivad eri-
tuda sapiga soolde. Hea lipiidlahustuvusega metaboliit võib
imenduda soolest tagasi (enterohepaatiline ringe);

- eritumine kopsude kaudu — näit. inhaleeritavad üldanesteetikumid;
- eritumine naha ja limaskestade kaudu (näit. bromiidid, jodiidid) omab eliminatsiooni seisukohalt väiksemat tähtsust.

Ravimi kontsentratsiooni dünaamika

Ravimi kontsentratsioon organismis sõltub invasiooni (imendumine ja jaotumine) ning evasiooni (eliminatsioon) protsessist.

0. järgu kineetika: iga ajaühiku jooksul imendub või eritub konstantne hulk farmakoni (näit. püsiva kiirusega infusioon veeni, etanooli eliminatsioon), olenemata kontsentratsioonist.

1. järgu kineetika: imendunud või elimineeritud farmakoni kogus on proportsionaalne selle kontsentratsiooniga organismis (tavalline).

Dünaamiline tasakaal: invasioon-evasioon on võrdsed.

Poolväärtusaeg plasmas ($t_{1/2}$): aeg, mille vältel farmakoni kontsentratsioon vereplasmas väheneb pooleni lähteväärtusest (või suureneb pooleni lõppväärtusest = invasiooni poolväärtusaeg).

Invasiooni (eliminatsiooni) konstant = $\ln 2/t_{1/2}$.

Ravimite koostoime

Farmakokineetiline vastastikune toime: üks aine mõjustab teise imendumist, jaotumist või eliminatsiooni, muutes sellega teise aine toime saabumise kiirust, intensiivsust või kestust.

Farmakodünaamiline vastastikune toime: ained mõjustavad retseptorite tundlikkust, konkureerivad omavahel retseptoritel, mõjustavad agonistlikke või antagonistlikke süsteeme vms.

Sünergism: ühe või mõlema komponendi toimivus või toksilisus suureneb.

Aditiivne sünergism: kahe sama toimemehhanismiga komponendi toimed summeeruvad. Annuste proportsionaalse vähendamisega võib saada toime, mis võrdub üksikkomponendi täisannuse toimega.

Potentseeriv sünergism: ühe komponendi toime foonil intensivistub teise komponendi toime. Võib olla nii farmakokineetilise kui ka farmakodünaamilise mehhanismiga.

Antagonism: ühe või mõlema komponendi toimivus või toksilisus väheneb.

Füüsikalise antagonismi aluseks on ühe komponendi sidumine, sadestumine vm. teise poolt.

Keemilise antagonismi korral reageerivad komponendid omavahel keemiliselt.

Funktsionaalse antagonismi korral komponendid omavahel ei reageeri, küll aga neutraliseerivad teineteise toimet, sageli konkureerides retseptoril agonisti ja antagonistina.

Konkureeriv antagonism: agonist ja antagonist konkureerivad samal retseptoril pöördumalt, selle tõttu nihkub annus-toime kõver paremale, kuid toimumaksimum ei muutu (näiteks atsetüülkoliin-atropiin, atsetüülkoliin-tubokurariin, morfiin-naloksoon).

Mittekonkureeriv antagonism

Pöörduv: antagonist, seondudes retseptori mõne teise piirkonnaga, mõjutab agonisti toimet, seejuures toimumaksimum ja DE_{50} võivad väheneda või suurened. Retseptori vabanemisel taastub esialgne olukord.

Pöördumatu: võib esineda kas pöördumatu seondumine agonisti ja retseptori vahel või pöördumatu toime samaaegse retseptori pöörduva sidumise korral.

Funktsionaalne: agonist ja antagonist seonduvad erinevate retseptoritega samas elundis, seejuures toimeilmingud on vastassuunalised.

Sisemine aktiivsus:

- farmakoni vallandatava maksimaalse relatiivse toime mõõt;
- farmakoni toimetugevuse ja maksimaalselt võimaliku toime suhe.

Täisagonist: toimumaksimum absoluutne (sisemine aktiivsus = 1).

Osaline agonist: toimumaksimum väiksem absoluutsest (sisemine aktiivsus < 1).

Konkureeriv antagonist: oma toime puudub (sisemine aktiivsus = 0).

Korduv manustamine

Talumus (harjumus, tolerantsuse suurenemine): farmakoni korduval kasutamisel selle toimivus väheneb, s.t. toime tugevuse säilitamiseks tuleb annust järjest suurendada. Põhjuseks —

imendumise vähenemine (nikotiin, arseen), rakkude ärritusläve tõus (morfiin, barbituraadid), täiendavate sidumiskohtade rohkenemine (morfiin), biotransformatsiooni kiirenemine (barbituraadid, trankvillisaatorid).

Tahhüfülaksia: farmakoni korduval manustamisel väheneb selle toime kiirelt (minutite või tundide jooksul), põhjuseks mingi toime avaldumiseks vajaliku substraadi kulutamine organismis (näit. efedriin). Substraadi varude taastumisel taastub esialgne toimetugevus.

Ravimsõltumus (narkomaania, toksikomaania): perioodiline või krooniline mürgistuse seisund; mis on kahjulik üksikisikule ja/või ühiskonnale ja mida kutsutakse esile mürgi korduva manustamisega.

Iseloomustavad:

- psüühiline sõltumus e. iha, vastupandamatu tung mürki kasutada;
- füüsiline sõltumus, võõrutusnähtude ilmnemine mürgi toime nõrgenemisel;
- talumus, vajadus annust suurendada selleks, et rahuldada psüühilist ja füüsilist sõltuvust;
- isiksuse muutus, tahtejõu, kriitikameele, eetiliste ja moraalsete tõekspidamiste, töötahte ja -võime vähenemine.

Kumulatsioon (kuhjumine): korduval kasutamisel farmakoni toime järjest tugevneb, toime tugevuse säilitamiseks tuleb annust vähendada. Aine kumulatsioon — farmakoni kogus organismis suureneb. Toime kumulatsioon — säilib eelmise annuse toime.

Oht rasedusele

Raseda naise poolt kasutatavad ravimid võivad muuta raseduse kulgu, kahjustada loodet või vastsündinut.

Mutageenne toime: (kahjulike) mutatsioonide esilekutsumine sugurakkudes.

Teratogeenne toime: kahjustav toime loote organogeneesi ja kudedesse. Võib avalduda suurte morfoloogiliste arenguanomaalia-tena või ka funktsionaalsete häiretena vastsündinul või lapse edasise arengu vältel.

Embrüotoksiline toime: toime viljastatud munarakku ja embrüosse loote moodustumise esimestel päevadel või nädalatel.

Rasedus kas ei arene, lõpeb iseenesliku abordiga või kujunevad rasked morfoloogilised muutused lootel ja vastsündinul.

Fetotoksiline toime: kergemad fetogeneesi ajal tekkinud morfoloogilised muutused või funktsionaalsed häired vastsündinul, samuti lapse funktsionaalsed või käitumisanomaaliad.

Farmakoteraapia lastel

Farmakokineetika iseärasused

Farmakokineetika lapsel erineb täiskasvanu omast, sellest ka ravimi toime iseärasused. Vastsündinutel, ja eriti enneaegsetel, toimub ravimi glükuroniseerimine, sulfateerimine ja hüdroksüleerimine maksas vähemal määral. Filtratsioonis ei osale kõik nefronid. Hepaatilise ja renaalse eliminatsiooni võime areneb välja 4...6 kuu vanuselt. Erinevad ka jaotusruumalad, vere albumiinisaldus, barjääride läbilaskvus.

Annused tuleb korrigeerida vastavalt ravimile, lapse vanusele, kehamassile või -pindalale.

Lastele on vastunäidustatud:

- plasmavalkudega suures ulatuses seonduvad ravimid (tuumikteruse oht);
- pikaajaline glükokortikosteroidide manustamine (kasvupeetus);
- androgeenid (virilisatsioon, kasvuhäired);
- tetratsükliinid (kasvupeetus, hammaste värvumine);
- güraasi inhibiitorid kogu kasvuperioodi vältel (köhre arenemise häired);
- metoklopramiid (düskineesid).

Farmakoteraapia vanuritel

Vanemas eas suureneb ravimite kõrvaltoimete ja vastastikuste toimete esinemissagedus. Kaasuvad haigused vanuril komplitseerivad farmakoteraapiat. Eliminatsioon on aeglustunud (jaotusruumalad on muutunud, maksafunktsioon nõrgenenud, kreatiniinikliirens vähenenud). Üledoseerimise oht. Ravimi sissevõtmisel võib vanur eksida annuse ja sagedusega — kasutamisskeem peab olema võimalikult lihtne.

- Manustamisel eelistada suukaudset, süstimisel võivad tekkida infiltraadid või deponeerumine.
- Eliminatsioon vanuril sarnaneb neerupuudulikkusega haige omaga.

Erilist tähelepanu nõuavad:

- hüpertooniavastased ravimid: võivad tekkida elundite verevarustuse häired (kollaps, müokardi infarkt, apopleksia, vahelduv lonkamine);
- südameglükosiidid: toime intensiivistumine hüpokaleemia korral;
- uinutid: paradoksaalsed erutusseisundid (eelistada kloraalhüdraati);
- aminoglükosiidid: kuulmise halvenemine.

NEUROMEDIAATORITE RETSEPTORITESSE TOIMIVAD AINED

Sümpaatilise ja parasümpaatilise närvisüsteemi stimulatsiooni efektid

Sümpaatikus:

- bronhide laienemine;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- vererõhu kõrgenemine, veresoonte ahenemine;
- verevoolu suurenemine ajus ja vöötlihaskonnas;
- pupillide laienemine;
- seedekulgla peristaltika ja sekretsioon pärssimine, sfinkterite kontrakheerumine;
- glükogeeni lammutumise intensiivistumine;
- lipolüüsi intensiivistumine.

Parasümpaatikus:

- bronhide ahenemine;
- südame löögisageduse ja -jõudluse vähenemine;
- veresoonte laienemine, vererõhu alanemine;
- pupillide ahenemine, silmasiserõhu alanemine;
- seedekulgla peristaltika kiirenemine;
- sfinkterite lõõgastumine;
- glükogeeni lammutumise vähenemine;
- glükogeneesi intensiivistumine.

Parasümpaatiline närvisüsteem

Atsetüülkoliin, kolinomimeetikumid

Organ	Retseptor	Toime
Süda	M ₂	negatiivne ino-, krono- ja dromotroopne toime
Veresooned	M ₂ , M ₃	lõõgastus, suurenenud NO vabane- mine
Hingamisteed	M ₃	toonuse ja sekretsiooni suurenemine
Seedekulgl	M ₁ , M ₃	toonuse ja sekretsiooni suurenemine
Kusepõis, kuseteed	M ₃	toonuse suurenemine, sfinkterite lõõ- gastus
Näärmete sekretsioon	M ₁ , M ₃	sekretsiooni suurenemine
<i>M. sfincter pupillae</i>	M ₃	toonuse suurenemine, pupilli ahene- mine, silma siserõhu alanemine

Kolinomimeetikumid (parasümpatomimeetikumid)

- E.: atsetüülkoliin, pilokarpiin, muskariin, karbakool, füsostigmiin, neostigmiin.
- T-m.: otsese toimega ained atsetüülkoliin, pilokarpiin, karbakool, stimuleerivad M-kolinoretseptoreid (M₁, M₂, M₃). Kaudse toimega ained e. atsetüülkoliini esteraasi inhibiitorid füsostigmiin, neostigmiin, püridostigmiin, fosfororgaanilised ühendid, takistavad atsetüülkoliini lammutumist, toime tugev, kestev.
- T-i.: bronhospasm, kõhulahtisus, näärmete sekretsiooni suurenemine, mioos, silma siserõhu vähenemine, kusepõie toonuse suurenemine, bradükardia, vererõhu alanemine.
- Kas.: glaukoomi, kusepõieatoonia, seedekulgl atoonia, müasteenia korral, ka atropiini jt. kolinoblokaatorite mürgistuse korral.
- Toks.: silelihaselundite spasmid, näärmete suurenenud sekretsioon, kõhulahtisus, bradükardia, lihastõmbused.
- V-n.: bronhiaalastma, müokardiinfarkt, bradükardia, hüpotoonia, parkinsonism.
- Mürgistuse ravi: atropiin jt. kolinoblokaatorid, atsetüülkoliini esteraasi reaktivaatorid.

M-kolinoblokaatorid (parasümpatolikolüütikumid)

- E.: alkaloidid atropiin, skopolamiin, sünteetilised a-d: homatropiin, tropikamiid, pirensepiin, ipratroopium, benaktüsiin, bensoklidiin.
- T-m.: konkurents atsetüülkoliiniga M-kolinoretseptoreil.
- T-i.: parasümpatolikolüüs: tahhükardia, pupilli laienemine, akommodatsiooni halvatus, näärmete sekretsiooni pärssimine, kõhukinnisus, kusepõie atoonia, sedatsioon, desorientatsioon, hallutsinatsioonid.
- Kas.: bradükardilised rütmihäired, anesteesia premedikatsioon, bronhospasmid, haavandtõbi, gastriit, seedekulglas spasmid.
- V-n.: tahhükardia, glaukoom, kõhukinnisus, kusepeetus, hüpertüreos, psühhoosid.
- Toks.: müdriaas, naha ja limaskestade kuivus, punetus, kuumustunne, tahhükardia, seedekulglas ja põie atoonia, erutus v. sedatsioon, psühhoos.
- Ravi: pilokarpiin, füsostigmiin, neostigmiin.

N-kolinoblokaatorid — ganglioblokaatorid

- E.: heksametoon, asametoon, dimekoliin, pahhükarpiin, sfärofüsiin.
- F-k.: kvaternaarsed lämmastiku aatomit sisaldavad ained (heksametoon, dimekoliin, asametoon) seedekulglast ei imendu, tertsiaarsed (pahhükarpiin) imenduvad. Kasutus parenteraalne.
- T-m.: ganglionaarsete N-kolinoretseptorite blokaad, depolariseeriv või antidepolariseeriv toime.
- T-i.: sümpaatikuse ja parasümpaatikuse blokaad, vererõhu langus, seedekulglas sekretsiooni ja toonuse vähenemine, akommodatsiooni halvatus, kusepõie atoonia.
- Toks.: urineerimishäired, kollaps, sugutungi nõrgenemine, emaka kontraktiilsuse suurenemine.
- Ravi: antidepolarisaatoritega mürgistuse korral kasutatakse vastumürgina neostigmiini.

N-kolinoblokaatorid — perifeersed müorelaksandid

- E.: * antidepolariseerivad ained: kuraare, tubokurariin, alku-
roon, pankuroon, gallamiin;
* depolariseerivad: suksameton, heksakarbakoliin, deka-
metoon.
- F-k.: seedekulglast ei imendu, HEB-i ei läbi; kasutatakse i.v.
Suksameton lammutub minutite jooksul.
- T-m.: vöötlihaskonna neuromuskulaarse sünapsi lõpp-plaadil at-
setüülkoliiniga konkurentsi tõttu lihashalvatus: silma vä-
lislihased → näo- → kaela- → jäsemete- → interkostaal-
lihased → diafragma. Depolariseerivad ained põhjustavad
algul lihastõmbusi.
- Kas.: lihastõõgastus operatsioonidel, teetanus, strühniinimürgis-
tus.
- Toks.: histamiini vabanemine, bronhospasm, nahareaktsioonid,
parasümpatikoblokaad, ganglioblokaad, tahhükardia, glau-
koom, hüpertermia.

Adrenomimeetikumid (sümpatomimeetikumid)

Noradrenaliin ja adrenaliin (norepinefriin, epinefriin) sünteesitak-
se türosiinist: türosiin → DOPA → dopamiin → noradrenaliin →
adrenaliin.

Noradrenaliin ja adrenaliin inaktiveeritakse katehhool-O-me-
tüültransferaasi (KOMT ekstraneuronaalselt) ja monoaminooksü-
daasi (MAO intra- ja ekstraneuronaalselt) poolt.

(Nor-)adrenaliin → (KOMT) → (nor)metanefriin → (MAO) →
vaniliinmandelhape.

Adrenomimeetikumid stimuleerivad otseselt post- ja presünap-
tilisi α - ja β -adrenoretseptoreid (otsese toimega adrenomimeeti-
kumid) või suurendavad noradrenaliini (adrenaliini) hulka sü-
napsis (kaudse toimega adrenomimeetikumid).

Sümpaatiline närvisüsteem

Adrenaliin, noradrenaliin

Organ	Retseptor	Toime
Süda	$\beta_1 \gg \beta_2$	positiivne ino-, krono- ja dromotroopne toime
Neerud	$\beta_1 \gg \beta_2$	reniini vabanemise suurenemine
Silelihaskude: emakas, hingamisteed, seedekulgla, veresooned, kusepõis, <i>m. erector pili</i> , <i>m. dilatator pupillae</i>	α_1 $\alpha_2, \beta_2 > \beta_1$	toonuse suurenemine lõõgastus, toonuse ja peristaltika vähenemine, sfinkterite kontraktsioon
Pankreas	$\beta_2 > \beta_1$	insuliini sekretsiooni suurenemine
Süljenäärmed	α_1 β_1	K^+ sekretsiooni suurenemine amülaasi hulga suurenemine
Maks	$\alpha_2, \beta_2 > \beta_1$	glükogenolüüsi ja glükoneogeneesi suurenemine
Vöötlihased	$\beta_2 > \beta_1$	lipolüüsi suurenemine
Rasvkude	α_2 $\beta_2 > \beta_1$	lipolüüsi vähenemine lipolüüsi suurenemine
Trombotsüüdid	α_2	agregatsiooni intensiivistumine
Nuumrakud	α_2	degranulatsioon

Adrenaliin

- T-m.: * toimib otseselt nii α - kui β -retseptoreisse ($\beta > \alpha$).
- T-i.: * positiivne ino-, krono-, dromo- ja batmotroopne toime südamesse, suurendab O_2 tarvidust;
 * vöötlihaste veresoonte laienemine (β_2), kattekudede ja seedeelundite veresoonte ahenemine (α_1), süstoolse rõhu suurenemine, diastoolse rõhu vähenemine;
 * bronhide laienemine;
 * glükogenolüüsi ja lipolüüsi suurenemine.
- Kas.: südame käivitamine, anafülaktiline šokk, veresoonte ahen-damine, bronhide lõõgastamine.
- Toks.: ekstrasüstolid, tahhükardia.
- V-n.: rütmihäired, ateroskleroos, hüpertüreos, suhkurtõbi.

Noradrenaliin

T-m.: toimib otseselt $\alpha > > \beta$ -adrenoretseptoreisse.

T-i.: vasokonstriktsioon, perifeerse vastupanu, süstoolse ja diastoolse rõhu suurenemine.

Kas.: vaskulaarne šokk, veresoonte ahendamiseks.

Toks.: reflektorne bradükardia, diureesi vähenemine, peavalu, paiksel manustamisel nekroosid.

Otsese toimega adrenomimeetikumid

Ained	Afiinsus retseptoreil
Nafasoliin, ksülometasoliin	$\alpha > > > \beta$
Fenüülefriin, norfenefriin	$\alpha > > \beta$
Noradrenaliin	$\alpha > \beta$
Adrenaliin	$\beta > \alpha$
Dobutamiin	$\beta > \alpha, \beta_1 > \beta_2$
Isoprenaliin, etüülefriin	$\beta > \alpha, \beta_1 = \beta_2$
Fenoterool, salbutamool, terbutaliin	$\beta_2 > \beta_1$

α_1 -adrenomimeetikumid

E.: nafasoliin, ksülometasoliin, oksümetasoliin, fenüülefriin.

T-i.: veresoonte ahenemine, vererõhu suurenemine, müdriaas.

Kas.: lokaalselt ninalimaskestast turse korral, süsteemselt vaskulaarse šoki korral.

Toks.: paikne ärritus, limaskestast atroofia, nekroos, tahhüfülaksia.

α_2 -adrenomimeetikumid

E.: klonidiin, guanfatsiin, α -metüülnoradrenaliin.

T-m.: agonistlik toime presünaptilisse α_2 -adrenoretseptoris, mis põhjustab noradrenaliini sünteesi ja vabanemise pärssimise.

T-i.: antiadrenergiline (sümpatolüütiline) toime: veresoonte laienemine, vererõhu alanemine, bradükardia, KNS pärssimine, seedekulga toonuse suurenemine.

Kas.: hüpertoonia raviks, glaukoomi vastu, narkomaania raviks.

Toks.: seedeprotsessi pärssimine, naatriumi peetus, KNS depressantide toime potentsseerimine.

β -adrenomimeetikumid

- E.: isoprenaliin, ortsiprenaliin ($\beta_1 = \beta_2$), fenoterool, salbutamool, terbutaliin ($\beta_2 \gg \beta_1$).
- T-i.: * β_1/β_2 -mimeetikumid — positiivne ino-, dromo-, batmotroopne toime, bronhodilatatsioon, vasodilatatsioon, diastoolse rõhu langus, ainevahetuse intensiivistumine (glüko- ja lipolüüs);
- * β_2 -mimeetikumid — bronhodilatatsioon, histamiini vabanemise pärssimine.
- Kas.: bronhide spasmid, emaka kontraktsioonide pärssimiseks, kardistimulatsiooniks.
- Toks.: ekstrasüstolid, tahhüarütmia, O_2 tarbimise suurenemine, *angina pectoris*.
- V-n.: hüpertüreos, südamepuudulikkus, suhkurtõbi, tahhükardia.

Kaudse toimega adrenomimeetikumid (sümpatomimeetikumid)

- E.: efedriin, amfetamiin.
- T-m.: katehoolamiinide vabastamine presünaptilisest struktuurist, tagasihaarde pärssimine, MAO osaline inhibeerimine.
- T-i.: sümpatomimeetiline toime, hingamise stimulatsioon, müdriaas, vererõhu kõrgenemine, tsentraalne stimulatsioon.
- Kas.: bronhospasmolüütikum, müdriaatikum, kasutatakse ka hüpotoonia, AV-bloki ja väsimuse korral.
- Toks.: erutatavuse suurenemine, unetus, tahhüfülaksia, sõltumus, ärajätunähud.
- V-n.: hüpertoonia, tahhükardia, hüpertüreos, glaukoom.

Dopamiin

- T-m.: **väike annus** (1–3 $\mu\text{g/kg/min}$ i.v.) — otsene dopamiinergiline toime, südame-, neeru- ja mesenteriaalveresoonte laienemine.
- Keskmine annus** (4–6 $\mu\text{g/kg/min}$ i.v.) kaudne β_1 -adrenomimeetiline toime, südame löögi- ja minutimahu suurendamine, positiivne inotroopne toime (β -adrenomimeetiline toime $\rightarrow$ cAMP $\uparrow \rightarrow$ rakusisese Ca^{++} $\uparrow \rightarrow$ inotroopne toime).

Suur annus (10 µg/kg/min *i.v.*) kaudne α-adrenomimeetiline toime, veresoonte ahenemine.

Kas.: šokk, akuutne südamepuudulikkus.

Toks.: tahhüarütmiaid, arteriaalse rõhu suurenemine, peavalu, pearinglus.

α-adrenoblokaatorid

E.: fentolamiin, fenoksübensamiin (α_{1,2}), prasosiin (α₁), johimbiin (α₂).

T-m.: noradrenaliiniga konkureeriv pöörduv blokaad või, fenoksübensamiini puhul, pöördumatu alküleeriva mehhanismiga blokaad.

T-i.: vasodilatatsioon, vererõhu langus, seedekulgla motoorika ja sekretsiooni suurenemine.

Kas.: hüpertoonia, vasema vatsakese raske puudulikkus, *m Raynaud*, feokromotsütoom, klonidiini ärajätunähud.

Toks.: reflektorne tahhükardia, arütmiaid, ortostaatiline hüpotensioon, väsimus, iiveldus, kõhulahtisus.

V-n.: südame isheemiatõbi, haavandtõbi.

β-adrenoblokaatorid

E.: propranolool, sotalool, pindolool, alprenolool (β_{1,2}), atenolool, metoprolol, tseliprolol, atsebutolool (β₁ kardioselektiivsed).

T-m.: adrenaliiniga ja noradrenaliiniga konkureeriv blokaad β-adrenoretseptoritel.

T-i.: negatiivne ino-, krono- ja dromotroopne toime, reniini vabanemise pärssimine, membraane stabiliseeriv kinidiinisaanane toime, bronhide ahenemine, insuliini sekretsioon ja glükogenolüüsi pärssimine.

Kas.: südame isheemiatõbi, hüpertoonia, tahhükardiad, supra-ventrikulaarsed ekstrasüstolid, hüpertüreoos.

Toks.: bradükardia, südamepuudulikkus, perifeerne vasokonstriktsioon, bronhospasm, väsimus, kõhulahtisus.

V-n.: bronhiaalastma, südame puudulikkus, bradükardia, AV-blokaad, rasedus, hüpotüreoos.

Tungaltera alkaloidid

- E.: ergotamiin, dihüdroergotamiin, metüsergiid (metüülergotamiin), bromokriptiin.
- T-m.: struktuurilt lähedased noradrenaliinile, dopamiinile, serotoniinile, avaldavad α -adrenomimeetilist, α -adrenoblokeerivat, dopaminomimeetilist ja serotoninoblokeerivat toimet.
- T-i.: vasokonstriksioon, emaka kontraktsioon, prolaktiini ja gonadotropiini vabanemise suurenemine või vähenemine (bromokriptiin).
- Kas.: ortostaatiline hüpotensioon, migreen, sünnitusjärgne verejooks (ergotamiin), prolaktinoom, akromegaalia (bromokriptiin).
- Toks.: iiveldus, veresoonte spasmid, gangreen, peavalu.
- V-n.: rasedus, isheemilised haigused, neeru- ja maksakahjustused.

Antiadrenergilised ained

- E.: reserpiin, guanetidiin, α -metüüldopa.
- T-m.: pärsvad noradrenaliini (adrenaliini) sünteesi või deponeerimise või vabanemise presünaptilisest struktuurist.
- T-i.: sümpatolüüs, vererõhu alanemine, sedatiivne efekt, bradükardia, seedekulgla motoorika ja näärmete sekretsiooni suurenemine.
- Kas.: hüpertooniatõbi, tahhükardia.
- Toks.: ortostaatiline kollaps, haavandtõbi, kõhulahtisus, bronhospasm, depressioon.
- V-n.: depressioon, bradükardia, südame erutusjuhte häired.

Histaminomimeetikumid

- E.: histamiin, metüülhistamiin, betasool.
- F-k.: vabaneb nuumrakkudest või neuronitest, enteraalselt ei imendu, HEB-i ei läbi.
- T-m.: otsene toime H_1 , H_2 ja H_3 retseptoreisse.

- T-i.: veresoonte laienemine ja läbilaskvuse suurenemine, näärmete sekretsioon, soolte ja bronhide spasm, allergilised nahareaktsioonid. Adrenaliini vabastamine.
- Kas.: mao sekretsioonivõime määramiseks, feokromotsütoomi diagnoosimiseks (harva).
- Toks.: anafülaktiline šokk, bronhospasm, kollaps.
- V-n.: H_1 - ja H_2 -histaminoblokaatorid.

H_1 -histaminoblokaatorid

- E.: difenhüdramiin, prometasiin, kloropüramiin, mebhüdrolin, fenkarool, klemastiin.
- T-m.: H_1 -histaminoretseptorite konkureeriv blokaad.
- T-i.: histamiini toime (bronhospasm, veresoonte laienemine, arteriaalse rõhu alanemine, kapillaaride permeaabluse suurenemine) kõrvaldamine või ärahoidmine, allergianähtude vähendamine.
- Kas.: * allergilised haigused (riniit, konjunktiviit, allergiline astma jt.) ravimite ülitundlikkusnähud, pruuritus, nõgestõbi;
* koos teiste ravimitega anafülaktilise šoki, kõriturse, larüngospasmi ravis.
- Toks.: * sedatsioon (difenhüdramiini kasutatakse ka uinutina);
* antikoliinergiline toime — suukuivus, glaukoom, uriinierimishäired;
* lokaalanesteetiline toime;
* kesknärvisüsteemi pärssivate ainete (alkohol) toime potentseerimine;
* müdriaas, suukuivus, hüpertermia, hallutsinatsioonid, lihastõmbused, krampid, kollaps, hingamiskeskuse halvatus;
* eriti toksilised lastel.
- Ravi: diureesi suurendamine, füsostigmiin.

H_2 -histaminoblokaatorid

- E.: tsümetidiin, ranitidiin, famotidiin, nizatidiin.
- T-m.: H_2 -histaminoretseptorite konkureeriv blokaad.
- T-i.: pärssivad histamiinist esilekutsutud maonõre-, maohappe- ja pepsiini sekretsiooni.

- Kas.: mao- ja kaksteistsõrmiku haavand, gastriit.
- Toks.: * peavalud, peapööritus, eksanteemid, prolaktiinisalduse suurenemine (günekomastia). Agranulotsütoos, segasus-seisund, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, kolestaatileline ikterus, vitamiin B₁₂ imendumishäired;
 * ranitidiinil silmasisese rõhu suurenemine;
 * tsümetidiinil biotransformatsiooniprotsesside (monooksügenaaside) pärssimine.
- V-n.: * rasedus, imetamine, lastel;
 * ranitidiinil glaukoom.

Histamiini vabanemist takistavad ained

- E.: kromoglütsiinhape, kromolüünnaatrium, ketotifeen.
- T-m.: nuumrakkude membraani stabiliseerimine.
- Kas.: bronhiaalastma hoo, allergilise riniidi ja konjunktiviidi profülaktikaks.
- Toks.: kromoglütsiinhape: hingamisteede ärritus, nahalööbed, iiveldus.
 Ketotifeen: väsimustunne, suukuivus, peapööritus.

Serotoninomimeetikumid

- E.: serotoniin (adipinaat), buspiroon, tsisapriid, sumatriptaan.
- F-k.: serotoniin vabaneb nuumrakkudest, ajus neuronitest. Enteraalselt ei imendu, HEB-i ei läbi.
- T-m.: otsene toime 5-HT retseptorite alatüüpidesse, serotoniin kõigisse, buspiroon 5-HT_{1A}, sumatriptaan 5-HT_{1B} retseptorisse.
- T-i.: silelihaselundite spasm, seedekulgla sekretsiooni ja motorika suurenemine, verehüübimise kiirenemine, veresoonte ahenemine.
- Kas.: serotoniini verehüübimise kiirendamiseks, buspirooni, tsi-sapriidi anksiolüütikumina, sumatriptaani migreenivastase vahendina.
- Toks.: peavalu, iiveldus, hingamise raskenemine, diureesi vähenemine, spastilised valud, kipitustunne.

Serotoniini antagonistid (serotoninoblokaatorid)

- E.: tsüproheptadiin, metüsergiid, pirenperoon, ondansetroon, ketanseriin.
- F-k.: enteraalselt kasutatavad, läbivad HEB-i.
- T-m.: blokeerivad serotoniini retseptorite üksikuid alatüpe kõikjal organismis.
- T-i.: kõrvaldavad seedekulga ja veresoonte spasme, tsüproheptadiinil ka allergiavastane toime.
- Kas.: bronhide, pärgarterite, seedekulga, ajuveresoonte spasmi-
de kõrvaldamine (metüsergiid, tsüproheptadiin), tugev
oksendamisvastane ja mõningane antipsühhootiline toime
(5-HT₂ blokaatoritel ondansetroonil, pirenperoonil).
- Toks.: angiospasmid, veresoonte fibrootiline kahjustus, unetus,
ärevus, depressioon.

PSÜHHO- JA NEUROTROOPSED AINED

Psühhofarmakonid

Def.: mõjustavad KNS funktsioonide regulatsioonimehhanisme, põhiliselt muutes monoamiinergilisi protsesse, ja sellega kas aktiveerivad või pidurdavad psüühilisi protsesse.

Rühmad	Põhitoimed
Neuroleptikumid	antipsühhootiline, sedatiivne;
Trankvillisaatorid	anksiolüütiline, rahustav, ärevusevastane;
Antidepressandid	depressiooni kõrvaldav, ärevust pärssiv;
Nootropikumid	aju ainevahetust soodustav, hüpoksiavastane;
Psühhostimulaatorid	väsimust kõrvaldav, töövõimet taastav, mõttekäiku kiirendav;
Psühhotomimeetikumid	psühhotoksiline, psühhooosi vallandav

Neuroleptikumid

Def.: antipsühhootilised ravimid, mis toimivad pärssivalt luulu- ja sundseisunditesse, hallutsinatsioonidesse ja isiksuse tunnetusse.

Fenotiasiinid	kloorpromasiin, promasiin, tioridasiin
Tioksanteenid	kloorprotikseen, tsüklopentiksool, klopentiksool
Dibensodiasepiinid	klosapiin, loksapiin
Butürofenoonid	haloperidool, trifluiperidool, benperidool

F-k.: imenduvad seedetraktist hästi, inaktiveeruvad osaliselt esmasel maksapassaažil, biotransformatsioon osaliselt ka sooles; palju metaboliite, osa neist aktiivsed.

T-m.: antagonism KNS retseptoritega, eriti dopaminoretseptoriga.

- T-i.: * antipsühhootiline (ka retsidiivide profülaktikas), sedatiivne; mida tugevam antipsühhootiline toime, seda nõrgem sedatiivne, ja vastupidi.¹ Fenotiasiinid², tioksanteenid, dibensodiasepiinid: nõrk antipsühhootiline, tugev sedatiivne ja vegetatiivne toime; butürofenoonid: tugev antipsühhootiline, nõrk sedatiivne ja vegetatiivne toime;
- * antiadrenergiline, antikoliinergiline, antihistamiinergiline, antiserotoniinergiline toime.
- Kas.: * skisofreenilised psühhootid, äge maania, psühhomotoorsed erutus seisundid, kroonilised valud, neuroleptanalgeesia.
- Toks.: * ekstrapüramidaalsed sümptomid (antagonism DA-ga);
- * varajased düskineesid (ravi algul): vaatekramp, neelukrambid, torsioon düstooniad;
- * parkinsoni sündroom (1...2 näd.): hüpokinees, akinees, riigor, treemor;
- * akatiisia (kestvama ravi järel): paigalpüsimatus, pidev liikumistung;
- * hilisdüskineesid (> 2 aastase ravi järel): koreaatilised liigutused suu ümbruses, atetoo (peened, aeglased, väänlevad liigutused);
- * endokrinoloogilised (DA-antagonism): hüperprolaktineemia, amenorröa, günekomastia, liibido ja potentsi nõrgenemine, hüperfaagia;
- * antikoliinergilised: müdriaas, akommodatsioonihälvatus, urineerimishäired, kõhukinnisus;
- * krambivalmiduse suurenemine;
- * psüühika: depressioon, aktiivsuse vähenemine;
- * kardiovaskulaarsed: ortostaatiline hüpotoonia, tahhükardia, tahhüarütmia, südame juhtehäired, harva müokardi pöördumatu kahjustus;
- * ülitundlikkus: urtikaaria, fotoallergia, pigmentatsioonid, läätse hägustumine, leukopeenia, agranulotsütoos, kolestaatiline ikterus.
- V-n.: * parkinsoni tõbi;
- * südame- või maksakahjustus;
- * glaukoom;
- * prostata hüpertroofia.
- Koost.: * tugevdavad alkoholi, sedatiivsete ainete, anesteetikumide, analgeetikumide, alfa- ja beeta adrenoblokaatorite toimet;

- * nõrgendavad levodopa toimet;
- * fenotiasiinid tugevdavad peroraalsete antidiabeetiliste ainete toimet;
- * nõrgendavad antikoagulantide toimet.

Toks.: * deliirium, kooma, hüpotoonia, tahhükardia, arütmiaid, hingamiskeskuse halvatus, krambid;
 * ravi: sümptomaatiline (krambivastased, parkinsonismi-vastased ravimid); hemodialüüs ei kiirenda eliminatsiooni (!).

NB! Kestusravi korral suurte annustega võib tekkida maligne neuroleptiline sündroom: riigor, akinees, teadvuse häired, palavik, kardiovaskulaarsed häired; letaalsus 20%.

Neuroleptikumide kasutamine

Põhimõtted:

- väljendunud psühhootilise sümptomaatika korral ravi varajane alustamine suurte algannustega, nõrgemalt väljendunud sümptomaatika korral aeglaselt suurenevate annustega;
- neuroleptiline-sedatiivne toime saabub esimestel päevadel, 6...8 nädalaga kaovad enamusel haigetest psühhootilised nähud;
- soovimatute kõrvaltoimete vältimiseks võimalikult väikesed annused;
- mida tugevam on antipsühhootiline toime, seda nõrgemad on antikoliinergilised toimed, aga seda tugevamad ekstrapüramidaalsed häired. Need on haigele ebameeldivad (!).
- Parkinsonoidi ja varajasi hüperkineese võib maha suruda annuse vähendamisega ja kolinoblokaatori (biperideen) manustamisega. Akatiisia korral tuleb neuroleptikum ära jätta ja valida nõrgema toimega aine. Hilisdüskineesiaid väldib ravi varasem lõpetamine. 15% juhtudest on nad pöördumatud.

Trankvillisaatorid (anksiolüütikumid)

Põhitoimelt ärevust ja hirmu kõrvaldavad, rahustavad, avaldavad ka krambivastast toimet

Propaandiooli derivaadid	meprobamaat, isoprotoon;
Bensodiasepiini derivaadid	diasepaam, oksasepaam, kloordiasepoksiid, nitrasepaam;
Serotoniini retseptoreisse toimivad ained	buspiroon, gepiroon, sakopriid, ritanseeriin;
Vegetosedatiivsed ained	skopolamiin, benaktüsiin, bensoklidiin, trioksasiin;
Sedatiivsed ained	naatrium- v. kaaliumbromiid, palderjan

E.: meprobamaat, diasepaam, kloordiasepoksiid, oksasepaam, nitrasepaam.

F-k.: enteraaletselt imenduvad, metaboliidid aktiivsed, elimineeruvad aeglaselt, kumuleeruvad.

T-m.: seostuvad GABA-bensodiasepiini-kloor-ionofoori kompleksiga, aktiveerivad GABA-A retseptori, soodustavad klooriooni tungimist rakku.

T-i.: rahustav, krambivastane, müorelakseeriv, undsoodustav.

Kas.: ängistus-, ärevus- ja krambiseisundite ning unetuse korral.

Toks.: müorelaksatsioon, sedatsioon, liiklusohklikkus, sõltumuse ja iha teke.

Vegetosedatiivsed ained

E.: skopolamiin, amisüül, oksülidiin.

F-k.: enteraaletselt imenduvad, läbivad HEB-i.

T-m.: blokeerivad m-kolinoretseptorid ajus ja kudedes.

T-i.: sedatiivne toime, pupilli laienemine, seedekulgla ja bronhide lõõgastus, näärmete sekretsiooni vähenemine, tahhükardia.

Kas.: anesthesioloogias rahustina premedikatsioonis.

Toks.: glaukoomi oht, kõhukinnisus, nägemishäired, kusepeetus, psühhoos. Raviks füsostigmiin.

Antidepressandid

Def.: kõrvaldavad haiguslikult alanenud meeleolu ja teisi depressiooninähte.

Jaotus:

MAO inhibiitorid -	tranüültsüpromiin, nialamiid, moklobemiid;
Tritsüklilised antidepressandid	amitriptüliin, desipramiin,
imipramiin, nortriptüliin;	
Tetratsüklilised antidepressandid	mianseriin, maprotiliin;
Serotoniini tagasihaarde inhibiitorid	fluoksetiin, tsitalopraam, sertraliin, fluvoksamiin;
Muud antidepressandid	trasodoon, karbidiin, 5-hüdroksütrüptofaan;
Liitium	liitiumkarbonaat.

MAO-inhibiitorid

- E.: tranüültsüpromiin, moklobemiid, iproniasiid, nialamiid.
F-k.: iproniasiidi toime püsib päevi või nädalaid ensüümi regenereerumiseni.
T-m.: MAO inhibeerimine — monoamiinide rakusisese lammutamise pärssimine (tranüültsüpromiiniil ja iproniasiidil pöördumatult, moklobemiidil pöördvalt).
T-i.: aktiivsuse suurenemine (NB! suureneb suitsiidioht), depressiooni mõjustavad vähe.
Kas.: pidurdatud asteeniline depressioon teiste antidepressantide toime puudumisel.
Toks.: * arteriaalse rõhu alanemine aga ka hüpertooniline kriis;
* hepatotoksilisus;
* krambid, hallutsinatsioonid.
Koost.: tugevdavad alkoholi, analgeetikumide, barbituraatide, adrenomimeetikumide, reserpiini ja tritsükliliste antidepressantide toimet.

Tritsüklilised antidepressandid

2-3 nädalat

- E.: amitriptüliin, imipramiin, desipramiin, klomipramiin jt.
F-k.: imenduvad p.o. hästi, biotransformatsioon maksas (oksüdatsioon, N-demetüleerimine), erituvad glükuroniididena.

T-m.: * katehoolamiinide ja serotoniini tagasihaarde pärssimine presünaptilises membraanis, sellest katehoolamiinide toime tugevnemine — stimuleerivad psühhomotoorikat;
* ärkvelolekusüsteemi pidurdus, sellest anksiolüütiline, sedatiivne, antidepressiivne toime.

T-i.: * depressiooninähtude nõrgenemine;
* amitriptüliin, klomipramiin: sedatiivne, anksiolüütiline;
* imipramiin: sedatiivne, stimuleeriv, anksiolüütiline;
* desipramiin: aktiveeriv, meeleolu parandav, ärevust suurendav.

Kas.: * endogeensed depressioonid (agiteeritud, ärev — amitriptüliin, depressiivne — imipramiin, apaatiline — desipramiin);
* reaktiivsed ja neurootilised depressioonid (erandina);
* kroonilised valud, *enuresis nocturna* lastel.

Toks.: * kolinoblokeerivad: akommodatsiooni halvatus, müdriaas, glaukoomi oht, kõhukinnisus, kusepeetus, suukuivus;
* kardiovaskulaarsed: hüpotoonia, tahhükardia, südame rütmihäired, kardiomüopaatia;
* tsentraalsed: sedatsioon, peapööritus, rahutus, treemor, unehäired, krambiläve alanemine;
* antiadrenergilised, antiserotoniinergilised, antihistamiinergilised.

Koost.: * tugevdavad alkoholi, rahustite, uinutite toimet;
* nõrgendavad hüpertooniavastaste ainete toimet (reserpiin, klonidiin).

Mürgistuse korral: antikoliinergiline sümptomaatika: hüpotoonia, tahhükardia, kollaps, kooma, hüpertermia, müokloonus, krambid; terminaalne atsidoos, südame- ja hingamispuudulikkus. Raviks maoloputus, füsostigmiinisalitsülaad 2...4 mg aeglaselt i.v., atsidoosivastane ja üldravi.

V-n.: maksa- ja neerupuudulikkus, südamerikked, glaukoom, rasedad.

NB! Antidepressiivne toime avaldub alles 2...5 näd. möödudes. Haigete aktiivsus suureneb enne depressiooni kadumist — suitsiidioht (!)

Tetratsükliilised antidepressandid

E.: mianseriin, maprotiliin.

T-i.: amitriptüliini ja imipramiini vahepealne, sedatiivne-trankvilliseeriv-antidepressiivne.

Kas.: ärevusega haigetel.

Toks.: * nagu tritsükliilistel antidepressantidel;

* mianseriin: kolinoblokeeriv toime nõrk, luuüdi kahjustus, agranulotsütoos;

* maprotiliin: krambid.

V-n.: * maania;

* lastel, rasedatel.

Antidepressandid, serotoniini tagasihaardet inhibiitorid

E.: tsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, sertraliin.

F-k.: kasutatakse enteralselt, metaboliidid aktiivsed, elimineeruvad aeglaselt.

T-m.: * seostuvad serotoniini transportijaga, takistavad vabanevad serotoniini tagasihaardet presünaptilisse struktuuri;

* kaudne serotoninomimeetiline toime.

T-i.: antidepressiivne, anksiolüütiline, ärevust kõrvaldav, söögiisu vähendav toime.

Kas.: depressiooni, paanilise hirmu sündroomi, ärevushäirete, buliimiat, ravimisõltumuse jne. kõrvaldamiseks.

Toks.: unehäired, ejakulatsioonihäire, iiveldus, peavalu.

Muud antidepressandid

E.: trasodoon, karbidiin, doksepiin.

T-m.: takistavad serotoniini või noradrenaliini tagasihaardet presünapsisse.

T-i.: sedatiivne ja antidepressiivne toime (imipramiinitaoline).

Toks.: tugev sedatsioon, arütmiaid.

E.: 5-hüdroksütrüptofaan.

T-m.: on serotoniini eellane, läbib HEB ja suurendab serotoniini sisaldust ajus.

T-i.: sedatiivne ja antidepressiivne toime.

Kas.: alternatiivne ravim tritsükliiliste antidepressantide vähese efektiivsuse korral ja kroonilise unepuuduse korral.

Antidepressantide kasutamine

Põhimõtted:

- psüühilise depressiooni esimese valiku ravimiteks on tritsükli-
lised antidepressandid;
- psüühiline aktiivsus normaliseerub reeglina enne depressiooni
kadumist (algul sedatsioon, siis stimulatsioon ja tumoanalepti-
line toime);
- suitsiidioht. Vajadusel kasutatakse trankvillisaatoreid (benso-
diazepiine), et vähendada stimulatsiooni;
- tugevalt agiteeritud või psühhoetiliste vormide korral võib
kombineerida neuroleptikumidega;
- antidepressandid ei mõjusta depressiooni kulgu, vaid kõrval-
davad sümptomaatikat. Kestusravi. Ka psüühika normalisee-
rumisel peab retsidiivide ärahoidmiseks ravi jätkama;
- antidepressantidest üksi ei piisa depressiooniraviks, vajalik on
ka psühhoteraapia ja teised ravi liigid (une deprivatsioon,
füsioteraapia, valgusteraapia, elekterkramp ravi jm.);
- antidepressandid ei tekita sõltumust.

Liitium

- F-k.: * imendub seedetraktist hästi;
* tungib rakkudesse aeglaselt — toime saabub ~ 10 päeva
järel;
* eritub neerude kaudu sarnaselt Na^+ , eritumine väheneb
soolavaesel dieedil või diureetikumide toimet, suureneb
soolarikka toidu puhul.
- T-m.: teadmata. Li^+ asendab neuronites Na^+
- Kas.: * endogeense depressiooni profülaktika, maniakaal-de-
pressiivse psühhoosi korral profülaktiliselt aastaid, aasta-
kümneid;
* maania ravi (toime aeglase saabumise tõttu koos neuro-
leptikumidega);
* skisoaafektiivsed psühhoosid.
- Toks.: janu, polüuuria, seedetrakti vaevused, peenelöögiline tree-
mor, eütüreoidne struuma, müksödeem, neerukahjustus.
- V-n.: südamepuudulikkus, maksa- ja neerupuudulikkus, Addiso-
ni tõbi, rasedus.
- Mürgistuse põhjuseks on soolavaene toit, diureetikumid, rohke hi-
gistamine, neerupuudulikkus;

* pilt: jämelöögiline treemor, krambid, teadvuse häired, kooma;

* ravi: forsseeritud diurees NaCl või mannitooliga, uriini leelistamine, hemodialüüs.

NB! Kitsa terapeutilise laiuse tõttu vajalik liitumisisalduse määramine veres (0,7...1 mmol/l).

Nootroopikumid

E.: püratsetaam, fenibut, naatriumoksübutüraat, püritinool, meklofenoksaat.

F-k.: kasutatakse enteraaalselt, vähe metaboliseeruvad, erituvad muutumatult neerude kaudu.

T-m.: GABA-B retseptori agonistid või mehhanism tundmata.

T-i.: soodustavad aju ainevahetust, anaboolseid protsesse, makroergiliste ühendite sünteesi, suureneb vastupanu hüpoksiale, kiireneb KNS funktsioonide taastumine.

Kas.: aju traumade, intoksikatsioonide, aterosklerootiliste hüpoksianähtude kõrvaldamiseks, ka neeruisheemia nähtude kõrvaldamiseks.

Toks.: söögiisu ja kehakaalu suurenemine.

Psühhostimulaatorid

E.: amfetamiin, metüülfenidaat, südnokarb, efedriin, kofeiin.

F-k.: enteraaalselt imenduvad hästi, läbivad kiiresti HEB-i, amfetamiinil mitu metaboliiti, osa psühhotoksilisi.

T-m.: amfetamiin jt. suurendavad noradrenaliini, dopamiini ja serotoniini vabanemist sünapsis, takistavad nende tagasihaaret ja pärsivad MAO. Kofeiin blokeerib presünaptilise puriini (P_1) retseptori, soodustab adenosini vabanemist.

T-i.: kõrvaldavad väsimuse, unisuse, tõstavad arteriaalset rõhku, laiendavad bronhe ja pupille, soodustavad füüsilise koormuse talumist.

Kas.: vähene, näit. depressantidega (uinutid, alkohol, neuroleptikumid) mürgistuse korral, narkolepsia raviks. Kofeiini kasutatakse olmes kohvi või teena.

Toks.: tahhükardia, arütmiaid, hüpertensioon, amfetamiinil psühhos, sõltumus, narkomaania, depressioon.

Analeptikumid

(Hingamiskeskuse ja vereringekeskuse stimulaatorid)

- E.: pentetrasool, niketamiid, kamper, bemegriid, CO₂.
F-k.: enamus veeni, CO₂ inhalatsioonina, kamper õlilahusena i.m.
T-m.: otsene stimuleeriv toime bulbaarsetesse ja seljaaju keskustesse.
E.: lobeliin, tsütisiin, subekoliin on n-kolinomimeetikumid.
F-k.: manustatakse i.v.
T-m.: karotiidsiinuse n-kolinoretseptorite stimulatsioon, reflektorne hingamiskeskuse ärritus.
Kas.: vähene, analeptikumina, elustusvahenditena.
Toks.: krambid, stimulatsioonile võib järgneda halvatus.

Uinutid

- Def.: uinutid on tsentraalse toimega farmakonid, mis pärsvivad retikulaarformatsioonis "ärkveloleku" süsteemi ja limbilise süsteemi aktiivsust ning kutsuvad sellega esile väsimustunde ja uipumise. Olenevalt annusest tekitavad sedatsiooni → une → üldanesteesia.
Toks.: * psüühilise ja füüsilise sõltumuse tekke oht;
* potentseerivad teiste KNS pärssivate ainete toimet (alkohol, morfiin jt.);
* eakatel ja lastel võivad tekitada paradoksaalseid erutuseisundeid;
* annusest sõltuvalt pärsvivad hingamis- ja vereringekeskust.

Bensodiasepiinid	diasepaam, flurasepaam
Barbituraadid	heksobarbitaal, fenobarbitaal
Monoureiidid	karbromaal
Piperidiini derivaadid	metüprülöon
Kinasoliini derivaadid	metakvaloon
Muud	kloraalhüdraat, difenhüdramiin

Bensodiasepiinid

- E.: diasepaam, flurasepaam, nitrasepaam, temasepaam, oksasepaam, triasolaam.
- F-k.: imenduvad *p.o.* hästi; biotransformatsioon maksas tekitab aktiivseid metaboliite; $t_{1/2}$ 20...100 t (diasepaam, flurasepaam), 20...30 t (nitrasepaam), 10...20 t (temasepaam), 5...10 t (oksasepaam), 2...4 t (triasolaam).
- T-m.: GABA pidurdava toime tugevdamine, sellest limbilise süsteemi pidurdus.
- T-i.: * sedatiivne, uinumist soodustav, REM-und mõjustavad suhteliselt vähe;
* anksiolüütiline, antiagressiivne;
* krambivastane, müorelakseeriv.
- Kas.: unehäired, erutus-, pinge-, hirmuseisundid, krambid, epilepsia.
- Toks.: teiste KNS pärssivate ainete toime potentseerimine, vane matel isikutel paradoksaalne erutus, antegraadne amneesia, sõltumus, väsimus, uimasus, ataksia, söögiisu suurenemine, kehakaalu suurenemine, hingamishalvatus.
- V-n.: *myasthenia gravis*, maksa- ja neerupuudulikkus, rasedus, imetamine.

Barbituraadid

Jaotus.:

- * lühitoimelised (2...3 t) heksobarbitaal;
* keskmise toimega (8 t) pentobarbitaal;
* kestva toimega (15 t) fenobarbitaal.
- F-k.: * hea imendumine seedetraktist;
* jaotumine kudedes sõltub lipiidlahustuvusest: hea lipiidlahustuvus → kiire toime → lühiaegne toime;
* biotransformatsioon maksas (pikaajalisel kasutamisel ensüümide induktsioon ja vajadus annust suurendada);
* eritumine neerude kaudu (uriini leelistamine parandab eritumist).
- T-m.: GABA-ergilise pidurduse tugevdamine sünapssides.
- Kas.: * unehäired;
* anesteesia sissejuhatus (heksobarbitaal, ultralühitoimelised nt. tiopentaal);
* epilepsia (fenobarbitaal).

Toks.: * REM-une lühendamine, ärajätunähud, hüperalgeesia;
* ensüümide induktsioon, talumuse ja sõltumuse teke;
* negatiivne inotroopne toime, arteriaalse rõhu alanemine, hingamiskeskuse halvatus.

V-n.: * südame-, hingamispuudulikkus;
* maksa-, neerukahjustus, rasedus.

Mürgistus:

- * teadvuse kadu, hüpo- ja arefleksia, hingamishalvatus;
- * atsidoos;
- * arteriaalse rõhu ja kehatemperatuuri alanemine.

Mürgistuse raviks:

- * kunstlik hingamine, hapnik;
- * maoloputus, aktiivsüsi ja naatriumsulfaat;
- * forsseeritud leelisene diurees.

NB! Barbituraate kasutatakse tänapäeval uinutina harva. Talumuse teke ensüümide induktsioonist, kitsas terapeutiline laius ja sõltumuse tekke oht on barbituraatidel suuremad kui bensodiasepiinidel.

Karbromaal (broomkarbamiidi derivaat)

F-k.: Br-ioonid käituvad organismis sarnaselt Cl ionidega. $t_{1/2}$ ~ 12 p., võib kumuleeruda, tänapäeval kasutatakse harva.

T-i.: KNS mittespetsiifiline sedatsioon, nõrgalt uinutav toime.

Toks.: kumulatsioon, bromism: akne, nohu, konjunktiviit, seedetrakti häired, KNS sümptomid (apaatia, ataksia, depressioon, hallutsinatsioon).

Metüprülöon (piperidiini derivaat)

T-m.: barbituraatide sarnane.

Toks.: sõltumus, krambid, perifeersed neuriidid.

Metakvaloon (kinasoliini derivaat)

T-i.: uinutav, kasutatakse uinumisvahendina.

Toks.: sõltumus, erutus seisundid, krambid, hüperrefleksia, polüneuropaatiad.

Klometiasool

T-i.: * tugev sedatiivne ja uinutav;
* krambivastane.

- Kas.: * alkohoolne deliirium;
 * teised toksilised deliiriumid;
 * epilepsia.
- Toks.: * hingamise depressioon;
 * arteriaalse rõhu alanemine;
 * iiveldus, oksendamine;
 * bronhide suurenenud sekretsioon;
 * talumuse teke, sõltumus.
- V-n.: * obstruktiivsed kopsuhaigused;
 * rasedus.
- NB!** Sõltumuse ohu tõttu uinutina ei kasutata.

Kloraalhüdraat

- F-k.: imendub seedetraktist hästi (mõru ja kõrvetava maitse tõttu kasutatakse kas kapslites või rektaalselt).
- T-i.: uinutav, ei pärsi oluliselt REM-und.
- Kas.: vanematel isikutel (ei mõjusta arteriaalset rõhku, paradoksaalsed reaktsioonid harva).
- Toks.: maksa talitlushäired, sensibilisatsioon katehhoolamiinide suhtes.
- V-n.: südamerütmi häired, südame-, maksa-, neerupuudulikkus, mao ja soole haigestumine.

Difenhüdramiin, prometasiin (histaminoblokaatorid)

- T-i.: sedatiivne, uinutav (annustes 0,05...0,15 g/p).
- Kas.: nõrga toimega uinutina, hea talutavuse korral ka lastel.
- Toks.: kolinomimeetilised toimed: suukuivus, urineerimisraskused, kõhukinnisus.

Unehäirete ravi

Põhjused:

- uinuti manustamine ei ole kausaalne ravi, seepärast tuleb välja selgitada unetuse põhjus:
- **elukorraldus:** vähene kehaline liikuvus, kestev päevane magamine, liigvarajane magamaheitmine, rikkalik õhtusöök, emotsionaalne erutus (TV jms.);

- **eksogeensed põhjused:** müra, tänavaliiklus, valgus, norkav kaaslane, kuiv toaõhk jms;
- **ravimid:** antidepressandid, epilepsiavastased ained, efedriin, metüülksantiinid, peroraalsed rasestumisvastased ained, alkohol;
- **somaatilised põhjused:** valud, hingamisraskused (külmetus, astma, krooniline bronhiit), seede- ja urineerimishäired, hüpertüreoos, aju verevarustuse häired;
- **psühhosomaatilised ja psühhiaatrilised põhjused:** muretsemine, hirmu- ja pingeseisundid, depressioon.

Põhimõtted:

- tuleb eelistada lühitoimelisi uinuteid (oksasepaam, tema-sepaam), sest päevased järeltoimed on ebasoovitavad;
- kasutada vaid lühiajaliselt; kestev kasutamine põhjustab sõltumuse teket.
- maksimaalselt 1 kuu vältel, mitte järsult lõpetada (tekib ärajätusündroom uinumishäiretega, rahutuse, hirmu, luupainajalike unenägudega), annust vähendada järk-järgult;
- jälgida koostoimeid teiste ravimitega;
- valida uinuteid, mis ei sobi enesetapuks (bensodiasepiinid, platseebo);
- hoiatada haiget sedatiivse toime eest: enesekontrolli vähenemine, reaktsiooni ja mõttekäigu aeglustumine, liiklusohhtlikkus, toime tugevnemine alkoholi toimetel jne.

ÜLDANESTEETIKUMID JA ANALGEETIKUMID

Inhalatsioonianesteetikumide omadused

- Jaotumus veri/gaas näitab anesteetikumi lahustuvust veres: mida halvem lahustuvus, seda kiiremini tasakaalustuvad partiaalarõhud veres ja gaasisegus.
- Jaotumus kude/veri näitab anesteetikumi KNS tungimise ulatust: mida suurem see on, seda kiiremini suureneb kontsentratsioon KNS.
- Minimaalne anesteetikumi kontsentratsioon alveoolides (MAK): kontsentratsioon, mille puhul 50% haigetest ei reageeri valuärritusele tõrjereaktsiooniga.

Aine	Veri/gaas	Kude/veri	MAK (vol. %)
Dilämmastikoksiid	0,5	1,1	110,0
Dietüüleeter	12,4	1,0	1,9
Halotaan	2,5	2,3	0,8
Enfluraan	1,8	1,4	1,7
Isofluraan	1,4	2,6	1,2

Halotaan

- F-k.: * halb lahustuvus veres, hea lipiidlahustuvus, toime kiire saabumine ja möödumine;
- * eliminatsioon 80% kopsude kaudu, 20% oksüdeerub maksas.
- T-i.: tugev üldanesteetiline, nõrk analgeetiline ja müorelakseeriv toime.
- Toks.: * pärsib hingamiskeskust;
- * negatiivselt ino- ja kronotroopne, langetab arteriaalset rõhku, sensibiliseerib südant katehoolamiinide suhtes;
- * hepatiit (korduval sagedasel manustamisel);
- * allergia;
- * maliigne hüpertermia: tekib harva, inhalatsioonianesteetikumi ja müorelaksandi kooskasutamisel. Järsult suureneb Ca^{++} sisaldus rakkudes ja suureneb lihasaktiivsus ning eks-

treemne soojusproduktatsioon, higistamine, O_2 tarbimise suurenemine, metaboolne atsidoos. Nähtude ilmnemisel tuleb anesteseerimine katkestada.

Ravi: jahutamine, naatriumvesinikkarbonaat, dantroleen.

Enfluraan

F-k.: toime saabub ja möödub kiirelt, eritub peamiselt kopsude kaudu (metaboliseerub $< 3\%$).

T-i.: üldanesteetiline, halotaanist tugevam müorelakseeriv toime.

Toks.: * pärsib hingamiskeskust;

* negatiivne inotroopne toime, langetab arteriaalset rõhku, ei muuda südame löögisagedust;

* sensibiliseerib südant katehhoolamiinide suhtes vähem kui halotaan;

* eelsoodumuse korral krambid.

Isofluraan

F-k.: toime saabub ja möödub väga kiirelt, eritub kopsude kaudu.

T-i.: üldanesteetiline, halotaanist tugevam müorelakseeriv toime.

Toks.: * pärsib hingamiskeskust;

* negatiivne inotroopne toime, langetab arteriaalset rõhku (perifeersete veresoonte laienemisest);

* sensibiliseerib südant katehhoolamiinide suhtes vähem kui halotaan ja enfluraan.

Dilämmastikoksiid (naerugaas, N_2O)

F-k.: lahustub veres halvasti — toime saabub ja möödub kiirelt; elimineerub 100% kopsude kaudu.

T-i.: analgeetiline, nõrk üldanesteetiline toime, müorelakseeriv toime puudub.

Toks.: * hingamiskeskusesse ja südame-vereringesüsteemi praktiliselt ei toimi;

* difusioonihüpkoksia: manustamise lõppedes eritub N_2O järsult, sellest väheneb alveoolides hapnikupinge ja tekib hüpkoksia.

Dietüüleeter

F-k.: hea lahustuvus veres — toime saabub ja möödub aeglaselt, eritub 100% kopsude kaudu.

T-i.: analgeetiline, üldanesteetiline ja müorelakseeriv.

Toks.: * ärritab limaskesti, suurendab bronhide sekretsiooni;
* anesteesiajärgne iiveldus ja oksendamine.

NB! Tuleohtlik, seetõttu kasutatakse harva.

Mitteinhalatsioonianesteetikumid

Barbituraadid

E.: heksobarbitaal, metoheksitaal, tiopentaal.

F-k.: * veeni manustamisel toime saabub väga kiiresti (30 s; väga lipofiilsed ja tungivad KNS, seejärel toimub ümberjaotumine teistesse kudedesse), toime lühiaegne, korduval manustamisel toime pikeneb;

* aeglane biotransformatsioon maksas.

T-i.: tugev üldanesteetiline, nõrk müorelakseeriv toime.

Toks.: * pärsivad hingamiskeskust, larüngospasm;

* negatiivne inotroopne ja arteriaalset rõhku langetav toime, sensibiliseerivad südant katehoolamiinide suhtes.

Ketamiin

T-i.: tugev analgeetiline, üldanesteetiline toime, puudub müorelakseeriv toime.

Toks.: tõstab arteriaalset rõhku ja südame löögisagedust;

* suurendab salivatsiooni;

* ärkamisel ebameeldivad unenäod, hallutsinatsioonid.

Etomidat

T-i.: tugev üldanesteetiline toime, analgeetiline ja müorelakseeriv toime puudub (kitsas terapeutiline laius).

Toks.: müokloonus, düskineesid, veeniärritus süstekohal.

Alkoholid

E.: etüülalkohol (etanool), metüülalkohol (metanool), nn. puskariolid (propüül-, butüül-, amüülalkoholid).

F-k.: meditsiinis kasutatav etüülalkohol lahustub hästi vees ja liipiidides, tungib vabalt kõigist bioloogilistest barjääridest läbi, lammutub maksas:

etanool $\rightarrow$ atseetaldehüüd $\rightarrow$ $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

T-m.: sarnane üldanestetikumidele, pärsib eelkõige pidurdusprotsesse eesaju kooses. Paiksel denatureerib valke, avaldab bakteritsiidset toimet.

T-i.: üldtoime: põhjustab mõõdukat analgeesiat, joobeseisundi; paiksel ärritav toime.

Kas.: paiksel desinfitseeriva vahendina, optimaalne toime 70% lahusel, samuti ravimitinktuuride ja ekstraktide valmistamiseks.

Toks.: kontsentreeritud (90...100%) lahused denatureerivad liimaskesti, nahka. Sissevõtmisel joobeseisund, rahutus, ataksia. Surmav kontsentratsioon veres 0,6...0,8%. Metanooli toksilisus on suur (neeru- ja närvisüsteemi kahjustus), meditsiinis ei kasutata.

Raskemate alkoholid (puskariolid) desinfitseeriv toime on etanoolist tugevam, kasutatakse kosmeetikas.

Narkootilised analgeetikumid (Morfiin ja selle derivaadid)

LOO

E.: alkaloidid: morfiin, kodeiin, alkaloidide segud: oopium, omnopoon, süntetilised ühendid: oksükodoon, hüdrokodoon, buprenorfiin, fentanüül, pentasotsiin, petidiin, piritramiid, tilidiin jt.

T-m.: opiaadiritseptorite agonistid kesknärvisüsteemis.

T-i.: tugev valuvaigistav toime, ületavad muid analgeetikume, hingamiskeskuse pärssimine, silelihaselundite toonuse tõus, bradükardia, mioos, sedatsioon, kõhukinnisus, hüpotoonia.

Kas.: postoperatiivne ja traumaatiline valu.

Toks.: suur ravimsõltumuse tekke oht. Vastunäidustatud imikuil, väikelastel, imetamisel, hingamise takistuse korral. Üledooserimisel hingamise depressioon, kooma, mioos, bradükardia, tsüanoos. Raviks levallorfaan või naloksoon.)

Fentanüül

F-k.: manustatakse veeni, suure lipiidlahustuvuse tõttu toime saabub kiiresti, kestab 30 min.

- T-m.: opiaadireseptorite agonist, morfiinist 100 korda afiinsem ja tugevama toimega.
- Kas.: analgeesiaks operatsioonidel kombinatsioonis neuroleptikumidega (droperidool) = neuroleptanalgeesia.
- Toks.: nagu morfiinil. Fentanüüli üledoseerimisel morfiini antagonist levallorfaan toimeta, kasutada ainult naloksooni.

Buprenorfiin

- F-k.: morfiinist 30 korda tugevama toimega parema lipiidlahustuvuse tõttu. Toime kestab 6 tundi, manustatakse veeni või sublingvaalse tabletina.
- T-i.: analgeetiline toime, osalt ka morfiinile antagonistlikud toimed.
- Kas.: operatsioonide ja traumade järgselt, ka kasvajavalude vastu.
- Toks.: hingamisdepressiooni korral naloksooni toime puudulik.

Pentasotsiin

- T-i.: morfiinist nõrgema analgeetilise ja sõltumust tekitava toimega, düsfooria.
- Kas.: morfiini asendajana kestvamaks kasutamiseks.
- Toks.: vererõhk tõuseb, südamefrekvents kiireneb, müokardi infarkti korral vastunäidustatud.

Petidiin

- T-i.: valuvaigistav toime, morfiinist 10 korda nõrgem, omab m-kolinoblokeerivat efekti, ei põhjusta olulist sfinkterite spasmi, kõhukinnisust, kusepeetust jne, pärsib (varjab) külmavärinad, soojakadu suureneb.
- Kas.: operatsioonijärgsed ja traumaatilised valud, ka müokardiinfarkti ja transfusiooni "külmavärinate" korral.

Tilidiin

- T-i.: analgeetiline toime morfiinist nõrgem, kõhavastane toime puudub, ei suurenda sfinkterite toonust.

Tramadool

- T-i.: kasutatakse enteralselt, imendub kiiresti, analgeetiline toime morfiinist 4 korda nõrgem, ei suurenda sfinkterite toonust, ei põhjusta kõhukinnisust.

Püritramiid

- T-i.: ainult parenteraalne kasutus, morfiinile lähedane toime.

Narkootiliste analgeetikumide antagonistid

- E.: naloksoon, levallorfaan.
F-k.: parenteraalne manustamine, $t_{1/2} = 1...1,5$ tundi.
T-m.: morfiini analoogidena seostuvad opiaadireptoritega konkureerides morfiiniga jt. opioididega, tõrjudes viimased retseptorilt välja.
T-i.: morfiini jt. opioidide tsentraalsete ja perifeersetes toimetes kõrvaldamine. Levallorfaan omab ka morfiinile agonistlike toimeid.
Kas.: akuutne morfiinimürgistus.
Toks.: narkomaanidel võib naloksoon vallandada üliägedat eluohtlikku abstinentsisündroomi.

Mittenarkootilised analgeetikumid e. mittesteroidsed põletikuvastased ained

- E.: atsetüülsalitsüülhape, indometatsiin, diklofenaak, ibuprofeen, fenüülbutasoon, oksükaamid.
T-m.: tsüklooksügenaasi inhibeerimine, selle tõttu väheneb prostaglandiinide jt. eikosanoidide süntees.
T-i.: valuvaigistav, palavikku alandav, põletikuvastane, trombotsüütide agregatsiooni takistav toime.
Kas.: * atsetüülsalitsüülhape:
1. tromboosi profülaktikaks (0,1...0,3 g/päevas),
2. palaviku alandamiseks, valuvaigistuseks (0,5...1,5 g/päevas), põletiku raviks (2,0...3,0 g/päevas);
* indometatsiin: reumaatilised protsessid;
* ibuprofeen: peavalu, reuma, düsmenorröa;
* oksükaamid: reumaatilised protsessid ($t_{1/2} = 1...2$ päeva);
* fenüülbutasoon: ägedad, ravile mittealluvad reumaatilised protsessid, podagrahood (NB! pöördumatu luuüdi-kahjustuse oht).
Toks.: seedetrakt — ärritus, verejooksud, haavand, perforatsioon; bronhospasm; KNS — peapööritus, kohin kõrvus, iiveldus; veri — hüpoprotrombiineemia, aneemia (kroonilisel kasutamisel); agranulotsütoos fenüülbutasoonil; alkaloos või atsidoos; allergilised nähud (astma, nõgestõbi).

V-n.: mao-soolehaavand, hemorragiline diatees, astma; raseduse 3 viimast kuud, viirusnakkus lastel (võib tekkida Reye-sündroom: entsefalopaatia maksaväärastusega).

Metamisool, fenüülbutasoon

T-i.: * valuvaigistav, põletikuvastane.

Kas.: * metamisool — tugevate valude või kõrge palaviku lühiajaliseks raviks (operatsioonijärgselt, sapi- ja kuseteede spasmid, spasmolüüs);

* fenüülbutasoon — valud, reumaatilised protsessid.

Toks.: * mao- ja soolelimaskestast kahjustus;

* agranulotsütoos, aplastiline aneemia;

* allergilised nähud.

V-n.: mao- või soolehaavand, leukopeenia, äge maksaporfüüria.

Paratsetamool (fenatsetiin)

T-i.: * valuvaigistus;

* palaviku alandamine.

Kas.: valud, palavik.

Toks.: * pikaajalisel kasutamisel neerukahjustus (tuubuli- ja papillinekroos, interstitsiaalne nefriit, fenatsetiinneer);

* methemoglobiini teke;

* toksilis-hemolüütiline aneemia (eriti vastsündinutel või glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi vaegusel);

* maksakahjustus paratsetamooli üledoseerimisel.

V-n.: * raskekujulised maksakahjustused;

* neerupuudulikkus.

Valu farmakoteraapia

Mõõduka valu korral: atsetüülsalitsüülhape 4×500 mg/p või paratsetamool 4×1 g/p (eelistada lastele) või diklofenaak 4×50 mg/p (reuma korral); vastunäidustuseks on haavandtõbi, atsetüülsalitsüülhappe korral ka bronhiaalastma.

Keskmise valu korral: tilidiin või tramadool, kuni 400 mg/p (toime kestus 1...2 tundi).

Tugeva valu korral: pentasotsiin kuni 360 mg/p (toimib 2...3 tundi) või petidiin kuni 500 mg/p (toimib 2...3 tundi) või

metamisooli kuni 4 g/p (koolikute korral) või analgeetikum + neuroleptikum.

Ülitugeva valu korral: buprenorfiin $4 \times 0,3$ mg/p (toimib 5...6 tundi), või morfiin kuni $6 \times 10...30$ mg/p.

Toks.: mittesteroidsed analgeetikumid kahjustavad mao limaskesta, narkootilised põhjustavad hingamise depressiooni ja sõltumust.

Migreeni farmakoteraapia

Hoo raviks: mittesteroidsed analgeetikumid (atsetüülsalitsüülhape, paratsetamool, metamisool), tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin) oksendamisevastased (metoklopramiid).

Hoogude vaheajal profülaktikaks: β -adrenoblokaatorid (metoprolol, propranolol), α_2 -adrenomimeetikumid (klonidiin), kaltsiumikanalite blokaatorid (flunarisiin), serotonini antagonistid (müsergiid, pisotifeen). Ergotamiini kestav kasutamine põhjustab perifeerseid vaskularisatsiooni häireid.

EPILEPSIA- JA PARKINSONISMIVASTASED AINED

Krambivastased ained

E.: Barbituraadid	fenobarbitaal, primidoon
Hüdantoiini derivaadid	fenütoiin
Bensodiasepiinid	diasepaam, klonasepaam, nitra- sepaam
Dibensasepiinid	karbamasepiin
Merivaikhappe derivaadid	etosuktsimiid
Dipropüülatsetaadid	valproaat

Barbituraadid: fenobarbitaal

T-m.: * neuronite membraanide stabiliseerimine;

* GABA pidurdava toime potentseerimine.

Kas.: *grand mal*, raviresistentne *status epilepticus*.

Toks.: * unisus;

* tegevuse aeglustumine;

* ataksia;

* allergilised eksanteemid;

* osteopaatiad.

Koost.: kiirendab fenütoiini, kumariinide, digitoksiini, rasestumis-
vastaste ravimite biotransformatsiooni.

Primidoon

Kas.: *grand mal*, müoklooniline *petit mal*, fokaalepilepsia.

Toks.: * unisus, uimasus, ataksia;

* kontsentreerumise nõrkus;

* lastel käitumishälbed, rahutus;

* allergilised eksanteemid, osteopaatiad.

Fenütoiin

T-m.: * neuronite membraanide stabiliseerimine;
* GABA pidurdava toime potentseerimine.

Kas.: * *grand mal*;
* fokaalepilepsia;
* raviresistentne *status epilepticus*.

Toks.: * unetus, ataksia, treemor, nüstagm, diploopia;
* igemete hüperplaasia, hüpertrihhoos, keratoos;
* osteopaatia (allub vitamiin D-le);
* allergilised reaktsioonid, leukopeenia;
* megaloblastiline aneemia (allub foolhapperavile).

Koost.: nõrgendab suukaudsete rasestumisvastaste ainete toimet.

NB! Fenütoiin erineb teistest epilepsiavastastest ainetest oma stimuleeriva toime poolest, võib osutuda otstarbekaks kombineerida sedatiivsete epilepsiavastaste ravimitega.

Bensodiasepiinid: diasepaam, nitrasedpaam, klonasedpaam

T-m.: GABA pidurdava toime potentseerimine.

Kas.: *petit mal*, *grand mal*, fokaalsed hood, *status epilepticus*.

Toks.: unisus, ataksia, lihaslõõgastus, lastel suurenenud bronhiaalsekretsioon.

NB! Esmakordsel kasutamisel on toimespekter lai, toime nõrgeneb esimeste ravikuude vältel.

Dibensasedpiin: karbamasedpiin

T-m.: Na⁺ kanalite blokaad, posttetaanilise potentseerimise pidurdamine.

Kas.: *grand mal*, fokaalsed hood, trigeminuse neuralgia.

Toks.: * väsimus, ataksia, treemor;
* iiveldus, peavalu, nägemishäired (diploopia);
* allergiline leukopeenia (kohe katkestada!), dermatosiid, maksakahjustus.

Koost.: rasestumisvastaste ainete toime kadumine, kumariinide toime nõrgenemine.

Merivaikhappe amiidid: etosuksimiid

Kas.: *petit mal*, absansid.

Toks.: * väsimus, peavalud, peapööritus;
* iiveldus, söögiisu vähenemine;
* leukopeenia, aneemia.

Koost.: suurendab fenütoiini sisaldust veres.

Dipropüülatsetaadid: valproaat

T-m.: GABA pidurdava toime potentsseerimine.

Kas.: *petit mal*, absansid.

Toks.: * väsimus, treemor;

* seedetrakti vaevused, juuste väljalangemine;

* verehüübimise häired;

* lastel: maksaparenhüümi nekroos (kontrollida maksa-ensüüme).

Koost.: takistab fenobarbitaali biotransformatsiooni.

Epilepsia farmakoteraapia

Epilepsia kestusravi:

- palavikukrambid: pärast kolmandat hoogu, kui hoog kestab üle 30 min, patoloogilise EEG korral pärast postkonvulsiivset faasi, perekondliku dispositiooni, ajukahjustuse korral;
- afebrilised krambid: hiljemalt teise hoo järel.

Põhimõtted:

- üksikut krampi ei ravita;
- ravi alustatakse väikse annusega seda järkjärgult suurendades krampide kadumiseni (terapeutiline laius on väike);
- kui monoteraapia ei aita, kasutatakse kombinatsioone (10% epilepsia juhtudest ei allu medikamentoosle kontrollile);
- ravimi valik oleneb epilepsia vormist.

Generaliseeritud vormide ravi:

- *grand mal*: karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, fenobarbitaal;
- *petit mal*, absansid: valproaat, etosuksimiid, bensodiasepiinid, primidoon.

Partsiaalsete hoogude ravi:

- lihtsad fokaalsed: karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, fenobarbitaal, bensodiasepiinid;
- kompleksed fokaalsed: karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, bensodiasepiinid.

Ravi lõpetatakse mitte varem kui 3 a on krambivabad, annuseid vähendatakse järk-järgult 6...24 k. vältel samaaegse EEG kontrolliga.

Status epilepticus ravi:

Diasepaam 2 mg/min i.v., kuni hoo lõppemiseni või maksimaalselt kuni 20 mg; toime saabub kohe, efektiivne 80%.

Alternatiiviks või täiendavalt:

Fenütoiin 25 mg/min *i.v.* kuni hoo lõppemiseni või maksimaalselt kuni 1000 mg; toime saabub 10...15 min jooksul.

Kui krampid ei möödu:

120 mg fenobarbitaali *i.v.* 3 min jooksul.

Parkinsonismivastased ained

Patofüs.: Parkinsoni tõbi on ekstrapüramidaalsüsteemi haigestumus akineesia, bradüfreenia (miinus-sümptomid), riigori ja treemoriga (pluss-sümptomid). DA sisalduse vähenemine nigro-striaar-pallidaalsüsteemis häirib tasakaalu ergutavate koliinergiliste ja pidurdavate dopamiinergiliste neuronite vahel.

T-m.: parkinsonismivastased ained toimivad dopaminomimeetiliselt või kolinoblokeerivalt.

Dopaminomimeetikumid	L-DOPA, amantadiin, bromokriptiin
Kolinoblokaatorid	bensatropiinmesilaat, biperideen, triheksüfenidüül, metikseen
MAO-inhibiitorid	selegiliin
Abistavad ained	beeta-adrenoblokaatorid, neuroleptikumid, perifeersed dekarboksülaasi inhibiitorid, KOMT-i inhibiitorid

Kolinoblokaatorid

E.: bensatropiin, biperideen, triheksüfenidüül, metikseen.

T-m.: tsentraalsete koliinergiliste neuronite blokaad, sellega stimuleeriva koliinergilise ja pärssiva dopamiinergilise mõju vahelise tasakaalu normaliseerimine, nad pärssivad ka dopamiini tagasitransporti.

T-i.: * mõjustab riigorit ja treemorit rohkem kui akineese;
* metikseen eriti efektiivne treemori vastu.

Toks.: * müdriaas, akommodatsiooni halvatus;
* suukuivus, urineerimisraskused, kõhukinnisus;
* tahhükardia, psühhoosid.

Korrigeerivad vahendid:

- * beeta-adrenoblokaatorid võivad vähendada treemorit (nt. propranolool);
- * neuroleptikumid võivad nõrgendada düskineese (nt. tiapriid).

Amantadiin

- T-m.: soodustab DA vabanemist ja takistab tagasihaaret.
- T-i.: * tugevdab DOPA toimet;
* mõjustab riigorit ja akineesi rohkem kui treemorit.
- Toks.: * seedetraktihäired;
* vereringehäired, tursed;
* ülierutus, psühhoosid.

Bromokriptiin

- T-m.: dopamiinireseptorite agonist.
- T-i.: vähendab akineese > riigorit > treemorit.
- Toks.: * ortostaatilised düsregulatsioonid, arütmiaid, tahhükardia;
* psühhootilised reaktsioonid;
* hepatotoksilisus, alkoholitalumatus.

Levodopa (L-DOPA)

- T-m.: läbib HEB, muudetakse neuronites dopamiiniks, dopamiinisaldus ajus suureneb.
- T-i.: mõjustab: akinees > bradüfreenia > riigori > treemor.
- Toks.: * iiveldus, oksendamine, söögiisu kadumine;
* ortostaatilised düsregulatsioonid, südame rütmihäired;
* düskineesid "on-off-fenomen" (järsk, aine kontsentratsioonist veres sõltumatu liikuvuse ja liikumatuse vaheldus);
* psühhoosid, agiteeritus, unetus;
* teratogeensus (mitte kasutada raseduse ajal!).
- Koost.: vitamiin B₆, neuroleptikumid, reserpiin, metüüldopa nõrgendavad levodopa toimet, adrenomimeetikumid ja trisüklilised antidepressandid tugevdavad seda.
- NB!** Kombineerimine dekarboksülaasi inhibiitoritega (karbidopa, benseraziid, ei läbi HEB) vähendab L-DOPA dekarboksüleerimist perifeerias ja suurendab selle sisaldust ajus, vähendades vegetatiivseid kõrvaltoimeid;

* kombineerimine MAO-B-inhibiitoritega (nt. selëgiliin) suurendab DA sisaldust ajus, *on-off*-fenomen esineb harvem.

Parkinsoni tõve ravi põhimõtted

- Ravimite valik toimub sümptomaatika alusel;
- “miinus sümptomid”: akinees ja bradükardia alluvad:
 - * dopaminomimeetikumidele: levodopa (+ dekarboksülaasi inhibiitorid)
 - * või MAO-B-inhibiitorile (selegiliin);
 - * bromokriptiinile (eriti kaugelearenenud haiguse korral);
 - * amantadiinile (koos teistega);
- “pluss-sümptomid” riigor ja treemor alluvad kolinoblokaatoritele;
- m-kolinoblokaatorite peamine kasutusala on ravimitest põhjustatud parkinsonism; düskineese kõrvaldab juba ühekordne biprideeni 5 mg i.v. süst;
- ravitulemus saavutatakse tavaliselt mitme ravimi kombinatsiooniga. Ravi peab olema individuaalne, annustamine järkjärgult suurenev, mitte järsult katkestada!

Paiksed tuimastid

- E.: estrid: tetrakaiin, prokaiin, (kokaiin);
amiidid: lidokaiin, bupivakaiin, mepivakaiin.
- F-k.: * imenduvad manustamiskohalt kiiresti (aeglustamiseks lisatakse adrenaliini);
* eliminatsioon: estrid hüdrolüüsuvad plasma koliinesteraasi toimel kiiresti;
* amiidid hüdrolüüsuvad maksas aeglaselt.
* toime kestus: — kokaiin, prokaiin, tetrakaiin 1 t;
* mepivakaiin, lidokaiin 3 t;
* bupivakaiin 8 t;
- T-m.: * närviraku membraani läbitavuse vähendamine Na^+ suhtes, sellest aktsioonipotentsiaali ja närvijuhtivuse vähenemine;

* toime peentesse kiududesse (tunde-) enne kui jämeda-tesse (motoorsed).

T-i.: valu-temperatuuri-puute-surve tundlikkuse väljalülitamine tundlikkuse taastumine vastupidises järjekorras;

Kas.: * pinnaanesteesia: tetrakaiin, lidokaiin (kokaiin silmas);
* infiltratsioonanesteesia: prokaiin, lidokaiin, bupivakaiin;
* juhteanesteesia: prokaiin, lidokaiin;
* spinaalanesteesia: tetrakaiin, lidokaiin;
* epiduraalanesteesia: lidokaiin, bupivakaiin;
* lidokaiin ka südame rütmihäirete korral.

V-n.: bradükardia, AV-blokk, dekompenseeritud südamepuudulikkus.

Toks.: * KNS: krambid, treemor, oksendamine;
* süda: bradükardia, AV-blokk, kodade seiskus;
* allergia: paiksetest nähtudest anafülaktilise šokini;
* kokaiin (adrenomimeetiline toime): veresoonte ahene-mine, nekroosid, (teiste tuimastite puhul laienemine), tah-hükardia, tsentraalne stimulatsioon, eufooria, sõltumus (on narkootikum).

NB! Kõrvaltoimed tekivad sagedamini *i.v.* manustamise korral.

SÜDAMESSE JA VERESOONTESSE TOIMIVAD AINED

Südamepuudulikkus

Def.: südamepuudulikkuse korral väheneb südame võime kindlustada organismile vajalikku minutimahtu.

Füs.: südame pumbafunktsioon oleneb südame kontraktilsusest (inotroopsus, maksimaalse rõhu tekitamise kiirus), eelkoormusest (rõhk vatsakeses diastoli lõpul), järelkoormusest (perifeerne vastupanu, arteriaalne rõhk), ja löögisagedusest. Südamepuudulikkuse korral need tegurid vähenevad.

Kompensatsioonimehhanismid:

- * sümpatikotoonuse suurenemine;
- * reniin-angiotensiini süsteemi aktiveerumine;
- * atriaalse natriureetilise peptiidi rohkenemine;
- * müokardi hüpertroofia.

Jaotus: südamepuudulikkus jaotub NYHA (New York Heart Association) järgi:

I staadium:	nähtudeta	südame minutimaht normaalne
II staadium	nähud suure koormuse korral	südame minutimaht normaalne
III staadium	nähud kerge koormusel koormuse	südame minutimaht korral väheneb
IV staadium	nähud ka rahu olukorras	südame minutimaht ka rahuolukorras vähenenud

Põhj.: * koronaaride haigestumine, müokardiit, kardiomüopaatia (inotroopsus vähenenud);
* südameklapirikked, puudulikkus (eelkoormus suurenenud);

* arteriaalne hüpertensioon, klappide stenoos, pulmonaalne hüpertoonia (järelkoormus suurenenud);

* perikardi tamponaad, konstriktiivne perikardiit (diastoolne vatsakeste täitumus vähenenud);

* südame rütmihäired.

Ravi.: * üldine: põhjuse kõrvaldamine, dieet, trombid profülaktika;

* inotroopsuse suurendamine: südameglükosiidid, beeta-adrenomimeetikumid (akuutselt);

* südame eel- ja järelkoormuse vähendamine: salureetikumid, ACE inhibiitorid, nitrouhendid, kaltsiumikanalite blokaatorid, dihüdralasiin;

* südamerütmi normaliseerimine: antiarütmikumid.

Südameglükosiidid

E.: digitoksiin, digoksiin, strofantiin.

F-k.: * digitoksiin: manust. *p.o.*, seondub verevalkudega 95%, hepaatiline ja renaalne eliminatsioon, toimekestus 14 p.;

* digoksiin: manust. *p.o.* ja *i.v.*, seondub verevalkudega 30%, valdavalt renaalne eliminatsioon, toimekestus 7 p.;

* strofantiin: manust. *i.v.*, seondub verevalkudega 3%, renaalne eliminatsioon, toimekestus 1 p.;

* digitoksiin on digoksiinist lipofiilsem;

* kõigi glükosiidide terapeutiline laius on kitsas;

* haigete tundlikkus glükosiididele on individuaalne, eriti hüpokaleemia, hüperkaltseemia, hüpoksia, müokardiidi, hüpotüreosi ja neerupuudulikkuse korral.

T-m.: * Na^+/K^+ aktiivse transpordi (ATPaasi) pärssimine, sellest intratsellulaarse Na^+ rohkenemine, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ vahetuse intensiivistumine, intratsellulaarse Ca^{++} rohkenemine;

* uitnärvi tuumade ja baroretseptorite erutus, vaagustoonuse suurenemine ja sümpatikotoonuse alanemine.

T-i.: * otsene ja kaudne toime;

* positiivne inotroopne toime (Ca^{++} rohkenemisest), südame löögi- ja minutimahu suurenemine, rõhu tõusu kiirenemine, diastoolse lõppvolumeni vähenemine, sellest insufitsientse südame jõudluse suurenemine (terve südame

- korral — vähenemine), kudede ja müokardi perfusiooni paranemine;
- * negatiivne kronotroopne toime (vaagustoonuse suurenemisest);
 - * negatiivne dromotroopne toime (erutusjuhte kiiruse vähenemine); AV sõlme refraktaaraja pikenemine, müokardis — aeglustumine;
 - * ektoopiliste erustekke kollete aktiveerumine (positiivne batmotroopne toime).
- Kas.: * äge südamepuudulikkus kodade laperduse või virvendusega;
- * krooniline südamepuudulikkus;
 - * kodade laperdus või virvendus;
 - * supraventrikulaarsed tahhükardiad.
- Toks.: * arütmiaid, ekstrasüstolid, AV-blokk;
- * iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, hüpokaleemia;
 - * värvitaju häired (roheline-kollane), segasusseisund, peavalu, lihasnõrkus;
 - * allergia, günekomastia;
 - * spetsiifilised EKG muutused (ST depressioon, negatiivne T-sakk, PQ pikenemine ja QT lühenemine).
- V-n.: * AV-bloki II–III aste, WPW-sündroom, ventrikulaarne tahhükardia, karotiidsiinuse sündroom;
- * enne elektrokardioversiooni;
 - * hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia;
 - * torakaalne aordianeurism, värske müokardiinfarkt, kardiogeenne šokk;
 - * hüperkaltseemia, hüpokaleemia;
 - * ettevaatust bradükardia, hüpotüreooosi (aeglustunud elimineerimine), hüpoksia korral.
- Ravi.: * glükosiid ära jätta;
- * antiarütmiline ravi (ajutine stimulaator), supraventrikulaarse tahhükardia korral beeta-adrenoblokaator, ventrikulaarse tahhükardia korral fenütoiin, lidokaiin, bradükardia korral atropiin;
 - * kodade virvenduse korral defibrillatsioon;
 - * kolestüramiin, meditsiiniline süsi;
 - * dialüüs, hemoperfusioon;
 - * kaaliumisoolad, Ca^{++} siduvad vastumürgid.

Südameglükosiidide koostoimed

- Hüperkaltseemia tugevdab glükosiidide toimet;
- hüpokaleemia suurendab heterotoopset erutusteket, hüperkaleemia suurendab AV ülejuhtehäireid;
- positiivset inotroopset toimet nõrgendavad ja negatiivset krono- ja dromotroopset toimet tugevdavad kaltsiumikanalite blokaatorid, beeta-adrenoblokaatorid, antiarütmilised ravimid, ACE inhibiitorid;
- arütmia teket soodustavad beeta-adrenomimeetikumid, fosfodiesteraasi inhibiitorid, reserpiin, tsüklilised antidepressandid, tiasiidid, lingudiureetikumid, kinidiin;
- imendumist halvendavad kolestüramiin, aktiivsüsi, antatsiidid, metoklopramiid;
- kontsentratsiooni plasmas suurendavad kaltsiumikanalite blokaatorid, ACE inhibiitorid, kinidiin, spironolaktoon, tetratsükliinid, erütromütsiin;
- kontsentratsiooni plasmas vähendavad rifampitsiin, fenüülbutasoon, fenütoiin, fenobarbitaal.

Kardiostimulaatorid

Kaltsiumi agonistid, fosfodiesteraasi inhibiitorid

- E.: milrinoon, amrinoon, enoximoon.
- T-m.: fosfodiesteraasi pärssimisel suurenevad cAMP hulk ja rakusisese Ca^{++} kontsentratsioon, tugevneb südamelihase kontraktsioon.
- T-i.: * positiivne ino- ja kronotroopne toime, löögi- ja minuti-maht suurenevad;
- * veresoonte laienemise tõttu südame eel- ja järelkoormus vähenevad;
- * bronhodilatatsioon.
- Kas.: raskekujuline akuutne südamepuudulikkus.
- Toks.: kolestaas, iiveldus, hüpotoonia, tahhüarütmia, trombopeenia, põrna suurenemine, vaskuliit, müosiit.
- V-n.: tugev hüpovoleemia, absoluutne arütmia, trombopeenia, neerupuudulikkus.

Arütmiaavastased ained

Klassifikatsioon (Vaughan, Williams)

Klass	Esindajad	Toimemehhanism	Toime
I	Naatriumikanalite blokaatorid		
IA	Kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid	Na ⁺ sisenemine ja K ⁺ väljumine takistatud	kiire depolarisatsioon ja <u>repolarisatsioon aeglustuvad</u>
IB	Lidokaiin, meksiletiin fenütoiin	Na ⁺ sisenemine pidurdatud, K ⁺ väljumine kiirenenud	kiire depolarisatsioon aeglustunud, <u>repolarisatsioon kiirenenud</u>
IC	Propafenoon, aimaliin	Na ⁺ sisenemine pidurdatud, K ⁺ väljumine mõjustamata	kiire depolarisatsioon aeglustunud, <u>repolarisatsioon—mõjustamata</u>
II	Beeta-adrenoblokaatorid		
	Propranolool, atenolool jt.	adrenergiline toonus nõrgenenud	depolarisatsioon sünnusõlmes aeglustunud
III	Kaaliumikanalite blokaatorid		
	Amiodaroon, sotalool	K ⁺ väljumine takistatud	repolarisatsioon Purkinje kiududes aeglustunud
IV	Kaltsiumikanalite blokaatorid		
	Verapamiil	Ca ⁺⁺ sisenemine takistatud	platoo lühenenud, repolarisatsioon kiirenenud

IA klass

E.: kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid.

T-m.: Na⁺ sisenemine blokeerub, depolarisatsioon aeglustub.

T-i.: * ülejuhte kiirus väheneb (negatiivne dromotroopne toime), lävepotentsiaal kõrgeneb (väheneb erutatavus), negatiivne inotroopne toime;

* K⁺ väljumine takistub, aktsioonipotentsiaali kestus pikeneb, refraktaaraeg pikeneb;

* väiksemate annuste korral kolinoblokaad (v.a. prokaiinamiid), AV-ülejuhtivus kiireneb.

Kas.: * kodade laperdus ja virvendus, ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid;

* enne ja pärast elektrilist kardioversiooni, WPW sündroom (disopüramiid)

* supraventrikulaarsed tahhükardiad pärast glükosiide.

Toks.: * seedehäired, iiveldus, segasusseisund, nägemishäired, allergia;

* arteriaalse rõhu langus, AV-blokk, sääreblokk, reflektorne tahhükardia;

* disopüramiid: kusepeetus, kõhukinnisus, akommodatsiooni halvatus, suukuivus;

* prokaiinamiid: krambid, allergia, *lupus erythematodes*.

V-n.: * AV-blokk, sääreblokk, südamepuudulikkus, müokardiit, glükosiididest tingitud rütmihäired, siinustahhükardia;

* disopüramiid: glaukoom, prostata adenoom, rasedus.

IB klass

E.: lidokaiin, meksiletiin, fenütoiin.

F-k.: * lidokaiin: manust. *i.v.*, $t_{1/2} = 1$ t, hepaatiline eliminatsioon;

* meksiletiin: manust. *p.o.* ja *i.v.*, $t_{1/2} = 14$ t, renaalne ja hepaatiline eliminatsioon;

* fenütoiin: manust. *p.o.* ja *i.v.*, $t_{1/2} = 10$ t, läbib HEB, renaalne ja hepaatiline eliminatsioon.

T-m.: Na^+ sisenemine takistatud, K^+ väljumine kiirenenud, aeglase depolarisatsiooni faas aeglustunud.

T-i.: * vatsakeste erutatavus vähenenud;

* aktsioonipotentsiaali kestus ja refraktaaraeg Purkinje rakkudes lühenenud, kodades ja vatsakestes pikenenud;

* suure sagedusega erutuste (ekstrasüstolite) välja filtreerimine;

* AV-üldjuhtivus kiirenenud, negatiivne inotroopne toime nõrgem kui IA klassil;

* suuremate annuste korral negatiivne dromotroopne ja inotroopne toime.

Kas.: * enne südameoperatsiooni või kateteriseerimist;

* ventrikulaarsed tahhüarütmid, *re-entry* tahhükardia;

* rütmihäired südameglükosiididest (fenütoiin).

Toks.: * lidokaiin: bradükardia, hüpotoonia, peapööritus, sedatsioon, lihastõmblused, iiveldus, oksendamine, krambid;

* meksiletiin: peapööritus, segasusseisund, nägemishäired, nüstagm, iiveldus, oksendamine, harva bradükardia, südame ülejuhtehäired;

* fenütoiin: igemete hüperplaasia, hüpertrihhoos, hirsutism, hüperkeratoos, osteomalaatsia, maksakahjustus, polüneuropaatia, treemor, nüstagm, segasusseisund, tserebellaarne ataksia, allergia.

- V-n.: * südamepuudulikkus, AV-blokk II...IV (asüstoolia oht !);
* lidokaiin: raskekujuline maksa- või neerupuudulikkus, prostata hüperplaasia, glaukoom, müasteenia, rasedus;
* meksiletiin: KNS haigused, bradükardia;
* fenütoiin: rasedus (teratogeenne !).

IC klass

- E.: propafenoon, aimaliin.
F-k.: propafenoon: manust. *p.o.*, $t_{1/2} = 3...6$ t, hepaatiline eliminatsioon; aimaliin: manust. *i.v.*
T-i.: erutusjuhteag ja refraktaarperiood pikenevad (AV ja vatsakeses), Na^+ kanalite dissotsiatsioon aeglustub, vagolüütiline toime puudub.
Kas.: * ventrikulaarsed, AV- ja *re-entry* tahhükardiad;
* WPW sündroom, supraventrikulaarsed tahhüarütmiaid.
Toks.: * propafenoon: hüpotoonia, proarütmia, AV-blokk, pööritus, virvendus silmades, iiveldus, oksendamine, suukuivus, kolestaatiline hepatiit, potentsihäired;
* aimaliin: iiveldus, kõhulahtisus, ikterus.
V-n.: südamepuudulikkus, SA-, AV-bloki II–III aste, *Sick-sinus* bradükardia, elektrolüütide tasakaalu häired, maksa- või neerupuudulikkus, rasedus, imetamine.

II klass

- E.: beeta-adrenoblokaatorid (vt. sünaptiline ülekanne).
Kas.: * südame hüperkineetiline sündroom (tahhükardia, suur arteriaalse rõhu amplituud, eriti noorukitel);
* supraventrikulaarsed ekstrasüstolid ja tahhükardiad.

III klass

- E.: amiodaroon, sotalool.
F-k.: * amiodaroon manust. *p.o.*, $t_{1/2} = 30$ p., hepaatiline eliminatsioon;
* sotalool: manust. *p.o.*, $t_{1/2} = 12$ p., renaalne eliminatsioon.
T-m.: K^+ väljumine takistatud, aktsioonipotentsiaal ja refraktaarperiood pikenenud, negatiivne kronotroopne toime. Sotalool: beeta-adrenoblokeeriv toime.

- Kas.: viimase valiku ravim tahhüarütmiate korral, kodade virvendus ja laperdus, WPW sündroom, re-entry-tahhükardia.
- Toks.: * ladestub silma sarvkestas, kopsufibroos, proarütmia;
 * fotosensibiliseerumine, *erythema nodosum*, juuste väljalangemine;
 * maitsetunde häired, oksendamine, kõhukinnisus, maksakahjustus;
 * hüpo- või hüpertüreooos;
 * neuroloogilised nähud.
- V-n.: * *Sick-sinus*, SA, AV-blokk II–III, bradükardia;
 * kilpnäärme haigestumine, joodallergia, kopsuhaigused;
 * kombinatsioon MAO-inhibiitoritega, verapamiiliga, beeta-adrenoblokaatoritega.
- Koost.: suurendab südameglükosiidide kontsentratsiooni, tugevdab kumariinide toimet.

IV klass

- E.: verapamiil, diltiaseem, gallopamiil.
- F-k.: verapamiil: manust. i.v. ja p.o. $t_{1/2} = 5$ t, reaalne eliminatsioon.
- T-m.: Ca^{++} sisenemise takistamine.
- T-i.: * negatiivne inotroopne, südame O_2 -tarbe vähenemine;
 * veresoonte (arterioolide) laienemine, südame järelkoormuse vähenemine (eelkoormus ei muutul!);
 * negatiivne kronotroopne toime, AV-ülejuhtivusaeg ja AV-refraktaarperiood pikenevad.
- Kas.: supraventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendus ja laperdus.
- Toks.: blokk, südameseisak (kiire i.v. süstimise korral), hüpotoonia, pööritus, kuumatunne, kõhukinnisus, iiveldus.
- V-n.: sääreblokk, AV blokk II–IV, bradükardia, *Sick sinus*, dekompenseeritud südamepuudulikkus, hüpotoonia. Mitte kombineerida beeta-adrenoblokaatoritega (!).

Sõrmkübara glükosiidid

- T-m.: * vaagustoonus suureneb;
 * siinus- ja AV-sõlmes: südame löögisagedus ja erutuse juhtivus vähenevad, refraktaarperiood pikeneb, vatsakeste "ekraneerimine";
 * kodade müokard: kodade laperduse üleminek virvenduseks (terapeutiliselt kasulikum).

- Kas.: * kodade laperdus või virvendus absoluutse arütmiaaga;
 * paroksüsmaalne supraventrikulaarne tahhükardia.
- V-n.: aktseessoorsed AV-seosed (refraktaarperiood lüheneb ja kodade löögisagedus suureneb).

Arütmiate ravi põhimõtted

Rütmihäire	Ravi
Siinustahhükardia	beeta-adrenoblokaatorid
Siinusbradükardia	atropiin jt. kolinoblokaatorid, ortsiprenaliin jt. adrenomimeetikumid
Supraventrikulaarne tahhükardia	verapamiil, propranolool, digoksiin, kinidiin
Kodade virvendus ja laperdus	vatsakeste löögisageduse normaliseerimine digoksiin, propranolool, verapamiil
Kodade virvendus	siinusrütmi taastamine: kinidiin
Ventrikulaarsed ekstrasüstolid	akuutselt: lidokaiin i.v. krooniliselt: kinidiin, amiodaroon

Veresooni ahendavad ained

Vt. adrenomimeetikumid.

Vt. vasoaktiivsed peptiidid: vasopressiin, endoteliinid.

- E.: analeptikumid: pentetrasool, kamper, niketamiid, bemegriid.
- T-m.: stimuleerivad hingamis- ja vereringekeskusi, pärsivad pildurdusprotsesse (GABA?), soodustavad krambivalmidust.
- T-i.: suureneb hingamissagedus ja maht, tõuseb arteriaalne rõhk, omavad üldanesteetikumide vastast ja äratavat toimet, põhjustavad krampe.
- Kas.: elustusvahendina (harva) üldanesteetikumide või muude mürgistusseisundite korral vereringe alalhoidmiseks.
- Toks.: krambid, toimejärgne hingamisdepressiooni süvenemine.
- E.: angiotensiinamiid.
- F-k.: manustatakse veeni, lammutub kiiresti.
- T-m.: angiotensiini retseptorite agonist.
- T-i.: ahendab veresooni, eriti prekapillaare, tõstab vererõhku.

Kas.: šoki- ja vasomotoorse kollapsi korral tilkinfusioonina veeni.

Toks.: kestval kasutamisel kudede isheemilised kahjustused.

Vererõhku tõstvad ained

- Veri, plasma ja plasmaasendajad, NaCl ja vesi, kaltsium;
- α_1 -adrenomimeetikumid (noradrenaliin);
- kaudse toimega adrenomimeetikumid (efedriin);
- tungaltera alkaloidid (ergotamiin);
- angiotensiin, vasopressiin, pituitriin, endoteliinid;
- mineralo- ja glükokortikosteroidid (aldosteroon, kortisool).

Veresooni laiendavad ained

Antiadrenergilised ained

Def.: põhjustavad mediaatori vaeguse sünaptilises pilus, post-sünaptilisel membraanil ning kõrvaldavad sümpaatiliste närvide ärritusnähtud (sümpatolüütikumid).

T-m.: reserpiin — tühjendab NA, DA ja 5-HT depood (tsentraalselt ja perifeerselt);

guanetidiin — tõrjub NA välja depoodest, asudes selle asemele;

metüüldopa — takistab NA sünteesi, stimuleerib tsentraalseid pre- ja postsünaptilisi α_2 -adrenoretseptoreid;

klonidiin — stimuleerib tsentraalseid presünaptilisi α_2 -adrenoretseptoreid.

T-i.: südame minutimaht ja perifeerne vastupanu vähenevad, arteriaalne rõhk alaneb.

Reserpiin

F-k.: manustatakse *p.o.*, toime saabub tundide möödudes, kumuleerub, adrenergilise süsteemi aktiivsus taastub 1...3 nädala järel.

T-m.: * noradrenaliini, dopamiini ja serotoniinidepoode tühendamise;

* depoovesiikulite pöördumatu kahjustamine (peavad tekkima uued).

- T-i.: perifeerne vastupanu ja südame löögisagedus vähenevad, arteriaalne rõhk alaneb. Neuroleptiline toime.
- Kas.: raskekujuline hüpertoonia, kombinatsioonis teiste ravimitega.
- Toks.: * sedatsioon, depressioon (tsentraalne NA, DA ja 5-HT vaegus);
 * parkinsonism (DA vaegus), liibido- ja potentsi vähenemine;
 * mao-soolehaavand, nina limaskestastursete;
 * siinusbradükardia, ortostaatiline düsregulatsioon, tursed;
 * ginekomastia (prolaktiini rohkenemisest), türeotropiini vabanemise vähenemine.
- V-n.: depressioon, epilepsia, mao-soolehaavand, gastroenteriit, koliit, kopsuastma, neerupuudulikkus, rasedus, imetamine.
- Koost.: potentsiirib KNS pärssivate ainete, kinidiini ja alkoholi toimet.

Guanetidiin

- F-k.: manustatakse *p.o.*, elimineerub neerude kaudu, $t_{1/2}$ mitu päeva, sellest kehtev toime, ei läbi HEB — puuduvad tsentraalsed toimed.
- T-m.: * noradrenaliini vabanemise takistamine (perifeerselt);
 * noradrenaliini depoodetühjendamine (perifeerselt).
- T-i.: perifeerne vastupanu, südame löögisagedus ja minutimaht vähenevad, sellest arteriaalne rõhk alaneb.
- Kas.: teraapiaresistentne hüpertoonia (kasutatakse harva).
- Toks.: * bradükardia, ortostaatilised häired, stenokardia, neeruverevastustuse halvenemine;
 * naatriumi ja vee retentsioon, tursed;
 * kõhulahtisus, liibido ja ejakulatsiooni häired (antiadrenergiline toime);
 * ülitundlikkus katehoolamiinide suhtes (tagasihaare pildurdatud).
- V-n.: * feokromotsütoom, südamepuudulikkus;
 * kombinatsioon MAO-inhibiitoritega.

Metüüldopa

- F-k.: manustatakse *p.o.*, toime saabub 2 t järele, kestab 6...10 t.
- T-m.: asendab DOPA-t, temast tekib α -metüülNA, milline toimib tsentraalsetesse α_2 -adrenoretseptoritesse.

- T-i.: perifeerse vastupanu nõrgenemine ja arteriaalse rõhu alanemine.
- Kas.: hüpertoonia rasedatel, muidu harva kasutatav.
- Toks.: nagu reserpiinil; lisaks hemolüütiline aneemia, maksakahjustus, *lupus erythematodes*.
- V-n.: * maksakahjustus, neerupuudulikkus;
 * feokromotsütoom;
 * parkinsonism.

Klonidiin

- F-k.: manustatakse *p.o.*, toimekestus kuni 10 t.
- T-m.: * pre- ja postsünaptiliste α_2 -adrenoretseptorite stimulatsioon (presünaptilised vähendavad NA vabanemist, postsünaptilised vähendavad sümpaatilist toonust);
 * reniini vabanemise vähenemine.
- T-i.: * initsiaalne arteriaalse rõhu tõus perifeerest alfa adrenomimeetilisest toimest;
 * järgnev arteriaalse rõhu alanemine perifeerse vastupanu, südame löögisageduse ja -minutimahu vähenemisest.
- Kas.: * arteriaalne hüpertoonia, glaukoom;
 * abistav ravi migreeni, alkoholideliiriumi, opiaatide võõrutusnähtude korral.
- Toks.: * bradükardia, arütmia, ortostaatiline düsregulatsioon, neerude verevarustuse vähenemine, hüpotermia;
 * hüpertooniline kriis ravi järsul ärajätmisel (ärajätunäht);
 * sedatsioon, libido ja potentsi vähenemine, unehäired, suukuivus, kõhukinnisus.
- V-n.: siinussõlmesündroom, raskekujuline neerupuudulikkus.
- Koost.: KNS pärssivate ainete toime tugevnemine, antidepressantidega koosmanustamisel toime nõrgenemine.

Müotroopse toimega ained

- E.: hüdralasiin, dihüdralasiin, diasoksiid, nitroprussiidnaatrium, minoksidiil.
- F-k.: * dihüdralasiin manustatakse *p.o.*, toime saabub 1 t, kestab 6 t;
 * diasoksiid manustatakse *i.v.*, toime saabub 2 min, kestab ~ 12 t;
 * nitroprussiidnaatrium manustatakse *i.v.*, toime saabub kohe, kestab infusiooni lõpuni.

- T-m.: * veresoonte, peamiselt arterioolide, silelihase lõõgastus, sellest perifeerne vastupanu ja arteriaalne vererõhk alanevad;
 * nitroprussiidnaatriumil täiendavalt veenide lõõgastus, mis vähendab südame eelkoormust;
 * diasoksiid täiendavalt pidurdab insuliini vabanemist Langerhansi saarekestest.
- Kas.: * hüpertensiivsed kriisid (nitroprussiidnaatrium ja diasoksiid *i.v.*);
 * kombinatsioonides raskekujulise hüpertoonia korral;
 * dihüdralasiin: hüpertoonia rasedatel, südamepuudulikkus;
 * diasoksiid: hüpoglükeemia korral.
- Toks.: * reflektorne tahhükardia, stenokardia;
 * peapööritus, peavalu;
 * naatriumi ja vee peetus;
 * dihüdralasiin: diarröa, näopunetus, *lupus erythematoses*;
 * diasoksiid: hüperglükeemia, hüperurikeemia;
 * nitroprussiidnaatrium: tsüaniidimürgistus;
 * minoksidiil: hüdroperikard, EKG muutused, hüpertrihoos.
- V-n.: * dihüdralasiin: koronaarskleroos;
 * diasoksiid: tiasiidide talumatus, aordistenoos;
 * nitroprussiidnaatrium: hüpertüreoos, aordi stenoos;
 * minoksidiil: rinnaga toitmine.

Koronaare laiendavad ained

- E.: dipüridamool, karbokroomeen, prenüülamiin.
- Kas.: stenokardia ravis enam ei kasutata tekkiva "vargusfenomeni" (juba isheemiliste alade verevarustuse vähendamise) tõttu.

Nitraadid

- E.: glütserooltrinitraat, isosorbiitdinitraat, isosorbiitmononitraat, pentaerütritüültetranitraat.
- F-k.: * glütserooltrinitraat: manust. sublingvaalselt, *i.v.*, toime saabub 3 min, kestab 20 min, suur esmase maksapassaaži efekt;

- * isosorbiitdinitraat: manust. *p.o.*, toime saabub 30 min, kestab 4 t., sublingvaalselt nagu glütserooltrinitraat, suur esmase maksapassaaži efekt;
- * isosorbiitmononitraat: manust. *p.o.* (keele alt ei imendu), toime saabub 30 min, kestab 4 t.
- T-m.: metaboliidiks on NO (= *endothelium derived relaxing factor*, EDRF), mis, aktiveerides guanülaaditsüklaasi, lõõgastab veresoonte silelihast ja laiendab veresooni.
- T-i.:
 - * suureneb venoosse süsteemi maht, väheneb südame eelkoormus ja alaneb rõhk vatsakestes;
 - * vähenevad perifeerne vastupanu ja südame järelkoormus (vähem kui eelkoormus);
 - * vähenenud eel- ja järelkoormus alandavad seinapinget ja parandavad müokardi verevarustust, müokardi O₂ tarve väheneb;
 - * lõõgastub koronaaride spasm.
- Kas.:
 - * stenokardia (hoo- ja kestusravi);
 - * äge südamepuudulikkus;
 - * söögitoru spasmid.
- Toks.:
 - * arteriaalse rõhu reflektorne alanemine (ortostaatiline hüpotoonia), tahhükardia;
 - * vasomotoorne peavalu, silma siserõhu tõus;
 - * üledoseerimisel "vargusfenomen";
 - * järsul ärajätmisel ärajätunähud;
 - * tahhüfülaksia — nõuab ravis vaheaegade pidamist.
- V-n.:
 - * hüpotoonia, šokk;
 - * aordistenoos;
 - * hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia.

Molsidomiin

- T-m.: guanülaaditsüklaasi aktivatsioon (nagu nitraadid), veresoonte laiendamine.
- T-i.: nagu nitraatidel.
- Kas.: stenokardia, eriti nitraatide talumatuse korral.
- Toks.:
 - * arteriaalse rõhu alanemine, reflektorne tahhükardia;
 - * peavalu, tavaliselt ainult ravi algul;
 - * tahhüfülaksia puudub.

Kaltsiumikanalite blokaatorid

- E.: * peamiselt toimega veresoontesse — nifedipiin, nitradipiin, felodipiin;
* väljendunud kardiaalse toimega — verapamiil, diltia-seem.
- T-m.: aktsioonipotentsiaali ajal toimuva kaltsiumi aeglase sisse-voolu blokaad.
- T-i.: * veresoonte, eriti arterioolide laienemine, südame järelkoormuse vähenemine (mõjustamata eelkoormust), koronaarvereverustuse paranemine;
* müokardi kontraktsioonimehhanismi pidurdamine, kontraktiilsuse vähendamine (negatiivne inotroopne toime), O₂ tarbimise vähendamine, AV ülekande aeglustamine, bradükardia (osaliselt kompenseeritud reflektorse tahhükardiaga).
- Kas.: * arteriaalne hüpertoonia;
* koronaartõbi (kestusravi);
* koronaaride spasmid;
* reoklusiooni profülaktika pärast koronaaride dilateerimist (nifedipiin);
* atrialsed tahhükardiad (verapamiil).
- Toks.: * hüpotoonia, näopunetus, tursed liigeste piirkonnas;
* reflektorne tahhükardia, sümpaatilise ja reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktivatsioon;
* peavalu;
* verepildi muutus;
* igemete hüperplaasia;
* kõhukinnisus.
- V-n.: * šokk, hüpotoonia (süstoolne rõhk alla 90 mm Hg);
* südamepuudulikkus;
* bradükardia, A-V ülejuhtehäired;
* väljendunud aordistenoos;
* rasedus, imetamine.
- Koost.: suurendavad digoksiini sisaldust plasmas.

ACE inhibiitorid

Füs.: * Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteem

reniin



ACE (angiotensiini kon-
verteeriv ensüüm,
kininaas II)



angiotensinogeen → angiotensiin I → angiotensiin II →
aldosterooni vabanemine neerupealisest;

* aktiveerivad: Na vaegus, hüповoleemia, neerude vere-
varustuse vähenemine, hüperkaleemia, beeta-adrenoretsep-
torite stimuleerimine.

* Bradükiniini süsteem

ACE (kininaas II)



Bradükiniin → inaktiivsed fragmendid

Bradükiniin vabastab prostatsükliini ja EDRF e. NO,
avaldatakse ka otsest veresoone silelihast lõõgastavat toimet.

T-i.: * angiotensiin II on tugevaim endogeenne veresoonte-
ahendaja, tõstab arteriaalselt rõhku, aktiveerib sümpaatilist
närvsüsteemi, hüpertoonia korral soodustab müokardi hü-
pertroofiat;

* aldosteroon soodustab Na^+ ja vee tagasiimendumist, K^+
eritumist;

* bradükiniin laiendab veresooni, pärssib trombotsüütide
agregatsiooni.

E.: kaptopriil, lisinopriil, enalapriil, ramipriil.

T-m.: angiotensiini konverteeriva ensüümi (ACE) konkureeriv
inhibeerimine, sellest väheneb angiotensiin II ja suureneb
bradükiniini sisaldus.

T-i.: * veresoonte laienemine (südame eel- ja järelkoormuse
vähenemine) ning arteriaalse rõhu alanemine;

* neeruveresoonte laienemine ja -verevarustuse parane-
mine (diureetiline toime);

* sümpaatilise närvsüsteemi aktiivsuse vähenemine;

* hüpertooniast tingitud müokardi ja veresoonte seina hü-
pertroofia taandareng;

* lipiidisisalduse vähenemine plasmas ja insuliinitundlik-
kuse suurenemine;

* värske müokardiinfarkti ulatuse piiramine.

- Kas.: * arteriaalne hüpertoonia (eriti suhkruhaiguse või hüpertensiooni korral);
 * südamepuudulikkus, vasaku südamepoole hüpertroofia, kardiomegalia.
- Toks.: * äge neerupuudulikkus, proteiinuuria;
 * ärritusköha;
 * järsk arteriaalse rõhu alanemine (eriti koos diureetikumidega);
 * nõgestõbi, juuste väljalangemine;
 * maitsetunde ja seedehäired, hüpotensioon.
- V-n.: * angioneurootiline turse, rasedus, imetamine;
 * suhtelised vastunäidustused: vähenenud kreatiniinikliirens;
 * neeruarteri stenoos ühe neeru puudumisel;
 * aordistenoos, primaarne hüperaldosteronism, hüponatremia;
 * hüpertoonia, maksa funktsioonihäired, raskekujuline südamepuudulikkus.
- NB!** Ravi alustada alati väikestest annustest!

Hüpertooniatõve korral kasutatavad ained

Ainerühmad	Toime
Beeta- adrenoblokaatorid	negatiivselt krono- ja inotroopne, südame minutimaht, reniini vabanemine ja perifeerne vastupanu vähenevad
Diureetikumid	Na ⁺ ja vee eritus suureneb, südame eel- ja järelkoormus vähenevad
Ca ⁺⁺ kanalite blokaatorid	laiendavad veresooni, perifeerne vastupanu ja südame järelkoormus vähenevad
ACE inhibiitorid	perifeerne vastupanu, südame eel- ja järelkoormus vähenevad
Vasodilataatorid	südame järelkoormus väheneb
Antiadrenergilised ained ja alfa ₂ -adrenomimeetikumid	väheneb noradrenaliini vabanemine, sümpatoloogilisus
Alfa ₁ -adrenoblokaatorid	südame eel- ja järelkoormus vähenevad

Hüpertoonia raviskeem

Monoteraapia: beeta-adrenoblokaator või kaltsiumikanalite blokaator või ACE inhibiitor.

Kahekomponendiline: salureetikum + beeta-adrenoblokaator või kaltsiumikanalite blokaator või ACE inhibiitor;

* beeta-adrenoblokaator + kaltsiumikanalite blokaator (mitte verapamiil!) või ACE inhibiitor.

Kolmekomponendiline: salureetikum + beeta-adrenoblokaator või antiadrenergiline aine + kaltsiumikanalite blokaator või ACE inhibiitor või vasodilataator või alfa₁-adrenoblokaator.

Näid. ja vastunäid. kaasuva haiguse korral:

* südamepuudulikkus: näid.: salureetikum, ACE inhibiitor, vastun.: beeta-adrenoblokaator;

* suhkurtõbi: näid.: ACE inhibiitor (hüpoglükeemiline), vastun.: tiasiidid (hüperglükeemilised);

* kopsuastma: vastun.: beeta-adrenoblokaatorid (bronhospasm);

* neerupuudulikkus: vastun.: ACE inhibiitor, K-säästvad diureetikumid.

Hüpertensiivse kriisi ravi põhimõtted

Kliin.: arteriaalne rõhk üle 240/140 mmHg, pearinglus, peavalud, teadvuse häired, uduselt nägemine, iiveldus, südamekaebused.

Ravi eesmärk: kiire arteriaalse rõhu langetamine perifeerse vastupanu vähendamise abil.

Ravi: astmeliselt läbi viia järgnev (toime saavutamiseni):

1. 10...20 mg nifedipiini *p.o.*, või keele alla;

2. klonidiin 0,1...0,3 mg *i.v.*;

3. dihidralasiin 6,25 mg *i.v.*;

4. diasoksiid 150 mg *i.v.*;

5. urapiidiil 25 mg *i.v.*;

6. nitroprussiidnaatrium 0,02 mg/min *i.v.* (maks. 0,9 mg/min!).

NB! Langetada mitte alla 170/100 mm Hg, võib tekkida isheemia.

Feokromotsütoomi ravi

Kliin.: hüpertoonia, südamepekslemine, treemor, kahvatus, higistamine, peavalu.

Ravi: * hoo ajal fentolamiin 5...10 mg *i.v.*, beeta-adrenoblokaatorid *i.v.*;

* kestusravi fenoksübensamiin.

Šoki ravi

Def.: akuutne vereringehäire — mikrotsirkulatsiooni kriitiline halvenemine, kudede hüpoksia, kudede ainevahetushäired.

Põhjus: * hüpovoleemia (verekaotus üle 1000 ml);

* kardiogeenne (süstoolne rõhk alla 80 mmHg, vasaku vatsakese täitumisrõhk üle 20 mmHg);

* neurogeenne;

* anafülaksia;

* septiline;

* toksiline.

Ravi: * veremahu taastamine (v.a. kardiogeenne šokk) plasmaasendajatega või verega;

* dopamiin, dobutamiin (hüpovoleemilise šoki korral alles peale veremahu taastamist);

* hüpovoleemia korral täiendavalt isotoonilist NaCl lahust, hüdrokarbonaatpuhvrit, verekaotusel üle 1,5 l plasmaasendajad koos erütrotsüütide massiga;

* anafülaktilise šoki korral adrenaliin, glükokortikosteroidid, histaminoblokaatorid;

* septilise šoki korral kemoterapeutikumid, hepariin ähvardava intravasaalse dissemineeritud tromboosi ärahoidmiseks.

HINGAMISELUNDITESSE TOIMIVAD AINED

Köhavastased ained

Tsentraalse toimega köhavastased ained

- E.: kodeiin, hüdrokodoon, etüülmorfiin, dekstrometorfaan.
F-k.: imenduvad *p.o.*, erituvad muutumatult, väike osa dealküleerub morfiiniks.
T-m.: nn. narkootilised köhavastased ained, pärsivad köhakeskust.
T-i.: köha pärssimine.
Kas.: * kuiva ebaproduktiivse köha korral;
* mehhaanilise, traumaatilise köha korral.
Toks.: köhukinnisus, krambid, ravimsõltumus.

- E.: glautsiin, okslediin, prenoksdiisiin.
F-k.: imenduvad *p.o.*, toime 3...6 t.
T-m.: nn. mittenarkootilised köhavastased ained tuimestavad hingamisteede retseptoreid, vähem köhakeskust.
T-i.: köha pärssimine.
Kas.: kuiva, ebaproduktiivse köha korral.

Ekspektoreerivad e. rögalahtistavad ained

- E.: ammooniumkloriid, naatriumvesinikkarbonaat, kaaliumjodiid, aniisiõli, terpiinhüdraat, tärpentiinõli, ambroksool, broomheksiin, atsetüültsüsteiin, karbotsüsteiin, paljud taimsed droogid.
T-m.: ärritava toimega sekretsiooni suurendavad, röga veeldavad, ka mukolüütilise ja proteolüütilise toimega ained. Ekspektoreeriva toimega köhavaigistid vähendavad lima erituse tõttu põletikulist köhaärritust.

Bronhospasmi põhjustavad ained

- Histamiin, serotoniin, $\text{PGF}_{2\alpha}$, bradükiniin;
- M-kolinomimeetikumid;
- atsetüülkoliini esteraasi inhibiitorid (füsostigmaiin jt.);
- β -adrenoblokaatorid (propranolool);
- antiadrenergilised ained (reserpiin).

Bronhe laiendavad ained:

- β -adrenomimeetikumid (adrenaliin, isoprenaliin);
- β_2 -adrenomimeetikumid (salbutamool, fenoterool);
- kaudse toimega adrenomimeetikumid (efedriin);
- metüülksantiinid (teofülliin);
- H_1 -histaminoblokaatorid (difenhüdramiin);
- M-kolinoblokaatorid (atropiin, ipratroop).

Metüülksantiinid

E.: teofülliin, aminofülliin.

F-k.: * imenduvad *p.o.*, $t_{1/2}$ 3...9 t.;

* pikenenud eliminatsioon maksa- või südamepuudulikkuse korral, samuti pärast mõningaid ravimeid (tsümeidiin, erütromütsiin);

* kiirem metabolism suitsetajatel;

* väike terapeutiline laius;

* terapeutiline kontsentratsioon seerumis 10...20 mg/l (kontrollida!).

T-m.: presünaptiliste adenosiinireseptorite blokaad, sellest adensiini hulga suurenemine sünapilil ja postsünaptiliste retseptorite stimulatsioon. cAMP hulga suurenemine rakus.

T-i.: * bronhospasmi lõõgastamine;

* hingamiskeskuse stimuleerimine;

* positiivne ino- ja kronotroopne toime;

* veresoonte laiendamine (v.a. aju veresooned);

* diureesi suurendamine.

Kas.: * bronhiaalastma ravi ja profülaktika (juhul kui beeta-adrenomimeetikumid üksi ei aita);

* *status asthmaticus*.

Toks.: tahhükardia, arteriaalse rõhu alanemine, rahutus, oksendamine, epileptiformsed krampid.

Bronhiaalastma ravi põhimõtted

Beeta₂-adrenomimeetikumid (fenoterool, salbutamool, terbutaliin) on esimese valiku ravimid: inhalatsioon võimaldab saavutada toimimiskohal suure kontsentratsiooni ilma märkimisväärsete süsteemsete toimeteta.

Metüülksantiinid: juhul kui beeta₂-adrenomimeetikumid üksi ei ole efektiivsed (*status asthmaticus*).

Glükokortikosteroidid:

- * suurendavad beeta-adrenoretseptorite tundlikkust;
- * inhaleeritavad glükokortikosteroidid on profülaktikas esimese valiku ravimid;
- * ägeda astmahoo korral vajavad parenteraalset manustamist, täistoime saabub alles mõne tunni möödumisel.

Muu:

- * ipratroopiumbromiid (M-kolinoblokaator) profülaktiliselt koos beeta₂-adrenomimeetikumidega;
- * kromoglütsiinnaatrium: ainult profülaktiliselt, hoo ajal toimetata;
- * ambroksool (röjalahtisti) veeldab röga;
- * atsetüültsüsteiin (mukolüütiline) vähendab röga viskoossust disulfiidsidemete katkestamise tõttu;
- * kemoterapeutikumid vajadusel.

Status asthmaticus'e ravi põhimõtted

- Beeta₂-adrenomimeetikumid: 5 annust salbutamooli, edasi 2 annust iga 5 min järel (kokku kuni 50 annust à 0,1 mg) või 0,25 mg terbutaliini (ohtlik tahhükardia korral!);
- teofülliin: 5 mg/kg (2...3 mg/kg premedikatsiooniks) 30 min jooksul i.v., seejärel 1 mg/kg/t pidevinfusioonina;
- glükokortikosteroidid: 250 mg prednisolooni iga 3 t järel;
- hapnik: 2...4 l/min;
- antibiootikum vajadusel: tsefuroksiim 3 × 750 mg/p;
- intubatsioon ja kopsuventilatsioon vajadusel, bronhide lavaaž;
- sedatiivsed ained vastunäidustatud (hingamise pärssimine), hädapärast prometasiin 25...50 mg.

NB! Ravimi valik ja annustamine sõltub premedikatsioonist.

Ägeda kopsuturse ravi põhimõtted

- Ülakeha kõrgemale, jalad madalamale asetada, vabastada hingamisteed;
- O₂ inhalatsioon (2...8 l/min);
- glütserüültrinitraat (2 annust keele alla);
- furosemiid (20...80 mg *i.v.*);
- dobutamiin (10...50 mg *i.v.*);
- dopamiin (10...80 mg *i.v.*);
- diasepaam (10 mg *i.v.* vajadusel);
- antikoagulandid;
- veebilansi kontroll (vähendada 750 ml/p., kateteriseerida).

SEEDEELUNDITESSE TOIMIVAD AINED

Haavandtõve ravis kasutatavad ained

Ainerühm	Esindaja	Toimemehhanism
Antatsiidid	magneesium hüdroksiid	maohappe neutraliseerimine
Kolinoblokaatorid	pirensepiin	maohappe sekretsiooni pärssimine
H ₂ -histaminoblokaatorid	tsümetidiin ranitidiin	histamiinist sõltuva mao sekretsiooni pärssimine
HCl produktsiooni pärssivad ained	omeprasool, misoprostool	maohappe sekretsiooni täielik pidurdus
Mao limaskesta kaitsvad ained	sukralfaat, karbenoksoolon	mähkiv toime maolimaskestale

Maohapet neutraliseerivad ained (antatsiidid)

E.: magneesiumhüdroksiid, alumiiniumhüdroksiid, naatriumvesinikkarbonaat, Mg ja Al sisaldavad segupreparaadid.

T-m.: maohappe neutraliseerimine.

T-i.: maosisu pH suurendamine.

Kas.: * mao ülihappesus, gastriit, kõrvetised, mao- ja soolehaavand;

* alumiiniumhüdroksiid: hüperfosfateemia neerupuudulikkuse korral.

Toks.: * magneesiumhüdroksiid: lahtistav toime;

* hüpermagneseemia neerupuudulikkuse korral;

* alumiiniumhüdroksiid: kõhtu kinnistav toime;

* fosfaatide imendumise takistamine soolest;

* alumiiniumi kuhjumine neerupuudulikkuse korral.

Koost.: mõningate ravimite imendumise takistamine (nt. tetratsükliinid, digitaalis, tsümetidiin).

M-kolinoblokaatorid

E.:pirensepiin

F-k.:imendub *p.o.*

T-i.:blokeerib M_1 -kolinoretseptorid, pärsib happesekretsiooni.

Kas.:tüsistumata duodenaalhaavandi korral.

Toks.:vt. atropiin.

H_2 -histaminoblokaatorid

E.:tsümetidiin, ranitidiin, famotidiin, nizatidiin.

T-m.: H_2 -histaminoretseptorite konkureeriv blokaad.

T-i.:pärsivad histamiinist esilekutsutud maohappe- ja pepsiini sekretsiooni.

Kas.:mao- ja kaksteistsõrmiku haavand, gastriit.

Toks.:peavalud, peapööritus, eksanteemid, prolaktiinisalduse suurenemine (günekomastia). Agranulotsütoos, segasus-
seisund, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, koles-
taatiline ikterus, vitamiin B_{12} imendumishäired;

* ranitidiinil silmasisese rõhu suurenemine.

Koost.:tsümetidiin pärsib biotransformatsiooniprotsesse (mono-
oksügenaase).

V-n.:rasedus, imetamine, lastel;

* ranitidiinil glaukoom.

HCl produktsiooni pärssivad ained

E.:omeprasool.

T-m.:inhibeerib H^+K^+ -ATPaasi (prootonpump).

T-i.:maohappe produktsiooni valikuline pärssimine.

Kas.:* Zollingen-Ellison-sündroom (gastrinoom);

* raviresistentsed haavandid;

* refluksosöfagiit.

Toks.:* peavalud, peapööritus;

* kõhulahtisus, meteorism, kõhukinnisus;

* transaminaaside aktiivsuse suurenemine;

* verepildi muutused;

* nahakahjustus.

NB! Omeprasoolravi ei tohi kesta üle 8 nädala.

E.:misoprostool.

T-m.:prostaglandiini derivaat, pärsib soolhappe produktsiooni ja
soodustab vesinikkarbonaadi ja limasekretsiooni.

Toks.: kõhulahtisus, spasmid, iiveldus, peavalud, abortioht.
V-n.: rasedus.

Mao limaskesta kaitsvad ained

E.: sukralfaaf.

T-m.: * moodustab haavandi pinnale kaitsekihi;
* adsorbeerib pepsiini ja sapphapped.

Toks.: kõhukinnisus, iiveldus, peapööritus.

E.: karbenoksooloon.

T-m.: soodustab maolima produktsiooni.

Toks.: aldosteroonitaoline toime: hüpokaleemia, hüpernatreemia, veepeetus (hüpertoonia, tursed).

Seedeelundite mootorikat mõjustavad ained

Oksendamisvastased ained

E.: metoklopramiid, bromopriid, domperidoon.

T-m.: antagonism dopamiiniga.

T-i.: * mao tühjenemise soodustamine, peristaltika kiirendamine, ösofaguse sfinktri toonuse suurenemine;
* metoklopramiid toimib tsentraalselt pärssides *area postrema* retseptoreid oksendamisvastaselt; domperidoon läbib HEB halvasti ja avaldab tsentraalseid kõrvaltoimeid harva.

Kas.: iiveldus, oksendamine, refluksösofagiid, seedetrakti motoorika häired.

Toks.: * väsimus;

* lastel: öla-, käe- ja neelumuskulatuuri düstoonia;

* pikemaajalisel kasutamisel ekstrapüramidaalhäired: düskineesiad, hilishüperkineesid, akatiisia (võimetus rahulikult paigal püsida);

* hüperprolaktiineemia (günekomastia, galaktorröa, potentsihäired).

V-n.: alla 14 aastastele lastele.

Lahtistid

Ainerühm	Esindajad
Soolesisu mahtu suurendavad ained	agar, linaseemned, metüültselluloos, naatrium- ja magneesiumsulfaat
Libiained	vedel parafiin, glütseriin, mineraalõlid
Taimsed lahtistid	riitsinusõli, antrakinoonid
Muud	bisakodüül, fenoolftaleiin

Kas.: kõhukinnisus.

Toks.: * parafiinõli: võõrkehagranuloomid, rasvlahustuvate vitamiinide imendumise halvendamine;

* magneesiumsulfaat: lastel magneesiumanesteesia, tsentraalne halvatus;

* antrakinoonid: jämesoole limaskestast melanoos, *plexus myentericus* kahjustus, albuminuuria, hematuuria, emaka kontraktsioonid;

* fenoolftaleiin: allergia, hemorraagilised enteriidid, kollaps;

* bisakodüül: talumatusest mao- ja soole ärritusnähud.

NB! Kõik lahtistid häirivad elektrolüüdiainevahetust (hüpokaaleemia vähendab soole motoorikat ja süvendab kõhukinnisust).

Soolemotoorikat pärssivad ained

E.: difenoksülaad, difenoksiin, loperamiid, oopiumitinktuur.

T-m.: soolemotoorika pärssimine morfiini^{taolise} toimega.

T-i.: soolemotoorika vähenemine, vee- ja elektrolüüdikao vähenemine.

Kas.: profuurne püsiv kõhulahtisus.

Kolestüramiin

T-m.: sapphapete sidumine sooles vahetades neid Cl⁻ vastu.

Kas.: kologeenne kõhulahtisus (nt. iileumiresektsooni järgselt, hüperkolesteriineemia korral).

- Toks.: rasvlahustuvate vitamiinide (A, D, E, K), anioonide, katioonide ja ravimite (türoksiin, tetratsükliinid, tiasiidid, digitoksiin, barbituraadid) imendumise vähendamine.
- NB!** Tugeva kõhulahtisuse korral on vaja asendada vee- ja elektrolüüdikadu. Suu kaudu manustatavad lahused peavad sisaldama glükoosi.

Colitis ulcerosa ja Crohn'i tõve vastased ained

- E.: * salasosulfapüridiin: lammutub jämesooles 5-aminosalitsüülhappeks (põletikuvastane) ja sulfapüridiiniks (sulfoonüülamiid);
* mesalasiin (5-aminosalitsüülhape);
* olsalasiin (asodisalitsüülhape).
- T-i.: põletiku- ja mikroobivastane toime.
- Toks.: * eksanteemid, agranulotsütoos, ravimpalavik;
* peavalu, peapööritus, iiveldus;
* kolestaas, foolhappe imendumise takistamine;
* mööduv oligospermia (nn. aeglaselt atsetüleerijatel esineb sagedamini).
- V-n.: salasosulfapüridiin: raseduse viimase trimestri ajal (tuumikteruse oht).
- NB!** *Colitis ulcerosa* ägenemisel on näidustatud glükokortikosteroidid.

Sapi teket ja sekretsiooni soodustavad ained

- E.: dehüdrokoolhape, febuprool, kibuvitsamarjad.
- F-k.: kasutamine *p.o.*
- T-m.: sapphapped suurendavad sapiteket maksarakkudes, kolaa-tide hulk sapis suureneb. Sapivoolust soodustab lahjendatud soolhape, magneesiumsulfaat, papaveriin.
- Kas.: koletsüstiidi, kolangiidi ja sapiertuse häiretega maksa-põletiku ravis.

Pankrease ensüümpreparaadid ja proteolüüsi inhibiitorid

E.: pankreatiin, pansünorm, festaal, mesüüm.

Kas.: kõhunäärme alatalitlusest tingitud seedehäired.

E.: aprotiniin.

T-i.: proteolüütiliste ensüümide inhibiitor, pärsib kallikreiini, trüpsiini, fibrinolüsiini aktiivsust.

Kas.: parenteraalselt ägeda pankreatiidi korral.

EMAKASSE TOIMIVAD AINED

Hormoonid

Östrogeenid

- E.: östradiool, etünüülöstradiool, mestranool, östriool.
- F-k.: * looduslikud hormoonid lammutuvad suuresti maksas, sünteetilised on püsivama toimega.
- T-i.: * naiste sekundaarsete sugutunnuste areng ja säilitamine, endomeetriumi proliferasioon, motoorika suurenemine, tservikaalsekreedi vedeldamine, liibido;
* anaboolne ja mineraalkortikoidne toime, Ca^{++} imendumise ja luudesse ladestumise soodustamine;
* tagasiside hüpofüüsile.
- Kas.: ovulatsiooni takistamine, osteoporoos postmenopausis, prostatakartsinoom.
- Toks.: tromboosid, glükoositalumatus, tursed, endomeetriumi glandulaar-tsüstiline hüperplaasia, metrorraagia.

Antiöstrogeenid

- E.: tamoksifeen, klomifeen.
- T-m.: seondumine östrogeeniretseptoriga, sellest nõrgeneb östrogeenide toime ja suureneb gonadotropiini vabanemine.
- Kas.: rinnanäärme kartsinoom (tamoksifeen), anovulatoorne steriilsus, amenorröa.

Antiandrogeenid

- E.: tsüprosteroon, flutamiid, danasool.
- Kas.: prostata adenoom, *pubertas praecox*, akne, alopeetsia (naistel), hüperseksuaalsus (meestel).

Gestageenid

- E.: progesteroon, noretisteroon, etisteroon, medrogestoon.
- F-k.: progesteroon lammutub maos, sünteetilised asendajad on kasutatavad *p.o.*
- T-i.: endomeetriumi sekretsioon, raseduse säilitamine, folliikuli küpsemise takistamine, tservikaalsekreedi viskoossuse suurenemine.

- Kas.: hormonaalne kontratseptsioon (+ östrogeen), düsmenorröa, primaarne ja sekundaarne amenorröa, raseduse säilitamine.
- Toks.: maksatalitlushäired, tursed, kehakaalu suurenemine, iiveldus, peavalud.

Emaka mootorikat mõjustavad ained

Hüpofüüsi tagasagara hormoonid

- E.: oksütotsiin.
- T-i.: stimuleerib emaka ja piimanäärme silelihast; $t_{1/2}$ lühike, ei toimi *p.o.* manustamisel.
- Kas.: * sünnitegevuse käivitamine, sünnitusjärgne emaka atoonia ja verejooksud.
- E.: ADH (antidiureetiline hormoon, vasopressiin).
- T-i.: soodustab vee tagasiimendumist distaalsetes torukestes, vähendab diureesi;
- Kas.: magediabeet (diagnostika ja ravi).
- Toks.: veemürgistus, allergia, kõhulahtisus, iiveldus.

Emaka toonust suurendavad ained

- E.: prostaglandiinid $\text{PGF}_{2\alpha}$ (dinoprost) ja PGE_2 (dinopros-
toon).
- F-k.: manustatakse parenteraalselt, lammutuvad kiiresti.
- T-m.: spetsiifiliste retseptorite vahendusel suurendavad emaka kontraktilsust ja toonust.
- Kas.: sünnitegevuse initsieerimiseks, stimuleerimiseks, abordi-
vahendina.
- E.: ergometriin, ergotamiin, pähkärpiin, sfärofüsiin.
- T-i.: emaka kontraktilsuse ja toonuse suurenemine, emaka tooniline kontraktsioon.
- Kas.: emaka verejooksude korral, sünnitegevuse tugevdamiseks.
- Toks.: emaka rebendi võimalus, loote asfüksia, veresoonte spas-
mid.

Emaka kontraktilsust ja toonust vähendavad ained

- E.: β -adrenoblokaatorid, fenoterool ja ritodriin, etüülalkohol, papaveriin, nitroglütseriin, lokaalanesteetikumid.
- T-i.: lõõgastavad emaka lihast.
- Kas.: ähvardav raseduse katkemine, emaka spasmid.
- Toks.: vererõhu langus.

AINEVAHETUST MÕJUSTAVAD AINED

• Hüpotalamuse hormoonid

- Gonadoreliin: soodustab FSH ja LH vabanemist; gonadoreliini antagonistid (busereliin), kasutusel prostata kartsinoomi ravis.
- Türeoliberiin (protüreliin): soodustab TSH vabanemist, kasutusel kilpnäärmediagnostikas.
- Somatoliberiin: soodustab STH vabanemist.
- Kortikoliberiin: soodustab ACTH vabanemist.
- Statiinid: pidurdavad hüpofüüsihormoonide vabanemist.

• Hüpofüüsi eessagara hormoonid

- ACTH (kortikotropiin): soodustab steroidhormoonide produktsiooni neerupealiste koores. Kas.: — neerupealiste koore puudulikkuse diagnostika, neerupealise koore stimulatsioon;
- MSH: melanotsüüte stimuleeriv hormoon;
- prolaktiin: stimuleerib piimanäärme funktsiooni;
- gonadotropiinid (FSH ja LH). Kas.: primaarne või sekundaarne amenorröa, ovulatsiooni esilekutsumine, meestel steriilsuse korral.
- TSH (türeotropiin): kas.: kilpnäärmediagnostika;
- STH (somatropiin): kasvuhormoon, anaboolne, diabetogeenne ja lipolüütiline toime. Kas.: hüpofüsaarne kääbuskasv.

Põhiainevahetust mõjustavad ained

Kilpnäärme hormoonid

- E.: levotüroksiin (T4), trijoodtüroniin (T3).
- T-i.: kasvu, kehalise ja vaimse arengu, valgusünteesi soodustamine, rasvade ja süsivesikute oksüdatsiooni soodustamine (põhiainevahetuse suurendamine).
- Kas.: hüpotüreos, eutüreoidne struuma, krooniline türeoidiit. T3 on kolm korda toimivam T4-st ja on lühema poolväärtusajaga (1...7 p.) T4-st tekib perifeersel dejodeerimi-

sel T3, seetõttu kasutatakse tavaliselt T4. Baasraviks TSH ja täiendavalt T4.

Toks.: tahhükardia, ekstrasüstolid, stenokardia, kaalu vähenemine, hüpertermia, higistamine, kõhulahtisus, närvilisus, unetus, treemor, lihasnõrkus.

Koost.: nõrgendavad insuliini toimet, tugevdavad antikoagulantide toimet.

V-n.: värske müokardiinfarkt, stenokardia, äge müokardiit, südamepuudulikkus tahhükardiaga.

Põhiaine vahetust vähendavad ained (türeostaatikumid)

E.: * tiouurea derivaadid: tiamasool, metüültiouratsiil, propüültiouratsiil;

* perklooraadid: naatriumperklooraat;

* jood, jodiidid.

T-m.: * tiouurea derivaadid pärsvad kilpnäärmes peroksüdaasi ja sellega hormoonide sünteesi: ei pärsi olemasoleva hormooni inkretsiooni;

* perklooraadid pärsvad konkureerivalt jodiidide omastamist kilpnäärme poolt;

* jodiidid pärsvad tagasiside mehhanismiga türeotroopse hormooni sekretsiooni, samuti proteaase ja peroksüdaase.

Kas.: hüpertüreos, türeotoksiline kriis, jodiidid enne operatsioone lühiajaliselt.

Toks.: agranulotsütoos, leukopeenia, allergia (eksanteemid, urtikaaria) seedetrakti vaevused, struuma teke, üleannustamisel hüpötüreos; perklooraatidel lisaks aplastiline aneemia, nefrotoksilisus.

NB! Kilpnäärme hormoonid ei läbi platsentat, türeostaatikumid läbivad. Kurguvalude, limaskestade verejooksude korral ei tohi türeostaatikume kasutada (agranulotsütoosi oht!). Jodiidid toimivad vaid lühiajaliselt.

Türeotoksilise kriisi ravi

Kliinik: * tahhükardia, arteriaalse rõhu ja rõhu amplituudi suurenemine;

* ekstreemne erutatavus, deliirium, kooma;

* oksendamine, kõhulahtisus;

* palavik, eksikoos!

- Ravi:
- * türeostaatikumid: tiamasool algul 40 mg, seejärel 150 mg/p *i.v.*;
 - * kaaliumjodiid: 1 g/p; alustada 2 t pärast tiamasooli; võib kasutada vaid kriisi korral, mis ei ole tingitud jodiididest;
 - * liitium: 1 g/p joodimürgistuse korral;
 - * kortikosteroidid: prednisoloon 100...200 mg *i.v.* (neeru- pealiste koore puudulikkuse asendus, T4-T3 ülemineku ta- kistamiseks);
 - * beeta-adrenoblokaatorid: propranolool 1...10 mg *i.v.* (tahhükardia, hüpertensiooni monitorkontrolliks);
 - * infusioon: vesi (3...4 l/p) elektrolüüdid, kalorid (4000...6000 kJ/p).

Süsivesikuainevahetust mõjustavad ained

Insuliin

- Füs.: proinsuliin sünteesub pankrease B rakkudes, proinsuliin lammutub insuliiniks ja C-peptiidiks. Insuliini $t_{1/2}$ = 15 min, ööpäevast rütmi määravad kontrainsuliinhormoonid; miinimum kell 3 öösel.
- T-i.: *
- soodustab glükoosi tungimist lihas- ja rasvrakkudesse;
 - suurendab anaboolset ainevahetust (glükogeeni-, lipiidi- ja valgusünteesi);
 - pärsib kataboolset ainevahetust (glüko-, lipo- ja proteo- lüüsi).
- E.: *
- normaalinisuliin (humaaninsuliin, toime kestus 2 t);
 - poolpika toimega (tsink-insuliin, potamiin-tsink-insu- liin; toimekestus 12 t);
 - pika toimega (insuliin-tsink-suspensioon; toimekestus 24 t);
 - ülipika toimega (toimekestus > 24 t).
- Kas.: *
- suhkurdiabeedi I tüüp, suhkurdiabeedi II tüüp (kui kaalu vähendamine, dieet ja peroraalsed diabeedivastased ained on toimeta);
 - rasedus, diabeedi tüsistused, operatsioonide eel ja järel.
- Toks.: *
- üledoseerimisel hüpoglükeemia (näljatunne, bradükar- dia, higistamine, kooma);

* insuliiniallergia, insuliiniresistentsus (päevane insuliiniannus $> 80 \text{ TU}$ põhjuseks insuliinivastaste antikehade moodustumine), lipodüstroofia (süstekohtadel).

Tavaline insuliinravi

- * 2/3 päevaannusest hommikul, 1/3 õhtul, poolpika toimekestusega insuliinid üksinda või koos normaalinsuliiniga;
- * sobib diabeedi II tüübi korral;
- * puudus: jäik skeem, vajadus söögikordadest täpselt kinni pidada.

Intensiivne insuliinravi

Pika toimekestusega insuliin aluseks (40%) + täiendav söögikordadega seotud normaalinsuliin (60%).

NB! Hüpodükeemia tekke oht öösel.

Insuliinpumpravi

- * Kaasaskantava pumpsüsteemi abil normaalinsuliini *s.c.* pidevinfusioon + normaalinsuliini boolus söögikordade ajal;
- * eelis: võimalik hästi sobitada ainevahetusse ja söögikordadega;
- * puudus: infektsioonioht süstekohal, mehaaniliste rikete võimalus, haige peab oskama annust sobitada enda mõõdetud glükoosi sisaldusega veres.

Biguaaniidid

E.: metformiin, buformiin.

T-m.: lõplikult selgitamata, suureneb anaeroobne glükolüüs, pärssub ATPsüntees

Kas.: ainult ülekaalulistel diabeedi II tüübi haigetel, noorematel kui 65 a, kombinatsioonis sulfonüülkarbamiidi derivaatidega (kui need üksinda ei toimi).

Toks.: laktatsidoos, iiveldus, oksendamine, verepildi muutused.

NB! Laktatsidoos on ohtlik kõrvaltoime, laktatsidootilise kooma letaalsus on 50%!

V-n.: maksa- ja neerupuudulikkus, respiratoorne või kardiaalne puudulikkus, palavikulised haigused, operatsioonid, rasedus, saleduskuurid.

Sulfonüülkarbamiidi derivaadid

- E.: tolbutamiid, glibenklamiid, glibernuriid, karbutamiid, glüt-süklamiid.
- T-i.: insuliini vabanemise soodustamine pankrease B rakkudest (ATP-sõltuvate K^+ kanalite blokaadi tõttu).
- Kas.: insuliinist sõltumatu diabeedi (II tüüp) ravi juhul, kui kaalu korrigeerimine ja dieet ei aita.
- Toks.: * hüpoglükeemia (!), iiveldus, oksendamine, kolestaatiline ikterus;
* alkoholitalumatus;
* agranulotsütoos, trombopeenia, allergia.
- Koost.: * toime tugevneb: kumariinide, beeta-adrenoblokaatorite, sulfonüülamiidide, atsetüülsalitsüülhappe, fenüülbutasooni, alkoholi toimetel;
* toime nõrgeneb: kortikosteroidide, tiasiidsete diureetikumide, kilpnäärme hormoonide toimetel.
- V-n.: diabeedi I tüüp (insuliinsõltuv diabeet), rasedus, maksa- ja neerupuudulikkus, ketoatsidoos, diabeetiline kooma, allergia preparaadi suhtes.

Diabeetilise kooma ravi

- * Ketoatsidootiline kooma (absoluutne insuliinipuudus, lipolüüs, ketoos, atsidoos);
* hüperosmolaarne kooma (hüperglükeemia, glükosuuria, dehüdratatsioon).
- Ravi: * diabeetilise kooma ravi seisneb insuliinivaeguse, vedelikukao, atsidoosi ja häiritud kaaliumibilansi kõrvaldamises:
* insuliinivaegus: normaalinsuliini 4...12 TÜ/t infusioon (vere suhkrusisaldust ei tohi alandada kiiremini kui 100 mg/dl tunnis, muidu võib tekkida ajuturse!);
* vedelikukao kompenseerimine: 1 tunnil 1000 ml NaCl, seejärel 500...1000 ml/t vastavalt diureesile, esimese 8 t vältel keskmiselt 5...6 l vedelikku; kui Na^+ sisaldus ületab 150 mmol, kasutatakse 0,45% NaCl lahust;
* atsidoos: pH < 7,1 korral naatriumvesinikkarbonaati 1/3 arvestatavast hulgast (hüpokaleemia oht!);
* kaaliumi ainevahetus: algul püsib normo- või hüperkaleemia vaatamata K^+ kaole (atsidoosist tingitud); atsidoosi korrigeerimisel või insuliinravi alustamisel võib kiirelt

tekkida hüpokaleemia; kaaliumi manustamine vastavalt seerumi kaaliumisisaldusele ja pH-le.

Valguainevahetust mõjustavad ained

Androgeenid

E.: testosteroon, metüültestosteroon, mesteroloon.

T-i.: * mehe sekundaarsete sugutunnuste areng, spermatogenees (suurtes annustes pärsib), sugutungi suurenemine;
* kõikide elundite kasvu soodustamine; epifüüsi luustumise induktsioon;
* anaboolne toime.

Kas.: hüpogonadism meestel, oligozoospermia, rinnanäärme kartsinoom.

Toks.: * viriliseerumine naiste; spermatogeneesi pärssimine ja testise atroofia (suurte annuste kasutamisel gonadotropiini sekretsiooni pärssimisest);
* maksa talitlushäired, juuste väljalangemise soodustamine.

Anaboolsed steroidid

E.: nandrolool, metandriool, meteroloon.

F-k.: kasutus *p.o.* või lihasesse (dekanoaadid, enantaadid) lammutuvad maksas, depoopreparaatide toime nädalaid.

T-m.: ühinedes suguhormooni retseptoriga raku tuumas soodustavad anaboolseid protsesse kõigis kudedes, keha mass suureneb.

Kas.: regeneratsiooniprotsesside kiirendamiseks organismi kurnatuse järgselt.

Toks.: agressiivsuse suurenemine, suguvõime vähenemine, maksa kahjustused, naistel virilism, tsüklihäired.

Lipiidiainevahetust mõjustavad ained

Kolesterooli imendumist takistavad ained

E.: sitosteriin.

T-m.: kolesterooli seedetraktist imendumise konkureeriv blokaad.

Toks.: täistunne kõhus, meteorism, kõhukinnisus.

E.: kolestüramiin, kolestipool.

T-m.: * sapphapete sidumine sooles, sapphapete enterohepaatilise ringe katkestamine.

* suureneb sapphapete süntees kolesteroolist, kolesterooli tase langeb, LDL-retseptorite aktiivsus ja LDL sidumine suureneb.

Toks.: täistunne, puhitus, kõhukinnisus, malabsorptsioon ja steatorröa, ravimite ja rasvlahustuvate vitamiinide imendumise vähenemine.

Klofibriinhappe derivaadid

E.: klofibraat, etoklofibraat, bensafibraat, gemifibrosiil.

T-i.: vähendavad VLDL (triglütseriidide) ja LDL (kolesterool) ning suurendavad HDL sisaldust.

Toks.: * iiveldus, kõhulahtisus;

* maksa suurenemine ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine, sapikivide tekke oht;

* allergia (naha sügelemine, urtikaaria), juuste väljalangemine, müopaatia.

Koost.: sulfonüülkarbamiidi ja kumariinide toime tugevnemine.

V-n.: neerupuudulikkus, maksakahjustus, sapikivid, rasedus, imetamine.

HMG-CoA- reduktaasi inhibiitorid

E.: lovastatiin, pravastatiin, simvastatiin

T-m.: HMG-CoA-reduktaasi (hüdroksümetüülglutarüül koensüüm A reduktaas). konkureeriv blokaad, sellest kolesterooli intratsellulaarse sünteesi takistamine, maksarakkude LDL retseptorite tundlikkuse suurenemine, LDL lammutamise kiirenemine, LDL-kolesterooli sisalduse vähenemine veres (20...40% võrra); HDL sisalduse suurenemine.

Kas.: hüperlipemia III ja IV tüüp.

Toks.: * seedetrakti vaevused;

* peapööritus, peavalu, unehäired;

* müopaatia, kreatiini fosfokinaasi ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

V-n.: * maksa- ja lihaskonna haigused;

* rasedus, imetamine.

Nikotiinhappe derivaadid

- E.: ksantinoolnikotinaat, püridiinmetanool.
T-m.: VLDL sünteesi pärssimine maksas, VLDL (triglütseriidid) ja LDL (kolesterool) vähenevad, HDL sisaldus suureneb.
Toks.: seedehäired, punetus, nõgestõbi, glükoositaluvuse vähenemine, kusihaappe hulga suurenemine.

Vee- ja elektrolüüdiainevahetust mõjustavad ained **Diureetikumid**

Osmootsed diureetikumid (manniit).
Happeid moodustavad diureetikumid (NH_4Cl).
Bensotiadiasiini derivaadid (hüdroklorotiasiid).
Lingudiureetikumid (furosemiid).
Kaaliumi säästvad diureetikumid (triamtereen).
Aldosterooni antagonistid (spironolaktoon).

- Kas.: arteriaalne hüpertensioon, südamepuudulikkus, tursed, kopsuturse, neerupuudulikkus, mürgistused.
Ainerühmade kasutusnäidustused erinevad!

Osmootsed diureetikumid

- E.: manniit, sorbiit, kusiaine.
F-k.: elimineeruvad muutumatult neerude kaudu.
T-m.: seovad osmootselt vee neerutuubulites.
T-i.: suureneb vee eritumine koos diureetikumiga ja vähese hulga elektrolüütidega.
Kas.: ajuturse, forsseeritud diureesiks mürgistuse korral, neerupuudulikkusel ähvardava anuuria korral.
Toks.: eksikoos, hüpernatreemia koos voluumeni vähenemisega.
V-n.: südamepuudulikkus, kopsuturse.

Bensotiadiasiini derivaadid (tiasiidid)

- E.: hüdroklorotiasiid, kloortalidoon, mefrusiid.
T-m.: Na^+ , Cl^- ja vee tagasiimendumise pärssimine neerutuubuli distaalses osas.
T-i.: Na , K^+ , Cl^- ja vee eritumise suurenemine, reniinisekretsiooni suurenemine.
Kas.: hüpertoonia, kardiaalsed, renaalsed, hepaatilised tursed.

Toks.: hüpokaleemia, hüperkaltseemia, hüpomagneseemia, kusi-
happe sisalduse suurenemine, glükoositolerantsuse vähe-
nemine, tromboosid, aneemia. Kestva ravi korral on vaja
manustada kaaliumi.

NB! Raseduse, imetamise, hüpokaleemia, anuuria korral mitte
manustada.

Lingudiureetikumid

E.: furosemiid, etakrüühape, bumetaniid.

T-m.: Na^+ , Cl^- ja vee tagasiimendumise pärssimine tuubulis, eriti
Henle lingu ülenevas osas.

T-i.: NaCl , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} ja vee erituse suurenemine, reniini
sekretsiooni suurenemine.

Kas.: hüpertoonia, kardiaalsed ja renaalsed tursed, ajuturse, oli-
guuria ähvardava neerupuudulikkuse korral, forsseeritud
diureesiks mürgistusel.

Toks.: hüpokaleemia, kuulmise nõrgenemine, aminoglükosiidide
ja tsefalosporiinide nefrotoksilisuse suurenemine, eksi-
koos.

V-n.: maksakooma, anuuria.

Kaaliumisäästvad diureetikumid

E.: triamteren, amiloriid.

T-m.: Na^+ , Cl^- ja vee tagasiimendumise pärssimine, K^+ sekret-
siooni pärssimine distaalses tuubuli osas ja kogujatoru-
kestes.

T-i.: NaCl ja vee eritumise suurenemine, K^+ eritumise vähe-
nemine.

Kas.: kombinatsioonis teiste diureetikumidega.

Toks.: hüperkaleemia ja metaboolne atsidoos, iiveldus, oksenda-
mine, aneemia.

V-n.: hüperkaleemia, anuuria, maksakooma, rasedus, imetamine.

Aldosterooni antagonistid

E.: spironolaktoon, kaaliumkanreonaat.

T-m.: konkureeriv antagonism aldosterooni retseptoreil — toimi-
vad ainult endo- või eksogeense aldosterooni juuresolekul.

T-i.: suurenenud NaCl ja vee eritus, kaaliumi eritumise vähene-
mine.

- Kas.: primaarne aldosteronism (Conni sündroom), sekundaarne hüperaldosteronism tursetega südamepuudulikkuse ja maksatsirroosi korral.
- Toks.: hüperkaleemia, günekomastia, impotentsus, amenorröa, hirsutism, hääle jämenemine, seedehäired, nahamuutused.
- V-n.: neerukahjustus, hüperkaleemia, hüponatreemia, rasedus, imetamine.

Kaltsiumi ja fosfori ainevahetust mõjustavad ained

- E.: kaltsium.
- Kas.: * hüpokaltseemia (tetaania, larüngospasm, kämbklakrambid, krampihood, paresteesiad).
 * Kaltsiumisoolad suukaudu.
 * Kaltsiumglükonaadi lahus veeni (aeglaselt!).
- Mürgistus: vasodilatatsioon, kollaps, AV-blokaad; südameseiskus.

Hüperkaltseemia

- Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, polüdipsia, polüuuria, neerukivid, adünaamia, hüporefleksia, depressioonid.
- Ravi: forsseeritud diurees NaCl-lahuse infusiooniga ja furosemiidiga. Kaltsitoniin, mis vähendab osteoklastide aktiivsust ja suurendab Ca^{++} ekskretsiooni. Etidroonhape (bifosfonaat) vähendab Ca^{++} ringkäiku luukoös.

Vitamiin D

- E.: * kolekaltsiferool (vit. D_3), endogeenne ja esineb toidus, sünteesitakse dehüdrokolesteroolist UV-kiirte toimel;
 * 25-hüdroksükolekalsiferool: 25-asendi hüdroksüleerimine maksas;
 * 1,25-dihüdroksükolekalsiferool (kaltsitriool): 1-asendi hüdroksüleerimine neerus.
- T-i.: * suureneb Ca^{++} imendumine soolest, väheneb Ca^{++} eritumine neerude kaudu, suureneb Ca^{++} mobiliseerimine luudest;
 * suureneb P imendumine soolest ja väheneb P eritumine neerude kaudu (parathormooni juuresolekul suureneb).
- Kas.: rahhiidi profülaktika ja ravi; osteomalaatsia.
- Toks.: hüperkaltseemia (peavalud, peapööritus), elundite kaltsifitseerumine.

Parathormoon

T-i.: * mobiliseerib Ca^{++} luudest, vähendab Ca^{++} eritumist neerude kaudu;

* suurendab fosfaatide eritust uriinis.

NB! Vitamiin D: seerumi Ca^{++} sisaldus suureneb, fosfaadi sisaldus seerumis **suureneb**.

Parathormoon: seerumi Ca^{++} sisaldus suureneb, fosfaadi sisaldus seerumis **väheneb**.

Magneesium

T-m.: kaltsiumi antagonist, ensüümide induktor.

Kas.: hüpomagneeseemia (lihastõmbused, paresteesiad, koronaarspasmid, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, ülitundlikkus digitaalsele, depressioonid), sfinkterite spasmid.

Mürgistus: hüpermagneeseemia (lihasnõrkus, uimasus, kooma).

Ravi: insuliin, glükoos, kaltsiumglükonaat.

Kaalium

E.: kaaliumkloriid.

F-k.: suu kaudu, lahusena peale sööki, vältida tablette, pulbrit. Veeni manustamisel mitte üle 20 mmol/t, kontrollides plasmapaktsentratsiooni.

Kas.: hüpokaleemia ($\text{K}^+ < 3,5$ mmol/l) — lihasnõrkus, paresteesiad, kõhukinnisus, hüporefleksia, hüpotoonia, arütmiaid, polüuuria, janu, peeringlus, apaatia, kooma.

Toks.: * veenikahjustus, manustada suures lahjenduses;

* hüperkaleemia ($\text{K}^+ > 5,5$ mmol/l) — paresteesiad, lihastõmbused, pareesid, rütmihäired, südameseiskus.

Ravi: soodustada K^+ tungimist rakku: insuliin, glükoos, NaHCO_3 , kaltsiumglükonaat, katiooni vahetajad $\text{K}^+ \text{Na}^+$ vastu.

Atsidoosi korrigeerivad ained

E.: naatriumvesinikkarbonaat, naatriumlaktaat, trometamool (TRIS).

T-m.: H^+ ionide kontsentratsiooni vähendamine ekstsellulaarselt (NaHCO_3) ja intratsellulaarselt (Na-laktaat, trometamool).

Kas.: atsidoos.

Toks.: veenikahjustus, tromboosid.

V-n.: hüpernatreemia, diabeetiline kooma, maksakahjustused, respiratoorne atsidoos.

Alkaloosi korrigeerivad ained

E.: ammooniumkloriid, arginiinvesinikkloriid, kaaliumkloriid.

T-m.: H^+ ionide kontsentratsiooni suurendamine.

Kas.: * hüpokaleemilise alkaloosi korral — KCl;
* normokalieemilise alkaloosi korral — NH_4Cl , arginiinvesinikkloriid.

V-n.: NH_4Cl maksakahjustuse korral.

Mineraalkortikosteroidid

E.: aldosteroon, desoksükortikosteroon.

T-i.: soodustavad Na^+ tagasiimendumist ja Na^+ asendamist K^+ ja H^+ distaalsetes tuubulites, see vähendab NaCl ja vee eritumist ning suurendab K^+ ja H^+ eritumist.

Kas.: * substitutsioonravi *m. Addisoni* korral (primaarne neerupealiste koore puudulikkus);
* adrenogenitaalne sündroom soolade kaotusega.

Toks.: Na^+ ja veepeetus, tursed, hüpertoonia, hüpokaleemia, metaboolne alkaloos.

V-n.: hüpertoonia, tursed.

Addisoni kriisi ravi põhimõtted

Kliin.: arteriaalse rõhu alanemine, eksikoos, Na^+ vähenemine ja K^+ sisalduse suurenemine, kõhulahtisus, hüpoglükeemia;

Ravi: * alguses 40% glükoosilahus, NaCl, hiljem 5% glükoosilahus; atsidoosi kõrvaldamine (mitte manustada K^+ !);
* 10...20 mg deksametasooni *i.v.*, seejärel hüdrokortisooni pidevinfusioon 10 mg/t;
* šoki korral: voluumensubstitutsioon, dopamiin (dobutamiin);
* hepariin trombemboolia profülaktikaks.

VERD MÕJUSTAVAD AINED

Rauapreparaadid (rauavaegusaneemia)

E.: suu kaudu (Fe^{++}): raud II laktaat, raud II sulfaat, taandatud raud;
parenteraalselt (Fe^{+++}): raud III saharaat, ferkoveen, ferbitaal.

F-k.: * biosaadavus enteraalset manustamisel ~ 20%;
* kahevalentne raud imendub paremini kolmevalentsest;
* enteraalsetele rauapreparaatidele lisatakse sageli askorbiinhapet raua redutseerimiseks.

T-m.: asendab puuduvat rauda.

Kas.: rauavaegusaneemiad.

Toks.: * enteraalset kasutamisel — iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või -kinnisus;
* veeni manustamisel — peavalu, iiveldus, veresoonte seinete kahjustus, tromboflebiit, allergilised nähud, kollaps.

Annus: $(\text{Hb}_{\text{norm}} - \text{Hb}_{\text{haigel}}) \times 250 = \text{üldannus mg.}$

NB! Infektsioosete ja tuumorist tingitud aneemiade korral madala rauasisalduse puhul seerumis rauapreparaadid ei aita.

Tsüanokobalamiin (megaloblastilised aneemiad)

E.: tsüanokobalamiin (vit. B_{12}), hüdroksükobalamiin.

F-k.: * suu kaudu manustatud vit. B_{12} imendub vaid mao limaskestas moodustuva sisemise faktori (gastromukoproteiini) olemasolul. Pernitsioosse aneemia korral (autoantikehad mao parietaalrakkude vastu → sisemise faktori produktsiooni vähenemine) on näidustatud parenteraalne substitutsioonenteraapia;

* ladestub maksas suures koguses;
* allub enterohepaatilisele ringele.

Kas.: megaloblastilised aneemiad.

NB! Vitamiin B_{12} vaegusaneemia ravi ainult foolhappega ei ole õigustatud, sest kuigi aneemianähud kaovad, säiluvad neuroloogilised nähud.

Verehüübimist takistavad ained

Hepariin

- T-m.: seob mitmeid hüübimisfaktoreid, millega takistab trombiini teket protrombiinist, pärsib trombi moodustumist, aktiveerib lipoproteiini lipaasi.
- Kas.: trombide ja trombembooliliste haiguste profülaktika.
- Toks.: verevalumid nahas, limaskestades, elundites, allergilised reaktsioonid, osteoporoos, trombopeenia, mööduv juuste väljalangemine.
- V-n.: haavandtõbi, raskem hüpertoonia, operatsioonieelsed ja -järgsed seisundid.
- Annus: väikesed annused: 2500 TÜ 1 kord päevas naha alla. Täielikuks hepariniseerimiseks algul 5000 TÜ veeni, siis 30 000 TÜ/p. Üledoseerimisel antidoodina protamiini (1 mg protamiini seob 100 TÜ hepariini).

Protrombiini moodustumist pärssivad ained

- E.: dikumariin, atsenokumarool, fenprokumoon, varfariin.
- F-k.: imenduvad seedetraktist.
- T-m.: pärssivad vit. K osalusel toimuvat Ca^{2+} - sõltuvat hüübimisfaktorite (II, VII, IX, X) karboksüleerimist maksas, vit. K antagonistid.
- T-i.: * takistub punaste trombide teke;
* verehüübimine väheneb maksimaalselt alles 48 t möödumisel, siis kui olemasolevad vere hüübimisfaktorid on ära kasutatud.
- Kas.: * trombembooliate profülaktika ja ravi;
* südameklappide või veresoonte proteesimisel;
- Toks.: verejooksud, juuste väljalangemine, nahane kroosid, kapillaaride kahjustus, allergianähud.
- Koost.: * toime nõrgeneb koos antatsiidide, barbituraatide, neuroleptikumide, digitaalise, griseofulviini, vit. K-ga.
* Toime tugevneb koos salitsülaatide, fenütoiini, türoksiini, klofibradi, antibiootikumidega.
- V-n.: mao- või soolehaavand, raskekujuline hüpertoonia, rasedus, imetamine.
- Annus: individuaalne.

Trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ained

- E.: atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpüraasoon.
- T-m.: tsüklooksügenaasi inhibeerimine ja tromboksaani sünteesi vähendamine; dipüridamoolil — adenosiini aktiveerimine ja cAMP hulga suurendamine.
- T-i.: trombotsüütide agregatsiooni pärssimine.
- Kas.: arteriaalse süsteemi trombembooliad. Atsetüülsalitsüülhape — 100...300 mg/p.

Fibrinolüüsi soodustavad ained

- E.: fibrinolüsiin, urokinaas, streptokinaas.
- T-m.: * fibrinolüsiin (plasmiin) lammutab fibriini proteolüütiliselt;
* urokinaas ja streptokinaas aktiveerivad plasminogeeni plasmiiniks, aktivatsioon toimub fibriini juuresolekul efektiivsemalt.
- T-i.: fibriini lahustumine ja veel organiseerimata trombid lüüs.
- Kas.: * müokardi infarkt (kuni 6 tunnini algusest);
* kopsuemboolia (kuni 48 tunnini tekkest);
* sügavate jalaveenide tromboos (kuni 48 tunnini tekkest).
- Toks.: * verejooksud, süsteemne fibrino- ja proteolüüs (plasminogeeni sisalduse vähenemine);
* strepto- ja urokinaasi korral allergilised reaktsioonid;
* palavik, pea- ja liigesvalud.
- V-n.: hüpertoonia (> 180/105 mm Hg), väljendunud ateroskleroos, aordi aneurüsm, endokardiit, mao- ja soolehaavandid, pankreatiit, pahaloomulised kasvaja, sepsis, patoloogiline hemostaas.

Vere hüübimist soodustavad ained

Paikselts kasutatavad: trombiin, α -adrenomimeetikumid, adstringeerivad ained.

Kas.: paikselts naha ja limaskestade veritsuste korral.

Süsteemselt kasutatavad: K-vit. preparaadid, Ca^{++} , fibrinogeen, protrombiin jt. hüübimisfaktorid (VII, VIII, IX, XIII).

Trombotsüütide agregatsiooni soodustavad ained: serotoniin, želatiin.

Kas.: kopsu-, seedekulga verejooksude jt. hemorraagiliste seisundite korral.

Fibrinolüüsi pärssivad ained

E.: aminokapronhape, paraaminometüülbensoehape (PAMBA), aprotiniin.

T-m.: * aminokapronhape ja PAMBA blokeerivad plasminogeeni ja takistavad selle aktivatsiooni plasmiiniks;
* aprotiniin inhibeerib proteolüütilisi ensüüme, sealhulgas plasmiini.

T-i.: paraneb vere hüübimine kui see on takistatud suurenenud fibrinolüüsi tõttu.

Kas.: suurenenud fibrinolüüsist tingitud verejooksude tõkestamine.

Müokardi infarkti ravi

- Hapnik, vedeliku infusioon veeni, rahu, ülakeha tõstetud asendis, monitooring.
- Diasepaam veeni (5...10 mg).
- Morfiin veeni (10...20 mg).
- Glütserooltrinitraat sublingvaalselt, perfuusoriga 2...6 mg/t.
- Hepariin veeni (5000 TÜ).
- Võimalusel trombolüüs streptokinaasiga.

Retsidiivi profülaktika

- * Atsetüülsalitsüülhape 100–300 mg/p.
- * beeta-adrenoblokaatorid.
- * Ca^{++} kanalite blokaatorid.

Eduka trombolüüsi järel kumariinirühma antikoagulante kuni 6 kuud.

Angina pectoris'e hoo ravi

- * Rahu, voodirežiim.
- * Sedatsioon; diasepaam.
- * Glütserooltrinitraat (nitroglütseriin).
- * Hapnik.
- * Hoo mittetaandumisel manustada hepariin veeni.

- * Hüpertoonia esinemisel kaltsiumikanalite blokaatorid (välistada infarkt!).

Kestusravis:

- * Nitraadid või molsidomiin.
- * Beeta-adrenoblokaatorid.
- * Ca^{++} kanalite blokaatorid.

Vereplasma asendajad

- E.: dekstraan 40 (mol. mass 40 000), dekstraan 60 (m.m. 60 000), hüdroksüetüültärklis (m.m. 450 000), želatiin.
- F-k.: * dekstraanid — aeglane ensümaatiline hüdrolüüs, renaalne eliminatsioon;
 * hüdroksüetüültärklis — lammutumine amülaasi toimet, renaalne eliminatsioon;
 * želatiin — kiire renaalne eliminatsioon.
- T-m.: * onkootilise rõhu tõttu säilitavad vee intravasaalselt;
 * dekstraanid takistavad vere hüübimisfaktorite vabanemist;
 * dekstraan 40 ja hüdroksüetüültärklis pärsivad erütrotsüütide ja trombotsüütide agregatsiooni ja parandavad vere reoloogilisi omadusi;
 * želatiin soodustab erütrotsüütide ja trombotsüütide agregatsiooni.
- Kas.: * hüpovoleemia;
 * dekstraan 40 ja hüdroksüetüültärklis — mikrotsirkulatsiooni häired.
- Toks.: * dekstraanid, hüdroksüetüültärklis — anafülaktiline šokk, veritsemised, glomerulaarse filtratsiooni vähenemine, hüpervoleemia;
 * želatiin — anafülaksia, seerumiamülaasi aktiivsuse suurenemine, vere hüübivuse suurenemine.
- V-n.: * hüpervoleemia, hüperhüdratatsioon (kardiogeense šoki oht!);
 * südamepuudulikkus, neerupuudulikkus;
 * trombopeenia, hemorraagiline diatees.

Koost.: * dekstraanid ja hüdroksüetüülärklis moonutavad laboratoorsete uuringute tulemusi;
* želatiin tugevdab südameglükosiidide toimet (hüperkalsemiast).

NB! Anafülaktilise šoki vältimiseks dekstraanile kasutada monovalentset dekstraani m.m. 1000.

PÕLETIKUVASTASED AINED

Vt. mittesteroidsed põletikuvastased ained (lk. 48).

Glükokortikosteroidid

Ained	Glükokortikoidne toime	Mineralokortikoidne toime	Annus mg/p
Kortisoon	0,8	0,8	40
Kortisool	1	1	30
Prednisoon	4	0,6	7,5
Prednisoloon	4	0,6	7,5
Triamtsinoloon	5	0	6
Fluokortoloon	5	0	6
Deksametasoon	30	0	1,5
Fludrokortisoon	10	125	paikselt

Annuse ületamisel tekib iatrogenne Cushingi sündroom: hüpertoonia, tursed, hüpernatreemia, hüpokaleemiline alkaloos, rasvaladestus, suhkurtõbi.

F-k.: kas. *p.o.*, parenteraalselt ja paikselt, toime 6...8 t, metaboliseeruvad.

T-m.: seostuvad raku tuumas spetsiifilise retseptoriga, mõjustavad RNA funktsiooni, inhibeerivad ka ensüümi fosfolipaas A.

T-i.: * glükoneogenees, valgu katabolism, lipolüüs;
 * põletikuvastane toime;
 * immunodepressiivne ja antiallergiline toime (lümfo- ja eosinopeenia);
 * lümfaatilise koe degeneratsioon, T- ja B-lümfotsüütide aktiivsuse pärssimine.

Kas.: * reumaatilised haigused, allergilised haigused (astma), nahahaigused;

- * nefrootiline sündroom, verehaigused, artriidid, silmahai-
gused, hüperergilise reaktiivsusega infektsioonid, D-hü-
pervitaminoos, hüperkaltsseemia, kasvajakas;
- * transplantatsioonijärgsed seisundid, autoimmuunhaigu-
sed.

Toks.: * hüperglükeemia, diabetogeenne toime, glükosuuria, val-
gu kataboolne ainevahetus, osteoporoos, rasva ümberla-
destumine, hüperlipideemia;

- * ultserogeenne toime, maohappesuse suurenemine ja li-
maerituse vähenemine;
- * naha atroofia, striad, akne, veres neutrofiilia, eosino- ja
lümfopenia;
- * kapillaaride kahjustus, petehhiad, purpura;
- * silma siserõhu suurenemine, Na⁺ retentsioon, vererõhu
tõus, hüpokaleemia, alkaloos;
- * infektsioonide ägenemine;
- * endokriinne psühhosündroom: eufooria, depressioon, se-
gasusseisund, hallutsinatsioonid;
- * lihasnõrkus, atroofia, väsimus.

Glükokortikosteroididest põhjustatud osteoporoosi profülak- tika:

- östrogenide manustamine naistele postmenopausis;
- D-vitamiini preparaate manustamine;
- hüperkaltsuuria korral tiasiidide ja kaaliumisäästvate diureeti-
kumide manustamine;
- naatriumfluoriidi manustamine.

Antireumaatiline ravi

Sümptomaatiliselt:

- * mittesteroidsed põletikuvastased ained;
- * steroidsed põletikuvastased ained.

Baasravi:

- E.: * kullapreparaadid;
* klorokviin;
* D-penitsillamiin;

* immunodepressandid (alküleerivad ained ja antimetaboliidid).

Toks.: retinopaatia, sarvkesta irdumine, eksanteem, neerukahjustus, verekahjustus, lihashalvatus, dermatiit, stomatiit, trombopeenia, agranulotsütoos.

Kullapreparaatide üledoseerimisel kasutada antidooti dimerkaprooli.

5-6
6-7

Podagravastased ained

E.: allopurinool (urikostaatiline), probenetsiid, bensbromaron, sulfiinpürasoon (urikosuurilised).

T-m.: allopurinool pärsib ksantiini oksüdaasi, väheneb kusihappe moodustumine; urikosuurilised ained pärsivad tuubulites kusihappe reabsorptsiooni.

Toks.: * allopurinool põhjustab iiveldust, oksendamist, kõhulahetist, leukopeeniat, allergiat;

* urikosuurilised a-d põhjustavad neerukive, seedehäireid. Väikesed urikosuuriliste ainete annused (äladooseerimine) põhjustavad kusihappe nivoo paradoksaalse tõusu veres.

Podagrahoo ravi

E.: kolhitsiin, indometatsiin, fenüülbutasoon jt.

T-m.: kolhitsiin pärsib leukotsüütide fagotsütaarset aktiivsust kusihappe kristallide ümber, vähendab põltikku vallandavate kiniinide vabanemist. Indometatsiin jt. mittesteroidsed põltikuvastased ained pärsivad põletikku.

Kas.: podagrahoo ravi.

Toks.: kolhitsiin põhjustab seedehäireid, juuste väljalangemist, pärsib luuüdi. Raseduse korral mitte kasutada.

IMMUUNSÜSTEEMI MÕJUSTAVAD AINED

Immunostimulaatorid ja -modulaatorid

- E.: levamisool, vaktsiinid, interferonogeenid, aaloe ekstrakt, mao- ja mesilasproduktide preparaadid.
- F-k.: kasutatakse parenteraalselt, *s.c.*, *i.m.*, levamisooli ka *p.o.*
- T-m.: organismi üldise immuunvastuse, vastupanuvõime aktiveerimine (?). Levamisool aktiveerib lümfotsüüte, soodustades T- ja B-lümfotsüütide koöperatsiooni.
- Kas.: empiiriline, mitmesuguste loiult kulgevate krooniliste protsesside aktiveerimiseks, paranemisprotsesside kiirendamiseks.
- E.: tümopentiin, tümostimuliin, interleukiin, interferoonid, tuumori nekroosi faktor.
- F-k.: suure molekulmassiga peptiidid, kasut. parenteraalselt.
- T-m.: intensiivistub T- ja B-lümfotsüütide diferentseerumine ja aktiivsus. Aktiveerub immunoglobuliinide (antikehade) produktsioon B-lümfotsüütides ja T-lümfotsüütide keha- võõraid rakke hävitav funktsioon.
- Kas.: kasvajate ja viirusinfektsioonide vastane kasutus (arene- mas), immuunpuudulikkuse kompensatsiooniks.
- Toks.: allergilised reaktsioonid.

Immunodepressandid

Immuunsusreaktsiooni saab nõrgestada:

- ioniseeriva kiirgusega;
- tümektoomia, splenektoomia, *ductus thoracicus*'e drenaaziga jne.;
- ravimitega: glükokortikosteroidid, tsütostaatikumid, mitteste- roidsed põletikuvastased ained;
- antilümfotsütaarse seerumiga või globuliiniga.

E.: prednisoloon, deksametasoon.

T-m.: takistavad antigeeni äratundmist makrofaagi poolt, lümfo- tsüütide proliferatsiooni, stabiliseerivad lüüsosüümide memb-

raane, väheneb T-rakkude teke ja immunoglobuliinide süntees B-rakkudes.

Kas.: liigse immuunvastuse pärssimiseks organite (kudede) siirdamisel, allergiliste ja anafülaktiliste reaktsioonide korral.

E.: asatiopriin, merkaptopuriin, metotreksaat.

T-m.: DNA replikatsiooni pärssimise tõttu rakkude pooldumine ja diferentseerumine pidurdub.

Kas.: elundite siirdamise ja autoimmuunhaiguste korral kui glükokortikosteroididega ei saa tulemusi.

Toks.: vt. tsütostaatikumid, kasvajatevastased ained.

E.: tsüklosporiin.

F-k.: imendub seedekulglast 30–35%, metabolism maksas, poolväärtusaeg 24 t.

T-m.: nn. interleukiinide antagonist, pärsib interleukiin-1 vabanemist monotsüütidest ja interleukiin-2 vabanemist T-helper-lümfotsüütidest, ei mõjusta oluliselt infektsioonivastast immuunsust.

Kas.: transplantaadi irdumisreaktsiooni vältimiseks.

Toks.: neerukahjustus, vähemal määral maksakahjustus, treemor, hirsutism, igemete hüperplaasia.

E.: immunodepressiivsed seerumid ja globuliinid: muromonab-CD₃.

T-m.: seondudes T-lümfotsüütide pinnaretseptoritega blokeerivad lümfotsüütide aktiivsust. Pärsivad rakulist immuunsust, humoraalne immuunsus oluliselt ei kannata.

Kas.: elundite siirdamisel irdumisreaktsiooni pärssimiseks.

Toks.: seerumtõbi, palavik, anafülaktilised reaktsioonid.

KEMOTERAPEUTIKUMID

Tsütostaatikumid, kasvajatevastased ained

Def.: tsütostaatikumid on (pahaloomuse kasvaja) rakkude paljunemist takistavad ravimid.

Rühm	Esindajad
Alküleerijad	tsüklofosfamiid, busulfaan, tsisplatiin, melfalaan, kloorambutsiil, lomustiin
Antimetaboliidid	metotreksaat (foolhappe antagonist) merkaptopuriin (puriini antagonist) fluorouratsiil (pürimidiini antagonist)
Antibiootikumid	daktinomütsiin, daunorubitsiin, bleomütsiin
Alkaloidid	vinkristiin, kolhitsiin

Toks.: * luuüdikahjustus (peamiselt leuko- ja trombopeenia);
 * limaskestade kahjustus;
 * immuunsuse pärssimine;
 * isutus, iiveldus, oksendamine;
 * kõhulahtisus, haavandite teke, stomatiit, hammaste ja juuste väljalangemine;
 * amenorröa, azoospermia;
 * kantsero- ja teratogeensus;
 * allergia;
 * hüperurikeemia.

NB! Leukotsüütide arv langeb miinimumini alles 10...14 päeval.

Alküleerijad

E.: tsüklofosfamiid.

Kas.: äge ja krooniline lümfoblastiline leukeemia, Hodgkini tõbi, lümfosarkoom, rinnanäärme-, prostata-, munasarja- ja väikerakuline bronhiaalkartsinoom.

Toks.: * nagu teistel tsütostaatikumidel;
* metaboliitidest tingitud hemorraagiline tsüstiit.

E.: busulfaan.

Kas.: krooniline granulotsütaarne leukeemia, polütsüteemia.

Toks.: * nagu teistel tsütostaatikumidel;
* kopsufibroos.

E.: tsisplatiin.

Kas.: testise-, bronhiaal-, mao-, ovariaal-, emaka- ja kusepõie-kartsinoom, melanoom.

Toks.: * nagu teistel tsütostaatikumidel;
* neerupuudulikkus, perifeersed neuropaatiad, ototoksilisus.

Antimetaboliidid

E.: metotreksaat (foolhappe antagonist).

Kas.: ägedad leukeemiad, koorionkartsinoom, suu- ja neelutuumorid, psoriaas, autoimmuunhaigused.

Toks.: * nagu teistel tsütostaatikumidel;
* entsefalopaatia, maksa- ja neerukahjustus.

Vastumürgiks on kaltsiumfolinaat.

E.: merkaptopuriin (puriini antagonist).

Kas.: ägedad leukeemiad, koorionkartsinoom.

Toks.: * nagu teistel tsütostaatikumidel;
* maksakahjustus.

Koost.: allopurinooliga koosmanustamisel tuleb vähendada puriini antagonistide annuseid, sest nende eliminatsioon aeglustub (ksantiini oksüdaasi inhibeerimise tõttu).

E.: fluorouratsiil (pürimidiini antagonist).

Kas.: soliidsed tuumorid.

Toks.: nagu teistel tsütostaatikumidel.

Antibiootikumid ja alkaloidid

E.: daunorubitsiin, doksorubitsiin (antibiootikumid).

Kas.: ägedad leukeemiad, sarkoomid.

Toks.: * nagu teistel tsütostaatikumidel;
* kardiomiopaatiaid.

E.: bleomütsiin (antibiootikum).

Kas.: lamerakuline kartsinoom, munanditeratoom, bronhiaal-kartsinoom.

Toks.: * nagu teistel tsütostaatikumidel;
* kopsufibroos.

E.: vinkristiin (alkaloid).

Kas.: lümfoomid, Hodgkini tõbi, Wilmsi tuumor, rabdomüosarkoom.

Toks.: * nagu teistel tsütostaatikumidel;
* polüneuropaatiad.

ANTIBAKTERIAALSED KEMOTERAPEUTIKUMID

Antibiootikumid

Def.: * bakteriostaatiline kemoterapeutikum takistab mikroobi-
de kasvu ja paljunemist;
* bakteritsiidne — surmab mikroobe.

E.:

Rühm	Toimemehhanism	Toime
Penitsilliinid	rakuseina sünteesi pärssimine	bakteritsiidne
Tsefalosporiinid	rakuseina sünteesi pärssimine	bakteritsiidne
Vankomütsiin	rakuseina sünteesi pärssimine	bakteritsiidne
Güraasi inhibiitorid	DNA-güraasi pärssimine	bakteritsiidne
Sulfonüülamiidid	foolhappe sünteesi takistamine	bakteriostaatiline
Tetratsükliinid	valgusünteesi pärssimine	bakteriostaatiline
Klooramfenikool	valgusünteesi pärssimine	bakteriostaatiline
Erütromütsiin	valgusünteesi pärssimine	bakteriostaatiline
Aminoglükosiidid	valgusünteesi pärssimine	bakteriostaatiline
	rakumembraani kahjustamine	ja bakteritsiidne

β -laktaamantibiootikumid: penitsilliinid

Rühm	Esindajad
Bensüülpenitsilliinid	penitsilliin G, depoopenitsilliinid (pro- kaiinpenitsilliin, bitsilliinid)
Enteraalsed penitsilliinid	penitsilliin V, propitsilliin
Penitsillinaasiresistentsed penitsilliinid	oksatsilliin, kloksatsilliin, dikloksatsil- liin, flukloksatsilliin, metitsilliin
Laia toimespektriga penitsil- liinid	ampitsilliin, amoksitsilliin, pivampit- silliin, bakampitsilliin
Proteusse ja pseudomona sesse toimivad penitsilliinid	temotsilliin, aslotsilliin, meslotsilliin, karfetsilliin, karindatsilliin

- F-k.: eliminatsioon neerude kaudu, neerupuudulikkuse korral ja probenetsiidi kasutamisel oht kumuleerumiseks.
- T-m.: rakuseina sünteesi takistamine transpeptidaasi inhibeerimisest.
- T-i.: bakteritsiidne paljunevatesse, bakteriostaatiline puhkeolekus mikroobidele.
- Toks.: * allergia: anafülaksia (suremus 10%), tsütotoksilisus (hemolüütiline aneemia, hilisallergia (1...2 p möödumisel), seerumtõbi (4...6 näd.);
- * üleannustamisel neutro-, trombopeenia, eosinofiilia, neurotoksisus konkurentsist GABA-retseptoritel (krambid), interstitsiaalne nefriit, hepatiit;
- * Herxheimeri reaktsioon (peamiselt süüfilise või tüüfuse ravimisel).
- Profülaktika: täpne näidustus, anamnees, paikset mitte kasutada (!).

Bensüülpenitsilliinid, peroraalsed penitsilliinid

- E.: * bensüülpenitsilliinid: penitsilliin G, depooopenitsilliinid;
- * peroraalsed penitsilliinid: fenoksümetüülpenitsilliin (penitsilliin V).
- Kas.: * grampositiivse nakkuse korral esimese valiku kemoterapeutikumid: meningo-, pneumo-, streptokokid (va. enterokokid), penitsillinaasi mittemoodustavad stafülokokid, gonokokid, klostriidiumid, *B. Anthracis*, difteeriakepike, erüsipelotriks, treponeemid; leptospiirad;
- * *Haemophilus influenzae*, *Actinomyces*, *Listeria* korral reservravimid.
- F-k.: * bensüülpenitsilliin ainult parenteraalselt (ei ole happeline);
- * enteralsed suu kaudu.

Depooopenitsilliinid

- Def.: depooopenitsilliinid on raskelt lahustuvad bensüülpenitsilliini kompleksid (soolad), mis imenduvad süstekohalt lihases aeglaselt.
- E.: * prokaiinbensüülpenitsilliin;
- * bensatiinbensüülpenitsilliin (bitsilliin-1).
- Kas.: * samad, mis bensüülpenitsilliinil;
- * reumatismi retsidiivide profülaktika;
- * süüfilis, gonorröa.

V-n.: prokaiinbensüülpenitsilliin prokaiiniallergia, raseduse korral (lootetoksiline).

Toks.: * süstimine valulik;

* allergia;

* juhuslikul veeni süstimisel kopsu- ja ajumikroembooliad, (tavaliselt kiirelt mööduvad).

Penitsillinaasiresistentsed penitsilliinid

Def.: penitsillinaasi (β -laktamaasi) moodustavad mikroobid on resistentsed tavalisele penitsilliinile. Penitsillinaasiresistentsed penitsilliinid toimivad ka nendesse mikroobidesse.

E.: * oksatsilliin, kloksatsilliin;

* dikloksatsilliin, flukloksatsilliin

F-k.: * on happekindlad;

* kasutatavad ka enteralselt.

Kas.: * penitsillinaasi moodustavad mikroobid, eriti stafülokokid;

* teiste mikroobide suhtes bensüülpenitsilliinist nõrgema toimega.

Klavulaanhape, sulbaktaam

E.: kombinatsioonid: klavulaanhape + amoksitsilliin, sulbaktaam + ampitsilliin jt.

T-m.: klavulaanhape ja sulbaktaam inhibeerivad β -laktamaasi pöördumatult, stabiliseerides sellega penitsillinaasitundlikud penitsilliinid. Neil endil puudub mikroobivastane toime.

Toks.: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus.

Laia toimespektriga penitsilliinid

E.: * ampitsilliin;

* amoksitsilliin;

* ampitsilliini estrid: pivampitsilliin, bakampitsilliin;

* kombinatsioonid klavulaanhappega või sulbaktaamiga.

F-k.: * amoksitsilliin, pivampitsilliin manustatakse *p.o.* $t_{1/2} = 1$ t.;

* ampitsilliin manustatakse *p.o.*, i.m. (eelmistest vähem happekindel).

T-i.: toimivad ka gramnegatiivsetesse mikroobidesse.

- Kas.: * esimese valiku ravimid: enterokokid, *E.coli*, salmonellad, proteus, *Bordetella pertussis*, *H. influenzae*, aktinomütseedid, listeria, kampülobakter;
 * reservravimid: šigella, meningokoki, *Yersinia pseudotuberculosis* 'e nakkuse korral.
- Toks.: * makuloosne eksanteem (eriti mononukleoosi haigetel);
 * ampitsilliinil seedehäired, pseudomembranoosne enterokoliit.

Proteusse ja pseudomonasesse toimivad penitsilliinid

- E.: * karboksüpenitsilliinid: tikartsilliin, temotsilliin, karindatsilliin;
 * atsüülaminopenitsilliinid: aslotsilliin, meslotsilliin, piperatsilliin.
- F-k.: ei ole happekindlad, manustatakse i.v.
- Kas.: * gramnegatiivsed mikroobid (haiglasine nakkus);
 * tikartsilliin: pseudomonas, proteus, *E. coli*, enterobakter. Ei toimi *Staph. aureus* 'e klebsiella nakkuse korral;
 * aslotsilliin: tugevama toimega eriti pseudomonasesse;
 * meslotsilliin: nõrgema toimega pseudomonasesse, teiste puhul toimivam;
 * piperatsilliin: spekter sarnane eelmistele, tugevam pseudomonasesse ja bakteroididesse;
 * temotsilliin: penitsillinaasiresistentne. Ei toimi anaeroobidesse.

β -laktaamantibiootikumid: tsefalosporiinid

E.:	Rühm	Esindajad
	1. põlvkond	tsefalotiin, tsefasoliin, tsefaleksiin, tsefradiin
	2. põlvkond	tsefuroksiim, tsefamandool, tsefotiaam, tsefoksitiin, tsefotetaan, tsefakloor, tseforaniid
	3. põlvkond	tsefotaksiim, tseftisoksiim, tseftriaksoon, tseftasidiim, tsefoperasoon, tsefuroksiim

- F-k.: eliminatsioon peamiselt neerude kaudu; $t_{1/2}$ = 1...2 t, tsefuroksiimil 8 t.
- T-m.: rakuseina sünteesi pidurdamine transpeptidaasi inhibeermise tõttu (bakteritsiidne paljunevatesse mikroobidesse, toimeta puhkeolekus mikroobidesse).

- Toks.: * allergia, nahanähud, neutropeenia, anafülaktiline šokk (ristuv allergia penitsilliinidega);
* nefrotoksilisus (eriti koos aminoglükosiididega);
* seedetrakti kaebused (eriti *p.o.* kasutamisel), lihasvalud, (*i.m.*) flebiidid (*i.v.*);
* transaminaaside ja aluseliste fosfataaside aktiivsuse suurenemine, veritsemised (K-vit. ainevahetuse häire);
* alkoholitaluvuse vähenemine, 3. põlvkond: pseudomembranoosne enterokoliit, närvihäired.
- NB!** Kasutada ainult antibiogrammi alusel, mitte kriitikavabalt. Esimese valiku ravimina mitte kasutada.

I põlvkonna tsefalosporiinid

- E.: tsefalotiin, tsefasoliin, tsefasedoon.
- Kas.: * toimivad: stafülo-, strepto-, meningo-, pneumo-, gonokokkide, *H. influenzae*, *B. anthracis*, *C. diphtheriae*, klostriidiumide, *Erysipelothrix*, *E. coli*, šigellade, indool-neg. proteuse, klebsiella korral;
* ei toimi: enterokokkide, pseudomonase, *serratia*, indoolpositiivse proteuse, enterobakteri korral;
* põhilised tsefalosporiinid manustatakse kerge nakkuse korral ainult parenteraalselt.

II põlvkonna tsefalosporiinid

- E.: tsefuroksiim, tsefamandool, tsefatiaam.
- Kas.: * esimese valiku ravim klebsiella nakkuse korral;
* toimivad: enterobakteri, indool-posit. proteuse, *serratia* korral, nagu I. põlvkonna tsefalosporiinid, ainult efektiivsemad ja β -laktamaasi resistentsemad; tsefamandool kontsentreerub sapis;
* ei toimi: enterokokkide ja pseudomonase korral.
- E.: tsefamüksiinid: tsefoksitiin, tsefotetaan.
- Kas.: * toimivad: enterobakteri, indool-posit. proteuse, *serratia*, gramnegatiivsete anaeroobide korral, grampositiivsetesse nõrgemalt kui I. põlvkonna tsefalosporiinid, teistele sarnaselt;
* ei toimi: enterokokkide, pseudomonase, mükoplasma, klamüüdia korral.

III põlvkonna tsefalosporiinid

E.: tsefotaksiim, tseftisoksiim, tseftriaksoon, tseftasidiim, tsefmenoksiim.

Kas.: * resistentsed β -laktamaasile, lai toimespekter;
* esimese valiku ravim: klebsiella, indool-posit. proteus, *H. influenzae*, *E. coli*, pseudomonase korral (tseftasidiim efektiivne 90%), serratia (tsefmenoksiim);
* toimivad: bakteroidide korral, muidu sarnaselt 1. põlvkonnaga;
* grampositiivsetesse nõrgemalt, gramnegatiivsetesse tugevamalt kui 2. põlvkond.

Enteraalselt kasutatavad tsefalosporiinid

E.: tsefakloor, tsefaleksiin, tsefradiin, tsefadroksiil, tsefuroksiim-aksetüül.

Kas.: nagu 1. põlvkonna tsefalosporiinid.

Antibiootikumid-makroliidid

E.: erütromütsiin, josamütsiin, klaritromütsiin.

F-k.: imenduvad *p.o.* halvasti, erituvad sapiga.

T-m.: valgusünteesi pidurdamine seondumise tõttu ribosoomide 50 S alaühikuga.

Kas.: * spekter sarnane bensüülpenitsilliini omale; hingamisteede nakkused;
* toimivad: mükoplasma, borrelia, klamüüdia, bordetella, kampülobakteri, legionella, *C. diphtheriae* korral;
* reservravimiks: riketsiate, strepto-, gono-, pneumo-, enterokokkide, *B anthracis* 'e, treponeemi, *Ulcus molle* korral.

Toks.: * iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus;

* peapööritus, peavalu, tinnitus;

* nahanähud.

V-n.: rasedus, maksa talitlushäired.

Linkomütsiin

T-m.: valgusünteesi pidurdamine seondumise tõttu ribosoomide 50 S alaühikuga.

- Kas.: * raske infektsioon penitsilliiniresistentsete stafülo- ja streptokokkidega, bakteroididega;
 * toimib: pneumokokkide, *C. diphtheriae*, *B anthracis*'e, klostriidiumide, kiirikseente, mükoplasma korral.
- Toks.: * kõhulahtisus, pseudomembranoosne enterokoliit, transaminaaside aktiivsuse suurenemine;
 * eksanteemid, fotosensibilisatsioon;
 * südameseisak, kiirel süstimisel kollaps;
 * koos tsentraalselt toimivate ravimitega: südame-, maksa- ja neerukahjustus.

Klindamütsiin

- Kas.: * spekter nagu linkomütsiinil, ei toimi mükoplasmasse;
 * esimese valiku ravim-anaeroobidega nakkuse korral.
- Toks.: * nagu linkomütsiinil;
 * osaline ristuv resistentsus erütromütsiiniga.

Vankomütsiin

- F-k.: ei imendu seedetraktist; elimineerub glomerulaarse filtratsiooniga.
- T-m.: rakuseina sünteesi inhibeerimine paljunevatel mikroobidel (bakteritsiidne).
- Kas.: * penitsilliini- ja tsefalosporiiniresistentsed stafülokokid;
 * penitsilliini- ja tsefalosporiiniresistentsus, allergia;
 * sooleantiseptikumina (vankomütsiin *p.o.* ei imendu ja annab sooles suure kontsentratsiooni): enterokoliit (stafülokokiline), pseudomembranoosne koliit (*Cl. difficile*).
- Toks.: * allergia nahanähud, palavik, vappekülm, iiveldus, šokk;
 * ototoksilisus, nefrotoksilisus;
 * tromboflebiit süstekohal;
 * lihasnekroosid i.m. süstimisel;
 * histamiini vabanemine liiga kiirel süstimisel.
- V-n.: allergia, rasedus.

Aminoglükosiidid

E.:	Antibiootikum	Näidustus
	Gentamütsiin	toimib peaaegu kõikidesse gramnegatiivsetesse mikroobidesse; * esimese valiku ravim: pseudomonase (+ aslotsilliin), indool-posit. proteuse korral; * reservis: serratia, klebsiella, brutsella, penitsilliiniresistentsed stafülokokid; * ei toimi: pneumokokid, gonokokid, enterokokid, neisseriad ja anaeroobid.
	Tobramütsiin	nagu gentamütsiin.
	Amikatsiin	nagu tobramütsiin, vähem resistentsuse kujunemist.
	Kanamütsiin	reservis β -laktamaasi moodustavate mikroobide korral; manustatakse tavaliselt paiksest.
	Neomütsiin	sooleantiseptikumina <i>p.o.</i> (+ batsitratsiin) ja salvidena.
	Streptomütsiin	tuberkuloos, endokardiit.
	Spektinomütsiin	reservis gonorröa korral.

- F-k.: * ei imendu *p.o.*, manustatakse parenteraalselt;
* elimineeruvad neerude kaudu (kumulatsiooni oht);
* kuhjuvad rinnapiima, läbivad platsenta, ei läbi HEB.
- T-m.: * valgusünteesi pidurdamine reageerimisest ribosoomide 30 S alaühikuga;
* mikroobi rakumembraani kahjustus.
- Toks.: * ototoksilisus: strepto-, gentamütsiin pöördvalt *n. vestibularis* 'ele, kanamütsiin, amikatsiin pöördumatult *n. cochlearis* 'ele;
* neurotoksisilisus: nägemishäired, paresteesiad, neuriidid, peavalu, neuromuskulaarne blokaad;
* nefrotoksilisus: pöörduv neerutuubulite kahjustus;
* allergia: palavik, eosinopeenia, nahanähud.
- V-n.: * rasedus, väikelapsed;
* kuulmisnärvi eelnev kahjustus;
* *Myasthenia gravis*;
* neerukahjustusel koos lingudiureetikumide või teiste nefrotoksiliste ainetega.
- Koost.: sünergism β -laktaamantibiootikumidega.

Klooramfenikool

- F-k.: * manustatakse *p.o.*, harva *i.v.* või *i.m.*;
* glükuroniseerub maksas, eritub neerude kaudu.
- T-m.: valgusünteesi pidurdamine reageerimise tõttu ribosoomide 50 S alaühikuga.
- Kas.: * spekter lai, praktiliselt kõikidesse patogeensetesse mikroobidesse välja arvatud, pseudomonas ja mükobakter. Tugevate kõrvaltoimete tõttu kasutusel harva;
* kasutatakse *Salmonella typhi*, meningokokkide ja riketsiate korral.
- Toks.: * luuüdi aplaasia (pöördumatu, surmav);
* erütropoeesi toksiline kahjustus (pöörduv, sõltub annusest);
* allergia, iiveldus, oksendamine;
* neuriidid (nägemisnärv neuriit);
* Herxheimeri reaktsioon (endotoksiinidest) tüüfuse, süüfilise, brutselloosi korral;
* teratogeenne.
- V-n.: * allergia, neerupuudulikkus, raseduse viimane kolmandik, vastsündinul;
* vereloomehaigused, rasked infektsioonid.

Tetratsükliinid

- E.: tetratsükliin, oksütetratsükliin, kloortetratsükliin, doksütsükliin, minotsükliin, rolitetratsükliin, demeklotsükliin.
- F-k.: * manustatakse *p.o.*, hea biosaadavus, (toit, piim, antaatsiidid halvendavad imendumist);
* eliminatsioon neerude kaudu (kumulatsioon neerupuudulikkuse korral); doksü-, minotsükliin erituvad sapiga soolde;
* kuhjuvad rasvarikkas koes, sapipõies, läbivad HEB ja platsenta.
- T-m.: valgusünteesi pidurdamine reageerimise tõttu ribosoomide 30 S allühikuga (toimivad vähesel määral ka imetajate valgusünteesi).
- Kas.: * laia toimespektriga antibiootikumid;

- * esimese valiku ravim: *V. cholerae*, *Yersinia*, riketsiate, klamüüdiate, mükoplasma, borreliate korral;
- * reservis: gonokokkide, meningokokkide, *B. anthracis*, klostriidiumide, treponeemi, legionella, leptospiira, enterokokkide, *H. influenzae*, *Ulcus molle* korral;
- * ei toimi: proteuse, pseudomonase korral;
- * sageli on resistentsed: pneumo-, strepto-, stafülokokid ja gramnegatiivsed;
- * dermatoloogilised näidustused: *acne vulgaris*, *rosacea*.

Koost.: * kumariinide eliminatsiooni aeglustumine;
 * β -laktaamantibiootikumide toime nõrgenemine;
 * Ca^{++} , Mg^{++} ja Fe^{++} imendumise häirumine;
 * tetratsükliinide eliminatsiooni kiirendavad: alkoholism, barbituraadid, epilepsiavastased ravimid.

Toks.: * seedehäired, pseudomembranoosne enterokoliit; düsbakterioos;
 * maksa rasvväärastus, valgusünteesi pidurdus;
 * allergilised nahanähud, fotodermatoosid;
 * ladestumine luudesse ja hammastesse (kasvuhäired, kollaseks värvumine);
 * koljusisese rõhu suurenemine;
 * sisekõrva kahjustus pikaajalise ravi korral.

V-n.: * rasedus, imetamine, kasvueas lastel;
 * neeru- ja maksatalitluse häired, *Myasthenia gravis*.

Sulfonüülamiidid (sulfoonamiidid, sulfamiidid)

Toime kestus	Esindaja
Lühitoimelised ($t_{1/2} = 5 \text{ t}$)	sulfakarbamiid (sulfonüülamiid e. streptotsiid), sulfadimidiin, urosulfaan, sulfatiasool
Keskmise toimekestusega ($t_{1/2} = 16 \text{ t}$)	sulfametoksasool, sulfamoksool, sulfadiasiin
Kestvatoimelised ($t_{1/2} > 50 \text{ t}$)	sulfametoksüdiasiin, sulfametoksüpiridasiin, sulfadimetoksiin, sulfaleen, sulfadoksiin

F-k.: elimineeruvad maksas atsetüleerudes ja/või erituvad muutumata neerude kaudu andes uriinis toimiva kontsentratsiooni.

T-m.: konkureerides paraaminobensoehappega pidurdavad mikrobialse foolhappe sünteesi (inimene ei sünteesi foolhapet).

Kas.: * resistentsuse kujunemise ja kõrvaltoimete tõttu kasutatakse harva;

* kuseteede infektsioonid: *E. coli*, proteus, klebsiellad;

* reservravim klamüüdiannakkuse korral.

Toks.: * iiveldus, oksendamine, hepatiit;

* neerukivide teke, interstitsiaalne nefriit;

* eksanteemid, palavik, luuüdi kahjustus, methemoglobineemia;

* läbib platsentat (raseduse korral vastunäidustatud);

* vastsündinuil tuumikterus, lastel *erythema nodosum*.

Kombineeritud preparaadid

E.: kotrimoksasool = sulfametoksasool + trimetopriim. •

kosoltriim = sulfametool + trimetopriim;

kotrimasiin = sulfadiasiin + trimetopriim.

F-k.: * manust. *p.o.*, eliminatsioon renaalne (neerupuudulikkuse korral kumulatsioonioht);

* mõlema komponendi $t_{1/2} \sim 10$ t.

T-m.: * trimetopriim pärsib foolhappe muutumist tetrahüdrofoolhappeks;

* sulfonüülamiidid takistavad foolhappe sünteesi.

Kas.: * toimib gram-positiivsetesse ja -negatiivsetesse mikroobidesse;

* esimese valiku ravim salmonella, šigella ja *Pneumocystis carinii* nakkuse korral;

* reservravim bordetella, brutsella, legionella, listeria, jersinia nakkuse korral;

* kasutatakse peamiselt kopsude ja kuseteede nakkuste ravis.

Toks.: * nagu sulfonüülamiididel;

* makrotsütaarne hüperkroomne aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia;

* loomkatses teratogeenne;

* kõrvaltoimed sagedasemad vanemas eas.

V-n.: rasedus, rinnaga toitmine.

SPETSIIFILISED KEMOTERAPEUTIKUMID

Uroantiseptikumid

Nalidiksiinhape (kinolooni derivaat)

F-k.: imendub *p.o.*, toimivad kontsentratsioonid tekivad ainult kuseteedes.

Kas.: * kuseteede nakkus: gonokokid, brutsellad, *E. coli*, klebsiella, enterobakter, proteus, salmonellad, šigellad;
* retsidiivi profülaktikaks; järelraviks, krooniliste infektsioonide kestusraviks.

Toks.: * seedehäired, verepildi muutused (leuko-, trombopeenia);
* peapööritus, psühhoos, polüneuropaatiad.

V-n.: rasedus, maksa- ja neerukahjustus.

Nitrofurantoiin, furasolidoon

F-k.: toimivad kontsentratsioonid tekivad ainult kuseteedes.

Kas.: * kuseteede nakkus: strepto-, stafülo-, pneumo-, meningokokkidega, muu nagu nalidiksiinhappel;
* seedekulga nakkused: düsenteeria, paratüüfus, salmonelloos jt.

Toks.: * nagu nalidiksiinhappel, lisaks kopsufibroos, äge kopsuturse;
* pöördumatud lihashalvatused, glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi vaegusel metHb teke;
* mutageenne, kantserogeenne.

Güraasi inhibiitorid

E.: kinoloonid: norfloksatsiin, ofloksatsiin, tsiprofloksatsiin, oksoliinhape.

F-k.: manustatakse *p.o.*, ofloksatsiini ja tsiprofloksatsiini ka *i.v.*, eliminatsioon neerude kaudu.

- T-m.: mikroobi DNA-güraasi inhibeerimine. DNA sünteesi häirimine ja mikroobi häving (inimese güraas ei ole tundlik).
- Kas.: * lai toimespekter: grampositiivsed ja -negatiivsed mikroobid;
 * norfloksatsiin: ainult kuseteede nakkus (*pseudomonas*);
 * ofloksatsiin, tsiprofloksatsiin: hingamisteede, neerude, kuseteede, luude, sapipõie, naha, pehmete kudede, liigete infektsioonid, sepsis, peritoniit, gonorröa.
- Toks.: * allergilised nahareaktsioonid (päikesetundlikkus);
 * seedehäired, liiges- ja lihasvalud, tahhükardia, šokk;
 * KNS häired, psühhoosid, krambid;
 * loomkatses kasvuperioodil kõhrkoe kahjustus.
- V-n.: * rasedus, rinnaga toitmine, kasvuperiood;
 * ettevaatust vanuritel ja tserebraalhäiretega haigetel.

Metronidasool, tinidasool

- F-k.: imendub hästi *p.o.*
- T-m.: nukleiinhapete inhibeerimine (bakteritsiidne).
- Kas.: * algloomad: entamöob, trihhomoonas, lamblia;
 * anaeroobid: bakteroidid, klostriidiumid, kokid;
 * fusobakter;
 * Crohn'i tõve ravis teise valiku ravim.
- Toks.: * seedehäired;
 * segasusseisund, ataksia, peapööritus, krambid, paresteesiad;
 * stomatiit, glossiit;
 * tsüstiit, düsuuria;
 * alkoholi talumatus (teturaami taoline toime);
 * loomkatses kantserogeenne.
- V-n.: * allergia, neuropaatiad;
 * rasedus, imetamine.

Tuberkuloosivastased ained

Aine	Kõrvaltoimed
Isoniasiid	perifeerne polüneuriit, nägemisnärvide neuriit, krambid, psühhoosid, hepatiit, alkoholitaluvuse vähenemine, neerutalitluse häired, leukopeenia, <i>lupus erythematosus</i> , artropaatiad
Rifampitsiin	maksatalitluse häired, seedetrakti kaebused, allergia, ravimpalavik, pruritus, harva KNS nähud; kiirendab peroraalsete kontratseptiivide eliminatsiooni
Pürasiinamiid	maksatalitluse häired, alkoholitaluvuse vähenemine, hüperurikeemia, artralgiad
Etambutool	nägemisnärvide neuriit, värvitaju häired (punane-roheline), skotoomid, perifeersed polüneuropaatiad, seedetrakti nähud, hüperurikeemia
Streptomütsiin	ototoksilisus, nägemishäired, paresteesiad, perifeersed neuropaatiad, neerutalitluse häired, seedetrakti häired, allergia nahanähud, leukopeenia

NB! Tugevate kõrvaltoimete tõttu vajavad korrapäraseid (3 k) kontrolluuringuid (maksa-, neerutalitlus, neuroloogilised, silmad, audiogramm jms.).

Isoniasiid

F-k.: manustatakse *p.o.*, lammutub maksas (kiiresti ja aeglaselt atsetüleerijad), eritub neerude kaudu.

T-m., T-i.: seob H^+ , tõrjub NAD^+ , bakteritsiidne paljunevatesse mükobakteritesse.

V-n.: hepatiit, makrohematuuria, allergia, neuriidid, epilepsia, psühhoos.

Rifampitsiin (antibiootikum)

F-k.: manustatakse *p.o.*, eritub sapiga, vähem neerude kaudu.

T-m., T-i.: takistab m-RNA funktsiooni, bakteritsiidne paljunevatesse gram-positiivsetesse mikroobidesse.

V-n.: maksatsirroos, ikterus, allergia, rasedus.

Pürasiinamiid

F-k.: manustatakse *p.o.*, eritub neerude kaudu.

T-i.: bakteriostaatiline. T-m. teadmata.

V-n.: maksa- ja neerutalitluse häired, podagra, allergia.

Etambutool

F-k.: manustatakse *p.o.*, eritub muutumatult neerude kaudu.

T-m., T-i.: pärsib RNA sünteesi, bakteriostaatiline.

V-n.: nägemisnärvi kahjustus, allergia, väikelapsel;
suhteline: neerupuudulikkus, podagra, rasedus.

Tuberkuloosi ravi

Lühiaegne ravi: (kombinatsioonravi 6 kuu vältel, annus 1 kord päevas)

* algfaas (2 k): isoniasiid + rifampitsiin + pürasiinamiid + spreptomütsiin või etambutool;

* järelravi (4 k): isoniasiid + rifampitsiin.

Kestev ravi: (kombinatsioonravi üle 9...12 kuu, annus 1 kord päevas)

* algfaas (3 k): isoniasiid + rifampitsiin + etambutool;

* järelravi (6...9 k): isoniasiid + rifampitsiin.

Kombinatsioonravi eelised:

* ei kujune resistentsust üksikute komponentide suhtes;

* ei kujune sekundaarset resistentsust;

* kiire toime, komponentide kõrvaltoimete vähesus.

Malaariavastased ained

Tekitaja:

* *Plasmodium malariae* (*Malaria quartana*);

* *Plasmodium vivax*, *ovale* (*M. tertiana*);

* *Plasmodium falciparum* (*M. tropica*).

WHO eristab 3 malaarialeviku tsooni:

A — väike oht haigestuda, resistentsust ei esine;

B — keskmine oht haigestuda, klorokviinresistentsed *Pl. falciparum*;

C — suur oht haigestuda, multiresistentsed tekitaja tüved.

Profülaktika: A-tsoonis: klorokviin;

B-tsoonis: klorokviin ja/või proguaniil;

C-tsoonis: klorokviin + proguaniil.

- E.: * kinoliini derivaadid: klorokviin, kiniin, meflokviiin, primakviin;
* proguaaniil, pürimetamiin, tetratsükliinid.

Klorokviin

- T-i.: pärsib erütrotsüütides skisogooniat (kõikidel plasmoodiumi liikidel) ja gametogooniat (v.a. *Pl. falciparum*).
Kas.: malaaria profülaktika ja ravi (ka amöbiaasi ja reumatoidartriidi ravi).
Toks.: * seedetrakti vaevused, allergilised nahanähud, fotosensibiliseerimine;
* arteriaalse rõhu alanemine, glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi defitsiidi korral hemolüütiline kriis;
* pikaajalise ravi korral: neuropaatiad, kardiomüopaatia, mööduv kornea hägustumine, pöördumatu pigmentoosne retinopaatia.
V-n.: glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi defitsiit, neerupuudulikkus, retinopaatia, epilepsia.

Kiniin

- T-i.: nagu klorokviinil.
Kas.: troopilise malaaria kombinatsioonravi, resistentsus klorokviinile.
Toks.: peavalu, kohin kõrvus, peapööritus, allergia, hemolüüs (glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi defitsiidil), verepildi muutused, südame erutusjuhtehäired, arteriaalse rõhu alanemine.
V-n.: allergia, südame rütmihäired, glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi defitsiit.

Meflokviiin

- F-k.: $t_{1/2} \sim 21$ p.
T-i.: * surmab erütrotsütaarsed skisondid;
* gametotsiidne (v.a. *Pl. falciparum*).
Kas.: troopilise malaaria ravi B- ja C-tsoonis.
Toks.: seedetrakti vaevused, KNS kahjustus, psühhoos, ekstrasüstolid, AV-blokk, leuko-, trombopeenia, ekseem, juuste väljalangemine, müalgia.
V-n.: * rasedus, imetamine, neerupuudulikkus, maksa talitlushäired, epilepsia, psühhoosid, kardiomüopaatia;

* **ei tohi kombineerida** beeta-adrenoblokaatoritega, arütmia-
vastaste ainetega.

Primakviin

- T-i.: * gametotsiidne;
* pärsib erütrotsüütides skisogooniat (*Pl. falciparum*);
* sporosoiditsiidne.
- Kas.: kombinatsioonis erütrotsütaarsetesse vormidesse toimivate
vahenditega retsidiivide profülaktikaks ja radikaalseks
kuuriks.
- Toks.: seedetrakti vaevused, hemolüütiline aneemia.
- V-n.: glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi defitsiit.

Proguaniil

- T-m.: pärsib plasmoodiumis dehüdrofolaadi reduktaasi.
- Kas.: malaaria profülaktika (koos klorokviiniga) B- ja C-tsoonis.
- Toks.: seedetrakti vaevused, limaskestast haavandid.

Sulfadoksiin/pürimetamiin

- T-m.: sulfadoksiin: folaadi sünteesi pärssimine; pürimetamiin:
dihüdrofolaadi reduktaasi pidurdamine.
- T-i.: hävitab gameete, eksoerütrotsütaarseid ja (vähemal mää-
ral) erütrotsütaarseid skisonte.
- Kas.: troopilise malaaria ravi B-tsoonis.
- Toks.: luuüdi kahjustus, agranulotsütoos, krambid, hallutsinat-
sioonid, depressioon, *Lyell*-sündroom, *Stevens-Johnsoni*
sündroom, fotosensibiliseerimine, hepatiit, iiveldus, kõhu-
lahtisus.
- V-n.: allergia sulfonüülamiididele, rasedus.

Tetratsükliinid

- Kas.: troopilise malaaria ravi resistentsusel klorokviinile.

Viirustevastased ained

Zidovudiin (asidotümidin)

- F-k.: manustatakse *p.o.* 4...6 korda päevas ($t_{1/2}$ lühike).
- T-m.: reversiivse transkriptaasi inhibeering, pärsib HIV viiru-
se replikatsiooni ja tsütopaatogeenset toimet.

T-i.: viiruse edasise paljunemise pidurdamine, ei kõrvalda viirust ega põhjusta tervenemist.

Toks.: * hematotoksilisus (neutropeenia);
* hepatotoksilisus, seedetrakti vaevused, isutus;
* peavalu, paresteesiad, müalgia, lööbed, palavik.

Idoksuriidiin

T-m.: pürimidiini antagonist, asub tümidiini asemel DNA-sse, häirib transkriptsiooni.

Kas.: DNA-viirused, herpes.

Toks.: nagu tsütostaatikumidel.

Atsükloviir (puriini antagonist)

F-k.: manustatakse *p.o.*, paikset või parenteraalselt; eritub renaalselt.

T-m.: atsükloviir asub antimetaboliidina viiruse genoomi, pärsib DNA-polümeraasi (ei toimi profülaktiliselt ega viiruse latentperioodil).

Kas.: *Herpes simplex*, *herpes genitalis*, *Varicella-Zoster-virus*.

Toks.: * kreatiniini ja kusiaine sisalduse suurenemine (pöördub);
* seedetrakti vaevused, lööbed;
* suurte annuste korral: segasusseisund, treemor, somnolentsus.

Gantsükloviir

Kas.: suure toksilisuse tõttu vaid erijuhtudel ja AIDS korral.

Toks.: * tsütotoksiline, teratogeenne, kantserogeenne;
* leukopeenia, trombopeenia;
* seedetrakti vaevused, neeru- ja maksakahjustus;
* hallutsinatsioonid.

Amantadiin

T-m.: virooni penetratsiooni ja kapslist vabanemise takistamine.

Kas.: profülaktiline gripi korral.

Toks.: neuroloogilised nähud (parkinsonismivastane ravim).

Vidarabiin

Kas.: * *Herpes simplex*, paikset silma;

* *Varicella-Zoster-virus*, *Vaccinia virus*.

Seentevastased ained

Nüstatiin (polüeenantibiootikum)

T-m.: reageerimine rakumembraani steroididega ja selle kahjustamine.

T-i.: fungistaatiline *Candida*'sse (soor).

Kas.: toksilisuse tõttu ainult paiksest või *p.o.* (ei imendu).

Amfoteritsiin B (polüeenantibiootikum)

F-k.: manustatakse *i.v.* või paiksest (*p.o.* ei imendu).

T-m.: nagu nüstatiinil.

T-i.: fungistaatiline.

Kas.: * esimese valiku ravim: koktsidioos, histoplasma, aspergilloos, fükomükoos;

* reserv: krüptokokid, kandida, sporotrihhoos, kromomükoos;

* toksilisuse tõttu kasutusel vaid raske infektsiooni korral.

Toks.: * palavik, vappekülm, peavalu, krambid, lihasvalu, neuriiidid;

* Hb sisalduse vähenemine, tromboflebiit, allergia;

* seedetrakti kaebused, maksa- ja neerukahjustus.

Tolnaftaat

Kas.: paiksest dermatomükoosi, tinea, pitüriaasi, erütrasma korral.

NB! Vältida silma sattumist!

Griseofulviin

F-k.: manustatakse *p.o.*, paiksest ei toimi.

T-m.: * seeneraku seina- ja valgusünteesi kahjustus (fungistaatiline);

* kaitseb kahjustamata rakke nakkuse eest, raviefekt ilmneb alles kahjustatud rakkude eraldumise järel (näit. küüntel 6...12 k.).

Kas.: * dermatomükoosid (trihhofüütia, epidermofüütia, mikrospooria);

* vähem efektiivne onühhomükoosidele, ei toimi kandidoosi korral.

- Toks.: * KNS kahjustus, seedetrakti häired, embrüotoksiline, mutageenne;
 * leukopeenia, porfüriinisisalduse suurenemine, allergia, neeru- ja maksakahjustus.
- V-n.: rasedus, lastel kasvuperiood, porfüüria.

Flutsütosiin

- F-k.: manustatakse p.o., eritub neerude kaudu.
- T-m.: metaboliit pärssib valgusünteesi (tümüdilaadi süntetaasi).
- Kas.: generaliseerunud kandidoos, krüptokokkoos; kromomükoos.
- Toks.: * leukopeenia, trombopeenia, allergia;
 * maksatalitluse häired, seedetrakti vaevused.

Imidasooli derivaadid

- Imidasooli derivaadid on laia toimespektriga seentevastased ained.
- T-m.: steriinide sünteesi pärssimine (takistavad lanosterooli üleminekut ergosterooliks), sellest rakumembraani läbilaskvuse suurenemine.

Esindaja	Näidustus
Klotrimasool	kandidoos, erütrasma, pitüriaas paiksetl, raskel haigestumisel ka süsteemselt
Mükonasool	kandidoos, aktinomükoos, hallitusseened, dermatomükoos paiksetl, generaliseerunud vormide korral süsteemselt
Ketokonasool	dermatomükoosid, kandidoos, koktsidioos, histoplasmoos; naha-, nahamanuste-, limaskestast seennakkused; elundite- ja süsteemsed mükoosid (mitte <i>Aspergillus</i>); immuunpuudulikkuse korral profülaktiliselt
Flukonasool	kandidoos, krüptokokkoos, dermatomükoosid, aspergielloos; pindmised ja süsteemsed mükoosid.

- E.: ketokonasool.
- F-k.: * manustatakse p.o., eritub sapiga, kuhjub juustesse ja nahaaluskoesse;
 * flukonasool: manustatakse p.o. ja i.v., eritub uriiniga, läbib HEB.
- Toks.: * seedetrakti vaevused, maksatalitluse häired;
 * klotrimasool: neerupealiste koore kahjustus;
 * mükonasool: stenokardia, aneemia, allergia, äge psühhooos;

- * ketokonasool: nahasügelus, juuste väljalangemine, uni-
sus, steroidide sünteesi pärssimine;
- * flukonasool: meteorism, lööbed, perifeersed neuropaa-
tiad.

- V-n.: * ketokonasool, flukonasool: rasedus;
 * flukonasool: alla 16. a lapsed;
 * samaaegne ravi polüeenidega (antagonism!).

Kemoterapeutikumide kasutamise printsiibid

Tekitaja		Kemoterapeutikum
Grampositiivsed kokid	stafülo-, strepto-, pneumoko- kid, (β-lakt. +) stafülokokid	penitsilliinid penitsillinaasikindlad penitsilliinid
Grampositiivsed kepikesed	korünebakter, listeria, klos- triidid, <i>B.anthraxis</i> , <i>Erysipe- lothrix</i>	penitsilliinid penitsilliinid
Gramnegatiivsed kokid	meningo-, gonokokk	penitsilliinid, tsfalosporiinid
Gramnegatiivsed kepikesed	<i>E.coli</i> , salmonella, proteus, hemofiilus, kampülobakter, klebsiella, serratia, šigellad, koolera vibrioon, jersinia, bordetella, legionella, pseudomonas	penitsilliinid penitsilliinid penitsilliinid tsfalosporiinid kotrimoksasool tetratsükliinid erütromütsiin meslo-, aslotsilliin+ + gentamütsiin
	brutsella	doksütsükliin + rifampitsiin
Muud	treponeemid, borreliad, kla- müüdiad mükoplasma, borreliad, kla- müüdiad riketsiad, klamüüdiad, mü- koplasma anaeroobid	penitsilliinid erütromütsiin tetratsükliinid penitsilliinid, metronidasool, tsfalosporiinid, klindamütsiin

Kombinatsioonid

- otstarbekas võib olla kahe bakteritsiidse ravimi (summitsioon), kahe bakteriostaatilise (summitsioon) või ühe bakteritsiidse ja ühe aminoglükosiidi kombinatsioon. Aeglustub resistentsuse kujunemine, tugevneb bakteritsiidne toime, võimalik vähendada annuseid. Kasutatakse ka segainfektsioonide ja raskete infektsioonide korral enne antibiogrammi tegemist (sepsis);
- bakteritsiidse ja bakteriostaatilise ravimi kombineerimine on ebasoodne (!).

Resistentsuse tekkemehhanismid

- mutatsioon;
- transduktsioon (bakteriofaagide abil);
- transformatsioon (vaba DNA abil);
- konjugatsioon.

Kemoterapeutikumid ja neerupuudulikkus

Annust ei ole vaja korrigeerida:

tsefakloor, tsefuroksiim, doksütsükliin, minotsükliin, klindamütsiin, mükonasool, ketokonasool, flukonasool, amfoteritsiin B, rifampitsiin, isoniasiid, erütromütsiin, klooramfenikool.

Ei tohi kasutada:

nalidiksiinhape, nitrofurantoiin, pipemiidhape, kloortetratsükliin.

NB! Kõigi ülejäänud kemoterapeutikumide korral tuleb annust sobitada neerupuudulikkuse ulatusega.

Kemoterapeutikumid ja rasedus

Võib kasutada:

- penitsilliine, tsefalosporiine, erütromütsiini, etambutooli.

Ei tohi kasutada:

- tetratsükliine, klooramfenikooli, güraasi inhibiitoreid, erütromütsiin-estolaati, amfoteritsiin B, griseofulviini, ketokonasooli, streptomütsiini;
- embrüonaalperioodis: klindamütsiini, nalidiksiinhapet, nitrofurantoiini;
- viimasel 4 nädalal, sünnitusjärgselt ja imetamisperioodil: sulfonüülamiide, güraasi inhibiitoreid, kotrimoksasooli.

Ussnugiliste vastased ained

Esindaja	Näidustus
Niklosamiid	lameussid. T-m.: ATP produktsiooni pidurdamine, surmab parasiidid
Mebendasool	ehhinokokk, ümarussid. Toks.: granulotsütopeenia, aneemia, diarröa, transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Prasikvanteel	imiussid (skistosoonid), lameussid
Püranteel	ümarussid
Püriviinpamoaat	ümarussid (naaskelsaba)
Piperasiin	askariidid, naaskelsaba

T-m.: neuromuskulaarse ülekande blokaad, sellest ussi halvatus.

Toks.: seedetrakti ärritus, peavalu, iiveldus, oksendamine, nõgestõbi.

Koost.: tugevdab neuroleptikumide kõrvaltoimeid.

TOKSIKOLOOGIA

Ägedate mürgistuste ravi

Eluliste funktsioonide säilitamine:

- vabastada hingamisteed;
- toetada vereringet (šokiravi);
- manustada O₂ (eriti toksilise kopsuturse või CO mürgistusel);
- happe-, leelis-, elektrolüüdi-, vedelikutasakaalu korrigeerimine;
- soojendus.

Mürgi edasise imendumise takistamine:

- esile kutsuda oksendamine: mehaanilise ärrituse, keedusoola, apomorfiini vm.

Ei tohi:

- teadvusehäirete, hingamis- ja südamepuudulikkuse, söövitavate ainetega, orgaaniliste lahustitega, vahtu tekitavate ainetega mürgistuse korral;
- maoloputus teadvuseta haigel mürgi kiireks ja kindlaks eemaldamiseks.

Ei tohi:

- söövitava ainega mürgistuse või söögitoru või mao perforatsiooni ohu korral;
- aktiivsöe manustamine;
- sattumisel nahale: loputus suure veekogusega ja seebiga; tupstatamine polüetüleenglükooliga (vee ja mürgi eemaldamiseks nahast);
- sattumisel silma: voolava veega loputada lahtist silma.

Mürgi eritumise kiirendamine:

- forsseeritud diurees (ettevaatust neerupuudulikkuse korral!);
- hüperventilatsioon (lenduvate mürkide korral);
- enterohepaatilise ringe katkestamine (aktiivsüsi, kolestüramiin);
- hemodialüüs (neerude kaudu erituvate mürkide eemaldamiseks);
- hemoperfusioon (lipiidlahustuvate mürkide eemaldamiseks);
- hemosorptsioon.

Vastumürgid:

- raskmetallid: kelaatide moodustajad (penitsillamiin, deferoksamiin);
- tsüaniidid: metHb moodustajad;
- fosfororgaanilised ühendid: atropiin, dipüroksiim;
- methemoglobiinimoodustajad: metüleensinine, tioniin;
- metanool: etanool;
- dikumariinid: K-vitamiin;
- fluoriidid: kaltsiumisoolad;
- heroiin, morfiin: naloksoon.

Raskmetallid

NB! Mitmevalentsed raskmetallid moodustavad valkudega komplekse (inhibeerides ensüüme). Arseen, asbest, nikkel, kroom on kantserogeensed.

Elavhõbe

- F-k.: * elavhõbedikloriid, metüülHg (kaladest) imendub *p.o.* hästi, elavhõbeda aurud kopsudest;
* kuhjuvad neerudesse, maksa, KNS.

Mürgistus:

- * äge: iiveldus, oksendamine, verine kõhulahtisus, proteiinuuria, oliguuria;
- * krooniline: must viirg igemetel, stomatiit, süljevoolus, allergia, erutatavus, kogelemine, treemor, silmaläätse värvumine, lastel toksiline neuropaatia.

Ravi: oksendamine, aktiivsüsi, dimerkaptopropanool, penitsillamiin (ainult säilunud neerutalitluse korral), valgurikas toit, N-atsetüülhomotsüsteiin.

Arseen

F-k.: kuhjub nahka ja nahamanustesse.

Mürgistus:

- * äge: peavalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, hemolüüs, hematuuria, oliguuria, hingamishalvatus;
- * krooniline: hüperkeratoos, hüperpigmentatsioon, luuüdi-, maksakahjustus, apaatia.

Ravi: maoloputus, dimerkaptopropanool.

Plii

- F-k.: * imendumine seedetraktist sõltub ühendi lipofiilsusest, hästi imendub aerosoolist kopsude kaudu;
* veres 90% seotud erütrotsüütidega, ladestub peamiselt luudes;
* tetraetüülplii on hea lipiidlahustuvusega ja tungib ajju.

Mürgistus:

- * aneemia (väheneb S-aminolevuliinhappe dehüdrogenaa- si aktiivsus, see pärsib Hb sünteesi, neerude kaudu eritub koproporfüriin III ja aminolevuliinhape);
- * KNS: väsimustunne, paresteesiad, halvatused, lastel vaimse arengu peetus;
- * silelihas: spasmid;
- * igemetel pliiviirg, neerukahjustus;
- * võimalik kantserogeensus.

- Ravi: sümptomaatiline, spasmolüütikumid, rahustid, kausaalne (komplekside moodustamine): Ca-Na-EDTA, penitsill- amiin.

Tallium (rotimürk)

- F-k.: imendub p.o. kiiresti, pikk poolväärtusaeg.

Mürgistus:

- * 10...20 t järel: iiveldus, oksendamine, kõhuvalud (siis vaheaeg);
- * 2...3 p. järel: raviresistentne kõhukinnisus, siis gastro- enteriit;
- * 3...10 p. järel: toksiline polüneuropaatia halvatused ja hüperesteesiatega, pimedaks jäämine, psühhoosid;
- * 2 näd. järel: juuste väljalangemine, küüntel valged viirud.

- Ravi: oksendamine, maoloputus, raud III heksatsüanoferraadi manustamine (selleks, et takistada tagasiimendumist soo- lest), forsseeritud diurees, vereülekanne.

Raud

- F-k.: Fe^{++} imendub seedetraktist hästi.

Mürgistus:

- * veriokse, kõhulahtisus, šokk;
- * 6...24 t järel: palavik, leukotsütoos, verehüübimise häi- red, maksa- ja neerukahjustus;
- * lapsele on surmav 1...2 g raudsulfaati, täiskasvanule 50 g.

- Ravi: oksendamine, maoloputus, deferoksamiin.

Muud mürgid

Süsinikmonooksiid (vingugaas)

F-k.: Hb suhtes 300 korda afiinsem hapnikust; eritub kopsude kaudu.

Mürgistus:

- * peavalu, peapööritus, *Cheyne-Stokes* 'e hingamine, roosa nahavärvus;
- * reflekside elavnemine, krambid, teadvuse kadu, kooma;
- * kroonilisel mürgistusel parkinsonism, psühhoosid.

Ravi: kunstlik hingamine hapnikuga.

Tsüaniidid

F-k.: imenduvad kopsudest (mõrumandli lõhn), seedetraktist, naha kaudu.

T-m.: blokeerib 3-valentset rauda hingamisensüümides (tsüto-kroomoksüdaasis), sellest rakkude lämbus.

Mürgistus: hingeldus, roosa nahavärvus, krambid, teadvuse kadu, hingamishalvatus.

Ravi: * kunstlik hingamine hapnikuga;

- * kiiresti manustada methemoglobiini moodustajaid — dimetüülaminofenool, naatriumnitrit *i.v.*, amüülnitrit inhalaatoorselt, (tsüaniid seondub metHb-ga ja vabastab ensüümid), naatriumtiosulfaat *i.v.* (moodustab maksas tsüaniidiga rodaniidi).

Bensool

F-k.: väga lipofiilne, imendub hästi, tungib KNS, oksüdeerub fenooliks.

T-m.: kahjustab vereloomet, muta- ja kantserogeenne (leukeemia).

Mürgistus: * joove, oksendamine, krambid, teadvuse kadu, surm hingamiskeskuse halvusest või vereringe puudulikkusest;
* krooniline: aneemia, leukopeenia, trombopeenia, leukoos.

Ravi: maoloputus, parafiinõli, kunstlik hingamine.

Bensiin

F-k.: lipofiilne, tungib kiiresti ajju.

Mürgistus:

- * peavalu, krambid, kooma, bensiinipneumoonia, aplastiline aneemia;

- * krooniline: polüneuropaatiad, psüühika muutused.

Ravi: maoloputus, parafiinõli, kunstlik hingamine.

Kloreeritud süsivesinikud

E: kloroform, triklooretüleen, tetraklooretüleen.

F-k.: satuvad organismi suu või kopsude kaudu, metabolismis tekivad vabad radikaalid ja epoksiidid.

Mürgistus: oksendamine, peavalu, maksakooma (ikterus), oliguuria, anuuria, ureemiline kooma, südame rütmihäired, narukoos.

Ravi: sümptomaatiline.

Etanool

F-k.: * jaotub ühtlaselt rakusiseses ja -välises ruumis, 90% oksüdeerub maksas;

- * eliminatsioon sõltub kontsentratsioonist, oleneb NAD, lineaarne kiirusega 0,15% tunnis.

Mürgistus:

- * äge: joove, algul erutusfaas, siis teadvuse kadu, krambid, reflekside kadumine, hingamishalvatus, arteriaalse rõhu alanemine, jahtumine, hüpoglükeemia;

- * krooniline: maksakahjustus, gastriit, pankreatiit, müokardiopaatia, Korsakovi entsefalopaatia, polüneuriit, tserebellumi koore atroofia, *delirium tremens*.

Ravi: detoksikatsioon, oksendamine, maoloputus, lahtistid.

Metanool

F-k.: * metaboliseerub formaldehüüdiks, see sipelghappeks, mõlemad on toksilised;

- * eliminatsioon aeglasem kui etanoolil.

Mürgistus: joobejärgu järel sümptomitevaba periood kuni 24 t, siis oksendamine, atsidoos, nägemishäired (pöördumatud), hüpotoonia, kooma.

Ravi: * etanool pidurdab metanooli metabolismi formaldehüüdiks konkureerides alkoholidehüdrogenaasi suhtes;

* naatriumvesinikkarbonaat, forsseeritud diurees, vere-dialüüs.

Kloreeritud tsüklilised süsivesinikud

E.: DDT, lindaan.

F-k.: satuvad organismi suu või kopsude kaudu: väga lipofiilsed, ladestuvad rasvkoes, KNS, maksas: kumuleeruvad toitumisahelas (DDT $t_{1/2} > 10$ a).

Mürgistus: tugev tsentraalne erutus: ataksia, treemor, krambid, vereringe nõrkus, kooma, maksa- ja neerukahjustus.

Ravi: mittespetsiifiline, maoloputus, aktiivsüsi.

Fosfororgaanilised ühendid

E.: paratioon, diklofoss.

T-i.: kolinomimeetiline, atsetüülkoliini esteraasi pöördumatu inhibeerimise tõttu.

Mürgistus: bradükardia, arteriaalse rõhu alanemine, mioos, diaröa, suljevoolus, bronhospasm, respiratoorne atsidoos, krambid, treemor, hingamishalvatus, kooma.

Ravi: atropiin *i.v.*, dipüroksiim, kunstlik hingamine, atsidoosi kõrvaldamine.

Ärritavad gaasid

E.: fosgeen, kloor, osoon.

Mürgistus: sümptomivaba intervalli järel kopsuturse.

Ravi: sümptomaatiline, glükokortikosteroidid inhalatoorselt.

NB! Jälgida ka kergeid mürgistusjuhte.

Methemoglobiini moodustajad

E.: * otsese toimega: nitritid, oksüdandid;

* kaudse toimega: aniliin;

* farmakoloogilised: etoform, fenüülhüdrasiin, fenatsetiin, sulfonüülamiidid.

T-m.: hemoglobiini Fe^{++} muutub metHb Fe^{++} , sellest väheneb hapniku transport, tekib tsüanoos, lämbus.

Mürgistus: * 10...20% metHb: kahvatus, huultel tsüanoos;
* 30...40% metHb: peapööritus, oksendamine, kohin kõrvus;
* 40...60% metHb: teadvuse kadu, halvatused;
* > 60% metHb: krambid, kooma, surm.

Ravi: kunstlik hingamine, tioniini või metüleensinise manustamine, askorbiinhape.