



EESTI ARST

Nr 4

Aprill 2001

Tee
tulevikku
hüpertensiooni
ravis

NO mõjutab
hüpertensiooni 7 km
pikkuses endoteelis



Nebilet®

Nebilet® on retseptiravim.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI GROUP

Täiendav informatsioon: Berlin-Chemie Menarini Baltic Eesti filiaal Suurtüki 1, Tallinn 10133

EFEKTIIVNE JA OHUTU LAHENDUS

DEPRESSIOON ESINEB HARVA ÜKSINDA

DEPRESSIOON

PAANIKAHÄIRE

GENERALISEERUNUD
ÄREVUS

SOTSIAALFOOBIA

SPETSIFIILSED
FOOBIAID

POSTTRAUMAAATILINE
STRESSHÄIRE

OBSESSIV-
KOMPULSIIVSED
HÄIRED

AGORIAFOOBIA


Seroxat[®]
paroxetine

Seroxat on retseptiravim

Peamised näidustused: depressioon, ärevus ja paanikahäired

Lisainformatsioon:

SB
SmithKline Beecham

Rävala pst. 2 / Kivisilla 8, 10145 Tallinn
tel. 6676 900, faks 6676 901

MONOPRIL®

FOSINOPRIIL

AKE inhibiitor

arteriaalse hüpertensiooni ja südamepuudulikkuse raviks.

Nüüd 90%
SOODUSTUSEGA
– hüpertooniatõve korral



ESIMESENA MONOPRIL®

- annustamine üks kord ööpäevas
- algannus 10 mg x 1
- tavaline raviannus 10-40 mg x 1
- väga sobilik eakatele patsientidele ja diabeetikutele – kompensatoorne eliminatsioon maksa kaudu neerufunktsiooni häire korral

Tabletid: 10 mg 28 tabl.
20 mg 28 tabl.

RETSEPTIRAVIM

Täielik ravimi informatsioon vt. Pharmaca Estica.
Bristol-Myers Squibb Eesti AS
Sepise 18, 11415 Tallinn
tel. 6401 301
faks 6401 302

amoxicillinum+ac.clavulanicum

AUGMENTIN



ESIMENE kui on infektsioon

Peamised näidustused: otitiit, sinusiit, pneumoonia.

SB
SmithKline Beecham

Lisainformatsioon: Rävälä 2 / Kivisilla 8, 10145 Tallinn, tel. 2 6676 900, faks 2 6676 901.
Augmentin on retseptiravim.

EESTI ARST

ILMUB ALATES 1922. AASTAST

80. AASTAKÄIK

SISUKORD

TARTU ÜLIKOOLI
RAAMATUKOGU
SUNDEKSEMPLAR

UURIMUSED

B-hepatiidi demograafilised riskitegurid Põhja-Eesti Verekeskuse doonorite hulgas aastatel 1996–1998 **A. Lellep, T. Karki** 180

Seksaalkäitumine ja selle seos tervist ohustava riskikäitumisega kooliõpilastel **M. Järvelaid** 185

ÜLEVAATED

Rästikuhammustuste ravi I. Kirjanduse ülevaade **M. Märtson, M. Alanen** 190

Naiste depressiooni kliinilise pildi ja ravi iseärasused **Ü. Kallassalu** 195

Ülevaade tervisenõudluse teoreetilisest käsitlusest **T. Habicht, A. Vörk** 201

RAVIJUHEND

Parkinsoni tõve ravijuhend Eesti arstidele **P. Taba, T. Asser, R. Zupping, S. Haldre, S.-M. Lüüs** 205

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Alkaptonuuria ja ohronoos **A. Pille, P. Raudvere, K. Bakhoff** 215

Päriliku kombineeritud hüpfüsaarpuudulikkuse haigusjuht **T. Rajasalu, T. Podar** 220

MÕELGE KAASA

Haigusjuht 224

MEDITSIINIEETIKA

Maailma Arstide Liidu (MAL) Helsingi deklaratsioon 225

EESTI ARSTIDE LIIDUS

Tallinna Arstide Liidu üldkoosoleku avaldus 229

MITMESUGUST

Mis ootab meid saabunud sajandil? **P. Mardna** 230

Sisehaiguste residentide koolitusnädal Alicantes **M. Muliin** 230

100 aastat professor Julius Tehveri sünnist **Ü. Hussar, T. Suuroja** 232

EAP 2001

Riigikogu esimehe Toomas Savi tervituskõne Eesti Arstide Liidu 80. aastapäeval 5. aprillil 2001 Sakala Keskuses 234

B-hepatiidi demograafilised riskitegurid Põhja-Eesti Verekeskuse doonorite hulgas aastatel 1996–1998

Ave Lellep¹, Tõnis Karki² – ¹Põhja-Eesti Verekeskus, ²Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut

B-hepatiit, HBsAg, levimus, riskitegurid

Vere ja vereproduktide vahendusel leviva B-hepatiidi viiruslik etioloogia sai lõpliku kinnituse 1970. aastal, kui elektronmikroskoobis õnnestus näha viiruspartikleid (1). Tõsi küll, juba kolm aastat varem oli kirjeldatud B-hepatiidi viiruse (HBV) pinnal asetsevat valku ehk nn hepatiit B pinnaantigeeni (HBsAg). Viimati mainitu esinemist doonoriveres hakati regulaarselt määrama 70. aastate algusest ning see on senini olulisem marker B-hepatiidi diagnoosimisel (2). HBsAg on sobiv nakkusohtlike doonorite tuvastamiseks, sest ta on esimene nakatumise järel verre ilmuv viirusmarker, jäädes määratavaks ka viiruse kroonilise kandluse korral (3).

HBVga infitseeritud inimeste arv ulatub hinnanguliselt 400 miljonini, B-hepatiidi tagajärjel tekkinud tsirroosi ja maksavähki sureb aastas umbes 1,5 miljonit inimest (4).

Ligikaudu 45% maailma rahvastikust elab riikides, kus HBsAg-positiivsete inimeste osakaal populatsioonis on suur (> 8%), 43% elab mõõduka levimusega riikides (2–7% HBsAg-positiivseid) ja vaid 12% rahvastikust asub riikides, kus HBsAg levimus on väike (< 2%) (4, 5). HBVga nakatunud inimeste osakaal populatsioonis on sõltuv mitmetest sotsiaal-majanduslikest ja demograafilistest teguritest, mis mõjutavad otseselt või kaudselt inimeste riskikäitumist ning selle kaudu ka B-hepatiidi epidemioloogiat populatsioonis (6).

Andmed B-hepatiidi epidemioloogia kohta Eestis ei ole seni küllaldased. Peamiselt on piiratud kas haiglate või tervisekaitseinspeksiooni registreeritud B-hepatiidi juhtudega (7, 8). Kuna enamik B-hepatiidi juhtudest kulgeb asümptomaatiliselt või

atüüpiliselt, siis jääb suur osa nakatumistest arstidel registreerimata (9). Üheks levinumaks andmete saamise viisiks viirushepatiitide epidemioloogia kohta on veredoonorite kasutamine uuritava populatsioonina (4, 6). Kuigi ka doonorid pole täiesti representatiivne valim rahvastikust, annab see siiski objektiivsema pildi B-hepatiidi epidemioloogilistest iseärasustest konkreetse riigis. Samas on levimus- ja riskiuuringud doonoritel suhteliselt kergesti teostatavad ja ressursisäästlikud.

Eeltoodud arvestades oli käesoleva uuringu eesmärgiks määrata HBsAg-positiivsete inimeste levimus Põhja-Eesti Verekeskuse doonorite hulgas, samuti hinnata selle populatsiooni alusel mitmeid demograafilisi näitajaid kui võimalikke B-hepatiidi riskitegureid Eestis.

Uurimismaterjal ja -metoodika

Uuring põhineb ajavahemikul 01.01.1996–31.12.1998 Põhja-Eesti Verekeskuses (PEV) verd loovutanud doonorite andmetel. PEV teeninduspiirkonda kuuluvad järgmised haldusüksused: Tallinn, Harjumaa, Hiiumaa, Ida- ja Lääne-Virumaa, Järvamaa, Läänemaa, Raplamaa ja Saaremaa. Nende kolme aasta vältel andis 40 494 doonorit 75 978 donatsiooni. Doonorite vanus oli 18–65 aastat. Igale donatsioonile eelnud küsitluse tulemusel eemaldati potentsiaalsete doonorite hulgast riskiteguritega isikud. Vere kaudu levivate nakkuste üldtuntud riskitegurid on ikterus, veneerilised haigused, homoseksuaalsus, narkootikumid, tätoveeringud jt. Lisaks HBsAg-le uuriti tulevaste retsipientide ohutuse huvides doonorite vereseerumit alljärgnevate haigus-

markerite suhtes: HIV-1, HIV-2, C-hepatiit, süüfilis. Samuti määrati nn surrogaatmarkerina alaniin-aminotransferaasi tase.

HBsAg määramiseks vereseerumis kasutati kolmanda põlvkonna tööstuslikke EIA testsüsteeme (Ortho Clinical Diagnostics, Abbott GmbH Diagnostica) vastavalt tootja kehtestatud juhenditele. PEVis positiivseks osutunud vereseerumid saadeti Riigi Viirushepatiitide Referentslaborisse kinnitavale diagnostikale. HBsAg-seropositiivseteks peeti ainult need doonorid, kelle ka referentslaboris teostatud kinnitava diagnostika tulemused olid positiivsed.

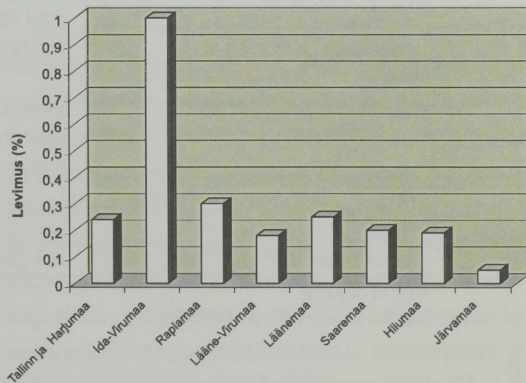
Doonorite riskianalüüsis vaadeldi viit demograafilist tunnust: sugu, vanus, rahvus, haridus ja elukoht. Andmed doonori soo ja vanuse kohta saadi PEV registrist. Arvestades doonorite vanust donatsiooni hetkel, jaotati inimesed nelja rühma: ≤ 30 , 31–40, 41–50, ≥ 51 aasta vanused. Rahvusliku kuuluvuse aluseks võeti doonori enda määratletud keeleline identiteet, kusjuures analüüsi käigus moodustati kaks gruppi. Rühma "eestlased" moodustasid isikud, kelle emakeel oli eesti keel; rühma "mitte-eestlased" paigutati kõik ennast teisiti määratlenud doonorid. Haridustaseme põhjal rühmitati doonorid kolme rühma: alg-, kesk- ja kõrgharidusega. Elukoha järgi jaotati doonorid statistilise meetodi jõudluse huvides kaheks. Esimese rühma moodustasid doonorid, kes märkisid elukohana Tallinna linna. Kõik ülejäänud doonorid grupeeriti rühma tingliku nimetusega "mitte-Tallinn", s.t väljaspool Tallinna elavad doonorid.

Uuring teostati juhtkontrolluuringuna, kasutades HBsAg-positiivsete doonorite kontrollgrupina 1834 PEV andmebaasist juhuslikkuse printsiibil valitud HBsAg-negatiivset doonorit. HBV-infektsiooni riskitegurite puhul arvutati standardimata ja standarditud šansside suhe ja selle 95% usalduspiirid. HBsAg seroloogilise staatuse (negatiivne/positiivne) kui lõpptulemi ja riskiteguritevaheliste seoste hindamiseks konstrueeriti logistilise regressiooni mudel. Statistiline andmetöötlus tehti tarkvarapaketi Stata (Stata Corporation, Texas, USA, 1999) abil. Šansside suhte tähistamiseks

artikli tulemuste ja arutelu osas kasutati rahvusvaheliselt aktsepteeritud ingliskeelset lühendit OR (*odds ratio*).

Tulemused

Põhja Eesti Verekeskuses kolme aasta vältel testitud 40 494 doonorist osutusid HBsAg-positiivseks 109 doonorit. Nende kolme aasta vältel olid HBsAg-positiivsete levimus ja usalduspiirid doonorite hulgas 0,27% (0,22–0,32%). Aastate lõikes on täheldatav levimuse kasvutendents. 1996., 1997. ja 1998. aastal olid HBsAg-positiivsete doonorite levimus ning usalduspiirid vastavalt 0,20% (0,16–0,24%), 0,27% (0,22–0,32%) ja 0,34% (0,22–0,45%). Lisaks donatsiooni aastale sõltus levimusmäär doonori elukohast. Nii näiteks osutus Ida-Virumaal HBsAg-positiivseteks 1,0% doonoritest. Väikseim oli see näitaja Järvamaal (0,05%). Teistest haldusüksustest pärit doonorite korral oli HBsAg-positiivsete doonorite osakaal doonorite üldhulgas 0,18–0,30% (vt jn 1).



Joonis 1. Põhja-Eesti Verekeskuses HBsAg-positiivsete doonorite levimus erinevates maakondades

HBsAg-positiivsete ja kontrollrühma kuuluvate doonorite arvuline jaotus demograafiliste riskitegurite alusel ja šansside vastavad suhted on toodud tabelis 1. Mittestandardituna, s.t tingimustes, kus teiste riskitegurite segav toime oli kõrvaldamata, oli doonoritel HBsAg-positiivsuse suurimaks riskiteguriks elamine väljaspool Tallinna. Mitte-tallinlastest doonorite korral oli risk olla

HBsAg-positiivne umbes neli korda suurem kui Tallinnast pärit doonorite korral – OR ja usalduspiirid 4,19 (2,82–6,20). B-hepatiidi oluline riskitegur oli veel doonori vanus alla 30 aasta – OR 1,91 (1,30–2,82), samuti kõrg- ja algharidus – OR vastavalt 1,87 (1,14–3,08) ja 1,72 (1,08–2,74). Standardimata tingimustes ei osutunud sugu ja rahvus olulisteks riskiteguriteks.

Kõigi viie riskiteguri lülitamisel logistilise

Regressioonimudelis, korrigeerituna kõigi riskitegurite vastastikuse segamise suhtes, muutus oluliseks riskiteguriks ka rahvus. Võrreldes eestlastega oli mitte-eestlastest doonoritel 2,62 korda suurem risk osutada HBsAg-positiivseks.

Arvulised erinevused standardimata ja standarditud šansside suhete vahel viitavad sellele, et logistilise regressiooni mudelisse lülitatud riskitegurite (sugu, vanus, rahvus, haridus ja

Tabel 1. Põhja-Eesti verekeskuse doonorite juhtkontrolluuringus vaadeldud riskitegurid

Riskitegur	HBsAg-positiivsed (%)	Kontrollrühm (%)	Šansside suhe (95% usaldusvahemik)	
			Standardimata	Standarditud
Sugu				
naine*	42 (38,5)	877 (47,8)	1,00	1,00
mees	67 (61,5)	957 (52,2)	1,46 (0,98–2,17)	1,18 (0,78–1,79)
Vanus [†]				
≤ 30	52 (47,7)	591 (32,2)	1,91 (1,30–2,82)	3,27 (1,49–7,19)
31–40	30 (27,5)	488 (26,6)	1,04 (0,67–1,61)	1,92 (0,84–4,38)
41–50	19 (17,4)	456 (24,9)	0,63 (0,38–1,05)	1,25 (0,53–2,95)
≥ 51*	8 (7,4)	299 (16,3)	1,00	1,00
Rahvus				
eestlane*	54 (49,5)	1084 (59,1)	1,00	1,00
mitte-eestlane	55 (50,5)	750 (49,9)	1,47 (0,99–2,16)	2,62 (1,69–4,06)
Haridus				
algharidus	25 (22,9)	270 (14,7)	1,72 (1,08–2,74)	1,83 (1,10–3,06)
keskharidus*	63 (57,8)	1357 (74,0)	1,00	1,00
kõrgharidus	21 (19,3)	207 (11,3)	1,87 (1,14–3,08)	2,70 (1,57–4,66)
Elukoht				
Tallinn*	50 (45,9)	1431 (78,0)	1,00	1,00
mitte-Tallinn	59 (54,1)	403 (22,0)	4,19 (2,82–6,20)	4,50 (2,94–6,89)

* Kontrollgrupp

† χ^2 for trend (14,85; $p < 0,0001$)

regressiooni mudelisse jäi pilt üldjoontes samaks, kuigi mitme riskiteguri osas šansside suhe standardimata tingimustega võrreldes suurenes. Olulisteks riskiteguriteks olla HBsAg-positiivne doonor olid elukoht väljaspool Tallinna – OR 4,50 (2,94–6,89), vanus alla 30 aasta – OR 3,27 (1,49–7,19), kõrg- ja algharidus – OR 2,70 (1,57–4,66) ja 1,83 (1,10–3,06). Seejuures oli vanuse puhul märgatav riski suurenemise tendents vanuse vähenedes ($\chi^2 = 14,85$; $p < 0,0001$).

elukoht) vahel toimus teatud määral vastastikune segamine. Samal ajal ei õnnestunud meil uuritud populatsiooni puhul registreerida nimetatud riskitegurite vahel olulist koosmõju.

Arutelu

Kirjanduse andmetel on arenenud tööstusriikidest HBsAg-positiivsete inimeste osakaal väiksem Skandinaavia riikides; Põhja-Ameerikas, Euroopas ja Austraalias on see 0,5–2%;

Vahemeremaades ja Ida-Euroopas aga suurem. Seevastu Kagu-Aasia riikides ulatub HBsAg-positiivsete doonorite osakaal 15–50%-ni (2, 5). Eeltooduga võrreldes oli HBsAg positiivsete doonorite osakaal Eestis (0,27%) väike. Kogu rahvastikule üldistatuna on toodud levimuste korral tegemist juhtumite küllaltki suure arvuga. Näiteks kui Eesti rahvastiku suurus aastal 1998. aastal oli 1,449 miljonit inimest (10), siis oleks HBsAg-positiivsete inimeste esinemissagedus 34 juhtu 10 000 inimese kohta. Siiski ei anna meie saadud andmed täiesti tõest pilti HBsAg-positiivsete inimeste arvust Eestis. B-hepatiit ei jaotu populatsioonis ühtlaselt, sellele viitavad ka meie täheldatud erinevused levimuses haldusüksuste lõikes. Doonorite puhul on tegemist altruistliku, samas aga tugevale sisemisele ja välisele selektsioonile allutatud populatsiooniosaga (11). Riskiteguritest teadlikud inimesed loobuvad doonorlusest, eelneva intervjuu abil püütakse välistada isikud, kes omavad sugulisel või parenteraalsel teel ülekanduvate haiguste riskifaktoreid. Seega on tõenäoline, et tegelik HBsAg-positiivsete inimeste arv Eesti inimeste hulgas on suurem, kui selgus käesoleva uuringu käigus.

Esinemissagedusest tähtsamgi tundub olevat tõsiasi, et erinevalt mitmest teisest riigist on Eestis täheldatav HBsAg-positiivsete isikute arvu suurenemise tendents (2). Kui 1996. aastal oli HBsAg-positiivsete levimus doonorite hulgas 0,20%, siis 1998. aastal juba 0,34% ja see viitab B-hepatiidi leviku võimalikule inetnsiivsumisele Eesti rahva seas uuritud aastate vältel.

HBV-positiivsuse riskiteguriteks olid vanus, rahvus, haridus ja elukoht. Kirjanduses on seostatud HBV-nakkust sageli madalama haridustasemega (2). Ka meie uuring näitas, et algharidus on oluline riskifaktor. Samas omasid kõrgharidusega doonorid algharidusega doonoritest veelgi suuremat riski olla HBsAg-positiivne. Risk oli ka suurem Põhja-Eesti elanikul, kes oli "mitte-eestlane" ja elas väljaspool pealinna. Viimase teguri puhul mängis ilmselt tähtsat osa Ida-Virumaa ja Harjumaa. Sealnt pärit doonorite osakaal oli küllaltki

suur, samuti oli sageli tegemist eesti keelt mitterääkivate doonoritega.

Meie uuringu alusel olid suurima riskiga olla HBsAg-positiivsed noored inimesed. Taoline leid oli veidi üllatav. Kroonilise HBV-nakkuse korral jääb HBsAg persisterima tõenäoliselt kogu eluks (3). Aastate jooksul suhteliselt ühtlase HBV ekspositsiooni korral peaks olema täheldatav nn kohordiefekt, s.t seroloogiliste markerite suurem esinemissagedus populatsiooni vanemas osas (12). Vanemad inimesed on elatud aastate tõttu kauem avatud riskile, s.t nakatumisele HBVga. Selle uuringu tulemusena selgus, et B-hepatiidi risk oli suurim noortel, alla 30 aasta vanustel doonoritel. Tegemist on põlvkonnaga, kes sai täiskasvanuks Eesti taasiseseisvumise järel või siis vahetult enne seda. Võib oletada, et võrreldes rahvastiku vanema osaga, on selle vanuserühma käitumises, tõekspidamistes ja eluolus toimunud muutused, mis soodustavad HBVga nakatumist. Välistada ei saa siiski ka alternatiivset võimalust, et HBVga nakatumine toimus varem, endise ENSV ajal, kui see vanuserühm oli alles lapseas.

Suurem risk nooremate kui 30-aastaste doonorite hulgas seostub kaudselt ka eespool mainitud levimuse kasvuga aastate lõikes, s.t Eestis on täheldatav HBsAg kandluse kasv ning eeskätt toimub see nooremate vanuserühmade arvel. Samas on viimased 10–12 aastat olnud see periood, kui Eesti ühiskonnas on toimunud mitmed sotsiaal-majanduslikud ümberkorraldused. Paljud B-hepatiidi riskifaktorid, näiteks narkomaania, muutused seksuaalkäitumises, tööpuudus jt, omavad sotsiaal-majanduslikku tausta (6, 13, 14). Meie uuring ei käsitlenud teisi, kirjandusest üldteada sotsiaal-majanduslike riskitegureid, kuid kindlasti on ka Eestis demograafilised tegurid tihedalt seotud sotsiaal-majanduslike riskifaktoritega

Järeldused

1. Põhja-Eesti veredoonorite hulgas on HBsAg-positiivsete doonorite levimus sarnane teiste arenenud riikide näitajatega. HBsAg-positiivsete

inimeste arv Põhja-Eesti veredoonorite populatsioonis näitab viimaste aastate vältel suurenemise tendentsi.

2. Risk olla HBsAg-positiivne doonor on suurim

isikutel, kes on nooremad kui 31 aastat, elavad väljaspool Tallinna, ei määratle ennast eestlasena ning on kas kõrg- või algharidusega.

Kirjandus

1. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australian-antigen associated hepatitis. *Lancet* 1970;i:695-8.

2. Mahoney JF. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Review* 1999;12:351-66.

3. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:73-83.

4. WHO. Global health situation and projections and estimates. Geneva: World Health Organisation; 1993.

5. Maynard JE, Kane MA, Alter JM, Hadler SC. Control of hepatitis B by immunisation: global perspectives. New York: Grune and Stratton Inc; 1988.

6. Margolis HS, Alter JM, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;11:84-92.

7. Salupere R., Koldits A. Kroonilise viirushepatiidi esinemisest Eestis. *Eesti Arst* 1998;(4):299-302.

8. Tefanova V, Krupskaja L, Kikoš G. B- ja C-viirushepatiitide epidemioloogilised isearasused Tallinnas.

Eesti Arst 1998;(Lisa):552-3.

9. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.

10. Eesti statistika aastaraamat. Tallinn: Statistikaamet; 1999:343.

11. Korelitz JJ, Williams AE, Busch MP, Zuck TF, Ownby HE, Matijas LJ, et al. Demographic characteristics and prevalence of serologic markers among donors who use the confidential unit exclusion process: the retrovirus epidemiology donor study. *Transfusion* 1994;34:870-6.

12. Giesecke J. Modern infectious disease epidemiology. London: Oxford University Press; 1994.

13. Molijan HHJ, van der Linden JM, Ko LK, et al. Risk factors and anti-HBc reactivity among first time blood donors. *Vox Sang* 1997;34:207-10.

14. Kane B. Controlling disease transmission in injection drugs users. *Ann Intern Med* 1999;130:541-4.

Summary

Demographic determinants of risk among blood donors in the North-Estonian Blood Centre from 1996 to 1998

The prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection was investigated in 40 494 blood donors in the North-Estonian Blood Transfusion Centre between 1996 and 1998. Serum samples collected from blood donors were tested for HBsAg using the commercial EIA kit. Repeat reactive samples were confirmed in the Reference Laboratory of Viral Hepatitis. The mean prevalence rate of HBsAg in the blood donor population was 0.27%.

In different regions of Estonia the prevalence rate of HBsAg in donors' sera ranged from 1.0% to 0.05%. An increased risk for HBsAg seropositivity was demonstrated for decreasing age. The other risk factors that were associated with HBsAg seropositivity included ethnicity, education and place of living.

tkarki@ut.ee

Seksuaalkäitumine ja selle seos tervist ohustava riskikäitumisega kooliõpilastel

Mari Järvelaid – TÜ polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool

kooliõpilane, seksuaalkäitumine, tervist ohustav riskikäitumine

Viimastel aastakümnetel on hakatud üha rohkem tähelepanu pöörama teismeliste tervisele ja tervist ohustavale riskikäitumisele. Noorukite sagedasemad probleemid on seotud narkootikumide tarvitamise, suitsiidide, depressiooni, enesevigastamise, suguhaiguste ja ühiskonnaelu normide eiramisega. Enne hilisesse teismeliseikka jõudmist on veerand noortest käitunud enda või teiste tervist kahjustavalt (1). Surmad teismeliseas on vähemalt kolmveerandil juhtudest tingitud välispõhjustest: mootorsõidukiõnnetused, tapmised, suitsiidid ja tahtmatud vigastused (2, 3). Riskikäitumise põhjusteks teismeliseas on vähesed või valed teadmised ning tagajärjetunnetuse puudumine. Ka seksuaalkäitumine võib teatud tingimustes osutuda riskikäitumiseks. Riskikäitumuslike kalduvuste varajane teadvustamine teismelisel peaks lähedastele andma ohusignaali võimalike tagajärgede ennetamiseks.

G. M. Indersoll defineerib teismeliseiga kui "isiksuse arenguperioodi, mille jooksul noor inimene leiab eneseteadvuse ja teadvustab eneseväärikuse. Sel perioodil muutub kehakuju, kohanetakse arenevate intellektuaalsete võimetega, saavutatakse küpsus käitumises ja kohandatakse ühiskonna reeglitega. Kujunevad välja väärtussüsteemid ja valmistatakse täiskasvanu rolliks" (2). Teismeliseeks peetakse praegusajal vanust 10.–24. eluaastani (2, 4). Ülemise vanusepiiri määratlemisel lähtutakse majandusliku iseseisvuse saavutamisest, mis kõrgema hariduse omandamise korral saavutatakse alles 23–24 eluaasta vanuses (4).

Bioloogiliselt, psüühiliselt ja sotsiaalselt täiskasvanuks saamise perioodil kujuneb välja ka

indiviidi seksuaalne eneseteadvus ja käitumine. 1996.–97. aastal tehtud terviseuuring näitas, et 15–19-aastastest eestlastest oli 52%-l olnud üle ühe seksuaalpartneri, 28%-l aga kolm või enam partnerit (5).

Seksuaalelu varasemat alustamist soodustavad vanemate toetuse ja hoolitsuse puudumine ning stressirohke situatsioon kodus (6, 7), aga see on seotud ka halvema edasijõudmisega haridusteel. Põhjuseks võib olla ka alkoholi ja narkootikumide tarvitamine (8, 9). Seksuaalelu varajane alustamine on tervist ohustav riskikäitumine suguhaiguste ohu ja soovimatu rasestumise võimaluse tõttu (10). Ka sage seksuaalpartnerite vahetamine on riskikäitumist iseloomustava elustiili osa (11, 12, 13, 14, 1). Teismelised, kellel on olnud palju seksuaal-partnereid, kasutavad harvem kondoomi, samuti tarvitavad nad eakaaslastest sagedamini alkoholi, on agressiivsema käitumisega ja vähendavad näiteks dieeti pidades oma kehakaalu sedavõrd, et see võib osutuda tervist kahjustavaks (14, 15, 16, 10). Varajases teismeliseas seksuaalelu alustanud tütarlastel on sagedamad ka mittesoovitud seksuaalvahekorrad (17).

Selle küsitluse eesmärgiks oli saada ülevaade kooliõpilaste seksuaalkäitumise ja riskikäitumise seosest.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Küsimustiku, kus tuli vastata 72 küsimusele oma tervise ja terviseriskikäitumise kohta, täitsid kokku 1885 õpilast, kellest 977 olid Tartu linna gümnaasiumide IX–XII klasside 13–19-aastased õpilased (keskmine vanus 15 a), 419 Tartu kutsekoolide 14–24-aastased õpilased (keskmine

17 a) ning 489 Tartu maakonna gümnaasiumide VII, IX ja XII klasside 11–19-aastased õpilased (keskmine vanus 15 a).

Küsimustik oli anonüümne. Küsimustele vastamiseks tuli valida viie vastuse vahel ("alati", "enamasti", "mõnikord", "vahel harva" või "mitte

58% kutsekooliõpilastest.

Linnagümnaasiumide õpilastest oli seksuaalvahekorra kogemus 21% tütarlastest ja 24% poistest. Günekoloogi vastuvõtul oli käinud 22% kõigist tütarlastest ja 45% seksuaalsuhte kogemusega tüdrukutest. Hormonaalseid

Tabel 1. Tartu linna gümnaasiumide ja kutsekoolide õpilaste riskikäitumine

Gümnaasiumiõpilased			Kutsekooliõpilased		
Kõik õpilased (n=977)	Õpilased seksuaalvahekorra kogemusega 22%	kogemuseta 78%	Kõik õpilased (n = 419)	Õpilased seksuaalvahekorra kogemusega 58%	kogemuseta 42%
1. Kas Sa oled suitsetanud rohkem kui 5 suitsu oma elu jooksul?*					
Jah: 47%	34%	66%	69%	67%	33%
Ei: 53%	12%	88%	31%	43%	57%
2. Mitu suitsu Sa tavaliselt päevas suitsetad?*					
Mitte ühtegi: 84%	19%	81%	60%	51%	49%
1 kuni 9: 13%	39%	61%	28%	70%	30%
10 kuni 20: 2%	64%	36%	11%	81%	19%
21 kuni 30: 1%	57%	43%	1%	100%	0%
3. Kui sageli jood Sa alkoholi nii palju, et oled purjus?*					
Mitte kunagi: 41%	7%	93%	17%	28%	72%
Üks kord juhtus: 31%	22%	78%	24%	49%	51%
1–2 korda kuus: 27%	43%	58%	49%	70%	30%
Veel sagedamini: 1%	64%	36%	10%	90%	10%
4. Kas Sa oled proovinud narkootilume?*					
Jah: 8%	65%	35%	16%	85%	15%
Ei: 92%	19%	81%	84%	55%	45%

*p < 0,001 (võrreldud seksuaalvahekorra kogemusega ja kogemuseta õpilasi)

kunagi"); vastata "jah" või "ei" või arvuna. Seksuaalselt aktiivseteks arvati need, kes olid olnud seksuaalvahekorras vähemalt üks kord. Seksuaalkäitumist puudutavatele küsimustele vastas 98% küsitletutest. Linnagümnaasiumides esitati küsimus hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta, kuid puudus küsimus seksuaalse vägivalda kogemuse kohta.

Andmed analüüsiti SPSS-programmiga ja tulemused on esitatud rühma keskmisena. Sõltuvate tunnuste võrdlemisel on võetud statistiliselt tõepäraseks t-testi väärtus $p < 0,05$.

Tulemused

Seksuaalselt aktiivseid oli 28,7% vastanutest, seejuures 22% linnagümnaasistidest, 26% maakümnaasiumide IX ja XII klasside õpilastest ning

rasestumisvastaseid tablette tarvitas 5,6%. Seksuaalsuhte kogemusega ja kogemuseta õpilaste riskikäitumine erines statistiliselt oluliselt (vt tabel 1). Nii seksuaalkogemusega tüdrukud ($p = 0,029$) kui poisid ($p = 0,01$) hindasid oma koolis saadavaid hindeid oluliselt halvemaks kui seksuaalelu kogemusteta vastanud.

Maakoolides olid VII klassides kogenud seksuaalvahekorra vastu oma soovi 11% seksuaalselt aktiivsetest tütarlastest, IX klassides 40% (25% ühel korral ja 15% mitmel korral) ja XII klassides 10% (5% tütarlastest ühel korral ja 5% mitmel korral). Kondoomi kasutas IX klassides 60% tütarlastest ja 50% poistest ning XII klassides 50% tütarlastest ja 44% poistest. VII klasside tütarlastest ei tarvitanud hormonaalseid rasestumisvastaseid tablette mitte keegi, IX klasside tütarlastest tarvitas 4% ja XII klassides 7,5%. Günekoloogi juures oli

käinud VII klasside tütarlastest 4%, IX klassides 25% ja XII klassides 42%, kõigist seksuaalselt aktiivsetest tütarlastest 55%. Võrreldes seksuaalelu kogemusteta õpilastega hindasid enda koolis saadavaid hindeid oluliselt halvemaks seksuaalelu kogemusega tüdrukud ($p = 0,016$), kuid mitte poisid ($p = 0,06$). Turvavöö kinnitamine autosõidul on üheks riskikäitumist iseloomustavaks teguriks. Seksuaalelu kogemustega maakoolide poisid ($p = 0,000$) ja tüdrukud ($p = 0,011$) kinnitavad autosõidul turvavöö harvemini kui seksuaalelu kogemusteta õpilased.

Kutsekooliõpilastest oli kogenud mitte-soovitud seksuaalsuhet 30% seksuaalelu kogemusega tüdrukutest (17% ühel korral ja 13% kaks või enam korda). Alkoholi oli tütarlastest enne esimest vahekorda tarvitanud 34% ja enne viimast küsitlusele eelnenud vahekorda 30% ning poistest vastavalt 48% ja 34%. Rasestumisvastaseid vahendeid oli viimase vahekorra ajal kasutanud 48% tütarlastest ja 42% poistest. Kontratseptsiooni-meetoditest kasutas 2% tütarlastest nii kondoomi kui hormonaalseid rasestumisvastaseid tablette, 52% kondoomi, 26% hormonaalseid rasestumisvastaseid tablette, 9,5% *coitus interruptus*'t ja 9,5% bioloogilist meetodit.

Uurimuses võrreldi rasestumisvastaste preparaatide kasutamist ja selle seost teiste riskikäitumist iseloomustavate teguritega.

Suitsetamine. Suitsetavatest tütarlastest oli viimase vahekorra ajal kasutanud mõnd kontratseptsioonimeetodit ainult 33%, mittesuitsetajad kasutasid rasestumisvastaseid vahendeid sagedamini (50%). Poistel olid vastavad tulemused 27% versus 52%.

Alkohol. Tütarlapsed, kes pole kunagi purjus olnud, kasutasid rasestumisvastaseid vahendeid sagedamini (viimase küsitlusele eelnenud vahekorra ajal 64%). Kõik seksuaalselt aktiivsed poisid olid vähemalt korra purjus olnud. Neist, kes joovad end purju harvem, s.t 1–2 korda kuus, kasutas kontratseptsiooni viimase vahekorra ajal 49%, s.o tunduvalt sagedamini nendest, kes joovad end purju korra nädalas (21%).

Narkootikumid. Narkootikume mitte proovinud poistest oli 48% kasutanud rasestumisvastaseid vahendeid, narkootikume proovinud poistest aga ainult 21%.

Liiklusohutus. Poisid, kes alati sulgevad autos turvavöö, kasutavad ka sagedamini rasestumisvastaseid vahendeid: kontratseptsiooni oli viimase ajal vahekorra kasutanud 56% turvavöö kinnitajatest ning turvavööd mitte kunagi kinnitanutest 20% ($p = 0,001$). Sellist erinevust tütarlastel ei esinenud.

Arutelu

Noortele on seksuaalsuhte tähendus erinev täiskasvanute omast. Nii on noortele seksuaalelu alustamisel oluline uudishimu, seksuaalsuhe kui küpsuse tunnus ja eakaaslaste tunnustus. Sellega tahavad nad vahel ka väljendada oma suhtumist vanematesse ja ühiskonda (7). Samas on loomulik, et täiskasvanuks saades peaks alustama seksuaalelu.

Nii maakonna kui linna koolide õpilastel, nii poistel kui tütarlastel, oli seksuaalvahekorra kogemus seotud halvema õpieduga koolis, kutsekooliõpilastel sellist erinevust ei esinenud.

IX klassides õppivatest maakonna koolide seksuaalvahekorra kogemusega tütarlastest olid kümnest neli kogenud vägivaldset seksuaalsuhet. Sage oli ka seksuaalvahekord pärast alkoholi tarvitamist. See, et vanemates klassides on tütarlastel enese soovi vastase seksuaalkogemuse esinemissagedus väiksem, viitab jällegi sellele, et soovivastase seksuaalvahekorra kogemusega tütarlapsed jõuavad väiksema tõenäosusega gümnaasiumi lõpuklassidesse. Uurimused on näidanud, et seksuaalvägivalla kaugtagajärg on isegi tõsisem kui lihtsal kehalisel vägivallal ning see võib hilisemas elus kaasa tuua seksuaaleluhäireid, madalamat enesehinnangut, nõrgemat vaimset tervist, söömishäireid, suitsiidikatseid, alkoholismi ja depressiooni, nii et tekib vajadus statsionaarse psühhiaatrilise abi järele. Seost seksuaalvägivalla ja hilisema sotsiaal-majandusliku seisundiga ei ole leitud. 17-aastaste Rootsi noorte hulgas tehtud

uuring näitas, et umbes kolmandik seksuaalvägivalda kogenud poistest ja tüdrukutest on hiljem teinud kas suitsiidikatse või käitunud end kahjustavalt ning see on oluliselt sagedam võrreldes seksuaalvägivalla kogemusega noortega. Seega on seksuaalne vägivald lapseas tõsisemate kaugtagajärgedega kui emotsionaalne hoolimatus ja kehaline vägivald (11, 19).

Küsitluse alusel selgus, et 15–16-aastastel kutsekoolides õppivatel noorukitel on rohkem seksuaalkogemusi. Võib oletada, et varem seksuaalelu alustanud õpilased jätkavad harvem oma õpinguid gümnaasiumis. Kutsekooli teismelisi iseloomustavad ka rohkem riskikäitumisele omased tegevused: suitsetamine, alkoholi ja narkootikumide tarvitamine. Haridusteeks valitud koolist sõltumata on suitsetavatel, alkoholi tarvitavatel ja narkootikume proovivatel noortel seksuaalsuhte kogemus sagedam. Samasuguse tulemuseni on jõudnud ka erinevate maade uurijad (7, 11, 18, 19).

Eesti abordiregistri andmetel kasutavad rasestumisvastaseid vahendeid kõige vähem alla 19-aastased. 1996.–1997. a tehtud Eesti terviseuuringu andmetel kasutas 15–19-aastastest rohkem kui ühe seksuaalpartneriga noortest alati kondoomi 20% noormeestest ja 15% tütarlastest (9). Ka käesolev uuring näitas, et kondoomi kasutavad vaid kuni pooled seksuaalselt aktiivsed

õpilased ning hormonaalsete rasestumisvastaste tablettide kasutamine on suhteliselt vähene. Põhjuseks võib olla teismeliste riskitunnetus ja planeerimisoskus ning samuti vähesed või valed teadmised rasestumise võimalusest ja rasestumisvastastest vahenditest. Käesoleva uurimuse alusel on võimalik järeldada, et teismelistest kasutavad vähem kontratseptsiooni need noored, kes käituvad riskantselt ka teistes situatsioonides. Kui õpilastel on tervist kaitsva/säilitava käitumise harjumus/kalduvus (nt autos sõites turvavöö kinnitamine), siis kasutavad nad sagedamini ka rasestumisvastaseid vahendeid.

Ootuspäraselt ilmnes ka selle uuringu tulemusena, et Eesti teismelised poisid on tüdrukutest seksuaalselt aktiivsemad.

Järeldus

Käesolev uuring näitas, et seksuaalkäitumine võib teismeliseas osutada terviseriskikäitumiseks noorte vähese tagajärjetunnetuse ja eest tingitud puuduliku teadlikkuse tõttu. Seksuaalkäitumine on selles eas osa tervist ohustavast elustiilist: selgus seos seksuaalelu varase alguse, paljude seksuaalpartnerite, rasestumisvastaste vahendite vähema kasutamise, sagedama alkoholi tarvitamise, suitsetamise ja haridusteel halvema edasijõudmise vahel.

Kirjandus

1. Hamburg DA. Toward a strategy for healthy adolescent development. *Am J Psychiatry* 1997;4 (Suppl 6):7–12.
2. Sawyer SM, Bowes G. Adolescence on the health agenda. *Lancet*. 1999;354(II):S1131–S1134.
3. Surmapõhjused 1992–1997. Statistikaamet, 1999.
4. Neinstein LS, Kaufman FR. Normal Physical Growth and Development. In: Neinstein LS. Adolescent health care: a practical guide. William & Wilkins; 1996.
5. Leinsalu M, Grintsak M, Noorkõiv R. Eesti Terviseuuring. Tabelid. Tallinn: Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut, 1999.
6. Rosenthal DA, Smith AMA. Adolescent Sexual Timetables. *J Youth Adolesc* 1997;26(5):619–36.
7. Donovan JE, Fortenberry JD. Early Initiation of Sexual Intercourse: The Influence of Psychosocial Unconventionality. *J Res Adolesc* 1995; 5(1):93–121.
8. Lagerberg D. Sexually transmitted diseases in children: a serious consequence of sexual abuse and an indication of possible victimization of other children. *Acta Paediatrica* 1998; 87(12):1214–7.
9. Neinstein IS, Anderson MM. Adolescent Sexuality. In: Neinstein LS ed. Adolescent health care: a practical guide. William & Wilkins; 1996.
10. Goodson P, Evans A, Edmundson E. Female adolescents and onset of sexual intercourse: A Theory-Based Review of Research From 1984 to 1994. *J Adolesc Health* 1997;21:147–56.
11. Neumark-Sztainer D, Story M, French SA. Covariations of unhealthy weight loss behaviors and other high-risk behaviors among adolescents. *Arch Pediatr*

Adolesc Med 1996;150:304–8.

12. Uitenbroek DG. The relationship between sexual behavior and health lifestyle. AIDS Care 1994;6:237–46.

13. Aral SO, Soskoline V, Joesoef RM, O'Reilly KR. Sex partner recruitment as risk factor for STD: clustering of risky modes. Sex Transm Dis 1991;18:10–7.

14. Millstein SG, Moscicki A-B. Sexually transmitted disease in female adolescents: effects of psychosocial factors and high-risk behaviours. J Adolesc Health 1995;17:83–90.

15. Richter DL, Valois RF, Mc Keown RE, Vincent ML. Correlates of condom use and number of sexual partners among high school adolescents. J Sch Health 1993;63:91–9.

16. Durbin M, Di Clemente RJ, Siegel D, Krasnovsky F,

Lazarus N, Camacho T. Factors associated with multiple sex partners among junior high school students. J Adolesc Health 1993;14:202–7.

17. Costa FM, Jessor R, Fortenberry JD, Donovan JE. Psychosocial Conventionalness, Health Orientation, and Contraceptive Use in Adolescence. J Adolesc Health 1996;18:404–16.

18. Fortenberry JD, Costa FM, Jessor R, Donovan JE. Contraceptive Behavior and Adolescent Lifestyle: A Structural Modeling Approach. J Res Adolesc 1997;7(3):307–29.

19. Edgardh K, Ormstad K. Prevalence and characteristics of sexual abuse in a national sample of Swedish seventeen-year-old boys and girls. Acta Paediatr 2000;88:310–9.

Summary

Sexual behaviour of schoolchildren

This study examined the prevalence of health damaging risk behaviour and its connection to sexual intercourse experience among schoolchildren. The relation of sexual activity to worse academic achievement and involvement in other health risk behaviours, such as cigarette smoking, drinking and use

of illicit drugs, was established. Sexually active schoolchildren, specially with multiple partners, were at increased risk of engaging in multiple other health risk behaviours and in less frequent use of contraception.

Mari.jarvelaid@kliinikum.ee

Neuroleptikumide kasutamine võib põhjustada venooset tromboembolismi

Antipsühhootilised ravimid võivad tüsistusena põhjustada venooset tromboembolismi. Selle tüsistuse esinemissagedust uuriti tavaliste antipsühhootiliste ainete kasutajatel, kes olid alla 60-aastased ja kellel varem tromboemboolilisi haigusi polnud esinenud, ning tulemusi võrreldi vastavas vanuses kontrollrühmaga. Keskmine jälgimisperiood oli 6,8 aastat.

Antipsühhootiliste ravimite kasutajate rühmas oli

venoosse tromboembolismi esinemissagedus oluliselt suurem võrreldes kontrollgrupiga (*odds ratio* 7,1), kusjuures tüsistuste suurem risk oli selliste ravimite puhul nagu kloorpromasiin ja tioridasiin (*odds ratio* 24,1). Tromboemboolilised tüsistused esinesid sagedamini esimestel ravikuudel.

Lancet 2000;356:1219–23.

Rästikuhammustuste ravi I. Kirjanduse ülevaade

Matis Märtson^{1,2}, Markku Alanen² – ¹Tartu Ülikooli Kliinikumi kirurgiakliinik, Tallinna Lastehaigla, ²Turu Ülikooli keskhaigla lastekliiniku lastekirurgia osakond

rästik, mürgistus, seerumravi

Eesti ainus mürkmadu on rästik. Rästiku hammustusi esineb suhteliselt harva ja enamik arste ei puutu oma praktilise vältel sellise patsiendi raviga kokku. Siiski peaks iga meedik oskama ratsionaalselt abistada kannatanut, sest suurem osa rästikuhammustuste tüsistusi on põhjustatud esmaabi- ning ravivigadest.

Rästik

Harilik rästik (*Vipera berus*) on kuni 75 cm pikkune pruunikas-hallikat värvi madu, kelle seljal on tumedam siksakiline triip (1). Rästiku leviala on suurem ja põhjapoolsem kui ühelgi teisel maal (2).

Sobivate talvitumis- ja varjepaikade ümbruses moodustavad nad suuri kogumeid ning võivad puududa ümberkaudsetelt aladelt (1). Nad on väga paiksed loomad, liikudes suvel vaid 50–100 meetri raadiuses ning mitte üle mõne kilomeetri talvitumispäigast (1, 3). Eestis on rästikute lemmikelupaikadeks rohused segametsad, metsaservad, raiesmikud, sood ning järvede ja jõgede kaldad. Rästik on hea ujuja ning võib ka pikalt sukelduda. (2). Rästikuid on enim Saare-, Hiiv-, Viru-, Tartu- ja Läänemaal (1, 2, 4).

Alates oktoobrist on rästikud talveunes. Nad talvituvad üksi või isegi sadadesse isenditesse ulatuvate pesakondadena, kasutades sama paika aastaid (1, 5). Külmal ja lumevaestel talvedel võib osa rästikuid hukkuda (3, 6). Rästik on Eestis looduskaitse all (III kategooria). Rästikute püüdmine, tapmine jm neid ohustav häirimine on ilma eriloata keelatud (7).

Rästiku ülalõuas on mürki sisaldavat sülge tootvad eksokriinsed näärmed, mille viimajuhad avanevad hammaste põhimikul. Sülje koostis on madudel isegi sama liigi piires varieeruv. Erituva

mürgi kogus on sõltuvuses nii eelmisest jahist möödunud ajast kui ka saaklooma suuruselt. Näiteks konna neelab ta sageli elusalt ilma mürki kasutamata (2). Inimese lähenemist tunnetab rästik maa värisemisest ning püüab minema roomata või hoiatab lähenejat sisinaga (2). Ta salvab vaid siis, kui talle peale astuda või ta kätte võtta, aga ka vees ujumat (8, 9).

Rästikuhammustuse patofüsioloogia

Rästikumürki ei peeta väga toksiliseks. Euroopas arvatakse igal aastal juhtuvat paarkümmend tuhat rästikuhammustust, millest umbes 50 lõppevad kannatanu surmaga (3). See statistika võib osalt hõlmata ka aspisträstiku (*Vipera aspis*) hammustusi. Mõnel pool Euroopas elavad nad hariliku rästikuga samal alal ning moodustavad isegi hübriidvorme (2). Võrreldes Põhja-Ameerika lõgismadude (*Crotalus adamanteus et astrax*) hammustusega, mida traditsiooniliselt peetakse suhteliselt ohtlikeks, on rästiku hammustuste järel hemodünaamika häired isegi sagedasemad ja tõsisemad, muus osas on kliiniline kulg samalaadne (10). Umbes ühel kolmandikul hammustusjuhtudest mürki inimesse ei satugi (11). Mürgi kogus võib olla isegi kuni 18 mg (12). Reesusahvidel tekitab 1 mg/kg mürgi süstimine tõsise üldreaktsiooni, aga annus 2 mg/kg kohta tapab kõik katseloomad (13). Inimesel tekitab mürgi seerumkontsentratsioon üle 20 ng/ml rasked või keskmise raskusega haigusnähud (14).

Mürgi kontsentratsioon saavutab maksimumi 30 minutit kuni 4 tundi pärast hammustust, vähenedes seejärel 8-tunnise poolestusajaga (15). Mürgi farmakokineetika sõltub ka hammustuskohast ja ohvri seisundist. Mürk koosneb eri suurusega proteiinidest (16), mille imendumine hammustus-

kohal ei toimu ühel ajal (12). Madalmolekulaarsed mürgikomponendid imenduvad kiiremini. Osa mürki imendub lümfiteedesse, kust ta vabaneb vereringesse viivitusega (17).

Rästikumürk sisaldab mitmeid ensüüme. Kliiniliselt tähtsaim, hemorragiin, on metalloproteinaas (16), mis omab erilist afiinsust peente kapillaaride endoteeli rakkude suhtes, põhjustades nende lüüsumist ja hemorraagilist turset (18). Hemorraagilist eksudaati koos polümorfonukleaarsete leukotsüütide infiltratsiooniga leidub rohkesti nahaaluses rasvkoes ja sidekoes lihaskimpude vahel (18). Tõeline rabdomüolüüs esineb rästikuhammustuse tüsistusena väga harva (19).

Mürgi imendudes võivad tursete või hemorraagiatega tagajärjel tekkida muutused erinevate elundite talitluses. Turselis-hemorraagilised muutused kopsudes (12, 20, 21), kõhunäärmes (22), subendokardiaalselt (18, 20) ning samuti hematuuria (21) võivad olla vähemalt osaliselt tingitud hemorragiini süsteemsest toimest. Mürgi ensüümide toimel vabaneb kudedest ka endogeenseid aineid, mis aktiveerivad kiniinide süsteemi ja kutsuvad esile vasodilatatsiooni. Tursetest ja oksendamisest põhjustatud vedelikukaoga seisund tekitab šokki (3). Hemorraagia ning kahjustatud kudedest vabanevad endogeensed ained mõjutavad ka vere hüübimissüsteemi ja tekitavad hemolüüsi (3, 23). Ei saa välistada ka primaarselt hemato-, neuro-, nefro- ja müotoksiliste komponentide olemasolu rästikumürgis (19). Mürk kui võõrvalk võib tekitada ka anafülaktilise reaktsiooni, mis väljendub kiiresti areneva šoki, bronhospasmi või kõritursena (3).

Ehkki enamikul letaalse lõppega haigusjuhtudel on šokk kujunenud välja kiiresti, saabub surm alles 6–60 tunni möödudes vereringe kollapsi (18, 20) või veelgi hiljem kopsuturse (12) tõttu. On kirjeldatud ka surmaga lõppenud hingamisteede sulgust juba mõned tunnid pärast hammustust (15).

Mürgistuse kliiniline pilt

Rästikuhammustuse kliiniline pilt sõltub mürgi kogusest ja kannatanu vastupanuvõimest. Samal

ohvril ei pruugi esineda kõiki haigusnähte. Haigusnähud võivad väljenduda erineva intensiivsusega ja tekkida tunduvalt hiljem kui tüüpjuhtudel. Lastel ja vanuritel esinevad selgemalt väljendunud üldised mürgistussnähud (11, 20). Maohammustus tekitab arvatavasti igale inimesele ehmatus ja emotsionaalne reaktsioon võib esialgu olla kliinilises pildis esiplaanil (8).

Hammustuskohal tekib minutite kuni tunni jooksul turse, mis saavutab maksimumi 48–72 tunni jooksul pärast hammustust (20). Algul on turse ühtlane, tihe ja läikiv, hiljem taandarenes muutub kahjustatud piirkonna värvus sarnaselt resorbeeruva hematoomiga. Hammustuskohal võivad tekkida vesivillid. Sügavamate koekärbuste esinemine on harv. Sageli esineb regionaalsete lümfisõlmede suurenemist ja hellust (20).

Kolmandikul patsientidest tekib kohe pärast hammustust näo ja huulte või keele turse, mida on ekslikult peetud rästikumürgi haavast imemise tagajärjeks (20). Harvem esineb hingamisteede sulgusega bronhospasme ja kõriturset (12, 15, 23).

Gastrointestinaalsed nähud esinevad üldise mürgistuse korral peaaegu alati. Iiveldus ja oksendamine võivad alata juba mõni minut pärast hammustust ning kestavad sageli kuni 48 tundi (12, 20). Tihti kaasneb kõhuvalu, kõhulahtisus ning roojapidamatus (20). Iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu on arvatavasti osalt seotud pankrease atsinaarrakkude kahjustusega (22).

Šoki kliinilised nähud võivad tekkida esimeste minutite jooksul või isegi kuni 16 tundi hiljem. Šokk võib mööduda spontaanselt 3–12 tunni jooksul, kesta kauem või taastekkida isegi 30–40 tundi hiljem (18, 20). Mõned ravimid (näiteks ACE inhibiitorid) võivad hüpotensiooni potentseerida (23).

Raskemate mürgistustega patsientidel võivad esineda muutused EKGs (8, 20, 24). On kirjeldatud arteriaalse hüpertensiooni kujunemist lapsel 10 päeva pärast hammustust (25).

Teadvusehäired on pigem seotud šoki kui mürgi neurotoksiliste komponentidega (20), kuigi on teateid ka jätkuvast koomast pärast hemo-dünaamika stabiliseerumist (23).

Neerukahjustustest on üldisemad hematuuria, proteinuuria, oliguuria ja jääkainete kontsentratsiooni tõus vereseerumis (12, 24). Raskete mürgistuste puhul võib areneda ka neerupuudulikkus ja anuuria (20).

Veritus on mitmete madude hammustusele tüüpiline. Kuigi lokaalne turse rästikuhammustuse järel on hemorraagilise iseloomuga ning enamikul mürgistusega patsientidel esineb laboratoorselt sedastatavaid hüübimishäireid, ei ole kliiniliselt väljendunud verejooksud iseloomulikud isegi rasketel juhtudel (15). Siiski on kirjeldatud ka ühte surmaga lõppenud seedetrakti-verejooksu (20).

Plasmakaotuse tõttu tekib mürgistuse algaasis hemokontsentratsiooni suurenemine, hiljem aneemia verejooksu ja hemolüüsi tõttu (12). Aneemia raskus on sõltuvuses tursete ulatusest (15). Laialdaste tursete lahenemise faasis muutub hüpovoleemia hüpervoleemiaks ning kopsuveesoonte intima kahjustus soosib kopsuturse tekkimist (12).

Leukotsüütide arv perifeerses veres on korrelatsioonis mürgistuse raskusega (20) ning selle järsku tõusu kahe tunni jooksul pärast hammustust peetakse areneva tõsise üldseisundi märgiks (15, 20).

Ravi

Kuigi valdav osa rästikuhammustustest ei tekita rasket mürgistust ega tüsistusi, peab iga rästikuhammustusega kannatanu esmaabisse ja ravisse suhtuma tõsiselt (26). Et ära hoida vererõhu langust ja kollapsit ning võimalikke lisavigastusi, peab kannatanu lamama. Kannatada saanud jäse tuleb lahastada. Haava imemise, hõõrumise, väljalõikamise, aga samuti survesideme (3, 8) või žguti (27) asetamisega kaotatakse ainult aega, kuid ei väldita mürgi imendumist (3) – nii suureneb vaid oluliselt lokaalsete tüsistuste kujunemise risk (27). Laste transport toimugu igal juhul süles või kanderamiga. Mida väiksem on kannatanu, seda suurem on mürgi tõenäoline kogus kehakaalu kohta ning raske üldseisundi väljakujunemise oht. Teadvuseta kannatanul peab vältima oksemasside aspiratsiooni.

Kui on käepärast hüdrokortisoonitablette (nn rästikupakk), võib kannatanule neid anda. Raskema

üldseisundi kujunemisel oksendatakse need tabletid tõenäoliselt enne imendumist välja. Muude ravimite, toidu ja vedelike (sh alkoholi) andmist suu kaudu tuleb vältida (3, 12).

Haiglas peaks täiskasvanuid jälgima vähemalt 6 ja lapsi 24 tundi. Kui selle aja jooksul ei teki olulist turset ega üldreaktsiooni, lubatakse patsient koju (3). Lisaks lastele ja süsteemse mürgistusega täiskasvanutele soovitatakse haiglaravile jätta rasedad, eakad, raskeid üldhaigusi põdevad ning pea- või kaelapiirkonda hammustada saanud kannatanud (8).

Haiglaravile saabunud patsientidel peaks mõõtma ning jälgima jäseme ümbermõõtu, kehakaalu, pulssi ja vererõhku. Lokaalse turse piiride tähistamine nahal on dünaamilise jälgimise heaks abivahendiks. Peaks määrama kliinilise vereanalüüsi ning vere ja valgu sisalduse uriinis. Rasketel juhtudel või mürgistuse süvenedes on otstarbekas teha EKG ja rindkere röntgeniülevõtte, määrata veregrupp, happe-leelistasakaalu- ning hüübimisnäitajad, aga ka seerumi hemoglobiini, elektrolüütide, kreatiniini, uurea ning kreatiniinikinaasi kontsentratsioon.

Patsiendile määratakse voodirežiim, haav puhastatakse, kaetakse kuiva sidemega ja jäse immobiliseeritakse kergelt tõstetud asendis. Patsientidele luuakse veenitee ja alustatakse infusiooni Ringeri tüüpi lahustega. Vajadusel lisatakse kolloidlahuseid ja dopamiini. Eesmärgiks on tagada stabiilne hemodünaamika ja diurees üle 3 ml/kg/h. Tõsist aneemiat ja hüübimishäireid ravitakse vastavate verepreparaatidega. Anafülaktilise reaktsiooni ravi ei erine tavapärasest (3).

Mõni päev pärast hammustust, kui taastub kapillaaride seinte funktsioon, algab tursevedeliku naasmine vereringesse. Tursevedeliku hulk võib olla märkimisväärne, isegi kuni 50% patsiendi kehakaalust (3). Selles faasis peab infusioonravi korrigeerima ja vajadusel lisama diureetikume. Suurte tursete lahenemise faasis tekkiv kopsuturse võib olla eluohtlik (12).

Sageli soovitatakse raviks metüülprednisolooni 2 mg/kg, kuigi selle efektiivsuse kohta ei ole

kindlaid tõendeid (3, 8, 15). Rästiku hammustushaavade infektsioone esineb harva ja teetanusse nakatumist ei ole kirjeldatud. Arvestades aga rästiku elukeskkonna mikrofloorat, võib teetanuse anatoksiini (11) ja laiatoimelise antibiootikumi (3) kasutamist pidada otstarbekaks.

Haiguse kliinilisest pildist lähtuvalt võib vajalikuks osutada antiemeetikumide, rahustite, antikonvulsivsete või valuvaigistavate ravimite kasutamine. Valuvaigistina ei sobi mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, mis suurendavad neerukahjustuse riski (3).

Rästikumürgistuste raviks on kasutatud mürgiga immuniseeritud hobuse seerumit alates selle sajandi esimesest poolest (15). Tõsiste, isegi surmaga lõppenud allergiliste kõrvaltoimete tõttu ei peeta selliste seerumite kasutamist tänapäeval näidustatuks (20). Ravi tuntuima seda tüüpi seerumiga (Pasteur Isper Europe) on nimetatud ohtlikumaks kui mürgistust ennast (13). 1970. aastatest võeti kasutusele $F(ab')_2$ -tüüpi vastumürgid, mille IgG molekulist on mürgi äratundmiseks mittevajalik C-piirkond eemaldatud. Tuntuim neist, nn Zagrebi-seerum oli toodetud endises Jugoslaavias hobuse immuniseerimisel tavalise rästiku lähisugulase nokisrästiku (*Vipera ammodytes*) mürgiga (24). Kui raskete rästikumürgistuste puhul on seda vastumürki kasutatud, siis on täheldatud kiiret üldseisundi paranemist, tursete leviku pidurdumist ja samuti on hemolüüsi kontrollrühmaga võrreldes vähem esinenud (24). Selle seerumi kasutamist on piiranud umbes 10%-l patsientidest esinenud allergilised kõrvalnähtud (11, 12, 15).

Viimasel aastakümnel on toodetud lambalt pärinevat hariliku rästiku kõrge puhtusastmega vastumürki (ViperaTab, Therapeutic Antibodies Inc.). Nimetatud Fab-tüüpi seerum sisaldab modifitseeritud antiukehasid, mis koosnevad ainult ühest äratundvast regioonist ja seetõttu, seondudes mürgiga, ei moodusta nad immuunkomplekse nagu IgG või $F(ab')_2$ -tüüpi seerumid. Seoses sellega on kõrvalnähtude hulk tunduvalt vähenenud (15).

Seerumravi on seda efektiivsem, mida kiiremini pärast mürgistust seda alustatakse. Seega ei peaks ootama mürgistuse raske staadiumi väljakujunemist, vaid otsustama seerumravi näidustus kliiniliste nähtude arenemise kiiruse põhjal (12). Kiiresti leviv või laialdane turse, halvasti ravile alluvad või taastekivad kardiovaskulaarsed haigusnähud, pikaajalised või taastekkinud intensiivsed kõhuvalud koos oksendamisega, angioneurootiline turse ja hingamisteede sulguse risk, leukotsütoos üle $15 \cdot 10^9$ liitris esimese kahe tunni jooksul, metaboolne atsidoos, hemolüüs, EKG-muutused ning hüübimishäired (3, 15, 20) on vastumürgi kasutamise näidustuseks. Seerum manustatakse nii täiskasvanutele kui ka lastele samas annuses veeni 30 minuti jooksul. Vajadusel korratakse doosi. Kuigi Fab-tüüpi vastumürgiga ravitud patsientidel pole seni allergilisi kõrvalnähte täheldatud, peab meeles pidama anafülaktilise reaktsiooni ja seerumhaiguse riski (15). Ravi ajal peab patsiendil olema kindel veenitee ja loodud tingimused võimaliku anafülaktilise reaktsiooni kiireks raviks

Kirurgia on oma tähtsust rästikuhammustuste ravis minetamas. Hammustuste väljalõikamine, intsideerimine või hammustusest proksimaalsemal veenide ligeerimine, mida soovitati 19. sajandil (28), ei ole tänapäeval näidustatud. Kirurgilist ravi rästikuhammustuste korral vajatakse tavaliselt väära esmaabi (näiteks jäsemele asetatud žgutt) tagajärgede likvideerimiseks. Väga harvadel juhtudel on vaja teostada dekomprimeeriv fastsiotomia (19) või hilisem sügava koenekroosi plastiline korrektsioon (27).

Taastumine rästikuhammustusest on seda kiirem, mida noorem on patsient. Alla 14-aastastest on 1–3 nädala jooksul toibunud enamik patsientidest (20). Täiskasvanutest kahel kolmandikul säilivad valud ja tursed üle kolme nädala ning neljandikul isegi kuni 9 kuud (20).

Rästikuhammustuste sagedus ja profülaktika Eestis

Täpsed andmed rästikuhammustuste sageduse kohta puuduvad. Nagu eespool tõdetud, varieerub rästikute esinemine piirkonniti. Näiteks Kuressaare

haiglasse pöördub suve jooksul isegi kuni 20 patsienti (29). Tallinna Mustamäe haiglasse pöördus aastatel 1997–1999 kokku 12 patsienti, samal ajavahemikul Tallinna lastehaiglas rästikuhammustusega patsiente ei registreeritud. Üksikud rästikuhammustusega patsiendid on tõenäoliselt registreeritud mingi teise haiguse koodiga.

Kokkuvõtteks

Kuigi rästikuhammustusi on võimalik ja vajalik vältida, pole sellised õnnetusjuhtumid kunagi täielikult välistatud. Rästikuhammustus võib olla eluohtlik. Viimastel kümnenditel kogutud teadmised rästikumürgi ja mürgistuse patogeneesi kohta on aidanud optimeerida selliste õnnetusjuhtumite ravi. Eesti tingimuses peaks tänapäeval olema võimalik suremust rästikuhammustusse praktiliselt vältida.

Kirjandus

1. Kiili J. Rästik – *Vipera berus*. Kahepaiksed ja roomajad. Tallinna Pedagoogika Ülikool 1996: 138–47.
2. Street D. The Adder. In: The reptiles of northern and central Europe. London: BT Batsford Ltd, 1979: 194–208.
3. Eitonen M, Vuori A. Kyy pure – mitä tehdä? *Duodecim* 1997;113:1230–6.
4. Kauri H. Die Verbreitung der Reptilien in Estland. *Kungl Fys Sällsk* 1946; 16(18).
5. Pynnönen-Oudman K. Kyy poikaset kuoirutuvat emonsa sisällä. Hitaasta siilistä ei ole käärmeen karkottajaksi. *Helsingin Sanomat* 1998 May 19.
6. Lindell LE. Causes and consequences of variation in growth rate, energy storage and survival of adders, *vipera berus*. *Acta Universitatis Upsalensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Science and Technology* 155, Uppsala Univ.; 1995.
7. Kaitsavate loodusobjektide seadus. Riigi Teataja I osa 1998, 36/37.
8. Persson H, Irestedt B. A study of 136 cases of adder bite treated in Swedish hospitals during one year. *Acta Med Scand* 1981;10:433–9.
9. Märtlson M, Taittonen M, Alanen M, Reunanen M. *Vipera berus* adder bite in the water, complicated with rapid shock. A case history. *Eur J Ped Surg* 2001; 11 (Irükis).
10. Personne M. Skallerormen inte farligare än huggormen. *Läkartidningen*, 1998;95:1106–10.
11. Wild RN. Adder bites in children. *Arch Dis Child* 1979;54:392–5.
12. Parvinen T, Alanen M, Iisalo E. Tappaako kyy? *Duodecim* 1987;103:707–13.
13. Theakston RD, Reid-HA. Effectiveness of Zagreb antivenom against envenoming by the adder, *Vipera berus*. *Lancet* 1976;7977:121–3.
14. Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. *Vipera* bites in France: clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. *Hum Experimental Toxicol* 1994;13:683–8.
15. Karlson-Stiber C, Persson H, Heath A, Smith D, Al-Abdulla IH, Sjöström. First clinical experiences with specific sheep Fab fragments in snake bite. Report of multicentre study of *Vipera berus* envenoming. *J Intern Med* 1997;241:53–8.
16. Samel M, Siigur J. Isolation and characterization of hemorrhagic metalloproteinase from *Vipera berus berus* (common viper) venom. *Comp Biochem Physiol C* 1990;97:209–14.
17. Riviere G, Choumet V, Saliou B, Debray M, Bon C. Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:490–5.
18. Watson AA, Harland WA. Adder-bite fatality in Scotland. *Med Sci Law* 1977;17:190–2.
19. Denis D, Lamireau T, Llanas B, Bedry R, Fayon M. Rhabdomyolysis in European viper bite. *Acta Paediatr* 1998;87:1013–5.
20. Reid HA. Adder bites in Britain. *BMJ* 1976;6028:153–6.
21. Gerrard M, Pugh R. An adder bite with unusual consequences. *Practitioner* 1982;226:527–8.
22. Kjellström BT. Acute pancreatitis after snake bite. Case report. *Acta Chir Scand* 1989;155:291–2.
23. Svensson P, Rosenberg J, Ostergren J, Karlson-Stiber C. Potentieras ormgift av ACE-hämmare? Huggormsbett gav kraftig och långvarig hypotoni. *Läkartidningen* 1993;90:2653–4.
24. Karlson-Stiber C, Persson H. Antivenom treatment in *Vipera berus* envenoming-report of 30 cases. *J Intern Med* 1994;235:57–61.
25. Krue S, Hansen KN. Forbigående arteriell hypertension efter hugormebid hos en knap seks år gammel dreng. *Ugeskr Laeger* 1999;161:49–50.
26. Jones TI, Clegg W. Management of *Vipera berus* adder bite. *Practitioner* 1985;229:956–8.
27. Lau YL, Kenna-AP. Surgical treatment of adder bite. *J R Soc Med* 1985;78:1028–30.
28. Abernethy. Surgical Lectures, Lecture 25. Bites of the Vipers, delivered in Theatre, St. Bartholomew's Hospital. *Lancet* 1825;6:390–7.
29. Sepp A. Saaremaal on kurjad rästikud. *Eesti Päevaleht* 1989 Juuni 06.

Summary

Treatment of adder bites I: Review of literature

The only naturally occurring poisonous snake in Estonia is adder (*vipera berus*). The habits of the adder, pathology of adder envenomation, clinical course of

the illness, treatment guidelines and recommendations for avoiding such accidents are reviewed.
matis@europe.com



Cipramil[®]
(tsitalopraam)

depressiooni ja ärevushäirete...

s.h. paanikahäire ja foobiate ning obsessiiv-kompulsiivse häire

selektiivne

– Cipramil[®] on kõige selektiivsem SSRI

efektiivne

– tõestatud antidepressiivne ja anksiolüütiline toime

ohutu

– kõrvaltoimed vähesed ja mööduvad; ei mõjuta oluliselt kehakaalu

mugav

– annustamine üks kord päevas 20-40 mg/ööp

ja kiire

– kiirem toime võrreldes fluoksetiiniga¹

...lahendus!



Spetsialist psühhiaatrias

¹"Partis et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice," International Clinical Psychopharmacology 1996.

Uus võimalus koolieelsete laste astma raviks

UUDIS

Üksainus 4 mg SINGULAIR®[†] i tablett päevas
aitab hoida väikelaste astmat kontrolli all



Üksainus tablett päevas:
4 mg kirsimaitseline närimistablett 2-5 aastastele lastele
5 mg kirsimaitseline närimistablett 6-14 aastastele lastele
10 mg tablett täiskasvanutele

TABLETT PÄEVAS
SINGULAIR®
(montelukast naatrium, MSD)

Üksainus tablett päevas aitab hoida astmat kontrolli all.

SINGULAIR on näidustatud kroonilise astma raviks ja profülaktikaks.

Enne ravimi väljakirjutamist palun tutvuge ravimi omaduste kokkuvõttega.

[†] SINGULAIR (montelukast naatrium) on Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA registreeritud kaubamärk.

KÜLASTAGE MEIE LEHEKÜLGE INTERNETIS:
www.merck.com

04-02 SGA-01-EST-064-JA



MERCK SHARP & DOHME

Ametlik esindaja Eestis:

Merck Sharp & Dohme Idea, Inc. Eesti filiaal
Peterburi tee 46, 3. korrus, 11415 Tallinn
Tel (372) 613 9750 faks (372) 613 9751

Naiste depressiooni kliinilise pildi ja ravi iseärasused

Ülo Kallassalu – Tallinna Psühhiaatria haigla

epidemioloogia, kliiniline pilt, ravi

Viimastel aastatel on hakatud järjest rohkem tähelepanu pöörama meeste ja naiste depressiooni kliinilise pildi ja ravi iseärasustele. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et depressiooni ja düstüümia esinemissagedus on naistel elu jooksul kaks korda suurem kui meestel. Depressiooni suurem esinemissagedus naistel ilmneb just reproduktiivses eas. Depressiooni suurema esinemissageduse põhjuseks peetakse naiste bioloogilisi ja psühholoogilisi erinevusi ning erinevat sotsiaalset rolli ühiskonnas. Uuringud on näidanud, et naiste serotoniinergiline süsteem allub kergemini düsregulatsioonile ning on väliste stressorite suhtes tundlikum kui meestel (1). Ka naiste depressiooni kliinilises pildis ja ravis esineb mitmeid erinevusi võrreldes meestega.

Epidemioloogia

USAs korraldatud uuring (National Comorbidity Survey) näitas, et 13% meestest ja 21% naistest põevad elu jooksul depressiooni. Samas uuringus toodi välja, et 8% naistest ja 5% meestest diagnoositi düstüümiat. Ligi 80% sesoonseid meeleoluhäireid põdevatest patsientidest on naised (esinemissagedus naistel ja meestel vastavalt 4% ja 1%) (2). Bipolaarse meeleoluhäire esinemissagedus on nii naistel kui meestel ühesugune, kuid naistel esineb sagedamini depressiivseid episoode ning kiiresti vahelduvat bipolaarset meeleoluhäiret on diagnoositud neil kolm korda sagedamini kui meestel. Depressiooni esinemissageduse sooline erinevus hakkab ilmnema murdeas. Lapseas on nii poistel kui tüdrukutel depressiooni esinemissagedus enam-vähem võrdne. Pärast keskiga hakkab sooline erinevus taas vähenema ning vanuritel depressiooni esinemissageduses olulisi

soolisi erinevusi leitud ei ole. Eestis ei ole ulatuslikke epidemioloogilisi depressiooniuuringuid tehtud, kuid psühhiaatrilisel ravil viibinute osas ilmnevad samasugused tendentsid. Tallinna Psühhiaatria haigla dispanserisse depressiooniga ravile pöördunudest olid 2000. a 28% mehed ja 72% naised. Esinemissagedus laste osas vanuses kuni 14. a oli tüdrukutel ja poistel võrdne (3).

Kliiniline pilt ja haiguse kulg

Kuigi Eestis kasutusel olevad depressiooni diagnostilised kriteeriumid (ICD 10) on nii meestel kui naistel samad, esineb naiste depressiooni kliinilises pildis mitmeid erinevusi, mida ravi seisukohast tuleks arvesse võtta. Naistel esineb depressiooni puhul mitmeid atüüpilisi neurovegetatiivseid sümptomeid, nagu söögiisu ja kehakaalu suurenemine, mida ei too välja sellised üldtuntud depressiooniskaalad nagu HAM-D 17, HAM-D 24, BDI ja MADRS (4–8). Seetõttu tuleks naiste depressiooni diagnoosimiseks kasutada depressiooniskaalat HAM-D 28, mis sisaldab küsimusi ka atüüpiliste neurovegetatiivsete sümptomite kohta (9). Naistel on depressiooni juhtivaks sümptomiks sageli ärevus, kusjuures naistel domineerib ärevusega seotud pidurdus, samas kui meestel põhjustab ärevus üldjuhul aktivatsiooni. Sellega võib seletada ka enesetappude väiksemat esinemissagedust naiste seas võrreldes meestega. A. Värniku andmetel sooritasid Eestis 1999. a mehed suitsiide naistest 4,7 korda sagedamini. Ajavahemikul 1970.–1999. a on meeste ja naiste suitsiidide suhe kõikunud 2,8 (1988) kuni 5,7 (1997) vahel (10). Kuigi mehed sooritavad lõpuni viidud suitsiide rohkem, on kirjanduse andmetel suitsiidikatsete arv naistel suurem kui meestel (11).

Naistel kestavad depressiooniepisoodid üldjuhul pikemalt ja korduvad sagedamini kui meestel (12–15). Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud USAs (Epidemiologic Catchment Area Study ja National Comorbidity Study) on näidanud, et esineb naistel depressioon sagedamini koos teiste somaatiliste ja psüühiliste haigustega kui meestel (16, 17). Psüühilistest häiretest kaasnevad depressiooniga naistel sagedamini ärevus- ja söömishäired, meestel aga alkoholi ja uimastite kuritarvitamine ning sõltuvus nendest (17, 18). Ärevushäirete kaasnemisel on depressiooni kordumiskord suurem, kulg raskem, prognoos tavaliselt halvem ja suitsiidirisk suurem (19, 20). Ärevushäirete kaasnemine võib komplitseerida depressiooni ravi. Ärevushäiretega patsiendid on üldiselt tundlikumad ravimite kõrvaltoime suhtes ja antidepressandi ravitoime võib neil saaduda aeglasemalt (19). Seetõttu tuleks ärevushäirete kaasnemisel kasutada antidepressante, mis on efektiivsed nii ärevushäirete kui depressiooni ravis ja millel puudub aktiveeriv kõrvaltoime. Ravi tuleks võimalusel alustada antidepressandi väikseima annusega. Kuigi meestel kaasneb depressiooniga alkoholisõltuvus sagedamini kui naistel, kujuneb naistel alkoholisõltuvus depressiooni tagajärjel kergemini välja kui meestel. Meestel eelneb alkoholism tavaliselt depressioonile (21, 22). Somaatilistest haigustest on täheldatud naistel koos depressiooniga sagedamini migreeni, kroonilise väsimuse sündroomi, fibromüalgia, ärritunud soole sündroomi ja kilpnäärmehaigusi (23–25). Üle 45 a naistel soovitatakse depressiooni esinemisel teha ka kilpnäärne hormoonuuringud (26).

Naistel on depressiivsete sümptomite esinemine tihedalt seotud hormonaalsete muutustega premenstruaalses, sünnitusjärgses ja perimenopausaalses perioodis (27). Ka teised reproduktiivse eaga seotud asjaolud, nagu nurisünnitus, lastetus, hormoonteraapia, sh rasedusvastaste hormoonpreparaatide pikaajaline kasutamine, võivad soodustada depressiooni väljakujunemist (27).

Reproduktiivse funktsiooniga seotud psüühikahäired naistel on järgmised:

- premenstruaalne sündroom,
- premenstruaalne düsfooria,
- rasedusaegne depressioon,
- "baby-blues",
- sünnitusjärgne depressioon,
- sünnitusjärgne psüühilisus,
- depressiooni suurem kordumiskord üleminekuperioodil.

25–35% naistest esineb raseduse ajal depressiivseid häireid. Sünnitusjärgsel perioodil on depressiivseid häireid täheldatud 25–85% emadest (28). 10–15% juhtudest kujuneb välja depressioon, mis vajab ka medikamentöösset ravi. Varem küllaltki levinud involutsiooni melanhoolia e üleminekuea depressiooni diagnoos on tänapäeval vähe kasutusel, sest uuringud on näidanud, et depressiooni esinemissagedus üleminekueas oluliselt ei suurene. Küll aga suureneb üleminekueas depressiooni kordumiskord naistel, kellel on eelnevalt esinenud depressiivseid episoodide (28).

Premenstruaalne sündroom ja premenstruaalne düsfooria

Ligikaudu 75%-l reproduktiivses eas naistest esineb menstruatsiooni eel psüühilisi või füüsilisi häireid. Tavaliselt on need sümptomid kergekujulised ja ei mõjuta oluliselt naiste igapäevast elu ja tööd. Premenstruaalseks düsfooriaks (PMDD, *premenstrual dysphoric disorder*) nimetatakse premenstruaalse sündroomi (PMS, *premenstrual syndrome*) rasket vormi, kus domineerivad meeleoluhäired. Premenstruaalse düsfooria all kannatab 3–8% reproduktiivses eas naistest (29). PMDD sümptomid esinevad vahetult enne menstruatsiooni algust ning kestavad paar päeva kuni kaks nädalat. Menstruatsiooni alguses või kohe pärast menstruatsiooni lõppemist sümptomid kaovad. PMDD kliinilises pildis domineerib ärev depressiivne sümptomaatika. Somaatiliste ja vegetatiivsete sümptomitena on esikohal söögiisu kasv, suurenenud süsivesikute vajadus, unemuutused, rindade hellus, tursed ja lihaskasv. ICD-10 klassifikatsiooni järgi, mida kasutatakse ka Eestis, ei tooda PMDD eraldi

diagnoosina välja. Klassifikatsioon DSM-IV käsitleb seda häiret põhjalikumalt ning diagnoosikriteeriumid on järgnevad (30):

A. Viimase aasta vältel on enamiku menstruaaltsükli ajal esinenud vähemalt viis allpool loetletud sümptomit, millest vähemalt üks on meeoluga seotud sümptom. Sümptomid peavad esinema luteaalperioodi viimase nädala jooksul ja lakkama menstruatsiooni lõppedes. Need sümptomid on

- depressiivne meeleolu, lootusetusetunne,
- ärevus, pingeseisund, närvilisus,
- energiapuudus,
- märgatav ärrituvus või kergesti vihastumine,
- huvi vähenemine tavaliste tegevuste vastu,
- keskendumisraskused,
- söögiisumuutused,
- unemuutused,
- allasurutusetunne,
- rindade hellus, tursed või lihasevalu.

B. Sümptomid peavad märgatavalt segama töötamist või inimsuhteid.

C. Häire pole teise haiguse ägenemine.

D. Loetletud (vt A, B, C) häired peaksid olema fikseeritud vähemalt kahe menstruaaltsükli ajal.

PMDD algab tavaliselt 26. eluaastast ning on kõige tõsisemalt väljendunud 30. ja 40. eluaasta vahel. Kui menstruaaltsükkel on ebaregulaarne, on sümptomeid vähem. Samuti on leitud, et naistel, kellel on olnud vähem rasedusi, esineb rohkem premenstruaalseid sümptomeid. Selle põhjuseks on loomulikult tsükli suurem arv ja progesteroonitaseme suuremad kõikumised. On leitud, et PMDDga patsientidel intensiivistuvad premenstruaalsel perioodil ka depressiooni, ärevus- ja paanikahäirete ning buliimia sümptomid. Kergematel juhtudel on PMDD raviks lisaks psühhoteraapiale esimese valikuna soovitatud östrogeenasendusravi. Kui see 6 nädala jooksul ei anna soovitud tulemust, tuleks minna üle antidepressiivsele ravile (31). Hiljutised uuringud selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) on näidanud, et SSRId on efektiivsed PMDD ravis ja vähendavad efektiivselt PMDDga

kaasnevat ärrituvuse suurenemist. Üle 70%-l PMDD patsientidest, kellel domineerivad psüühilised sümptomid, on ravi SSRIdega andnud positiivseid tulemusi. Parimaid tulemusi on saanud SSRId tsüklilisel kasutamisel (luteaalperioodis 2 nädala vältel enne menstruatsiooni) (32).

Raseduse ja sünnitusega seotud meeleoluhäired

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et 25–35%-l rasedatest esineb kergemal või raskemal kujul depressiivseid häireid. Kergemakujuiste meeleolulanguste e "*babyblues*" all kannatab 50–75% emadest. Sünnitusjärgset depressiooni on diagnoositud ligikaudu 10%-l emadest ja sünnitusjärgset psühhoozi 0,1–0,2%-l emadest (30). Naistel, kellel raseduse ajal on diagnoositud depressioon, on lisafaktoritena leitud järgmisi riskitegureid (28):

- varasemad enesetapukatsed,
- varasemad raseduskomplikatsioonid (iseeneslik abort, haige laps),
- halb sünnitusele eelnev hooldus,
- halb toitumus,
- alkoholi või uimastite tarvitamine.

Rasedusaegne depressioon on enam väljendunud raseduse esimesel trimestril. Raseduse teisel trimestril depressiooni sümptomid taanduvad ja raseduse lõpp-perioodil taas intensiivistuvad. Rasedusaegse depressiooniga naistel on suur risk depressiooni kordumiseks sünnitusjärgsel perioodil (28).

"*Babyblues*" e kerged sünnitusjärgsed meeleoluhäired algavad tavaliselt esimestel sünnitusjärgsetel päevadel, saavutavad maksimumi esimese sünnitusjärgse nädala lõpuks ning siis kaovad. Suure esinemissageduse tõttu ei pea osa autoreid seda häireks, vaid normaalseks sünnitusjärgseks seisundiks. Enamikul juhtudel ei vaja selline häire psühhiaatrilist ravi, kuid osal patsientidest võib häire edasi areneda sünnitusjärgseks depressiooniks.

Sünnitusjärgse depressiooni varajane diagnoosimine on väga oluline, sest depressioon mõjutab ema-lapse suhte arenemist ning nõrgendab ema võimet last toita ja hooldada.

Sünnitusjärgne depressioon algab tavaliselt esimestel sünnitusjärgsetel nädalatel ning kestab 2–3 kuud, ebapiisava ravi puhul isegi kuni 2 aastat. Naistel, kes katkestavad raseduse ajal depressiooni ravi antidepressantidega, on suurem risk haigestuda uuesti pärast sünnitust. Sünnitusjärgse depressiooni sümptomid ei erine muul ajal esinevast depressioonist (28).

Sünnitusjärgne psühhos on sünnitusjärgsest depressioonist harvem, kuid tunduvalt raskem häire. See algab 2.–3. sünnitusjärgsel nädalal ning enamikul juhtudel tuleb patsient hospitaliseerida. Suurim risk haigestuda on esmassünnitajatel ja perekondliku psühhiaatrilise anamneesiga patsientidel. Sageli meenutab haiguse kliiniline pilt bipolaarset meeleoluhäiret.

Rasedusaegse ja sünnitusjärgse depressiooni ravi on üks komplitseeritumaid, see peaks eelkõige olema depressiooni ennetav. Oluline on riskirühmade väljaselgitamine, nende nõustamine ja õpetamine ning teised mittefarmakoloogilised ravivõimalused. Farmakoloogilise ravi rakendamine on põhjendatud vaid juhul, kui haigusest tulenev risk kaalub üle ravimi kasutamisega seotud riski. Antidepressantide kasutamine on näidustatud raske depressiooni korral, millega kaasneb suitsiidioht, psühhootilised või teised patsiendi ja lapse tervist ohustavad sümptomid. Kõik psühhootilised ravimid läbivad platsentaarbarjääri ja erituvad hiljem ka rinnapiima. Antidepressantide ohutust raseduse kulule, loote ja vastsündinu arengule plasteeboga kontrollitud uuringutes tõestatud ei ole, sest eetilistel põhjustel vastavaid uuringuid ei tehta.

Kõik antidepressandid kuuluvad B-kategooria ravimite hulka (inimuuringutes ohutust lootele tõestatud ei ole) ning Pharmacia Estica andmetel ei soovitata neid kasutada raseduse ja imetamise ajal. Kliinilises praktikas kasutatakse antidepressante raseduse ajal siiski järjest sagedamini. Põhjuseks võib olla planeerimata rasestumine antidepressiivse ravi ajal, raske depressiooni tekkimine raseduse ajal või mõni teine põhjus. Neid andmeid on viimasel ajal ka üsna sageli

dokumenteeritud ja kirjanduses avaldatud (30).

Esimesed andmed antidepressantide kasutamise kohta raseduse ajal pärinevad 1970. aastatest. Siis väideti, et tritsükliliste antidepressantide kasutamine raseduse esimesel trimestril võib esile kutsuda loote jäsemete väärarenguid (33). Hilisemad uuringud seda aga kinnitanud ei ole ja on näidanud, et tritsükliliste antidepressantide kasutamine raseduse ajal ei ole seotud väärarengute esinemissageduse kasvuga. Seoses uue põlvkonna antidepressantide SSRIdel turuletulekuga on saadud andmeid ka nende ravimite kasutamisest raseduse ajal. 1997. a USA-s ja Kanadas tehtud uuring näitas, et uute SSRId tüüpi antidepressantide kasutamine raseduse esimesel trimestril või kogu raseduse vältel ei omanud teratogeenset toimet lootele (34). 1998. a Rootsis tehtud uuring näitas, et aastatel 1995–1997 kasutas Rootsis raseduse esimesel trimestril antidepressante 969 rasedat, neist SSRId tüüpi antidepressante 531 naist. Kõige sagedamini kasutatud antidepressant oli tsitalopraam, mida kasutas 365 rasedat. Antidepressante kasutanud rasedad olid vanemad ja suitsetasid kolm korda sagedamini kui antidepressante mittekasutanud rasedad. SSRIdel ja antidepressantide kasutamisel varases rasedusperioodis selles uuringus teratogeenset toimet ei täheldatud. Vastsündinute suremus ja kaasasündinud anomaaliade arv ei erinevad antidepressante kasutanud naiste seas prognoositust (antidepressante mittekasutanud rasedatest). Eraldi analüüs SSRIdel grupis ja tsitalopraami grupis andis sama tulemuse – olulist erinevust võrreldes sünnitajate tavalise populatsiooniga ei esinenud (35). Seega tuleks rasedusaegse ja sünnitusjärgse depressiooni ravis hoolikalt kaaluda kõiki asjaolusid ja võimalikke riske ning lähtuvalt sellest teha otsus antidepressandi kasutamise vajalikkusest igal üksikul juhul eraldi.

Üleminekuiga ja depressioon

Hormonaaltasakaalu muutumise alguses esineb naistel rohkem meeleolukõikumisi, unetust, keskendumisraskusi, ärritatavust ja libiido langust. Viimasel ajal tehtud uuringud on näidanud, et

ülemineku eas depressiooni esinemissagedus ei kasva, küll aga suureneb depressiooni kordumiskordumise eelnevalt depressiooni põdenud naistel. Samuti on leitud, et premenstruaalse düsfooria ja sünnitusjärgse depressiooni esinemine suurendab depressiooni kordumiskordumise ülemineku perioodil. See näitab, et osa naiste meeleolukõikumisi on tugevalt mõjustatud hormonaalsetest muutustest. Samas on leitud, et ka depressioon võib mõjutada naise reproduktiivset endokriinsüsteemi. Harvardi teadlaste hiljuti tehtud uuring näitas, et naistel, kellel esines anamneesis depressioon, algas perimenopausaalne periood varem kui depressiivse anamneesita naistel.

Depressiooni haigestumise riskifaktorid ülemineku eas on järgmised (28):

- perimenopausaalse perioodi varane algus,
- varasem psühhiaatriline haigestumine,
- perekonnas esinenud meeleoluhäired,
- halb tervislik seisund,
- sotsiaalne stress.

Naiste psühhiaatrilise ravi iseärasused

Mitmed uuringud on näidanud, et SSRId ja MAO-inhibiitorite kasutamine on naistel efektiivsem kui tritsükliliste antidepressantide kasutamine (2). Ravimite plasmakontsentratsioon muutub ka raseduse ajal, tritsükliliste antidepressantide plasmakontsentratsioon väheneb raseduse kulgedes (36).

SSRId kasutamine naistel depressiooni ravis on eelistatud nende efektiivsuse tõttu. Depressiooniga

kaasnevad naistel sageli teised häired, nt paanikahäired ja ärevushäired ning söömishäired, mille raviks on SSRId samuti efektiivsed. SSRId põhjustavad tritsüklilistest antidepressantidest oluliselt vähem kõrvaltoimeid, nt kaaluivut, mille tähtsust depressioonis olevale naisele ei saa alahinnata. Ravimite farmakokineetika ning farmakodünaamika on meestel ja naistel leitud olulisi erinevusi. Naistel on ravimite poolestusaeg pikem ja plasmakontsentratsioon tavaliselt suurem kui meestel ning see on tingitud naiste füsioloogilistest iseärasustest – aeglasemast seedetrakti passaažist, maksa metabolismist ja renaalset kliirensist, samuti rasvkoe suuremast sisaldusest organismis.

Kokkuvõte

Depressiooni esinemissagedus reproduktiivses eas naistel on kaks korda suurem kui meestel. Selle põhjuseks on naiste nii bioloogilised kui ka psühholoogilised iseärasused. On leitud, et naiste serotoniinergiline süsteem on võrreldes meestega tundlikum ja allub kergemini düsregulatsioonile. Naiste depressiooni kliinilises pildis domineerib ärev depressiivne sümptomaatika ning depressiooniga kaasneb sagedamini mitmeid somaatilisi ja psüühilisi haigusi. Psühhofarmakoteraapias on efektiivsemaks ja ohutumaks osutunud SSRI-tüüpi antidepressandid. Naiste depressiooni ravi on kompleksne, see hõlmab nõustamist, psühhoteraapiat, hormoonravi ja farmakoteraapiat. Oluline on teavitada naisi nende depressiooni eripärasusest.

Kirjandus

1. Steiner M, Lepage P, Dunn Edward J. Serotonin and gender-specific psychiatric disorders. *Int J Psych Clin Prac* 1997;1:3–13.
2. Kornstein Susan G, McEnany G. Enhancing Pharmacologic Effects in the Treatment of Depression in Women. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 11):18–27.
3. Tallinna Psühhiaatria haigla statistiline aruanne 2000.
4. Frank E, Carpenter LL, Kupfer DJ. Sex Differences in recurrent depression: are there any that are significant? *Am J Psychiatry* 1988;145:41–5.
5. Young MA, Schefner WA, Fawcett J, et al. Gender differences in the clinical features of unipolar depressive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:200–3.

6. Kornstein SG, Schatzberg AF, Yonkers KA, et al. Gender differences in presentation of chronic major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996;31:711–18.
7. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in chronic major and double depression. *J Affect Disord*. In press.
8. Hamilton M. a rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
9. Montgomery SA, Asberg M. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
10. Kõlves K, Värnik A, Tooming L-M. Eesti suitsiidikõver on võtnud S-kuju. *Eesti Arst* 2001;80(3):141–4.

11. Isometsä ET, Henriksson MM, Aro HM, et al. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:530-6.
12. Sargeant JK, Bruce ML, Florio LP, et al. Factors associated with one-year outcome of major depression in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:519-26.
13. Aneshensel CS. The natural history of depressive symptoms. *Res Commun Ment Health* 1985;5:45-74.
14. Ernst C, Angst J. The Zurich study, XII: sex differences in depression: evidence from longitudinal epidemiological data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241:220-30.
15. Winokur G, Coryell W, Keller M, et al. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:457-65.
16. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, et al. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994;151:979-86.
17. Regier DA, Burke JD, Burke KC. Comorbidity of affective and anxiety disorders in the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. In: Maser JD, Cloninger CR, eds. *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press 1990:113-22.
18. Fava M, Abraham M, Alpert J, et al. Gender differences in Axis I comorbidity among depressed outpatients. *J Affect Disord* 1996;38:129-33.
19. Keller MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995;56 (suppl 6):22-9.
20. Fawcett J. Predictors of early suicide: identification and appropriate intervention. *J Clin Psychiatry* 1988;49 (10,suppl):7-8.
21. Hanna EZ, Grant BF. Gender differences in DSM-IV alcohol use disorders and major depression as distributed in the general population: clinical implications. *Compr Psychiatry* 1976;38:202-12.
22. Moscato BS, Russell M, Zielezny M, et al. Gender differences in the relation between depressive symptoms and alcohol problems: a longitudinal perspective. *Am J Epidemiol* 1997;146:966-74.
23. Moldin SO, Scheftner WA, Rice JP, et al. Association between major depressive disorder and physical illness. *Psychol Med* 1993;23:755-61.
24. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994;44 (10, suppl 7):817-22.
25. Claw DJ. Fibromyalgia: more than just a musculoskeletal disease. *Am Fam Phys* 1995;52:843-51.
26. Whybrow PC. Sex differences in thyroid axis dysfunction: relevance to affective disorder and its treatment. *Depression* 1995;3:33-42.
27. Kornstein SG. Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (suppl 15):12-8.
28. Lepola U. Nainen ja masennus. Turku 2000.
29. Steiner M, Rajinder J, Kumar R. Serotonin re-uptake inhibitors in the treatment of premenstrual dysphoria: Current state of knowledge. *Int J Psych Clin Pract* 1997;1:241-7.
30. Cohen Lee S. Pharmacologic treatment of depression in women: PMS, pregnancy and the postpartum period. *Depression and Anxiety* 1998; vol 8 suppl 1:18-26.
31. Stahl SM. Basic Psychopharmacology of Antidepressant, Part 2: Estrogen as an Adjunct to Antidepressant Treatment. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 4):15-24.
32. Halbreich U, Smoller JW. Intermittent Luteal Phase Sertaline Treatment of Dysphoric Premenstrual Syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58:399-402.
33. McBride WG. Limb deformities associated with ininodibenzyl hydrochloride (letter). *Med J Aust* 1972;1:492.
34. Kulin NA, Pastuszak A, Sage S, Schick-Boschetto B, eds. *JAMA* 1988;279:609-10.
35. Ericson A, Källén B, Wilholm B-E. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503-8.
36. Steiner M. Treatment of psychiatric disorders during pregnancy and post-partum. *Baillieres Clin Psychiatry* 1996; 2(4): 687-700.

Summary

Specific features of the clinical picture and treatment of depression in women

The prevalence of depressive disorders in women is twice as high as that in men. This gender difference appears around the time of puberty and persists through the fertile years. Reproductive events and psychosocial factors, as well as a more vulnerable serotonergic system are important factors influencing depression in women. Women often present with atypical depressive symptoms and

comorbid disorders that can complicate both diagnosis and treatment. Sex differences in pharmacokinetics have been noted, as well as differences in response to antidepressant treatment. While anxiety and weight gain may be part of the constellation of depressive symptoms, they are also important considerations in selecting a treatment option for depression.

Fucithalmic[®]

fusidiinhape

Viskoossed silmatilgad
bakteriaalsete silma-
infektsioonide raviks



Ainult kaks
korda päevas



Ideaalne igas vanuses patsiendile

Fucithalmic[®]

Viskoossed silmatilgad

Fusiidhape

INN. Acidum fusidicum

ATC-kood. S01AA13

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. Prolongeeritud toimega viskoossed silmatilgad, mille 1 g sisaldab 10 mg fusidiinhapet. **Näidustused.** Stafülokokkide poolt põhjustatud silmainfektsioonid. **Annustamine.** Konjunktiviidi, blefariidi, keratiidi, odraiva, dakrotsüstiidi jt. puhul 1 tilk 2 korda ööpäevas on piisav annus ravimi prolongeeritud toime (12 tundi) tõttu. Ravimi kasutamist jätkatakse 2 ööpäeva vältel pärast haigusnähtude kadumist. **Tähelepanu!** Ravi ajal ei tohi kanda kontaktläätsi, kuna ravim sisaldab mikrokristalle. **Vastunäidustused.** Ülitundlikkus mõne ravimis sisalduva komponendi suhtes. **Kõrvaltoimed.** Pärast ravimi manustamist on täheldatud mööduvat kipitus- ja ärritustunnet silmas. Harva võib tekkida allergiline reaktsioon. **Omadused.** Fucithalmic (fusidiinhape) on antibiootikum lokaalseks kasutamiseks silma stafülokokkinfektsioonide puhul. **Abiained.** Konservandina bensalkooniumkloriid, naatriumedetaat dihüdraat, mannitool, karbomeer, naatriumhüdroksiid, süstevesi. **Säilitamine ja kõlblikkusaeg.** Toatemperatuuril, 3 aastat. Pärast tuubi avamist kasutada 1 kuu jooksul. **Kasutamishuend.** Tõmba alumine silmalaug lahti. Vaata üles. Manusta üks tilk Fucithalmicut silmalau siseküljele (kasuta peeglit). Lastele võib Fucithalmicut manustada magamise ajal. Silmaga kokkupuutes Fucithalmic veeldub ja ei häiri nägemist. **Pakend.** Viskoossed silmatilgad, 5 g tuubis.



Tootja:
Leo Pharmaceutical Products,
Taani

Müügiloo hoidja Eestis:
MediNet International Ltd, Soome
Tallinnas tel 627 5191, faks 644 3575



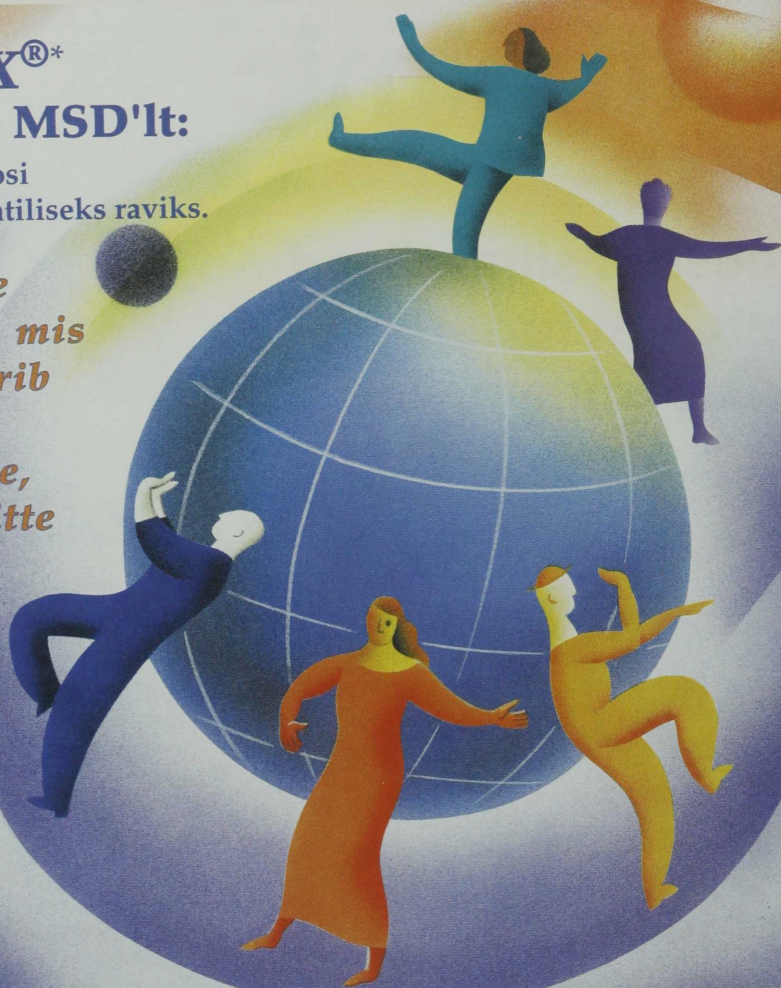
MediNet
INTERNATIONAL LTD

VIOXX®*

– uudis MSD'lt:

Osteoartroosi
sümptomaatiliseks raviks.

***Esimene
koksiib, mis
inhibeerib
täpselt
COX-2te,
kuid mitte
COX-1***



XXX Sama tugev toime, kui suurtes annustes
NSAID preparaatidel – diklofenakil
ja ibuprofeenil.¹

XXX Märkimisväärselt madalam seedetrakti
kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldes
teiste traditsiooniliste NSAID preparaatidega
– ibuprofeeni, diklofenaki ja nabumetoniga.¹

XXX Ainult üks kord päevas manustamine –
sobib hästi paljudele patsientidele.¹

Viited: ¹. Andmed on MSD Eesti andmebaasis.

**Palun tutvuge enne ravimi määramist põhjalikult
ravimi omaduste kokkuvõttega arstidele.**

*VIOXX (rofekoksiib) on kaubamärk MERCK & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ., U.S.A. Copyright © MERCK & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ., U.S.A. 2000. Kõik õigused kaitstud.
7-2001 VOX 00-EST-041-JA



AINULT ÜKS KORD PÄEVAS
VIOXX®
(rofekoksiib, MSD)

Täpne. Tugev. Lihtne.
<http://www.vioxx.com>



MSD Eesti Filiaal
Peterburi tee 46,
11415 Tallinn
Tel: (2) 6 139 750
Faks: (2) 6 139 751

Ülevaade tervisenõudluse teoreetilisest käsitlest

Triin Habicht, Andres Võrk – Tartu Ülikooli majandusteaduskond

tervisenõudlus, Grossmani mudel, inimkapital, terviseökonomika

Sissejuhatus

Inimese tervist määratletakse kui täielikku kehalise, sotsiaalse ja vaimse heaolu seisundit. Inimese tervise kujunemist ja kujundamist võib vaadelda mitmest aspektist, näiteks meditsiinilisest, geneetilisest või majanduslikust. Tervise-ökonomika (*health economics*) ühe peamise käsitluse kohaselt vaadeldakse inimese tervist osana inimkapitalist (*human capital*), mille suurus saab inimene ise kujundada. Seega võime rääkida tervisenõudlusest (*demand for health*), mis tähistab inimese poolt soovitatavat tervisekapitali hulka ehk tervise seisundit. Traditsiooniliselt mõistetakse majandusteoorias nõudluse all isiku valmidust osta mingi kogus hüvist teatud kindlatel tingimustel. Segadust tekitab on tervisenõudluse kontseptsiooni korral just see, et isik ei nõua otseselt tervishoiuteenuseid (mida on tunduvalt lihtsam koguselt ja hinnalt määratleda), vaid paremat tervist. Samas on tervishoiuteenus vajalik sisend tervise tootmiseks* ning seega saab selle nõudluse tuletada tervisenõudluse kaudu.

Esimesena koostas inimkapitali teoorial baseeruva tervisenõudluse mudeli Michael Grossman 1970. aastate alguses (1, 2, 3), tuginedes Gary Beckeri inimkapitaliteooriale (4). Grossmani mudeli kohaselt on inimese tervis põhivara, millesse tehtavad investeeringud suurendavad selle väärtust ja mis aja jooksul amortiseerub. Sünnijärgne tervisekapital on määratletud geneetiliste jm omadustega ning ei sõltu inimesest endast, kuid elu jooksul tehtavad valikud hakkavad mõjutama tervisekapitali. Lisaks eeldatakse Grossmani mudelis, et mida suurem on inimese tervisekapital, seda väiksema tõenäosusega inimene haigestub ehk seda rohkem on inimesel kasutada haigustest vaba aega.

Siinkohal võib tuua paralleeli haridusega. Kui haridusse investeerima motiveerib inimest lootus suurendada sissetulekuid tänu produktiivsuse ja läbilöögivõime suurenemisele tööturul, siis tervisesse investeerima mõjutab isikut soov suurendada haigustest vaba aja hulka, mida ta saab kasutada oma heaolu suurendavateks tegevusteks (nt töötamine ja puhkamine). Lisaks kasutatavale ajahulgale mõjutab tervisekapital isiku heaolu ka lihtsalt seetõttu, et inimene naudib terve olemist, nii nagu hariduse puhul saab inimene kasu ka lihtsalt tundest, et ta on tark. Eelnevast tulenevalt jaotas Grossman inimese tervisenõudluse motiivid kaheks: investeerimis- (motiiv suurendada tulevikus kasutatavat aega) ja tarbimismotiiviks (motiiv nautida terve olemist).

Tervise tootmiseks kasutab inimene oma aega (nt võimleb hommikul) ja ostab meditsiiniteenuseid (nt laseb ennast vaksineerida, tarvitab ravimeid). Võrreldes ühest küljest tervisekapitali tehtavatest investeeringutest tulenevat kasu ning teisest küljest oma aja ja rahaliste vahendite alternatiivseid kasutusvõimalusi, tuleb inimesel määrata igal perioodil investeeringute suurus tervisesse tagamaks tervisekapitali soovitud taset.

Seega võib kokkuvõtlikult eristada tervisenõudluse nelja põhilist iseärasust:

1. Otseselt nõuab isik tervist, mille tootmiseks ta vajab tervishoiuteenuseid.
2. Tervisekapitali ei suurendata üksnes turult ostetavate tervishoiuteenuste abil, vaid selleks kulutatakse ka isiklikku aega.
3. Tervis kestab rohkem kui ühe perioodi, s.t tervis ei amortiseeru täielikult ühe perioodi jooksul.
4. Tervisenõudlusel on nii investeeringute (soov suurendada tervena oldud aja hulka) kui ka

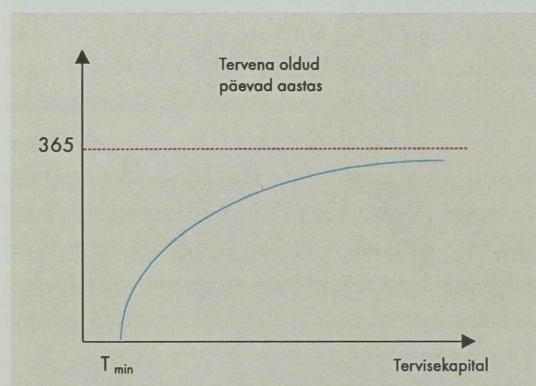
tarbimise (soov end hästi tunda) aspektid.

Tervisenõudluse investeeringute aspekt

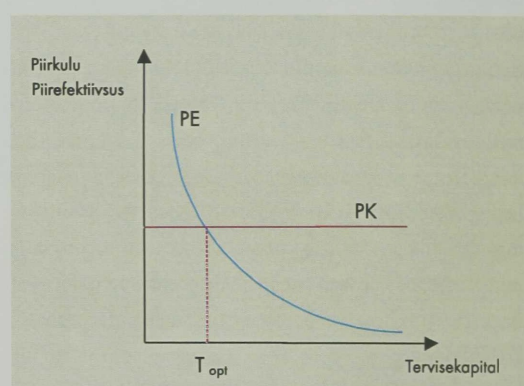
Järgnevalt pöörame tähelepanu üksnes tervisenõudluse investeeringute aspektile, sest seda on kirjanduses enam käsitletud ning sellel põhineb suurem osa tervisenõudluse empiirilistest uuringutest. Lihtsustatud ülevaate andmiseks lähtume sellest, et igal perioodil (olgu selleks perioodiks aasta, s.o 365 päeva) tuleb inimesel otsuste langetamisel lähtuda aja ja raha

elada (kui tervisekapitali tase langeb alla selle, saabub isiku surm). Joonisel olev kõver on kasvav (iga täiendav ühik tervisekapitali suurendab tervena oldud päevade arvu), kuid kõvera kasv on aeglustuv (iga lisanduv ühik tervisekapitali annab võrreldes eelnevaga vähem tervena oldud päevi). Seega, kuna tervise tootmise piirefektiivsus on kahanev, ei ole mingist hetkest alates isikul enam mõttekas tervisekapitali suurendada.

Selle n-ö optimaalse tervisekapitali taseme leidmiseks on vaja silmas pidada ka tervise tootmise kulusid, sest lisaks isiklikule ajale vajab isik ka turult



Joonis 1



Joonis 2

piirangutest. See aeg jaguneb nelja võimaliku tegevuse vahel: haige olemine, töölkäimine, tervise tootmine ning tegevus vabal ajal (viimase alla kuulub näiteks toiduvalmistamine ja koristamine). Seega, mida väiksem on isiku tervisekapital, seda rohkem päevi on ta aasta jooksul haige ja seda vähem jääb järele päevi töölkäimiseks, tervise tootmiseks ja vaba aja tegevusteks.

Igal perioodil tuleb isikul otsustada, millises hulgas on tal otstarbekas tervist toota, sest iga lisanduv ühik tervist annab juurde väiksemal hulgal tervena oldud päevi, olles seega vähem efektiivne (vt jn 1). Joonisel 1 on kujutatud horisontaalteljel tervisekapitali ja vertikaalteljel tervena oldud päevi aastas. Punkt T_{min} horisontaalteljel tähendab minimaalset tervisekapitali, mis võimaldab inimesel

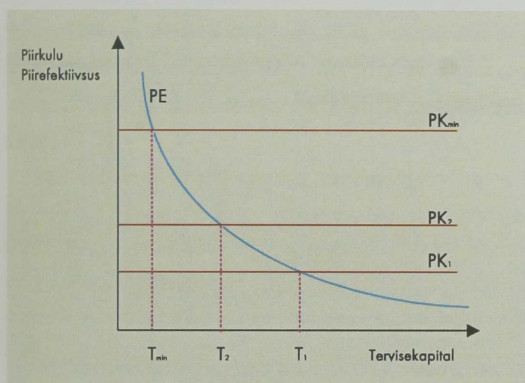
ostetavaid tervishoiuteenuseid. Teeme siinjuures sellise eelduse, et mingi ühiku tervisekapitali tootmise kulu ei sõltu juba olemasoleva tervisekapitali tasemest (nt tervishoiuteenuse hind ei sõltu sellest, kas isik on haige või mitte), s.t et tervise tootmise piirkulu on konstantne. Joonisel 2, kus horisontaalteljel on tervisekapital ja vertikaalteljel piirkulu ja piirefektiivsus, on seetõttu tervise tootmise piirkulu (tähis PK) toodud horisontaalse sirgena. Tervise tootmise piirefektiivsuse kohta saime jooniselt 1 teada, et see sõltub tervisekapitali tasemest. Joonisel 2 on see toodud langeva kõverana, mis näitab negatiivset seost tervisekapitali ja piirefektiivsuse (tähis PE) vahel. Tähisega " T_{opt} " on märgistatud isiku jaoks optimaalne tervisekapitali tase, mis asub piirkulu

ja piirefektivsuse joonte lõikepunktis, s.t optimaalne tervisekapitali tase asub punktis, kus tervise tootmise piirkulu on võrdne piirefektivsusega (tootes veel ühe ühiku tervisekapitali lisaks, ületaks piirkulu piirefektivsust ja seega ei oleks see isiku seisukohast ratsionaalne käitumine). Järgnevalt aga vaatame, millest sõltub isiku optimaalne tervisekapitali tase.

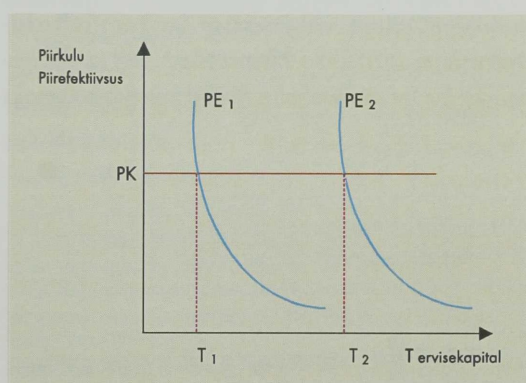
Vanuse, sissetuleku, haridustaseme ja tervishoiuteenuste hinna mõju tervisenõudlusele

Grossmani mudeli kohaselt mõjutavad inimese

käitumise tulemus, sest siis on otstarbekam raha kasutada näiteks tarbekaupadele, millest saadav kasulikkus on suurem kui kasulikkus tervishoiuteenustest (nt kasulikkus hammaste valgendamisest). Samas saab inimene oma käitumisega vähendada tervise amortiseerumise kiirust, valides tervislikumad eluviisid, toitumistavad, kehalise aktiivsuse, ning muuta tervisesse investeerimise tulutoovamaks. Väga vanas eas muutub tervisekapitali iga täiendava ühiku tootmine väga kulukaks ja soovitatav tervisekapital langeb tasemeni $T_{\min}$, mis sisuliselt tähendab surma.



Joonis 3



Joonis 4

optimaalset soovitatavat tervisekapitali (s.t tervisenõudlust) peamiselt inimese vanus, töötasu, haridustase ja tervishoiuteenuste suhteline hind.

Vanuse kasvades suureneb tervise amortiseerumise kiirus ja isikul on üha kulukam tervisekadu asendada, s.t kasvab ka tervise tootmise piirkulu. Joonisel 3 on see piirkulu toodud joone liikumisena asendist PK_1 asendisse PK_2 . Sellest tulenevalt nihkub ka piirefektivsuse ja piirkulu joonte lõikepunkt ning tervisekapitali optimaalne kogus asendist T_1 asendisse T_2 , s.t suurema tervise tootmise piirkulu korral on soovitatav tervisekapitali tase madalam ehk vananemisega kaasnev piirkulu kasv põhjustab tervisenõudluse vähenemist. Seega on Grossmani mudeli järgi tervise halvenemine vanas eas osalt ratsionaalse

Teine oluline tegur Grossmani mudelis on inimese **töötasu**. Suurem töötasu teeb haigena olemise kahjulikumaks: mida kõrgem on palk ajaühikus, seda märgatavam on kaotus haigena olemisest ja seda tungivam on motivatsioon olla terve. Oletame, et isiku palk ajaühikus tõuseb. Joonisel 4 väljendub see piirefektivsuse kõvera nihkena paremale PE_1 -st asendisse PE_2 . Kuna tervise tootmise piirkulu jääb samale tasemele (tervise tootmise piirkulu ei sõltu saadavast töötasust), nihkub optimaalne tervisekapitali tase uuele tasemele T_2 , mis on suurem kui esialgne tervisekapital T_1 . Seega, palga kasv põhjustab ka tervisenõudluse suurenemise. See kehtib eeldusel, et haigena oldud aega ei saa kasutada millekski muuks, kui ainult haigena olemiseks, ja et

ravikindlustus ei kompenseeri sissetulekut täiel määral.

Kolmas tegur Grossmani mudelis on **haridustase**, mis mõjutab tervise tootmise produktiivsust. Kõrgema haridusega inimene suudab tänu suurematele teadmistele oskuslikumalt valida ja kombineerida tervise tootmise tegureid ning seetõttu toodab ta tervist odavamalt. Odavama tootmise tulemusena on ka tervisenõudlus haritud inimesel suurem. Joonisel väljendub see nagu palga tõus piirefektiivsuse kõvera nihkega paremale (vt jn 4), mille tulemusel kasvab optimaalne tervisekapitali tase.

Lisaks vanusele tingib mudeli kohaselt tervisenõudluse vähenemise ka **tervishoiuteenuste suhtelise hinna tõus**, sest tervishoiuteenus kui tervise tootmise sisend muutub kallimaks

ja tervise tootmine seega kulukamaks.

Kokkuvõte

Tervisenõudluse teoreetilisele käsitlele pani 70. aastatel aluse Michael Grossman. Tema mudeli kohaselt on inimese tervis nagu põhivara, millesse tehtavad investeeringud suurendavad selle väärtust ja mis aja jooksul amortiseerub. Tervise tootmiseks kasutab inimene oma isiklikku aega ja ostab turult tervishoiuteenuseid. Inimese optimaalne soovitatav tervisekapitali kogus (s.t tervisenõudlus) sõltub peamiselt inimese vanusest, töötasust, haridustasemest ja tervishoiuteenuste suhtelisest hinnast.

* Toimetaja märkus: "tervise tootmine" on esialgne termin; ootame häid ettepanekuid.

Kirjandus

1. Grossman M. The human capital model of the demand for health. NBER Working Paper Series, WP 7078; 1999.

2. Grossman M. A stock approach to the demand for health. In: Culyer AJ, editor. The economics of health. Edward Elgar Publishing; 1991:63-72.

3. Grossman M. The shadow price of health. In: Culyer AJ, editor. The economics of health. Edward Elgar Publishing; 1991:73-92.

4. Becker GS. Human capital: A theoretical and empirical analysis, with special reference to education. 3rd ed. Chicago and London: University of Chicago Press; 1993.

Abstract

Overview of the theoretical conception of demand for health

Demand for health is an important concept in health economics. The first economist to present a formal model on the demand for the commodity "good health" was Michael Grossman. His work was motivated by the fundamental differences between health as an output and medical care as one of many inputs into the production of health, as well as by the differences between health capital and other forms of human capital. Grossman constructed a model where individuals use both medical care and their own time to

produce health. Individuals are assumed to invest in health production until the marginal cost of health production equals the marginal benefits of improved health status. Health status affects utility directly through the value that individuals place on good health per se and indirectly through increasing healthy time and hence labor income. Health demand increases with income and education and decreases with age.

triinhab@ut.ee

Parkinsoni tõve ravijuhend Eesti arstidele

Pille Taba¹, Toomas Asser¹, Rein Zupping², Sulev Haldre¹, Siiri-Merike Lüüs¹ – ¹TÜ Kliinikumi närvikliinik, ²Mustamäe Haigla

Parkinsoni tõbi, diagnoos, ravijuhend

Maailmas on huvi ravijuhendite vastu viimasel aastakümnel kiiresti kasvanud. Paljudel erialadel on mitmete kliiniliste probleemide käsitlemiseks välja töötatud ravijuhendeid, selle kõrval on palju tähelepanu pööratud ka juhtnööride väljatöötamise ja levitamise printsiipidele, mis tagaksid nende võimalikult efektiivsema toimimise praktilises töös (1–3).

Ravijuhend peab olema tõenduspõhine, s.t tuginema tõestatud ja kirjanduses avaldatud teadusuuringutele (1, 2), arvestades samas ka kohalikke tingimusi. Juhtnööride eesmärgiks on ravi kvaliteedi ja efektiivsuse parandamine; juhend on eelkõige abivahendiks raviotsuste tegemisel, jättes samas arstile vabaduse arvestada iga patsiendi individuaalsusega.

Parkinsoni tõve ravijuhendeid on välja antud mitmetes Euroopa maades ja USAs (4–6). Parkinsoni tõve ravijuhend Eesti arstidele on valminud L. Puusepa nimelise Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi initsiatiivil. Vajadus juhtnööride järele on kindlasti olemas, sest 1) on epidemioloogilisi uuringuid arvestades Eestis umbes 2500 haiget, kusjuures igal aastal lisandub 250–300 uut juhtu; 2) enamik haigeid pöörduv esmasena pere- ja üldarstide poole, kes vajavad informatsiooni haige käsitlemiseks; 3) viimase 5–10 aasta jooksul on maailmas kasutusele tulnud palju uusi Parkinsoni tõve ravimeid (7–10), mis on registreeritud ka Eestis.

Parkinsoni tõve ravijuhend

Parkinsoni tõbi on progresseeruv neuro-degeneratiivne haigus, mida põeb Eestis umbes

2500 inimest. Alates 1970. aastatest on olnud kõige efektiivsemateks antiparkinsonistlikeks ravimiteks levodopa-preparaadid, mille kasutamise kaasnivad sageli kõrvaltoimed: motoorsed fluktuatsioonid, düskineesid ja psühhiaatrilised häired. Haiguse süvenedes lisanduvad sümptomid, mis alluvad halvasti levodopa-ravile: tardumiseepisoodid, autonoomse närvisüsteemi häired, kukkumised, dementsus. Väljakujunenud Parkinsoni tõvega kaasnevad probleemid on tingitud Parkinsoni tõve ravitaktika ülevaatamise, et saavutada paremat raviefekti võimalikult väheste kõrvaltoimetega.

Parkinsoni tõve diagnoosi kriteeriumid

1. Esineb 2 järgnevat sümptomit:

- hüpo- ja bradükineesia,
- rahutreemor,
- rigiidsus,
- posturaalsete reflekside häire.

Seejuures üks sümptomitest on hüpo- ja bradükineesia.

2. Abistavad kriteeriumid:

- sümptomite ühepoolne algus ja püsiv asümmeetria,
- progresseeruv kulg,
- levodopa hea raviefekt,
- levodopast tingitud düskineesid,
- haiguse kulg üle 10 aasta.

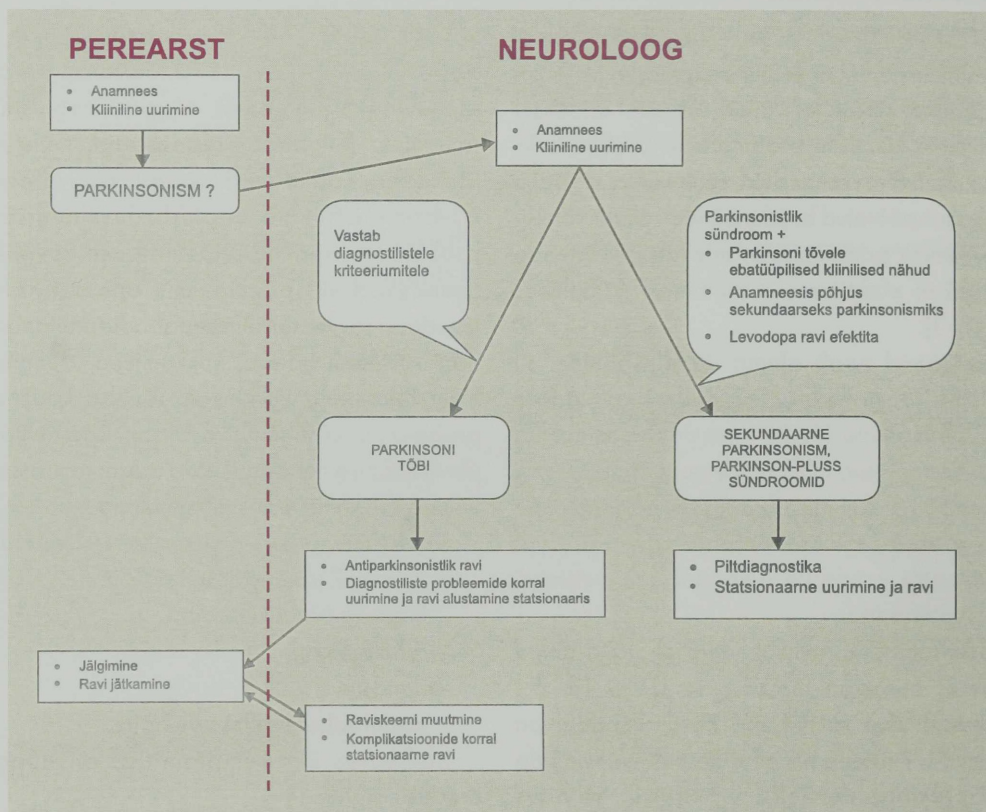
3. Parkinsonismi võimalike põhjustena on välja lülitatud sekundaarne parkinsonism (neuroleptikumide kasutamine, insuldid, tuumor jne) ja Parkinson-pluss sündroomid (progresseeruv supranukleaarne paralüüs, multisüsteemsed atroofiad, kortikobasaalne degeneratsioon).

Parkinsoni tõve ravi korraldamine

Parkinsoni tõve diagnoosivad, esmaravimi määravad ja raviplaani korrigeerivad keskuste neuroloogid, kes on piisavalt pädevad probleemide käsitlemisel (vt jn 1). Keeruliste juhtude ja diferentsiaaldiagnostiliste probleemide (nt Parkinson-pluss sündroomid, sekundaarne parkinsonism) korral on näidustatud haige suunamine

ravitaktika, et võimalikult ennetada dopamiinergilise ravi motoorseid kõrvaltoimeid. Neid haigeid peab neuroloog jälgima sagedamini: 3–4 korda aastas.

Kirurgilise ravi näidustus otsustatakse vastava ravikogemusega keskuses: Eestis on selline keskus TÜ närvikliinik.



Joonis 1. Parkinsoni tõve ravi korraldamine

statsionaarsele uurimisele ja ravile.

Haiget jälgivad ja ravi jätkavad perearstid, kes vajadusel suunavad patsiendi neuroloogi juurde korduval konsultatsioonile. Tavaliselt piisab kordusvisiitidest neuroloogi juurde 1–2 korda aastas; sagedasem konsulteerimine on vajalik juhul, kui patsiendil on tekkinud ravimite kõrvaltoimed, näiteks motoorsed fluktuatsioonid või hallutsinatsioonid. Erilist tähelepanu nõuab nooremate, alla 65-aastaste Parkinsoni tõvega patsientide

I. Medikamentoosne ravi (vt jn 1 ja tabel 1)

Faktorid, millest sõltub preparaadi valik

– **Vanus.** Et noorematel haigetel on levodopast tingitud kõrvaltoimete risk suurem, alustatakse ravi selegiliini, dopamiini agonistide, amantadiini või antikolinergiliste preparaatidega; levodopale minnakse üle funktsionaalsete häirete süvenemisel. Vanematele haigetele sobib esmaravimiks

Tabel 1. Parkinsonismivastased ained N04 Eesti Ravimiregistris (jaanuar 2001)

Ravimirühm	Toimeaine	Preparaat	Suurus
Antikolinergilised	trihexüfenidüül	Cyclodol	2 mg
	biperideen	Akineton	5-1,0 mg/ml
Amantadiin		Amantadin	100 mg
		PK-Merz	100 mg
		PK-Merz	0,4-500,0 mg/ml infusioon
Dopamiini agonistid	bromokriptiin	Bromocriptin	2,5 mg
		Parlodel	2,5 mg
		Bromergon	2,5 mg
		Bromergon	10 mg
	pergoliid	Permax	0,05 mg
		Permax	0,25 mg
		Permax	1 mg
	pramipeksool	Mirapexin	0,125 mg
		Mirapexin	0,25 mg
		Mirapexin	1 mg
MAO-B inhibiitorid	selegiliin	Eldepryl	5 mg
Levodopa	levodopa + benserasiid	Madopar	100/25 mg
		Madopar	200/50 mg
		Madopar HBS	100/25 mg depoo
		Madopar Dispersible	100/25 mg lahustuv
	levodopa + karbidopa	Sinemet	250/25 mg
		Sinemet CR	200/50 mg depoo
		Nakom	250/25 mg
COMT inhibiitorid	entakapoon	Comtess	200 mg

levodopa, sest kõrvaltoimeid esineb harvem ja sageli on tegemist ka kaasuvate kognitiivsete häiretega.

- **Funktsionaalsed häired.** Kui neid ei ole või nad on tagasihoidlikud, siis alustatakse ravi selegiliiniga või dopamiini agonistidega.

- **Kliiniline sündroom.** Treemori korral sobivad noorematele haigetele esmaravimiks antikolinergilised preparaadid, bradükineetilisi-rigiidse vormi korral amantadiin.

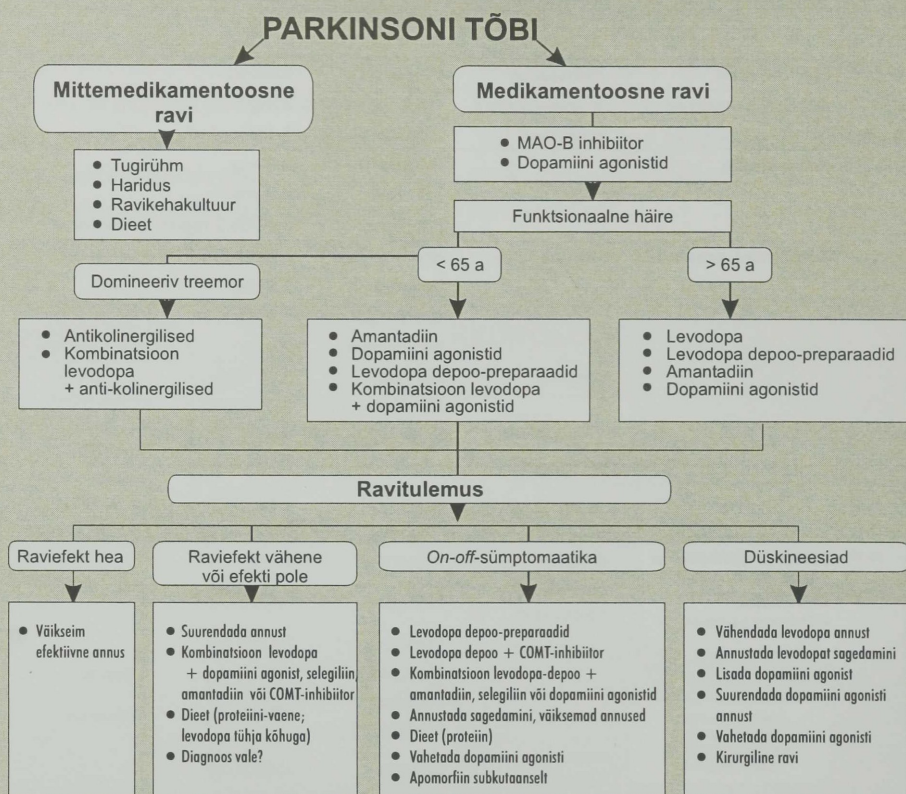
- **Kognitiivsed häired.** Ravi alustatakse levodopa-preparaatidega; eelistatud on monoteapia.

- **Haiguse raskus.** Väljakujunenud Parkinsoni tõve korral alustatakse ravi levodopaga, vajadusel kombinatsioonraviga (näiteks dopamiini agonistidega). Mõnel juhtul, eriti noorematel haigetel, on ka raske sündroomi korral võimalik

teatud aja jooksul efekti saavutada dopamiini agonistide monoteapiaga.

- **Töötav patsient.** Töötava haige funktsionaalne paranemine on olulisem kui mittetöötava patsiendi puhul, mistõttu levodopale tuleb üle minna varem. Kasutada võib kombinatsioonravi, et vähendada levodopa päevaannust. Algusest peale võib kasutada levodopa depoopreparaate, et mootorsete kõrvaltoimete risk oleks võimalikult väike.

- **Ravimite kombineerimine.** Eelistatum on mitme preparaadi kombineerimine kui ühe preparaadi annuse liigne suurendamine. Fluktuatsioonide esinemisel haiguse väljakujunenud staadiumis kasutatakse levodopa annuse redutseerimiseks ja kõrvaltoimete vähendamiseks kombinatsioonravi monoamiinoksüdaasi (MAO-B) inhibiitorite, katehhool-O-metüültransferaasi



Joonis 2. Parkinsoni tõve ravi algoritm

(COMT) inhibiitorite, dopamiini agonistide ja amantadiiniga.

- **Ravi maksumus.** See on tähtis faktor paljudele haigetele. Eestis on suur osa preparaatide Parkinsoni tõvega patsientidele 100% soodustusega, kuid MAO-B ja COMT inhibiitorite kasutamine on siiski piiratud nende maksumuse tõttu.

Antikolinergilised preparaadid

Antikolinergilisi preparaate, mille toimemehhanism põhineb dopamiini ja atsetüülkoliini hulga tasakaalustamisel basaalganglionides, kasutatakse Parkinsoni tõve esmaravimina või kombinatsioonis levodopaga, kui domineerivaks sümptomiks on rahutremor ja patsiendi vanus on alla 65 aasta. Triheksüfenidüüli (tabletid Cyclodol, 2 mg) ja

biperideeni (tabletid Akineton, 2 mg) algannus on 1 mg päevas, mida suurendatakse päevaannuseni 4–10 mg; maksimaalne annus on 15 mg.

Antikolinergiliste ravimite kõrvaltoimetena võivad tekkida suukuivus, kõhukinnisus, iiveldus, uriini retentsioon, tahhükardia; vanematel inimestel võivad tekkida delirioossed seisundid ja hallutsinatsioonid. Kasutamise vastunäidustusteks on dementsus ja müasteenia; ettevaatlik tuleb olla prostata adenoomi ja glaukoomi korral. Ravi katkestamisel tuleb ravimi annust vähendada aeglaselt, nädalate jooksul.

Amantadiin

Amantadiin on NMDA-retseptorite antagonist, mis suurendab dopamiini vabanemist ja stimuleerib dopamiiniretseptoreid ning on perifeerse

antikolinergilise toimega. Amantadiin on näidustatud Parkinsoni tõve varases staadiumis mõõduka akineesia ja rigiidsuse korral. Monoteraapiana võib omada efekti mõne aasta jooksul, hilisemas staadiumis kasutatakse ka kombinatsioonravis. Päevane annus (tabletid Amantadin, 100 mg; PK-Merz, 100 mg) on 100–300 mg; raviannust suurendatakse ja vähendatakse aeglaselt.

Kõrvaltoimetena võivad esineda segasus-seisundid, hallutsinatsioonid, unehäired, suukuivus ja nahanähud (marmorjas lööve), kuid alla 65 aasta vanustel patsientidel on kõrvaltoimeid harva.

Akineetiliste kriiside raviks kasutatakse tilkinfusiooni PK-Merzi lahusega (0,4 mg/ml – 500 ml infusioonilahus).

Dopamiini agonistid

Dopamiini agoniste, mis mõjutavad otseselt dopamiinireseptoreid, kasutatakse haiguse algstaadiumis esmaravimina või väljakujunenud Parkinsoni tõve korral kombinatsioonis koos levodopaga. Raviannuseid suurendatakse aeglaselt, et vältida võimalikke kõrvaltoimeid. Ka annuse vähendamine peab toimuma järk-järgult.

Dopamiini agonistide kõrvaltoimena võivad esineda iiveldus, oksendamine, hallutsinatsioonid ja hüpotensioon. Iivelduse ja oksendamise raviks sobib perifeerne dopamiini antagonist domperidoon (Motilium), hallutsinatsioonide korral atüüpilised neuroleptikumid. Kombinatsioonravis levodopaga alandatakse levodopa annust 20–30%, vastasel juhul võivad düskineesiad ägeneda.

Bromokriptiin (tabletid Bromocriptin, 2,5 mg; Parlodel, 2,5 mg), millel on nii presünaptiline kui postsünaptiline efekt, stimuleerib D_2 retseptoreid. Algdoos on 1,25 mg päevas, mida suurendatakse aeglaselt annuseni 10–25 mg päevas. Lubatud päevaannus võib ulatuda kuni 50–75 mg, kuid sel juhul on sageli probleemiks kõrvaltoimed.

Pergoliid (tabletid Permax, 0,05 mg, 0,25 mg; Celance, 1 mg) stimuleerib nii D_1 kui ka D_2 retseptoreid. Algdoos on 0,05 mg päevas, mida suurendatakse järk-järgult mitme nädala vältel 1–3 mg päevaannuseni; maksimaalne doos on

5 mg päevas.

Pramipeksool (tabletid Mirapexin, 0,125 mg, 0,25 mg, 1 mg) mõjutab D_2 (D_3) retseptoreid. Ravi alustatakse 0,375 mg päevaannusega, mida suurendatakse järk-järgult mõne nädala jooksul. Keskmine raviannus on 1,5 mg päevas, maksimaalne päevaannus on 4,5 mg. Kõrvaltoimena võib harva esineda päevaseid uinumisepisoode.

Tugevat dopamiini agonisti apomorfiini kasutatakse statsionaarsetes tingimustes akineetiliste kriiside või raskete fluktuatsioonide korral; manustatakse naha alla 2–5 mg päevas.

MAO-B inhibiitorid

Ravi alustamine monoamiinoksüdaas-B (MAO-B) inhibiitori selegiliiniga (Eldepryl, 5 mg; Jumex, 5 mg) on näidustatud esmaravimina pärast Parkinsoni tõve diagnoosimist, ka juhul kui kliiniliselt funktsionaalseid häireid veel ei ole. Haiguse väljakujunenud faasis võib selegiliini kasutada kombinatsioonis levodopaga. Selegiliini päevaannus on 5–10 mg.

Selegiliinile on omistatud neuroprotektiivset toimet seoses vabade radikaalide tekkimise blokeerimisega dopamiini metabolismil.

Levodopa

Levodopa kui efektiivseim antiparkinsonistlik ravim on Parkinsoni tõve sümptomaatilise ravi kuldstandardiks. Levodopat kasutatakse alati kombineerituna dopa-dekarboksülaasi inhibiitoritega, et vähendada perifeerses veres metabolismi dopamiiniks, mis tekitab kõrvaltoimeid, aga ei läbi hematoentsefaalset barjääri nagu levodopa. Kasutusel on kombinatsioonid levodopa + benserasiid (tabletid Madopar, 100/25, 200/50; lahustuv Madopar Dispersible, 100/25) ja levodopa + karbidopa (tabletid Sinemet, 250/25; Nakom, 250/25) ning depoovariandid Madopar HBS 100/25 ja Sinemet CR 200/50. Kuna toit takistab levodopa imendumist, võetakse levodopa-preparaate enne sööki või enam kui 1 tund pärast sööki.

Parkinsoni tõve varases staadiumis alustatakse ravi annusega 125–250 mg päevas, mida suurendatakse vajadusel aeglaselt. Küllaldane

annus on enamasti 250–500 mg päevas. Üldine reegel on, et ravitakse madalaima efektiivse annusega; ravi efektiivsuse hindamiseks tuleb konkreetset annust kasutada vähemalt ühe kuu jooksul. Keskmise säilitusannus on 500–750 mg päevas. Maksimalne levodopa annus on 2000 mg päevas, kuid ≥ 750 mg päevaannuse juures on otstarbekas kõrvaltoimete vältimiseks üle minna depoopreparaatidele ja kombineerida neid dopamiini agonistidega, MAO-B inhibiitoritega, COMT inhibiitoritega või amantadiiniga. Kombinatsioonravi korral on võimalik efekt saada 20–30% võrra väiksema levodopa päevaannusega kui monoterapia korral.

Alternatiivne variant on ravi alustamine kohe levodopa depoopreparaadiga, et vähendada motoorsete komplikatsioonide tekkeriski. Depoovariantide biosaadavus on 70% võrreldes kiiresti toimivate preparaatidega; seega on vajalik suurem doos. Kui depoopreparaatide kasutamisel muutub probleemiks hommikune akineesia, võib ärkamisel esimesele annusele lisada kiiresti toimivat või lahustuvat levodopa-preparaati.

Kui levodopa suurte annuste korral (1000 mg ja enam) raviefekt puudub, pole tõenäoliselt tegemist Parkinsoni tõvega, vaid muu sündroomiga. Ravi katkestamisel vähendatakse levodopa annust järk-järgult, et ei tekiks maliigset neuroleptilist sündroomi. Levodopa toime väheneb ja parkinsonistlik sündroom süveneb dopamiini antagonistide (neuroleptikumid, reserpiin ja tsinnarisiin) kasutamisel.

Levodopa võimalikud kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, hüpotensioon ja eakamatel ka hallutsinatsioonid. Iivelduse vähendamiseks on näidustatud domperidooni kui perifeerse dopamiini antagonistide kasutamine. Hallutsinatsioonide raviks sobivad atüüpilised neuroleptikumid.

Umbes pooltel patsientidel tekivad keskmiselt 6 aasta jooksul motoorsed kõrvaltoimed: toimetajaju, on-off fluktuatsioonid, düskineesiad ja düstooniad. Kõrvaltoimed tekivad kiiremini ja raskemal kujul noorematel patsientidel, seetõttu alustatakse neil ravi teiste dopaminergiliste või

antikolinergiliste preparaatidega; levodopale üleminekul kasutatakse juba algselt depoopreparaate.

COMT inhibiitorid

Katehhool-O-metüültransferaasi (COMT) inhibiitorid pikendavad levodopa poolväärtusaega ja muudavad plasmakontsentratsiooni stabiilsemaks; levodopa biosaadavus suureneb ning annust on võimalik vähendada umbes 30%. Selle tulemusena off-periodide kestus väheneb.

Entakapooni (tabletid Comtess, 200 mg) kasutatakse kombinatsioonis levodopaga väljakujunenud Parkinsoni tõve puhul nii fluktuatsioonide esinemisel kui ka ilma nendeta. Annustamine toimub koos iga levodopa doosiga; maksimaalne annus on 2000 mg päevas. Samal ajal vähendatakse levodopa kogust.

II. Probleemid väljendunud sümptomaatikaga Parkinsoni tõve korral

1. Motoorsed komplikatsioonid

Levodopa raviefekt puudub või on vähene. Võimalik, et tegemist ei ole Parkinsoni tõvega, vaid Parkinson-pluss sündroomi või sekundaarse parkinsonismiga. Raviefekti hindamiseks suurendatakse levodopa päevaannust kuni 1000–1500 mg, mida tarvitatakse vähemalt kuu aja jooksul. Levodopat võetakse tühja kõhuga, et vältida imendumisprobleemidest tingitud efekti vähesust. Raviefekti parandab levodopa kombineerimine dopamiini agonistidega, COMT inhibiitoriga, selegiliiniga või amantadiiniga.

Ravimi toimetajaju. Kui levodopa annuse efekt on piisav, kuid lühiajaline (alla 4 tunni) ja lõpeb järsult enne järgmist annust, tuleb üle minna depoopreparaadile, suurendades samal ajal annust. Levodopat võib võtta sagedamini väiksemates annustes või kombineerida teiste antiparkinsonistlike ravimitega; COMT inhibiitori lisamine raviskeemi vähendab off-periodide pikkust. Abi võib olla dieedi muutmisest nii, et peamine valgukogus saadakse õhtuse toidukorraga.

Tardumine (motoorne blokk) on enamasti

ravimitega raskesti mõjutatav kliiniline avaldus, mille ajal ei ole patsient võimeline kõndima. Kui tardumise põhjuseks on üldine vähene raviefekt, tuleb suurendada dopaminergiliste ravimite annust. Kui tegemist on tardumiseepisoodidega *on*-perioodil või üldise hea raviefekti taustal, on nende käsitlemine raskem – võib vähendada dopaminergiliste preparaatide päevaannust, kuid alati ei anna see efekti. Tardumine tekib enamasti siis, kui põrandal on mingi takistus, või käimise alustamisel ja pööramisel. Tardumist võivad provotseerida hirm ja erutus, mida tuleb vajadusel ravida.

Düskineesiad tekivad levodopa pikaajalisest kasutamisest, eriti noorematel patsientidel, kusjuures haaratud võivad olla nägu, kael, kehatüvi ja jäsemed. Düskineesiad tekivad *on*-perioodil, kui ravimi efekt on hea, ning vähenevad dopamiinergilise ravi vähendamisel, kuid samal ajal tähendab see parkinsonistlike nähtude süvenemist.

Varasemalt tekivad maksimaalse kontsentratsiooni (*peak-dose*) düskineesiad, hiljem difaasilised düskineesiad, mis avalduvad kahes faasis: levodopa toime alguses ja uuesti toime lõpus. Düskineesiaid on võimalik vähendada dopamiini agonisti lisamisel raviskeemi, vähendades samal ajal levodopa annust. Kui ravi muutmine düskineesiaid ei vähenda, tuleb kaaluda kirurgilise ravi vajalikkust.

Düstooniad on enamasti põhjustatud haiguse progresseerumisest, harvem ravimitest. Düstooniad võivad esineda varvaste või labajalgade valulike tõmblustena. Sagedasem avaldumise aeg on *off*-perioodil, osal haigetel ka varahommikuti – sel juhul on ööseks näidustatud pikatoimeline levodopa ja varahommikul esimese annusena lahustuv või lühitoimeline levodopa. Efekti võib anda kombineerimine dopamiini agonistidega.

2. Psühhiaatrilised probleemid

Umbes 30% Parkinsoni tõvega haigetest tekivad psühhiaatrilised probleemid. Mõned probleemid, nagu hallutsinatsioonid, segasusseisundid, mäluhäire ja agiteeritus, võivad olla haiguse sümptomid, aga põhjuseks võib olla ka

antiparkinsonistlik ravi: antikolinergilised preparaadid, amantadiin, selegiliin ja dopamiini agonistid, harva levodopa. Vajadusel tuleb ravimite annust järk-järgult vähendada või üldse ära jätta; sobivaim on monoterapia levodopaga.

Kognitiivsed häired: globaalne dementsus või selektiivsed kognitiivsete funktsioonide häired, visuaalsed või keeleprobleemid, bradüfreenia, tähelepanuvõime langus, orienteerumishäire jne. Dementsus on iseloomulik Parkinsoni tõve hilisstaadiumis, seevastu kognitiivsed häired on tavalised juba haiguse alguses ning võivad süveneda antiparkinsonistliku raviga. Sedatiivsed ravimid ja tritsüklilised antidepressandid ei sobi kognitiivsete häiretega patsientidele.

Hallutsinatsioonid ja deliirium võivad olla haiguse sümptomiteks või tekkida ravimite kõrvaltoimena. Hallutsinatsioonid esineb 20% dopaminergiliste ravimite kasutajatel, rohkem vanematel ja kognitiivsete häiretega haigetel. Varaseks tunnuseks võivad olla rahutus ja hirmunenäod, millele lisanduvad hallutsinatsioonid ning paranoilised luulud, raskemas staadiumis deliirium. Raviks sobivad atüüpilised neuroleptikumid, mis ei põhjusta Parkinsoni tõve halvenemist. Annused on väiksed: klosapiini 12,5–75 mg päevas, olansapiini 1–15 mg öhtul.

Käitumishäired: agiteeritus, ärevus, paanikahäire. Kui käitumishäired on seotud mootorsete fluktuatsioonidega ning esinevad *off*-perioodi ajal, sobivad raviks bensodiasepiinid ja antidepressandid, lisaks psühhoterapia. Sekundaarse ärevuse korral tuleb ära jätta ravimid, mis võivad seda põhjustada: antikolinergilised preparaadid, selegiliin, harvem amantadiin ja dopamiini agonistid.

Depressioon esineb 40% Parkinsoni tõvega haigetel. Kui osa sümptomeid – bradüfreeniat, kontsentratsioonivõime langust, unehäireid – võib käsitleda kui Parkinsoni tõve nähtusid, siis depressiooni puhul lisanduvad mure, meeleolu langus, motivatsioonipuudus, sotsiaalne isoleeritus, aga ka suitsiidimõtted. Depressiivsus võib tekkida seoses *off*-perioodidega. Raviks sobivad

tritsüklilised antidepressandid ja selektiivsed serotoniini tagasihaardeinhiitrid.

3. Düsaautonoomiad

Vegetatiivsed häired on Parkinsoni tõve korral tavalised, kuid enamasti kliiniliselt tagasihoidlikud võrreldes mootorsete funktsioonihäiretega. Mõnel haigel võivad need probleemid aga osutuda raskeks ja häirida oluliselt elukvaliteeti.

Kõhukinnisuse põhjuseks on sooleperistaltika aeglustumine ja vaagnalihaste paradoksaalsed kontraktsioonid, mis on oma iseloomult düstooniilised. Ka ravimid – eelkõige antikolinergilised preparaadid – võivad süvendada kõhukinnisust. Dieedis tuleb suurendada kiudainerikaste toiduainete osakaalu ja vedelikukogust. Soodsalt mõjub füüsiline aktiivsus, vajadusel kasutatakse nõrgemaid kõhulahtisteid.

Urineerimishäired võivad tekkida detrusori hüperaktiivsuse, harva detrusori hüpoaktiivsuse või sfinkteri düsfunktsiooni tõttu, kliiniliselt esineb sage urineerimine ja noktuuria. Abi on öhtuse vedelikutarvitamise vähendamisest; kasutatakse perifeerseid antikolinergilisi (oksübutüünin) ja parasümpatolüütilisi preparaate (desmopressiin), välise sfinkteri hüperrefleksia korral diasepaami või baklofeeni.

Seksuaalprobleemiks võib meestel olla erektsiooni saavutamine ja säilitamine. Levodoparavi alustamisega seksuaalprobleemid osaliselt taanduvad. Raviks kasutatakse erektsiooni parandavaid preparaate (sildenafil, alprostadil). Seksuaalhäireid võivad süvendada propranolool jt β -blokaatorid, tiasiid-diureetikumid, digoksiin, tsimetidiin ja mõned antidepressandid.

Ortostaatiline hüpotensioon on tingitud vegetatiivse närvisüsteemi düsfunktsioonist või ravimite kõrvaltoimest dopaminergiliste preparaatide kasutamisel. Dopaminergiliste ravimite annust suurendatakse aeglaselt, et vältida võimalikke kõrvaltoimeid. Soovitav on pea 30–40° tõstetud asend magades. Vererõhku tõstab soola, vedeliku ja kofeiini tarbimise suurendamine.

Termoregulatsioon. Parkinsoni tõve korral võib esineda ebanormaalset külma- ja

kuumatunnet, higistamishäireid ja hüpotermiat, vahel seoses fluktuatsioonidega *off*-perioodil. *On*-perioodi higistamishoogusid vähendab β -blokaatorite kasutamine.

Düsfaagia tekib umbes 40% patsientidel, paljudel on neelamishäire ainult *off*-perioodil. Neelamishäire leevendamiseks tuleb korrigeerida dieeti ning raviga vähendada *off*-perioode. Süüa tuleb *on*-perioodi ajal.

Valu on mittespetsiifiline sümptom, mis vahel on see seotud düstooniatega või *off*-faasidega; esineb ka paresteesiaid.

Seborröa on sage kaebus, mis nõuab eraldi naha- ja juustehoolust.

4. Kukkumine

Väljakujunenud Parkinsoni tõve korral esineb kukkumist kõndides pööramisel, asendi muutmisel, tõusmisel. Kukkumise põhjuseks võivad olla düskineesiad, tardumine, tippiv kõnnak ja ortostaatiline hüpotensioon. Arvesse tulevad muud neuroloogilised haigused, muude elundkondade haigused ja muude ravimite kõrvaltoimeid.

Mootorsete sümptomite vähendamiseks tuleb korrigeerida medikamentooset ravi, liikuvushäirega kohanemiseks kasutada taastusravivõtteid ja mehhaanilisi abivahendeid.

5. Unehäired

Uinumisraskus on primaarne või sekundaarne – see on seotud dementsuse, depressiooni, valude või parkinsonistlike nähtude süvenemisega. Ka ravimid (selegiliin ja amantadiin, harvem levodopa) võivad põhjustada uinumisraskust. Unehäirete leevendamiseks kasutatakse antidepressante ja sedatiivseid preparaate. Öist akineesiat vähendab hilisõhtune levodopa depoopreparaadi annus.

Päevase unisuse põhjuseks võib olla öine unehäire või obstruktiivne uneapnoe, aga ka antidepressandid või sedatiivsed preparaadid. Päevast erksust suurendavad selegiliin ja kofeiin.

Hirmuunenäod võivad olla tingitud dopaminergilisest ravist; sel juhul võib vähendada levodopa öhtust annust. Halvad unenäod esinevad ka kognitiivsete häirete korral.

Rahutute jalgade sündroomi leevendab üleminek pikatoimelisele levodopale ning dopamiini agonistide kasutamine, efekti võib anda ka klonasepaam väikeses annuses. Tritsüklilised antidepressandid võivad ägestada rahutute jalgade sündroomi.

III. Kirurgiline ravi

Kirurgilist ravi on Parkinsoni tõve ravis kasutatud aastakümneid: pallidotoomiat 1940. aastate lõpust ja talamotoomiat 1950. aastatest. Levodopa kasutusele võtmisega 1960. aastate lõpus jäi kirurgiline ravi tagaplaanile, kuid viimase kümnendi jooksul on vajadus selle järele jälle kasvanud väljakujunenud Parkinsoni tõve ravivariandina, juhul kui medikamentoose ravi võimalused on ammendunud. Kirurgilist ravi vajab siiski väike osa patsientidest. Operatsioonide eelduseks on stereotaktilise aparatuuri, neurofüsioloogiliste ja visualiseerimismeetodite olemasolu ning kogemus Parkinsoni tõvega haigete hindamisel ja jälgimisel. TÜ närvikliinikus on aastakümnete jooksul kasutatud talamotoomiat treemori vähendamiseks. Hetkel vajab aparatuur uuendamist, et lähemal ajal taas alustada talamotoomia ja pallidotoomiaga. Aju süvastimulatsioon ja transplantatsioon lähematel aastatel ravimeetodina arvesse ei tule.

Talamotoomia

Talamuse ventrolateraalsete tuumade destruktsiooniga on võimalik vähendada kontralateraalset treemorit. Operatsioon on näidustatud, kui funktsionaalselt kõige häirivamaks sümptomiks on treemor; muid sümptomeid talamotoomia ei mõjuta.

Pallidotoomia

Pallidotoomia *Globus pallidum interna* posteroventraalses osas vähendab Parkinsoni tõve motoorseid sümptomeid, eriti aga düskineesiaid vastaskehapoolel. Kuna tekitatakse destruktiivne kolle, eksisteerib teatav oht *capsula interna* kahjustuse, harva ka hemorraagia tekkeks. Operatsioon on näidustatud raskete düskineesiatega patsientidel, kellel on võimalik operatsiooni järel düskineesiaste vähenemisel

suurendada levodopa-annust ja saavutada parem raviefekt.

Aju süvastimulatsioon

Aju süvastruktuuridesse paigaldatud elektroodi abil rakendatav kõrgsageduslik stimulatsioon tekitab ajustruktuuride funktsionaalseid muutusi: *substantia nigra* stimulatsioon vähendab motoorseid sümptomeid, *globus palliduse* stimulatsioon vähendab düskineesiaid. Tüsistused võivad olla tingitud probleemidest elektroodi siseseviimisel. Meetodi negatiivseks küljeks on infektsioonioht ja ülikõrge hind.

Transplantatsioon

Inimloote nigraalse koe transplantatsiooni tulemused Parkinsoni tõvega haigetel on vastuolulised: osal on saadud hea efekt, samal ajal ei ole ligi pooltel haigetel paranemist saavutatud. Maailmas on praeguseks transplantatsiooni teostatud vähestes keskustes ja meetod pole rutiinse ravina veel arvestatav.

Uurimisjärgus on haige enda tüvirakkude transplantatsioon.

IV. Mittemedikamentöösne ravi

Haridus

Haigetele ja nende peredele ning toetajatele on tähtis saada teavet haiguse tekkemehhanismide, sümptomite, kulu ja ravivõimaluste kohta, samuti nõuandeid igapäevaseks hoolduseks. Informeeritud patsiendid kohanevad paremini kroonilise haigusega ja oskavad ennast adekvaatselt hinnates kaasa aidata raviprotsessile.

Eestis on haigetele ja nende peredele välja antud järgmised brošüürid:

– Toomas Asser. Parkinsoni tõbi: Nõuandeid haigetele ja nende peredele. 1996. (Vene keelde tõlgitud 2000. aastal.)

– Pille Taba, Ülle Krikmann. Parkinsoni tõbi: Nõuandeid haigetele ja nende peredele II. 1999.

Regulaarselt ilmub Parkinsoni Haiguse Seltsi infoleht, kus peale artiklite avaldatakse teavet ürituste ja taastusravi kohta. Seltsi initsiatiivil korraldatakse teabepäevi ja õppelaagreid. Informatsiooni on võimalik saada ka Interneti-koduleheküljelt.

Taastusravi

Ravikehakultuuril on oma osa täiendava ravimeetodina, et säilitada liikuvust ja funktsionaalset aktiivsust. Harjutuste eesmärgiks on lõõgastada lihaseid ja säilitada lihasjõudu. Hea efekt on vesivõimlemisel. Tegevusravi abil õpitakse toime tulema igapäevaste toimingutega. Düsartria, düsfoonia ja düsfaagia esinemisel võib vajalik olla logopeediline abi.

Dieet

Parkinsoni tõve puhul võivad tekkida toitumisprobleemid seoses neelamisraskusega; täisväärtuslikult toitumast võib takistada ka söögiisu langus depressiooni ja sotsiaalse isolatsiooni tõttu, dementsus ning probleemid hammastega. Raskusi võib tekitada toiduvalmistamine.

Eelistama peaks pehmeks keedetud või vedelaid toite, mida oleks kerge neelata. Söömise lihtsustamiseks võib kasutada abivahendeid.

Spetsiifiliseks dieediprobleemiks on toiduaegade planeerimine, sest levodopa imendub peensoolest, konkureerides aminohapetega. Levodopat võetakse tühja kõhuga; fluktuatsioonide korral soovitatakse vähese valgusisaldusega dieeti, kusjuures põhiline toidukord peaks jääma õhtusele ajale.

Tugirühmad

Patsientidel ja nende pereliikmetel võib nii haiguse alguses kui selle arenemise jooksul tekkida emotsionaalseid probleeme: sageli tuntakse meeleolu langust, hirmu, stressi. Peale meditatiivset ja psühholoogilist abi pakub tuge seltsitegevus: võimalik on suhelda inimestega, kellel on sarnased probleemid, ning vältida sotsiaalset isolatsiooni. Paljudes maades on loodud eraldi tugigrupid noortele haigetele.

Eestis tegutseb Parkinsoni Haiguse Selts Tartus ja Tallinnas, loomisel on rühmad Ida-Virumaal ja Võrumaal.

Kirjandus

1. Thomson R, Lavender M, Madhok R. How to ensure that guidelines are effective. *BMJ* 1995;311:237-42.
2. Booth A, O'Rourke AJ. Searching for evidence: principles and practice. *Evidence-based Medicine* 1999;4:133-6.
3. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342:1317-22.
4. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. *Neurology* 1998;50 Suppl.3:S1-S7.
5. A critical analysis of treatment options in Parkinson's disease. Proceedings of a satellite symposium to the 1st Congress of EFNS. Panel discussion: Treatment algorithms. *Eur J of Neurol* 1996;3 Suppl1:S25-8.
6. Waters CH. Diagnosis and management of Parkinson's disease. 2nd ed. USA, Columbia: Professional Communications; 1999.
7. Quinn N, Olanow CW. Evolving treatment strategies in early Parkinson's disease. Oxford: Caudex Medical; 1996.
8. Albanese A. Emerging treatments in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38:175-83.
9. Jankovic J. New and emerging therapies for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:785-90.
10. Poewe W, Granata R. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders: Neurologic principles and practice*. New York: McGraw-Hill; 1997:137-52.

Summary

Clinical guidelines for Estonian physicians for the management of Parkinson's disease

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder estimated to affect 2500 people in Estonia. The introduction of levodopa in the 1970s provided benefits and therapeutic advance, however, long-term treatment is associated with adverse events. This has led to the development of new treatment strategies for the management of PD. On the initiative of the Estonian Ludvig Puusepp Society of Neurologists and

Neurosurgeons, treatment guidelines, based on scientific evidence have been developed for physicians practising in Estonia. This decision tree is designed to aid the physician in identifying treatment options for patients in various stages of PD, and to provide a rationale for selecting the most effective treatment.

Pille.Taba@kliinikum.ee

NORVASC®

amlodipiin

SÜNDINUD LIIDRIKS



UNIKAALNE RAVIM HÜPERTOONIA JA STENOKARDIA RAVIKS

5 mg ÜKS KORD ÖÖPÄEVAS*

* Tavaline annustamine, täielik ravimi informatsioon vt. Pharmaca Estica.



Pfizer H.C.P. Corporation Eesti
Pirita tee 20
10127 Tallinn
Tel.: 6 405 328; faks: 6 405 327



Esmavaliku ravim vaginaalkandidooside korral

DIFLUCAN®
flukonasool



Üks kapsel 150 mg
ühekordse suukaudse annusena*

*Tavaline annustamine, täielik ravimi informatsioon vt. Pharmaca Estica.



Pfizer H.C.P. Corporation Eesti
Pirita tee 20
10127 Tallinn
Tel.: 6 405 328; faks: 6 405 327



Alkaptonuuria ja ohronoos

Andres Pille¹, Peeter Raudvere², Katrin Bakhoff³ – ¹Tallinna Keskhaigla reumatoloogiaosakond,

²Tallinna Keskhaigla radioloogiakliinik, ³Tartu Ülikool

alkaptonuuria, ohronoos, artropaatia

Alkaptonuuria (ohronoos) on aminohapete ainevahetushaigus, kus pärilik ensüümidefekt katkestab normaalse ainevahetuse ja tekib organismile mitteomane vaheproduktide kuhjumine. Selle haiguse puhul puudub fenüülalaniini ja türosiini katabolismis osalev ensüüm homogentisiinhappe (e 2,5-dihüdrosüfenüül-äädikhape) 1,2-dioksügenaas.

Pärilikkus on autosoomretsessiivset tüüpi, defektne geen paikneb 3q kromosoomis.

Ajalugu. Boedeker kirjeldas esmakordselt 1859. a alkaptonuuriat kui sümptomit seljavaludega patsiendil, kelle tume uriin värvus aluselises keskkonnas mustaks. 1866. a kirjeldas Virchow ohronoosi nime all nähtust, mille puhul patsiendil esines süvenev sidekoe pigmentatsioon, mikroskoopiliselt oli pigment ookerkollane (ingl *ochre*). 1891. a tehti kindlaks homogentisiinhappe keemiline struktuur. Alles 1902. a demonstreeris Albrecht, et alkaptonuuria ja ohronoos on sama haiguse erinevad sümptomid (1). Praeguseni on kirjanduses haigusseisundi puhul kasutusel mõlemad nimetused. 1932. a uuris Hogben põhjalikult ohronoosihaigete sugupuid ja leidis, et tegemist on autosoomretsessiivse pärilikkusega.

Epidemioloogia. Alkaptonuuria esinemissagedus erineb regiooniti oluliselt, ligikaudne keskmine esinemissagedus on üks juht miljoni inimese kohta.

Patogenees. Ensüümidefekt tagajärjel kuhjub organismis homogentisiinhape, mida eritatakse uriiniga. Aluselises keskkonnas ja hapniku olemasolul (uriinis *in vitro* katsetel) homogentisiinhape polümeriseerub ja moodustab melaniini-sarnase pigmendi.

Homogentisiinhappe kudesid kahjustavat toimet on kirjeldatud tagasihoidlikult, küll aga on katseliselt tõestatud sellest tekkiva pigmendi ebasoodsaid mõjusid. Pigmendi moodustumise keemiline mehhanism organismi kudedes ei ole lõplikult selge. On arvatud, et toimub homogentisiinhappe ensümaatiline oksüdatsioon, kuna näiteks kõhrkoes on hapniku osarõhk väike ja keskkond neutraalne. Pigment ladestub sidekoes, kus keemilise ärrituse tagajärjel kiirenevad degeneratsiooniprotsessid. Võimalik, et pigmendi interfibrillaarne paiknemine eelistatult kõhre sügavamates tsoonides osutab pigmendi seostumisele proteoglükaanidega, mille kahjustus on kõhre nõrkuse ja fragmentatsiooni eelduseks (2). Lisaks sellele on katsetega tõestatud pigmendi toime kõhre metaboolsesse ensüümi (inhibeerib hüaluronidaasi), aga ka homogentisiinhappe tsütotoksiline toime kondrotsüütidesse (3).

Kliiniline pilt

Ohronoos e pigmentatsioonihäire. Silma kõvakesta ja kõrvade pigmentatsioon esineb harva enne 30. eluaastat, mistõttu ohronoosi diagnoosimine enamasti hilineb. Kõrvakõhre pigmentatsiooni leitakse kõigepealt *concha* ja *anthelix*'i ning hiljem *tragus*'e piirkonnas, mis muutuvad siniseks või hallikaks. Kõrvavaik kuulmekäigus ja kuulmekile värvuvad mustaks, samal ajal kaasub kuulmise langus. Ohronootilise pigmendi ladestus silmades on harilikult sedastatav silma sirglihase kinnituskohal, kuid see võib olla ka küllaltki difuusne, haarates konjunktivi ja kornea. Pigment eritub higiga ja määrab rõivaste kaenlaaluseid, aksillaar- ja ingvinaalpiirkonnas võib nahk värvuda pruunikaks.

Liigesenähud. Pigmentide ladestumist ja sidekoe kahjustust esineb enam suurtes liigestes ja lülisambas. Lülisamba kahjustusele on enam dispooneeritud HLA B-27 positiivsed patsiendid (3).

Suuremal osal ohronoosihaigetest (sagedamini meestel) tekib 30. eluaastail alaselja jäikus – areneb spondüloos. 10–15%-l ohronoosihaigetest avastatakse spondüloos seoses *nucleus pulposus*’e väljasopistumisega, sel juhul ei ole tekkiv sümptomatoloogia eristatav tüüpilisest diski herniatsioonist. Spondüloos haarab algul lülisamba nimmeosa, hiljem rinna- ja kaelaosa. Alaseljajäikus progresseerub aeglaselt ja nimmelordoos lameneb, paljudel juhtudel areneb küfoos. Nimmelülide röntgenuuringul on peaaegu alati iseloomulik leid: esinevad tüüpilised vahvlitaolised kaltsifikaadid intervertebraaldiskides koos lülivahemike kõrguse vähenemise ja lülিকেhade osteoporoosiga. Samasuguseid muutusi on ka lülisamba rinna- ja kaelaosas. Harvem võib leida sakroiliakaalliiduste ja häbemeliiduse kitsenemist ning subkondraalset skleroosi.

kahjustatud fragmentidest. Sünoviaalvedelik ei ole põletikuline, sisaldab 100–700 rakku kuupmillimeetris; suurem osa nendest on mononukleaarid. Vanemas eas on liigesekahjustused küllaltki väljendunud ja liigesed valulikud.

Uriini muutused. Alkaptonuurihaige eritab päevas ligikaudu 5–8 g homogentisiinhapet. Klassikalist alkaptonuuriat põdeval haigel on uriin tume või tumeneb seismisel astmeliselt katsuti põhja suunas. Paljud patsiendid ei ole lapsepõlves uriini värvuse muutusi märganud ja haigus diagnoositakse artriidiepisoode tekkimisel keskeas, tavaliselt muutuste leidmisel lülisamba nimmeosas.

Muude sümptomitena on kirjeldatud

- aordiklapi kahjustust; mõnikord esineb väljendunud süstoolne kahin (4);
- neerutuubulite kahjustust koos neerupuudulikkusega (5);
- parkinsonismi teket, mida seletatakse striatonigraalse ohronoosiga (6);

Tabel 1. Perifeerne ohronootiline artropaatia versus osteoartroos (9)

	Liigesepilu kitsenemine	Liigeste haaratus	Osteofüüdid
Ohronoos	Põlved, õlad +++ Puusad ++ Sakroiliakaalliigesed +/-	Sümmeetriline või asümmeetriline	Puuduvad
Osteoartroos	Puusad +++ Põlved +++ Käed +++	Sümmeetriline või asümmeetriline	Esinevad

Põlve-, õla- ja puusaliigeste röntgenoloogilised muutused tekivad tavaliselt 10 aastat pärast seljamuutuste teket. Liigesepilu kitsenemine, märkimisväärne subkondraalne skleroos ja väikesed osteofüüdid on sagedasemad leiud. Veel võib põlveliigeste röntgenogrammidel leida väikesi liigesehiiri, mis võivad põhjustada liigese lukustumist. Väikeste liigeste haaratust esineb väga harva. 50%-l põlvevaludega patsientidest võib leida vähest sünoviiti, mis on tingitud liigesekehre

– pigmendi ladestumist ninakarbikutes, ninavaheseinas, kõris ja trummikiles ning see põhjustab kombineeritud kuulmislanguse (7);

– pigmenti ja Ca-fosfaadi sooli sisaldavaid kive eesnäärmes (8), mis on rektaalselt palpeeritavad. Düsuuriliste kaebuste esinemisel võib kirurgiline ravi osutada vajalikuks.

Diferentsiaaldiagnoos ohronootilise artropaatia ja osteoartroosi ning ohronootilise spondülarropaatia ja anküloseeriva spondüliidi

vahel on toodud tabelites 1 ja 2.

Ravi. Mõned uuringud on näidanud, et tibude embrüotes inhibeerib homogentisiinhape kollageeni hüdrolüsiini ja sellega väheneb kollageeni tugevus. On leitud, et suures kontsentratsioonis askorbiinhape kaitseb kollageeni hüdroksülaasi ja hoiab sellega ära sidekoe patoloogilised muutused. Kuna tänapäeval ensüümidefakti spetsiifilist ravi pole, on põhiline ravi sümptomaatiline (NSAIDid, ravikehakultuur, liigeste

**Tabel 2. Ohronootiline spondül-
artropaatia versus anküloseeriv spondüliit
(röntgenoloogilise leiu järgi) (9)**

Tunnus	Ohronoos	Anküloseeriv spondüliit
Intervertebraaldiskide kaltsifikatsioon	++	+–
Sündesmoofüüdid	+–	+++
Ligamentide kaltsifikatsioon	+++	+
Sakroiliakaalliduste haaratus	+–	+++
Lülilihade osteoporoos	++	+

ülekasutusest hoidumine). Vajadusel süstitakse liigesesse glükokortikosteroide, eriti põlveliigese raske sünoviidi korral. Raskematel ohronootilise artropaatia juhtudel osutub vajalikuks ka põlve- või puusaliigese totaalarthroplastika.

Haiguslugu

46-aastane meespatsient hospitaliseeriti plaaniliselt Tallinna Keskhaigla reumatoloogia-osakonda uuringuteks valude ja kanguse tõttu selja nimme- ja rinnapiirkonnas ning öla-, põlve- ja küünarliigestes. Selja- ja liigestekangus süvenes õhtuks.

Anamnees. Haigel esinesid 1987. aastast alates nimmevalud. 1994. a tekkis lülisamba rinnaossa küür ja selg jäi kangeks. 1998. aastast alates esinesid öla-, puusa- ja põlvevalud, mistõttu paremat põlve puhastati artroskoopiliselt. Patsiendil ei olnud ühe aasta jooksul kaebusi, siis valud

taastusid.

Eluanamnees. Patsient on töötanud 20 aastat sporditreenerina, kuid 1994. aastast valude tõttu erialase töö lõpetanud.

Objektiivne staatus. Nahk on puhas, lööbevaba. Kõrvalestad ja skleerad on õrnalt sinakad. Kurgus põletikunähte ei esine, hambad on saneeritud. Kopsud, süda ja kõht on patoloogilise leiuta. Nimmelordoos on lamenenud, lülisammas on palpatsioonil valutu. Nimmeosa liikuvus on ettepainutusel vähenenud, Schöberi fenomen on + 2 cm (üks joon märgitakse L5 lüli ogajätke kohale ja teine joon 10 cm kõrgemale; maksimaalsel ettepainutusel märkide vahekaugus suureneb tervetel 4–5 cm, haigel aga vähem), rinnaosa liikuvus on + 2,5 cm (inspiiriumi ja ekspiiriumi vahe). Kaela liikuvus on külgedele piiratud – 20°. Põlve- ja õlaliigestes esinevad krepitatsioonid, liigesefunktsioon on normis. Lasègue'i sümptom on kahepoolset negatiivne.

Analüüsid. Kliiniline veri: SR 7 mm/t, Hgb 146 g/l, trombotsüüdid 272 x 10⁹/l¹.

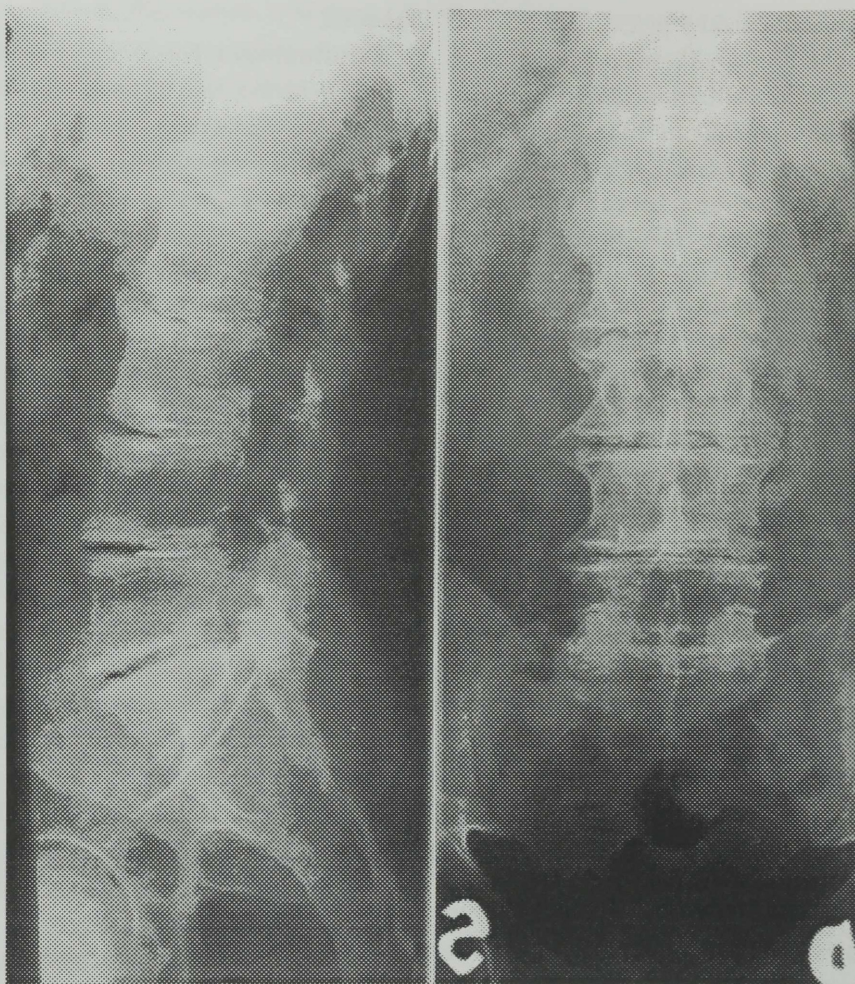
Biokeemilised: kreatiniin 72 µmol/l, kusihafe 421 µmol/l, CRP 1,0 mg/l, ALP 134 U/l.

Immunoloogilised: ASO 103 IU/l, tsirkuleerivad immuunkompleksid 0,29.

Röntgenograafia nimmeosast (vt jn 1). Nimmelordoos on jälgitav, lülide lõpp-plaadid on ebatasased, sklerootilised. Eesmistel lüliservadel on osteofüüdid, kõikides diskides on näha vaakumfenomen. L4/5 ja L5/S1 lülivahemikes esineb diski kaltsifikatsioon. Pehmed koed on normipärased. Kokkuvõte: võiks mõelda alkaptonuuriale.

Röntgenograafia puusaliigestest. Liigesepinnad on defektideta, vasema puusanapa piirkonnas on osteofüüt. Suurtel pöörlatel ja istmikuluul on produktiivsed muutused. Paremal *foramen obturatum*'i piirkonnas on jälgitav piklik tihe vari. Vaagnaluude struktuur on nähtavas osas normaalne. Kokkuvõte: esinevad artroosile viitavad muutused.

Ultraheliuuring: kõhukoopa elundid on haiguslike muutusteta.



Joonis 1. Röntgenogrammid lülisamba nimmepiirkonnast (selgitus tekstis)

EKG: siinusrütm, südamesagedus on 73 korda minutis.

Alkaptonuuria diagnoosi kinnitamiseks tehti täiendavad **uriiniuuringud**:

- 1) NaOH lisamisel muutus uriin tumedaks;
- 2) kromatograafilisel uuringul leiti uriinis aromaatne metaboliit homogentisiinhape, mille ekskretsioon on 20 g/l; normis seda metaboliiti uriinis ei ole.

Ravi on sümptomaatiline: mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid, ravikehakultuur; C-vitamiini 2 g päevas kollageeni hüdroksülaasi kaitseks.

Kokkuvõte

Alkaptonuuria on haruldane ainevahetushaigus, millega kokkupuutumine igapäevases kliinilises praktikas on küllaltki ebatõenäoline. Samas on arvatud, et alkaptonuuriat esineb diagnoositud juhtudest mõnevõrra enamgi, sest ohronoosi tõlgendatakse osteoartroosina ja spetsiifilised alkaptonuuriatestid jäävad tegemata. Kirjeldatud haigusjuhu röntgenoloogiline leid oli niivõrd iseloomulik, et diagnostilisi raskusi ei tekkinud. Arvame, et niisuguse küllaltki klassikalise alkaptonuuriajuhu tutvustus võiks kolleegidele huvi pakkuda.

Kirjandus

1. Scrivers CH, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic basis of inherited disease. Mc Graw-Hill; 1989. p.775-87.

2. Mohr W, Wessinghage D, Lenschow E. [Ultrastructure of hyaline cartilage and articular capsule tissue in alkaptonuric ochronosis]. Z Rheumatol 1980;39(3-4):55-73.

3. Kabasakal Y, Kiyici I, Ozmen D, Yagci A, Gumusdis G. Spinal abnormalities similar to ankylosing spondylitis in a 58-year-old woman with ochronosis. Clin Rheumatol 1995;14(3):355-7.

4. Dereymaeker L, Van Parijs G, Bayart M, Daenen W, Lauwerijns J, De Geest H. Ochronosis and alkaptonuria: report of a new case with calcified aortic valve stenosis. Acta Cardiol 1990;45(1):87-92.

5. Venkateshan VS, Chandra B, Graziano V, Steinlauf P,

Marquet E, Irmieri V, et al. Alkaptonuria and renal failure: a case report and review of the literature. Mod Pathol 1992; 5(4):464-71.

6. Aquaron R, Fayet G, Barthet C, Désiré S, Viallet F. [Parkinson disease and alkaptonuria: fortuitous association or striatonigral ochronosis?]. Rev Neurol (Paris) 1995;151(1):63-6.

7. Pau HW. [Involvement of the tympanic membrane and ear ossicle system in ochronotic alkaptonuria]. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 1984;63(10):541-4.

8. Concepción Masip T, Bañares Baudet F, Traba ML, Rodríguez de Miñón Cifuentes JL. [Alkaptonuria, prostatic calculi, and ectopic ureter] Actas Urol Esp, 1997;21(2):167-70.

9. Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. UK: Mosby International; 1998. p.1-4.

Summary

Alkaptonuria and ochronosis

Alkaptonuria is a rare genetic disorder in which the enzyme homogentisic acid oxidase is deficient, resulting in the accumulation of homogentisic acid in various body tissues. It is a multisystem disorder with a characteristic blue-black discoloration of the skin and cartilage, which is termed ochronosis. We present a case report of a 46-year-old male patient suffering from articular pain

(spine and hip). Clinical examination, urine analysis and x-ray showed changes characteristic of ochronosis. A brief discussion on the pathogenesis and clinical and radiographic signs is included.

anpille@yahoo.com

Melatoniinisekretsiooni vähenemine – operatsioonijärgsete unehäirete põhjus

Melatoniin on oluline ööpäevase une ja ärkveloleku rütmi marker, mille sekretsioon võib erinevates füsioloogilistes tingimustes muutuda. Melatoniini sekreteerib *gl. pineale*, sekretsiooni reguleerib hüpotalamuse suprahiasmaatiline tuum. Päeval on melatoniinikontsentratsioon veres väike, öösel on kontsentratsioon suurim kella 2–4 vahel, olles 5–10 korda suurem kui päeval.

Sageli on täheldatud haigetel unehäireid kirurgiliste operatsioonide järgsel perioodil. Selle põhjuse selgitamiseks uuriti haigetel plasma

melatoniinikontsentratsiooni operatsioonijärgsetel päevadel ja leiti, et nendel haigetel oli öine melatoniinikontsentratsioon oluliselt väiksem esimesel operatsioonijärgsel ööl võrreldes kontsentratsiooniga teisel ja kolmandal ööl ($p = 0,005$). Sellest järeldatakse, et operatsioonijärgsel perioodil esinevaid unehäireid on võimalik vältida melatoniini asendusraviga.

Lancet 2000;356:1244–5.

Päriliku kombineeritud hüpofüsaarpuudulikkuse haigusjuht

Tarvo Rajasalu, Toomas Podar – TÜK sisekliiniku endokrinoloogia osakond

hüpopituitarism, transkriptsioonifaktor, Prop-1

Kombineeritud hüpofüsaarpuudulikkuse e hüpopituitarismi põhjuseks on kõige sagedamini hüpofüüsiirakonna hormoonaktiivne või -inaktiivne tuumor. Hüpopituitarism võib tekkida kas primaarselt tuumori mehhaanilise surve tõttu või sekundaarselt tuumori ravi (operatiivne või kiiritus-ravi) tagajärjel.

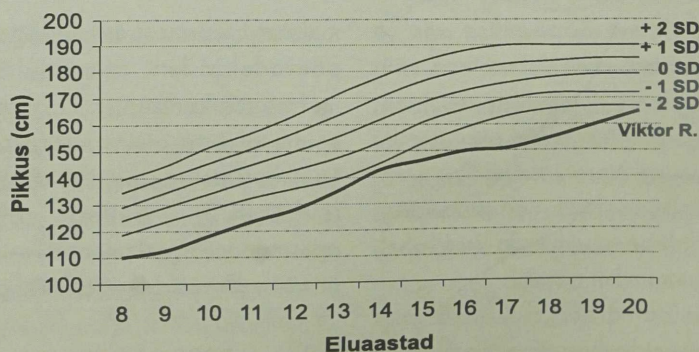
Käesolevas artiklis on esitatud ühe perekonna kahe lapse haigusjuhud (33 a Viktor R. ja 25 a Tiina R.), kelle kombineeritud hüpofüsaarpuudulikkus on päriliku iseloomuga. Patsientidel leiti järgmiste hüpofüsaarsete hormoonide defitsiit: kilpnääret stimuleeriv hormoon (TSH), kasvuhormoon (GH), folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), luteiniseeriv hormoon (LH) ja prolaktiin (PRL).

Esimest korda Eestis on patsientidel tehtud ka vastav geenidiagnostika.

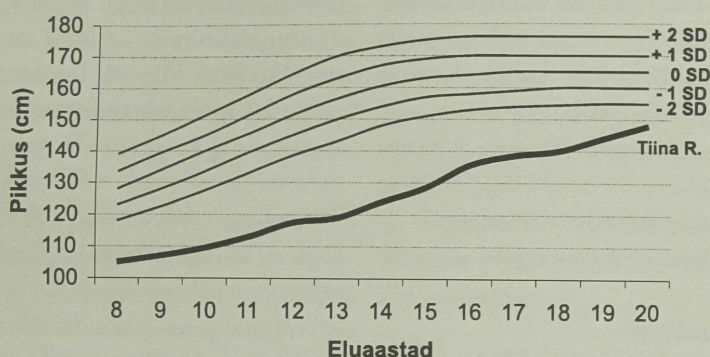
Endokrinoloog on jälginud mõlemat patsienti alates kaheksandast eluaastast (vastavalt 1975. ja 1983. aastast). Kombineeritud hüpopituitarismi diagnoosimine on olnud pikaajaline protsess – osalt hormoonidiagnostika esialgsete piiratud võimaluste tõttu, osalt tingituna hüpofüsaar-

puudulikkuse mittetäielikust iseloomust.

8-aastasena suunati Viktor R. endokrinoloogi vastuvõtule kääbuskasvu tõttu: patsient oli 110 cm pikk, kasvupeetus võrreldes eakaaslastega –4,4 standardhälbe ulatuses (SD) (vt jn 1). Krüptorhismi ei esinenud. Hormonaalsed näitajad viitasid sekundaarsele (hüpofüsaarsele) hüpotüreosile ja patsient hakkas saama asendusravi türeoidiiniga. Kasvamine kiirenes ning 14 a oli kasvupeetus vaid –2,2 SD. 16 a diagnoositi patsiendil lisaks sekundaarne (hüpofüsaarne) hüpogonadism, sest puberteeditunnuseid polnud tekkinud ning FSH ja LH sisaldus oli väike. 14.–18. eluaasta vahel patsiendi kasvamine aeglustus ja luuline vanus jäi maha 4–5 a võrra. Ka 18-aastasena oli patsient sekundaarsete sootunnusteta, seetõttu alustati asendusravi testosterooni depoopreparaadiga (Sustanon). Koos sekundaarsete sootunnuste arenguga kiirenes selle foonil ootuspäraselt ka kasvamine (kasvukiirus ca 5 cm aastas) ning patsiendi lõplik pikkus 20-aastasena oli 165 cm (–2,2 SD). Kasvuhormooni puudulikkuse täpset hindamist peeti ilmselt väheoluliseks, kuna haiguse



Joonis 1. Viktor R-i kasvukõver



Joonis 2. Tiina R-i kasvukõver

kliinilist kulgu arvestades ei olnud põhjust kahtlustada GH täielikku defitsiiti, samuti puudus Eestis kuni 1993. aastani asendusravivõimalus.

Alates 22. eluaastast on patsient saanud hüpopituitarismi asendusraviks L-Thyroxini 150 µg päevas ja 1 kord kuus 250 mg Sustanoni-lahust lihasesse süstituna.

1997. a hinnati komplekselt patsiendi hormonaalset seisundit ja tehti hüpofüsaarsete hormoonide stimulatsiooniteste, mille tulemusel kinnitati TSH, GH, FSH, LH ja PRL defitsiidi diagnoos (vt tabel 1).

Tiina R-il diagnoosisid pediatrid hüpotüreoosi kolme aasta vanuses. 8-aastasena oli ta esimest korda endokrinoloogi vastuvõtul, olles siis 105 cm pikk (kasvupeetus -4,4 SD) (vt jn 2). Järgnevatel aastatel oli patsiendi kasvukiirus venna omast veelgi aeglasem: 13-aastasena oli kasvupeetus juba -5,7 SD. Samal ajal hakati mõtlema ka

kasvuhormooni ning FSH ja LH defitsiidi võimalusele, sellele viitasid ka hormoonuurinud. Spontaanset puberteedi arengut ei tekkinud ja 17 a alustati patsiendil asendusravi naissuguhormoonidega. 18-aastasena kinnitati hüpoglükeemiatestiga ka kasvuhormooni defitsiidi diagnoos. Luuline vanus oli tal sel ajal 13 aastat. Patsient sai kahe aasta vältel asendusravi kasvuhormoonipreparaadiga Humatrope, kasvas 4 cm aastas ja oli 20-aastasena 148 cm pikk (-3,2 SD). See jäi ka ta lõplikuks pikkuseks.

23-aastasena uuriti patsiendil hüpofüüsi-funktsiooni ja kinnitati kombineeritud hüpopituitarismi (TSH, GH, FSH, LH ja PRL defitsiidi) diagnoos (vt tabel 1). Juba siis oli hormoonanalüüsides mõningaid viiteid ka adrenokortikotroopse hormooni (ACTH) ja neerupealiste häiritud funktsioonile. Aasta hiljem oligi patsiendil kliiniliselt ja hormonaalselt välja

Tabel 1. Hüpofüsaarfunktsiooni stimulatsioonitestid

Hormoon	Stimulatsioonitest	Viktor R.		Tiina R.	
		Hormooni maksimaalne tase	Norm	Hormooni maksimaalne tase	Norm
GH	Arginiiniga	< 0,13 mIU/l	40	< 0,13 mIU/l	40
FSH	LHRH-ga	< 0,1 IU/l	1,5	< 0,1 IU/l	2,0
LH	LHRH-ga	< 0,7 IU/l	6,0	< 0,7 IU/l	8,0
TSH	TRH-ga	2,48 mIU/l	3,4	0,0026 mIU/l	3,4
PRL*		3,6 µg/l	2,5-24	1,9 µg/l	4,6-37

* Spetsiifiline stimulatsioonitest puudub, esitatud on hormooni basaalne tase.

kujunenud selge sekundaarne hüpokortitsism: maksimaalne spontaanne kortisool seerumis 102 nmol/l (norm 138–690), kortisool uriinis 12 nmol/24 h (norm 40–340).

Asendusraviks saab patsient praegu türoksiini 150 µg päevas, hüdrokortisooni 25 mg päevas ja naissuguhormoonide preparaati Klimonorm.

Peaaju MRT ja karüotüübi uuringutel sedastati normaalne leid.

Geneetiline uuring

Patsientide ja nende vanemate geeniuuringu tegi 1999. a dr R. W. Pfäffle Aacheni Ülikooli Kliinikumis. Patsientidel leiti hüpofüsaarset transkriptsioonifaktorit Prop-1 kodeeriva geeni mutatsioon 301-302delAG. Tegemist on kahe aluspaari deletsiooniga positsioonis 301 ja 302. Tagajärjeks on defektne Prop-1 mRNA, mille translatsioonil (mRNA-st valgu moodustumisel) esineb lugemisraami nihe kahe nukleotiidi võrra. Ühte aminohapet kodeerib teatavasti kolmest nukleotiidist koosnev koodon. Järelikult tekib translatsiooni nihkumisel kahe nukleotiidi võrra alates defekti asukohast vale aminohappelise järjestusega valk (Prop-1) ning positsioonis 109 peatub translatsioon täielikult, sest formeerub stoppkoodon (koodon, mis ei kodeeri ühtegi aminohapet). Tegemist on autosoom-retsessiivselt päranduva mutatsiooniga: patsientide vanemad osutasid deletsiooni suhtes heterosügootideks (üks terve, üks defektne alleel), patsiendid aga homosügootideks (mõlemad alleelid defektsed). Patsientide 35 a vennal, kes hüpofüsaarpuudulikkust ei põe, pole geeniuuringut tehtud.

Arutelu

Kombineeritud hüpofüsaarpuudulikkuse perekondlik iseloom ja haiguse kliinilise kulu kokkulangevus viitavad selgelt haiguse geneetilisele olemusele. Arvestades seda, et kahjustusest on haaratud erinevad hüpofüsaarsed rakurühmad, on häire tõenäoliselt tekkinud juba rakkude diferentseerumise käigus embrüonaalperioodil.

Hüpofüüsi eessagara formeerumine toimub põhiliselt kolmandal embrüonaalkuul ektodermi

derivaadi, Rathke tasku baasil (1). Rakurühmade diferentseerumist juhivad paljud transkriptsioonifaktorid. Viimase kümne aasta jooksul on mitmed hüpofüsaarsed transkriptsioonifaktorid, samuti neid kodeerivate geenide võimalikud defektid õnnestunud kindlaks teha. Prop-1 kujutab endast kaksikhomeodomeeni valkude hulka kuuluvat DNAGA seonduvat transkriptsioonifaktorit, mille ülesandeks on juhtida türeo-, somato-, gonado- ja laktotroopsete rakkude diferentseerumist (2). Prop-1 koosneb 226 aminohappest ja tema geen asub viienda kromosoomi pikal õlal (2).

Kõik seni kirjeldatud Prop-1 geeni mutatsioonid päranduvad autosoom-retsessiivselt, leitud on nii deletsioone kui ka punktmutatsioone (2–6). Patsientide fenotüübilised erinevused ongi osaliselt seletatavad just sellega, et erinevatel mutatsioonidel on erinev tähendus Prop-1 funktsionaalsele aktiivsusele. Nii näiteks on ühe kindla punktmutatsiooniga (R120C) patsientidel võimalik ka puberteedi spontaanne teke, mille järel hakkab aga gonadotropiinide (FSH ja LH) sekretsioon vähenema ning kujuneb välja sekundaarne hüpogonadism (4). Ka teiste hormoonide osas ei ole defitsiit tavaliselt täielik. Prop-1 on arvatavasti transkriptsioonifaktor, mille ekspressioon on lühiajaline, määrates ära rakkude diferentseerumise ja rakuliinide stabiilsuse (7). Kõikidel juhtudel progresseerub aga elu jooksul hüpofüsaarsete hormoonide jääksekretsiooni vähenemine (4).

Kui hinnata retrospektiivselt meie patsientide arengut, siis normaalne intellekt (Viktor R-il on kesk-, Tiina R-il keskeriharidus) viitab piisavale türeetroopsete rakkude aktiivsusele patsientide esimestel eluaastatel. Vastasel juhul oleksid hüpofüüsi tagajärjel tekkinud rasked vaimsed defektid. Analüüsides patsientide kasvukõveraid (vt jn 1, 2), võib väita, et täielikku kasvuhormooni defitsiiti kasvumise perioodil patsientidel välja ei kujunenud. Silma torkavad ka individuaalsed erinevused, mis peegeldavad hüpofüsaarsete rakkude diferentseerumise ja funktsiooni komplitseeritust.

Mis puutub Tiina R-il tekkinud sekundaarsesse hüpokortitsismi, siis seda on leitud teistelgi Prop-1 defitsiidiga patsientidel (8), kuid häire põhjust ei teata. On arvatud, et omandatud ACTH defitsiit võib tekkida hüpofüüsi üldise degeneratsiooni tagajärjel (9).

Patsientide prognoos on adekvaatse asendusravi korral hea. Elukvaliteedi ja ateroskleroosi preventstiooni seisukohalt oleks oluline ka asendusravi kasvuhormooniga, mis aga ravi

maksumust arvestades pole meil täiskasvanud patsientidel praegu võimalik. Põhimõtteliselt on saavutatav ka viljastumisvõime, kui gonadaalsteroidide asemel rakendatakse asendusraviks gonadotropiinide preparaate.

Täname dr R. W. Pfäfflet Acheni Ülikooli Kliinikumi lastekliinikust molekulaardiagnostika korraldamise eest.

Kasutatud kirjandus

1. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PL. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders Company; 1998:249-76.
2. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW et al. Mutations in Prop-1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147-9.
3. Fluck C, Deladoey J, Rutishauser K et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg → Cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998;83:3727-34.
4. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, et al. Compound heterozygous deletion of the Prop-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998;83(7):2601-4.
5. Cogan JD, Wu W, Phillips JA et al. The PROP1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metabolism*

1998;83(9):3346-9.

6. Rosenbloom AL, Almonte AS, Brown MR et al. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the PROP1 gene. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1999;84(1):50-7.

7. Somson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature* 1996;384(6607):327-33.

8. Pfäffle RW, Blankenstein O, Wuller S, Kentrup H. Combined pituitary hormone deficiency: role of Pit-1 and Prop-1. *Acta Paediatr (Suppl)* 1999;88(433):33-41.

9. Parks JS, Brown MR, Hurley DL, Phelps CJ, Wajurajch MP. Heritable disorders of pituitary development. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1999;84(12):4362-70.

Summary

A case of congenital combined pituitary hormone deficiency: clinical and molecular genetic aspects

Combined pituitary hormone deficiency (CPHD) can be caused by defective transcription factors involved in pituitary organogenesis. We report two siblings (male 33 yrs. and female 25 yrs.) with TSH, GH, FSH, LH and PRL deficiency resulting from the defective gene encoding pituitary specific transcription factor Prop-1 (Prophet of Pit-1). Genetic testing revealed a common Prop-1 mutation – 2 base pair deletion 301-302delAG. The patients were homozygous for this alteration, whereas their parents were heterozygous. Interestingly, there were remarkable differences in the clinical course

of GH deficiency: the male reached a length of 165 cm (–2.2 SD) at the age of 20 spontaneously, while the female achieved a length of 148 cm (–3.2 SD) with the replacement therapy during a period of 18–20 years. At the age of 24 the female also developed hypocortisolism resulting from ACTH deficiency.

This is the first genetically proven hereditary CPHD case in Estonia.

tarvo.rajalu@kliinikum.ee;

Haigusjuht

55-aastane taksojuht, kelle harrastuseks on "antiiksete" autode taastamine ja kes seetõttu töötab suure osa oma vabast ajast garaažis, hakkas tundma valu parema küünarliigese välisküljel. Valu ägenes mutrite keeramisel ning hakkas küünarvarde kiirguma. Algselt tagasihoidlik valu süvenes nädalate jooksul ning mees märkas, et pärast isegi suhteliselt lühiajalist tööd on tal raske labakätt ja sõrmi sirutada. Liigutused õlaliigeses mõjusid esialgu leevendavalt, hiljem see positiivne mõju lakkas. Mõne nädala pärast olid vaevused niivõrd häirivad, et mees pöördus perearsti poole, kes diagnoosis "närvipõletiku" ning määras raviks ibuprofeeni ja soovitas elektriravi kaelale. Patsient loobus ravi ajaks tööst garaažis ja tundis end märksa paremini. Kahjuks taastusid aga kõik vaevused endise intensiivsusega paar nädalat hiljem, kui ta püüdis jätkata pooleliäänud tööd garaažis. Perearst suunas patsiendi kaelaradikuliidi kahtlusel neuroloogi juurde. Läbivaatusel ei ilmnunud neuroloogilises leius mingeid kõrvalekaldeid. Põhiline objektiivne leid avaldus tugevas valutundlikkuses küünarliigese lateraalsele epikondüüliile vajutamisel, kusjuures valulikkus oli suurim paar millimeetrit epikondüülist allpool – seal, kuhu kinnituvad labakätt sirutavad lihased (*M. extensor carpi radialis*). Isegi selle koha nõrk vajutamine põhjustas valu kiirgumise ka küünarvarde. Patsiendil diagnoositi epikondüliiti (*Epicondylitis humeri*); steroidi lokaalne injektsioon võimaldas sümptomite hea remissiooni.

Kommentaar

"Kaelaradikuliit" on Eestis kohati kujunenud "valvediaagnoosiks", millega seletatakse valusid, mõnikord ka krepitatsioone ("raginaid") kaelas, samuti valusid käes. Kaelanärvijuurte radikulopaatia esineb märksa harvemini kui vastav patoloogia nimme-ristluupiirkonnas. Kaela-

kuklapiirkonna valu on kõige sagedamini müofastsiaalse päritoluga ning ka käevalude korral tuleb eeskätt mõelda muudele põhjustele (nt karpaalkanali sündroomile). Neuropaatiate korral kaasnevad valuga üldjuhul tundlikkushäired, mida patsient sageli ise tajub, eelkõige mõne sõrme tuimusena. Kliiniliselt ebaselgetel juhtudel aitab neuropaatilist kahjustust diagnoosida elektro-neuromüograafia, kuid käesoleval juhul polnud selle järele vajadust.

Inglisekeelses kirjanduses tuntakse lateraalset epikondüliiti ka "tennisemängija küünarnuki" (*tennis elbow*) nimetuse all, kuid seda võivad põhjustada mitmesugused stereotüüpsed liigutused, eriti tööriistadega, mis koormavad labakäe sirutajalihas- kinnituskohiti, põhjustades seal teatud degeneratiivseid muutusi. Valu ja nõrkus (vastavate lihaste kasutamise võimetus) võivad takistada koguni pealtnäha üpris kergeid liigutusi, nt kohvitassi tõstmist. Haiguse eelsoodumuseks on teatud ealised muutused – tavaliselt kujuneb see alles elu neljandal või viiendal kümnendil. Valu põhjuseks on kõõluse mikrobeendid, mille tõttu vohab seal granulaatsioonikude ja kujuneb põletik (1).

Haiguse varastes staadiumites soovitatakse võtta perifeerse toimega põletikuvastaseid ravimeid, vältida valu esilekutsuvaid liigutusi ning rakendada rehabilitatsiooniprogramme, mille eesmärk on teiste lihaste koormamine. Kaugemale arenenud juhtudel kasutatakse steroidide lokaalset süstimist (2) ja kirurgilist ravi (3).

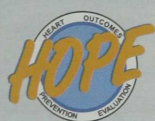
1. Nirschl RP, Pettrone FA. Tennis elbow: the surgical treatment of lateral epicondylitis. JBJS 1979;81:832–9.

2. Price R, Sinclair H, Heinrich I. Local injection treatment in tennis elbow: hydrocortisone, triamcinolone and lidocaine compared. Br J Rheumatol 1991;30:39–44.

3. Jobe F, Ciccotti M. Lateral and medial epicondylitis of the elbow. J Am Acad Orthop Surg 1994;2:1–8.

TÕHUS RAVIM

HÜPERTOONIA JA SÜDAMEPUUDULIKKUSE RAVIKS



 **CARDACE**[®]
RAMIPRIIL

HOPE-uuringu tulemuste põhjal vähendab Cardace[®]

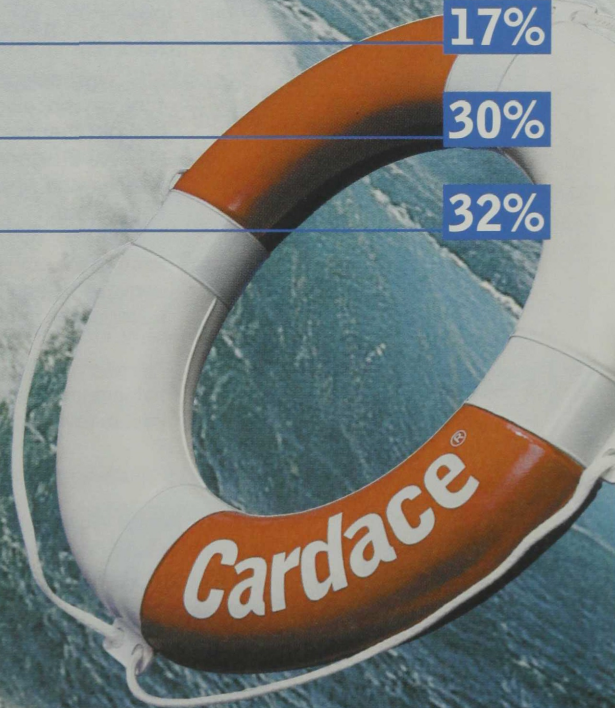
Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimist **16%**

Üldsuremust **17%**

Diabeedi teket **30%**

Ajuinsulte **32%**

The Heart Outcome Prevention
Evaluation Study Investigators: Effects
of angiotensin-converting-enzyme
inhibitor, ramipril, on cardiovascular
events in high-risk patients.
NEJM 2000; 342; 3: 145-153



Dr. Wolff soovitab:

ANTISEPTILISELT
TOIMIV KREEM

LINOLA-sept®

Näidustus: naha desinfektsioon.

Toimeaine: **KLIOKVINOOL** (0,5%) on paikset kasutatav seente- ja mikroobidevastane vahend.

- lai toimespekter - mõjub nii G(-) kui G(+) bakteritele, seentele
- ei teki resistentsust - võib kasutada korduvalt
- õlivesiemulsiooni tüüpi kreem leevendab valu, kipitust, sügelust

Kasutusala: marrastused, kriimustused, putukahammustused, olmetraumad nahal, säärehaavandid, lamatised, püodermia, follikuliit, panariitsium jne.

Koostis: 1 g kreemi sisaldab 5 mg kliokvinooli.

Abiained: detsüüloleaat, etüül-4-hüdroksübensoaatsüül-4-hüdroksübensoaat, α-oktadetsüül-ω-hüdroksüpolü(oksüetüleen)-3(oktadetsüülpolüglükoolieter), nitritotrietanol, mesilasvaha, vesi, 2(4-terbutüülbensüül)propionaldehüüd (lõhnaaine).

Vastunäidustused: teadaolev allergia kliokvinooli ja selle derivaatide, aga ka joodi suhtes ning/või parabeeni suhtes. Raseduse ja imetamise ajal ei tohi Linola-septi kasutada.

Kasutamine: Linola-sept kantakse õhukeselt 2 korda päevas haigestunud nahapiirkonnale. Ravi kestuse määrab arst või kestab ravi haigusest paranemiseni. Soovitatav katta sidemega.

Pakend: kreem, 15 g tuubis.

Tootja: Dr. August Wolff GmbH & Co Arzneimittel Bielefeld, Saksamaa

Eesti esindus: AS Pharmaceutical Marketing Services Tallinn, Põllu 98b, Tallinn

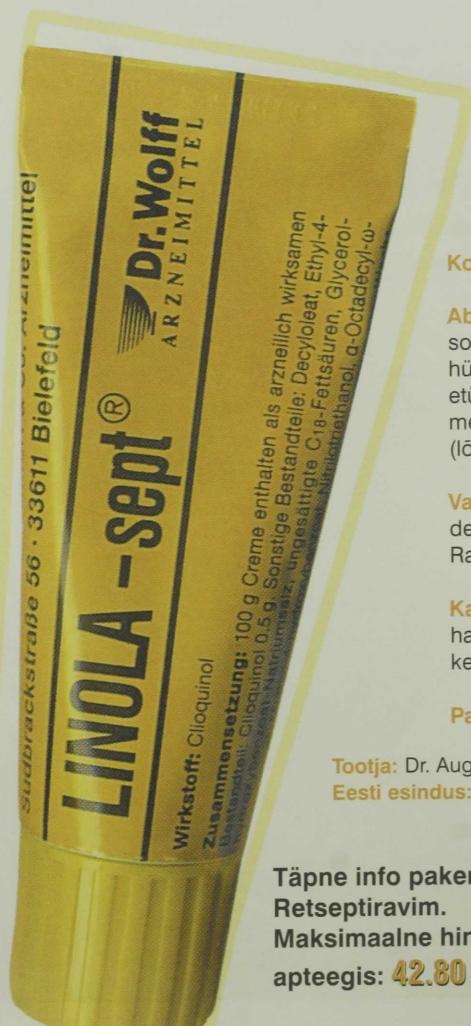
Täpne info pakendi infolehel.

Retseptiravim.

Maksimaalne hind

apteegis: **42.80**

Dr. Wolff
ARZNEIMITTEL



Maailma Arstide Liidu (MAL) Helsingi deklaratsioon

Inimesel tehtava meditsiiniuuringu eetilised põhimõtted

Deklaratsioon on vastu võetud MAL (WMA e World Medical Association) 18. peaassambleel Helsingis juunis 1964 ja muudetud 29. MAL peaassambleel Tokios oktoobris 1975; 35. MAL peaassambleel Veneetsias oktoobris 1983; 41. MAL peaassambleel Hongkongis septembris 1989; 48. MAL peaassambleel Somerset Westis Lõuna-Aafrika vabariigis oktoobris 1996 ja 52. MAL peaassambleel Edinburghis oktoobris 2000.

A. Sissejuhatus

1. MAL töötab välja Helsingi deklaratsiooni kui eetiliste põhimõtete kogumi, et anda juhend arstidele ja teistele, kes osalevad inimestel tehtavais meditsiiniuuringuis. Inimestel tehtav meditsiiniuuring hõlmab ka uuringuid, mis põhinevad nii identifitseeritaval inimmaterjalil kui ka identifitseeritavatel andmetel.

2. Arsti kohus on edendada ja kaitsta inimese tervist. Arst peab pühendama oma teadmised ja südametunnistuse selle kohustuse täitmisele.

3. MAL Genfi deklaratsioon seob arsti sõnadega: "minu patsiendi tervis olgu minu esmamureks" ning rahvusvahelises meditsiinieetika koodeksis on deklareeritud, et "arst peab tegutsema ainult oma patsiendi huvides, kui on ette näha, et ravimenetlus võib nõrgestada patsiendi kehalist ja vaimset seisundit."

4. Arstiteaduse edu põhineb uuringuil, mis lõppkokkuvõttes peavad osaliselt tuginema inimkatsetele.

5. Inimesel tehtud meditsiiniuuringute puhul ei tohi teaduse ega ühiskonna huvid iialgi prevaleerida inimese enda heaolu üle.

6. Inimesel tehtavate arstiteaduslike uuringute peamine eesmärk on ennetusmeetodite,

diagnostiliste ja ravimenetluste tõhustamine ning haiguste etioloogia ja patogeneesi parem mõistmine. Ka kõige paremini läbitöötatud ennetus-, diagnostika- ja ravimeetodite tõhusust, toimivust, kättesaadavust ja kvaliteeti peab pidevalt uuringutega kontrollima.

7. Enamik nüüdisaegses meditsiinipraktikas ja -uuringuis ennetus-, diagnoosimis- ning ravimenetlusteks kasutatavaid meetmeid kätkeb endas uuringus osalejale riski ja koormust.

8. Meditsiiniuuring allub eetilistele normidele, mille ülesandeks on tagada austus kõigi inimeste vastu, kaitsta nende tervist ja õigusi. Mõned uuritavad inimrühmad on kergesti haavatavad ja vajavad erikaitset. Arvesse tuleb võtta ebasoodsas majanduslikus ja meditsiinilises olukorras olevate isikute erivajadusi. Samuti nõuavad erilist tähelepanu need, kes ei saa anda enda eest ei nõusolekut ega keelduda, samuti ka need, kes võivad olla nõusoleku andmise ajal surve all või kes ei saa uuringust ise kasu või kelle uuring on seotud raviga.

9. Uurijad peavad tundma inimuuringute eetilisi, õiguslikke ja regulatiivseid nõudeid, mis kehtivad nii nende kodumaal kui ka rahvusvaheliselt. Riigi ükski eetika-, õiguslik või muu eeskirjaline nõue ei tohi vähendada ega tühistada ühtegi käesoleva deklaratsiooniga inimese kaitseks kehtestatud nõuet.

B. Kõikidele meditsiiniuuringutele kehtestatud põhimõtted

10. Arsti kohuseks on ka meditsiiniuuringu korral kaitsta inimese elu, tervist, privaatsust ja väärikust.

11. Inimest puudutav meditsiiniuuring peab vastama üldtunnustatud teaduslikele põhimõtetele, peab toetuma põhjalikule teadusliku kirjanduse ja

teiste asjasse puutuvate teabeallikate tundmisele ning adekvaatsetele laboratoorsetele ja vajadusel ka loomkatsetele.

12. Vajalikke ettevaatusabinõusid tuleb rakendada uuringute korral, mis võivad mõjutada keskkonda. Samuti tuleb hoolitseda katseloomade heaolu eest.

13. Inimesel tehtava uuringumenetluse kavand ja teostus peab olema selgelt kirjeldatud katseprotokollis, mis tuleb esitada selleks moodustatud eetikakomiteele arutamiseks, kommenteerimiseks ja juhendumiseks ning vajadusel ka heakskiidu saamiseks. Eetikakomitee peab olema uurijast, sponsorist ja muudest kõrvalistest mõjustusest sõltumatu. See sõltumatu komitee peab arvestama selle riigi seadusi ja eeskirju, kus uurimiskatseid tehakse. Komiteel on õigus uuringute pidevaks järelevalveks. Uurijal on kohustus anda komiteele seireteavet, eriti aga raskemate, soovimatute kõrvaltoimete kohta. Uurija peab komiteele läbivaatamiseks esitama andmed rahastamise, sponsorite, osalevate asutuste uuringuga seotuse ning teiste võimalike huvikonfliktide ning uuritavate ergutusvahendite kohta.

14. Uurimisprotokollis peab alati olema näha, et sellest uuringust johtuv eetikaprobleem on läbi mõeldud ning kooskõlas käesoleva deklaratsiooni põhimõtetega.

15. Inimesel võivad meditsiiniuuringut teha ainult teaduslikult pädevad isikud kliiniliselt kompetentse meditsiini personali kontrolli all. Vastutus uuritava inimese eest lasub alati meditsiiniliselt pädeval isikul, mitte kunagi aga uuritava inimesel, kuigi ta on andnud oma nõusoleku.

16. Igale inimuuringut hõlmavale projektile peab eelnema hoolikas võimalike riskide ja uuringuvaevuste võrdlemine saadava kasuga nii uuritavale kui ka teistele inimestele. See ei välista tervete vabatahtlike osalemist arstiteaduslikes uuringuis. Kõikide uuringute kavandid peavad olema avalikkusele kättesaadavad.

17. Arst peab hoiduma enda sidumisest

inimuuringuprojektiga, kuni ta pole veendunud, et riske on küllaldaselt analüüsitud ja need on rahuldavalt ohjatatavad. Arst peab katkestama igasuguse uuringu, kui leitakse, et risk on suurem kui loodetav kasu, või kui on saadud lõplik kinnitus tulemuste positiivsuse ja kasulikkuse kohta.

18. Inimuuringut võib teha ainult sel juhul, kui eesmärgi tähtsus kaalub üles sellest uuritavale sugeneva võimaliku riski ja vaevused. See on eriti tähtis, kui uuritavaiks on terved vabatahtlikud.

19. Arstiteaduslik uuring on ainult siis õigustatud, kui on olemas küllaldane tõenäosus, et uuritav inimrühm saab uuringu tulemusist kasu.

20. Inimesel tehtavas arstiteaduslikus uuringus osalemine on vabatahtlik ja osalejad peavad olema teavitatud uurimisprojekti olemusest.

21. Alati tuleb austada uuritavate isikute õigust nende puutumatusse kaitsele. Uuritava privaatsuse ja patsiendi andmete konfidentsiaalsuse tagamiseks ning uuringu mõju vähendamiseks inimese füüsilisele ja vaimsele heaolule tuleb rakendada kõikvõimalikke ettevaatusabinõusid.

22. Iga inimuuringu puhul peab igat võimalikku uuritavat isikut adekvaatselt teavitama uuringu eesmärgist, meetodist, rahastamisallikaist, võimalikest huvikonfliktidest, asutusest, mille koosseisu uurija kuulub, ja loodetavast kasust, uuringu võimalikest riskidest ning ebamugavusest, mis võib kaasneda uuringuga.

23. Uurimisprojekti osalemiseks informeeritud nõusoleku saamise korral peab arst olema eriti ettevaatlik, kui uuritav on arstiga sõltuvussuhtes või nõustub surveseisundis. Niisugusel juhul võtab informeeritud nõusoleku hästi informeeritud arst, kes pole uuringuga seotud ning kes on selles suhtes täiesti sõltumatu.

24. Juhul kui uuritav on juriidiliselt teovõimetuks tunnistatud, füüsiliselt või vaimselt võimetu nõusolekut andma või on seaduse järgi teovõimetu alaealine, peab uurija saama kooskõlas vastavate seadusesätetega informeeritud nõusoleku seaduslikult eestkostjalt. Neid inimrühmi ei tule võtta uuringukavva, kui pole vajalik edendada just nimetatud inimrühma tervist ega pole nende asemel

võimalik uuringut teha isikutel, kes on seaduse järgi teovõimelised.

25. Kui uuritav on seaduse järgi teovõimetu, näiteks alaealine laps, kuid võimeline andma uuringus osalemiseks nõusolekut, peab uurija võtma ka temalt täiendava nõusoleku lisaks seadusliku eestkostja nõusolekule.

26. Uurimusi inimestel, kellelt ei ole võimalik nõusolekut saada, kaasa arvatud volitatud isiku nõusolek või tingimisi antud nõusolek, tuleb teha ainult sel juhul, kui tema füüsiline ja/või vaimne seisund, mis ei võimalda anda informeeritud nõusolekut, on vajalik eeltingimus uuritava inimrühma puhul. Eripõhjused inimeste uurimiseks olukorras, mille juures nad on võimetud andma informeeritud nõusolekut, tuleb esitada katseprotokollis, mis antakse järelevalvekomiteele arutamiseks ja heakskiitmiseks. Protokoll peab kinnitama, et nõusolek osalemise jätkamiseks uuringus tuleb uuritavalt või tema seaduslikult volitatud esindajalt saada nii ruttu kui võimalik.

27. Nii autorid kui ka kirjastajad alluvad eetilistele kohustustele. Uuringutulemuste trükis avaldamisel on uurijad kohustatud säilitama tulemuste õigsuse. Nii negatiivsed kui ka positiivsed tulemused peavad olema publitseeritud või muul viisil avalikult kättesaadavad. Rahastamisallikad, osalevad asutused ja võimalikud huvikonfliktid tuleb publikatsioonis avalikustada. Katsete tulemused, mis ei ole tehtud kooskõlas käesoleva deklaratsiooni põhimõtetega, ei ole aktseptitavad ega kuulu publitseerimisele.

C. Raviga seotud meditsiiniuuringute lisapõhimõtted

28. Arst võib kombineerida arstiteadusliku uurimistöö ravitegevusega, kuid ainult sellises ulatuses, et uurimistöö oleks õigustatud võimaliku ennetusliku, diagnostilise või raviavase väärtusega. Kui meditsiiniuuringus kombineeritakse ravitegevusega, siis peab lisanõuete abil kaitsma uuritavat patsienti.

29. Uuest meetodist sugenevat kasu, riski ja uuritava koormust ning meetodi tõhusust peab

võrdlema käibelolevate parimate ennetus-, diagnoosimis- ja ravimeetoditega. See ei välista aga platseebo kasutamist või mitteravimist, et uurida ennetus-, diagnoosimis- ja raviviise, mille kohta ei ole veel heaks kiidetud meetodeid.

30. Uurimistöö lõpul peab iga osalenud patsient saama kinnituse, et tal on juurdepääs parimate tõestatud ennetus-, diagnoosimis- ja ravimeetodite juurde, mis tehti selle uurimuse abil kindlaks.

31. Arst peab andma patsiendile täieliku teabe selle kohta, millised arstliku tegevuse aspektid on seotud tehtava uuringuga. Patsiendi keeldumine uuringus osalemisest ei tohi kunagi mõjustada patsiendi-arsti suhteid.

32. Patsiendi ravimisel olukorras, kus tunnustatud ennetus-, diagnoosimis- ja ravimeetodid puuduvad või on osutunud puudulikeks, peab arst patsiendi informeeritud nõusoleku korral olema vaba kasutamaks mittetunnustatud või uusi ennetus-, diagnoosimis- ja ravimenetlusi, kui arsti arvates annavad need lootust päästa elu, taastada tervist või leevendada vaevusi. Kui on võimalik, peavad niisugused menetlused saama uuringu objektiks, et hinnata nende ohutust ja tõhusust. Alati tuleb uus teave registreerida ja võimalusel ka publitseerida. Kõiki käesoleva deklaratsiooni asjassepuutuvaid juhtnööre peab järgima.

Kommentaar

II maailmasõja ajal toimunud inimsusevastased kuriteod viisid rahvusvahelise sõjatribunali süüpinki Nürnbergis 23 arsti ja teadlast, keda süüdistati lubamatutes inimeksperimentides. Protsessi lõppedes koostati 1947. a Nürnbergi koodeks, mis kehtestas reeglid inimesel tehtava uurimistöö kohta. Olulisim oli põhimõte, et meditsiiniuuringuid saab teha ainult inimese vabatahtlikul nõusolekul. Samade tagamaadega oli ka Maailma Arstide Liidu (MAL) moodustamine 1947. aastal. 1964. aastal valmis MAL inimesel tehtava uurimistöö põhimõtteid korrastav oluline dokument – Helsingi deklaratsioon (HD), mis on kõikjal maailmas inimuuringute eetiliste põhimõtete tunnustatud nurgakiviks. Sellest lähtuvalt on

koostatud paljudes riikides seadusi ja muid inimuuringuid korraldavaid eeskirju. HD on ka inimuuringute eetikakomiteede tegevuse rahvusvaheliselt tunnustatud põhidokument. Nõuded inimuuringutele on aastate jooksul muutunud selgemaks ja rangemaks. Selle tõttu on HD ka korduvalt täiendatud. Viimane HD täiustamine toimus pärast mitmeaastaseid pingelisi arutelusid oktoobris 2000. Enamik tekstist sõnastati uuesti ja viidi vastavusse nüüdisaegsete nõuetega inimesel tehtava uurimistöö kohta. HD uus sõnastus tagab uuritavate inimeste parema kaitse, nõuab uurimisprojektide finantsilise tagapõhja, erihuvide

ja muude võimalike mõjustavate tegurite läbipaistvamaks muutmist. Ka nõuab uus sõnastus uurimistulemuste avalikkusele kättesaadavamaks muutmist. Selgemalt on formuleeritud platseebo kasutamise põhimõtted ravimiuuringuis, samuti on täpsustatud nõudeid patsiendi ravimise ajal toimuva uurimistöö kohta. Et arengumaades korraldatakse üha enam inimuuringuid, on tähelepanu pööratud ka sealse elanikkonna osalemise korral küllaldaste hüvede tagamisele.

Arvo.Tikk@kliinikum.ee

Ägeda kurtuse põhjuseks võib olla mittefunktsioneeriv tagumine ühendusarter

Järsku tekkiv kuulmise kadu moodustab ligikaudu 1% kõigist neurosensoorse kurtuse juhtudest. Selle põhjuslikud faktorid jäävad enamasti ebaselgeks, ainult 10–15% juhtudest on etioloogia kindlakstehtav. Arvatakse, et akuutse kurtuse põhjuseks võib olla kas vereringehäire, viirusinfektsioon, labürinditrauma vm, kuigi veenvat tõestust sellele ei ole. Mõningatel juhtudel on leitud kompensatoorset verevoolu suurenemist Willis'i ringi arterites seoses kuulmise paranemisega.

Sellest lähtuvalt uuriti 22 akuutse kuulmishäirega haiget, kellel polnud varem ajuvereringe patoloogiat esinenud. Võrdlusgrupi moodustasid 41 kontrollisikut. Uuritavatele tehti

Doppleri ultraheliuuring kaelaveresoonte ja intrakraniaalsete veresoonte seisundi hindamiseks, samuti audioloogilised uuringud. 12 kurtusega haigel (54,5%) ning 4 kontrollisikul (9,8%) leiti kahepoolset mittefunktsioneeriv *a. communicans posterior* ($p = 0,0001$). Pulsatiilsusindeks basilaararteris oli oluliselt suurem kuulmishäirega patsientidel võrreldes kontrollgrupiga (1,14 vs 0,85; $p = 0,0002$). Uuring näitab olulist seost mittefunktsioneeriva tagumise ühendusarteri ja kuulmishäire vahel ning viitab viimase võimalikule vaskulaarsele geneesile.

Lancet 2000;356:1237–8.

Ta Elaguuu...
Ta Elaguuu...

INSIGHT uurimuse¹
tulemused näitavad, et
Adalat Orose kasutamine
vähendab
kardiovaskulaarsete
tüsistuste riski
50%² võrra.

Tootja: Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Saksamaa
INN: Nifedipinum
Ravimvorm ja
toimeaine sisaldus:
Adalat® Oros 20, 30 ja
60 mg pika toimega
tabletid N28 ja N98

Näidustused:
Stabiilne stenokardia.
Arteriaalne hüpertensioon.

Adalat® Oros on
retseptiravim.

Adalat® Oros
nifedipiin

Bayer



Lisainfo: Pharmaca Estica'st ja Bayer'i esindajalt
Betooni 9, Tartu 51014, tel: 07 307 802, GSM 050 35 991, fax: 07 307 802

Bayer

1) Brown MJ et al. Lancet. 2000; 356: 366-372
2) Riski muutus on arvutatud põhinedes Framinghami uurimuse tulemustele. (Internetihekilgile www.hyp.ac.uk/bhs/mk.xls kasutatud 20.07.2000)



Bronhilõõgastid

Boehringer Ingelheim Pharma'lt

NÄIDUSTUS: Bronhospasm bronhiaalastma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral.

Berotec®
fenoteroolvesinikbromiid

Profülaktiline kasutamine väldib koormusel tekkivat bronhospasmi.

Atrovent®
ipratroopiumbromiid

Toimib hingamisteedes lokaalselt, süsteemseid kõrvaltoimeid on vähe, sobib südame- ja tsirkulatsioonihäiretega patsientide raviks.

Berodual®
fenoteroolvesinikbromiid+
ipratroopiumbromiid

Laiendab bronhe kahe erineva mehhanismiga.
Toime saabub kiiresti.

Combivent®
salbutamoolsulfaat+
ipratroopiumbromiid

Ravimi bronhe lõõgastav toime on tugevam, kui kummalgi toimeainel eraldi, kusjuures kõrvaltoimed ei tugevne.

- Retseptiravimid
- Täiendav informatsioon:
Boehringer Ingelheim Pharma Eesti Esindus v. Farmaca Estica.



TALLINNA ARSTIDE LIIDU ÜLDKOOSOLEKU AVALDUS

Tallinnas 8. märtsil 2001. a

- Tallinna Arstide Liit (TAL) on jätkuvalt toetamas põhjendatud reformide vajalikkust tervishoius. Siiski ei saa pidada põhjendatuks, et Tallinna tervishoiu- ja arstiabikorralduses on käivitunud üheaegselt kolm suurt reformi. Käimas on perearstireform, haiglavõrgu ümberkorraldamine ja ravikindlustusreform. TAL juhib tähelepanu, et reformid on käimas olukorras, kus vastav seadusandlik baas pole formeerunud. Riigikogus menetluses olev Tervishoiukorralduse seadus jätab kohaliku omavalitsuse, sealhulgas ka Tallinna Linnavalitsuse ilma kohustustest ja vastutusest haldusterritooriumi arstiabikorralduse ees. Üldsust ei ole informeeritud sellest, et tegelikult ootab neid ees arstiabi kättesaadavuse halvenemine, ravijärjekordade pikenemine ning täiendavad väljaminekud.

- TAL taunib Tallinna Linnavalitsuse tegevust linna eriarstiabi reformimisel, kuna tema senised otsused on olnud selgelt vastuolus valitsuse poolt heaks kiidetud Eesti Tervishoiuasutuste Arengukavaga 2015.

- TAL osutab, et haiglareform ilma muutusteta hoolduse ning põetuse korralduses on haigete huvisid otseselt kahjustav. Seniajani ei ole läbiviidavate reformide liidrid Tallinnas oma seisukohti ja kavasisid nimetatud küsimuses avalikkuse ees selgitanud.

- TAL konstateerib, et tegelikult ei suurene käesoleval aastal Haigekassa poolt raviteenuste ostmiseks eraldav raha hulk. Tingituna samaaegse raviasutuste püsikulude hinna tõusuga väheneb arstiabi, eriti eriarstiabi, kättesaadavus ja vastutus sellise olukorra kujunemise eest peab langema riigi poliitilisele juhtkonnale, mitte arstidele.

- TAL avaldab nõrdimust, et uue ravikindlustusseaduse projekt ja haigekassa lepingu tekst

raviasutustega lähtub *a priori* eeldustest, et kogu arstikond on ebaaas ja orienteerub oma tegevuses haigekassalt raha väljapetmisele, mitte aga patsiendile parimate ravivõimaluste leidmisele. Juhime tähelepanu, et nimetatud projektis ettenähtud eriarsti visiiditasu ja nn vooditasu maksmise printsiip, kus maksamise otsustab raviasutus või teatud kategooriate (lapsed) korral maksu ei rakendata, on vastuvõetamatu. Antud kujul on nimetatud maksud kas karistuseks sotsiaalselt toimetulevale või sotsiaalabiks vähekindlustatuile. Kummagi kategooria määratlemine ja sotsiaalne toetamine ei kuulu tervishoiu kompetentsi.

- TAL ei ole rahul praeguse Patsiendi Seaduse eelnõuga, mille tekst on koostatud ilma arstikonna osaluseta. TAL üldkogu leiab, et seadus peaks aitama luua patsiendi ja arsti vahele usalduslikku, konstruktiivset ja korrektset suhet. Olemasolev seaduseelnõu aga võimendab pigem vastupidist tendentsi ja võib pingestada arst – patsiendi vahelisi suhteid mis võib omakorda viia meditsiiniliselt mittevajalike uuringute tegemisele ja sellest tingitud ravikulude kasvule.

- TAL on mures, et Tallinna tervishoiuasutuste reformi käigus võib osa arste kaotada töökoha. Ümberkorralduste tulemusena tekib vajadus arstide ümberõppeks. Nii koondamistasud kui ka ümberõppekulud peaksid kaetud saama Tallinna Linna eelarvest.

- Käesolev avaldus saadetakse Tallinna Linnavalikogule, Tallinna Linnavalitsusele, Sotsiaalministrile ja Eesti Haigekassa nõukogule.

Tallinna Arstide Liit

Avaldatud muutmata kujul.

Mis ootab meid saabunud sajandil?

Peeter Mardna – Magdaleena Haigla peaarst

Füüsilise koormuse vähenemise ning kiirtoidu ja magusate toodete tarbimise kasvu tõttu suureneb tunduvalt vajadus eksisteerimist toetava arstiabi järele. Kuni 60-aastaste inimeste suremus südamehaigustesse väheneb, kuid samal ajal pikeneb eluiga ning vähihaiguste osatähtsus surma põhjuste hulgas kasvab. Toiduainete ja elukeskkonna kemiseerimise tagajärjel suureneb tunduvalt allergiliste haiguste osakaal.

Meditsiiniteaduste ja tehnika areng annab eluvõimaluse looduseaduste järgi ka sobimatu indiviidi jaoks. Selle sajandi põhiliseks probleemiks jääb otsuste tegemine, keda ja millise seisundini hoida elus. Kuidas jagada riigi (inimkonna) ressursi perspektiivse ja perspektiivitu raviprotsessi vahel? Kes, kus ja millel põhinedes hakkab seda otsustama? Tänapäevase (õigemini küll eilse) arsti moraali- ja eetikaprintsiibid ei ole tulevikuühiskonnas vastuvõetavad. Kõik suundub ratsionalismi (ja siin ei ole midagi tunnetega teha). Me räägime praegu arglikult eutanaasiast ning sügavate puuetega lastele inimväärse elukeskkonna tagamisest, viimasel juhul tihti endale aru andmata, kas see olend üldse tajub inim-

ühiskonnas olemist ja mida see ühiskonnale maksma läheb.

Nüüd loodame geenitehnoloogiale vältimaks väärarengutega ilmasündimist ja mõningate haiguste arengut. Unustame aga inimese õiguse ise otsustada ja ei julge veel mainida, et kogu seda protsessi saab juhtida, arvestamata üksikisiku hetketahet.

Oleme jõudnud ringi, millest nüüdisaegse eetikaga väljapääsu pole võimalik leida. Liigume mööda spiraali, kus kõik kordub, ainult natuke kõrgemal tasemel. Aastatuhandetetagune looduslik valik inimese eksisteerimise üle siin ilmas asendub mingi teise jõu valikuga ja seda siis, kui inimkond suudab selles kokku leppida. See kõik eeldab inimühiskonna mingit teist struktuuri – demokraatlik süsteem ei ole suuteline seda otsust vastu võtma. Diktatuur loob kindlasti jälle kellelegi eelisolukorra. Keegi ei pruugi selle mõttega üldse leppida ja siis tuleb sõda, mis hävitab kõik või sünnitab ühiskonna, kus geenitehnoloogia abil luuakse uus inimtüüp, kes eksisteerib etteprogrammeeritud aja tervena ning määratud hetkel lakkab lihtsalt olemast.

Sisehaiguste residentide koolitusnädal Alicante

Margit Muliin – nefroloogia resident

18.09–22.09.2000 toimus III Euroopa sisemeditsiini koolitusnädal Hispaanias Alicante, kus teist korda osalesid Eesti noored sisearstid.

ESIMi (European School of Internal Medicine) korraldamise idee pärineb Hispaania sisearstidelt,

kes esitasid selle 1997. aastal Euroopa Sisemeditsiini Föderatsiooni (EFIM) I kongressil Maastrichtis. Mõtet toetasid kohe kõik Euroopa föderatsiooni liikmed. Ühiselt seati ESIMile kindlad ülesanded:

- pidevalt korraldada koolitusprogramme kõigile Euroopa sisearstidele, eriti sisemeditsiini residentidele;

- soodustada Euroopa sisearstide omavahelisi kokkusaamisi, et anda võimalus võrrelda sisemeditsiini erinevates riikides ning käivitada diskussioone.

Kaugemaks ja peamiseks eesmärgiks on sisearstide ühtlustatud diplomijärgne koolitus Euroopas.

Esimene ESIM sisehaiguste erinevate erialade residentidele toimus 1998. aastal. 2000. aastal korraldati see juba kolmandat korda, üldteemaks oli "Kuidas käsitleksin patsienti...?" Traditsiooniliselt valib koolitusnädalal osalevad residendid välja iga riigi rahvuslik sisemeditsiini ühing. Sellel aastal otsustas Eesti Sisearstide Seltsi juhatus 12 soovivaldajast toetada järgmiste noorarstide osalemist: Alice Lill, Saaga Talvik (sisehaiguste residendid), Piret Mitt (nakkushaiguste resident) ning Margit Muliin (nefroloogia resident).

Nii sellel kui ka kahel varasemal korral on olnud ürituse peakorraldajaks ja direktoriks prof Jaime Merino (Hispaania), päevi juhatas prof C. Davidson (Inglismaa). Kõik see toimus EFIMI presidendi prof Jaegeri (Šveits) valvsa pilgu all. Koolituses osales 60 residenti 17 Euroopa riigist, Austraaliast, Uus-Meremaalt ning USAst. Loenguid, seminare, kliinilis-patoloogilisi konverentse viisid läbi 22 professorit Euroopast ja USAst. Loengud haarasid peaaegu kõiki sisemeditsiinerialasid, käsitleti kroonilist hepatiiti, põletikulist soolehaigust, süsteemseid vaskuliite, erütematoosset luupust, vanurite diabeeti, kroonilist neerupuudulikkust, ägedat müokardiinfarkti, tuberkuloosi jt. Huvitavad olid loengud "Sünkoop" (prof C. Davidson), "Professionalism meditsiinis" (prof H. Kimball, Ameerika Ühendriigid) ning ameeriklaste korraldatud rühmatööd meditsiinieetikast. Põhjalikult käsitleti uue sündroomina Eestiski diagnoositavat antifosfolipiidsündroomi (prof M. Labrador, Hispaania). Enamikus loengutes oli rõhk praktilistel diagnostilistel ja ravisoovitustel, mis

sageli põhjustasid elavaid diskussioone erinevate riikide esindajate vahel. Nauditavad olid tulisteks vaidlusteks arenenud kliinilis-anatoomilised konverentsid, kus ühe riigi professor esitas haigusjuhu, millele oponeeris teise maa patoloogiaprofessor.

Iga riigi residentidel oli ülesandeks ette valmistada ühe haigusjuhu demonstratsioon. Meie valitud teemaks oli hereditaarne mikrosfärotsütoos, mille esitamine dr Saaga Talvikul õnnestus. Teemakohaseid küsimusi ning nõuandeid ravisoovitustega jätkus kohvipausiks.

"Õppuritele" ja õppejõududele korraldatud õhtustel üritustel oli võimalus mõnusa suhtlusringis maitsa rahvusrooga paellat, Hispaania veine, nautida rahvamuusikat ning flamenkotantsu.

2000. aastast on ESIM käima pannud uue projekti, Euroopa virtuaalse sisemeditsiinikooli (VESIM), mille ideeks on õpetada, õppida, jagada informatsiooni ning suhelda Interneti vahendusel. Projekt on suunitletud residentidele ja sisearstidele. Adress on: <http://www.esim-efim.org>

Prof J. Merino korraldatud heal tasemel koolitusnädalat julgeme soovitada kõigile sisemeditsiini erinevate erialade residentidele ning soovime edu kandideerimisel neljandasse ESIMisse 2001. aastal. Konkurss kuulutatakse välja Eesti Sisearstide Seltsi kevadisel aastakoosolekul. Ka neil noortel arstidel tasuks kindlasti uuesti kandideerida, kellel seekord osaleda ei õnnestunud.

Rahalise toetuse eest täname järgnevaid ravimifirmasid: Nycomed SEFA AS, MediNet International Ltd, Pfizer HCP Corporation Eesti, Novartis, AstraZeneca, Glaxo Wellcome, Bayer OY, Bristol-Myers-Squibb.

Meie eriline tänu kuulub Eesti Sisearstide Seltsi juhatusetele, kes meid soovitas, ning dr Viktor Vassiljevile ja dr Arvo Mesikeppile, kes suhtlesid aktiivselt ravimifirmade ning Euroopa Sisemeditsiini Föderatsiooni juhatusega.

margit.muliin@kliinikum.ee

100 aastat professor Julius Tehveri sünnist

Ülo Hussar, Toivo Suuroja

14. detsembril 2000. a möödus 100 aastat histoloogiaprofessori Julius Tehveri sünnist ja 7. veebruaril 2001. aastal möödus 10 aastat tema surmast.

Sündinud Pärnumaal Tori vallas talupidaja perekonnas, omandas ta põhihariduse kohalikus valla- ja kihelkonnakoolis ning keskkariduse Tallinna kolledžis, mille lõpetas 1922. a. Kõrghariduse omandas ta Tartu Ülikooli loomaarstiteaduskonnas, mille lõpetas 1927. a *cum laude*. Aastatel 1928–1930 järgnes teadustöö TÜ stipendiaadina (aspirandina) histoloogia kateedris (juhataja professor Harry Kull) ja Edinburghi veterinaarkolledžis (rektor professor O. Charnock Bradley juures). Juba 1929. aastal kaitses ta doktoridissertatsiooni "Koduimetajate enterokromafiinrakkudest, Panethi ja basaalteralistest rakkudest".

Professor J. Tehveri õppejõukarjäär algas juba üliõpilaspõlves. Ta oli 1924.–1927. a noorem-assistendi ajutine kohusetäitja loomaarstiteaduskonnas, seejärel alates 1930. a õppeülesannete täitja koduloomade histoloogia ja embrüoloogia alal, dotsent 1931–1938, erakorraline professor 1938–1940 ja histoloogia kateedri juhataja ning professor alates 1940. aastast (TÜs, TRÜs ja EPAs). Tartu Ülikoolis töötas prof J. Tehver histoloogia ja embrüoloogia kateedri juhatajana 1956.–1963. a. Ta luges EPAs osakoormusega ka anatoomiat ja füsioloogiat. Prof J. Tehver oli EPAs seotud üliõpilasaastatest alates kuni väljapaistva õppejõuni, kokku 57 aastat.

Prof J. Tehveri sulest on ilmunud aukartustäratav hulk eestikeelset erialast õppekirjandust, praktiliselt kogu eestikeelne õppekirjandus histoloogias ja

embrüoloogias: "Koduloomade anatoomia" (1934, 1945, 1968); "Koduloomade füsioloogia" (1936, 1947, 1966); "Koduloomade sigimine" (1938, 1950, 1953, 1970); "Üldhistoloogia" (1946, 1959, 1972); "Koduloomade histoloogia" (1954, 1962, 1976); "Histoloogia praktikum" (1963).

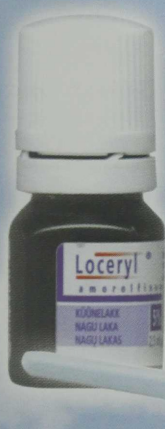
Peale emakeelse õppekirjanduse on prof J. Tehverilt ilmunud mahukas 13-osaline(!) histoloogia venekeelne käsiraamat (1965–1988) koos vene-, ladina-, prantsuse- ja saksakeelse oskussõnastikuga. Erialaseks šedöövriks on "Histoloogia eesti-, vene- ja inglisekeelne seletav terminoloogia" (1985), mille uues väljaandes kaasautorsuses lisati ka saksakeelne terminoloogia (1996).

Prof J. Tehveri õpilasteks on olnud tuntud õppejõud-teadlased: prof E. Vau, prof R. Säre, prof H. Kübar, samuti üks allakirjutanutest T. Suuroja jt. Prof Tehver oli mitmete rahvusvaheliste ajakirjade ja seltside auliige, terminoloogiakomisjonide aktiivne liige. Ta oli Eesti anatoomide, histoloogide ja embrüoloogide teadusliku seltsi asutajaliige (1957. aastal) ja selle kauaaegne esimees. Ta oli vabariigi teeneline teadlane, mitmete preemiate ja medalite omanik. Prof J. Tehver oli suur loodusesõber, looduskaitseja ja kodu-uurija. Ta osales aktiivselt Loodusuurijate Seltsi töös, organiseeris Toris kodu-uurimist, EPMÜ dendropargi rajamist, loodushoidlikke dotsendiõhtuid nimekate loodusteadlastega (Jaan Eilart jt).

Professor Julius Tehver on end kirjutanud eesti rahvusluku ereda resultatiivse teaduskultuuri rajaja ja viljelejana nii oma kitsal erialal kui ka laiemalt.

Nahk ja küüned on tervise peegel

Loceryl küünelakk ja kreem on laia toimespektriga lokaalsed ravimid, mida kasutatakse amorolfiinile tundlike seente poolt põhjustatud naha ja küünte seenhaiguste puhul.



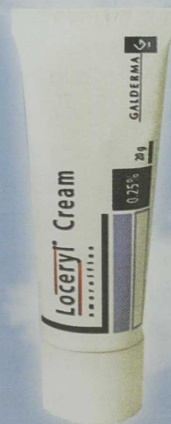
Loceryl küünelakk

5% Amorolfiin

Küünelakki kasutatakse dermatofüütide, hallitus- ja pärmiseente poolt tekitatud küünte seenhaiguste lokaalses ravis.

Kasutamine: Lakkida haigestunud küüs üks kord nädalas. Ravi kestab senikaua, kuni kahjustunud küüneosa on välja kasvanud.

Pakend: 2,5 ml pudel + isopropüülalkoholiga niisutatud vatipadjad + spaatlid + küüneviilid



Loceryl kreem

0,25% Amorolfiin

Kreemi kasutatakse dermatofüütide, hallitus- ja pärmiseente poolt tekitatud naha seenhaiguste lokaalses ravis.

Kasutamine: Määrida kahjustunud nahapiirkonda üks kord päevas. Ravi kestus sõltub haiguse põhjustanud seene liigist ja haiguskolde asukohast.

Pakend: 20 g tuub

Loceryl
amorolfine 5%

Tootja: Laboratoires Galderma S.A.
Maaletooja: OÜ Ravekos
Retseptiravim
Enne tarvitamist lugeda hoolikalt infolehte,
lisainformatsiooni saamiseks pidada nõu arstiga.

**Hea
ravi tulemus!**

TARTU ÜLIRKOLLI
RAAMATUKOGU
SUNDEKSEMPLAR

Riigikogu esimehe Toomas Savi tervituskõne Eesti Arstide Liidu 80. aastapäeval 5. aprillil 2001 Sakala Keskuses

Väga austatud eesistuja!
Austatud ametikaaslased!
Lugupeetud külalised!

Eesti Arstide Liit saab nüüd 80. Aga me võiksime täna ja tänavu tähistada veel kolme ümmargust ja väga kõrget aastapäeva. Esimese katse ühendada Eesti ala praktiseerivaid ja tudeerivaid arste tegi Tartu Ülikooli anatoomia ja teiste meditsiiniliste ainete professoriks saades Karl Friedrich Burdach 1811, niisiis 190 aastat tagasi. 1826. a, seega 175 aasta eest, avastas Burdachi õpilane, hilisem akadeemik Karl Ernst von Baer imetajate munaraku. Kuid kaugelt varem, 1766 ehk teiste sõnadega 235 aastat tagasi, hakkas Põltsamaal ilmuma esimene eestikeelne ajakiri "Lühhike õppetud" – tuleb alati meeles pidada, et selle sisuks oli tervishoid ja väljaandjaks arst Peter Ernst Wilde.

Eesti arstikond on alati olnud avarapilgulisem kui õpitud eriala piirid ja seetõttu ka laiema ühiskondliku vastutusega. Baeri väitekiri "Eestlaste endeemilistest haigustest" oli ikkagi ka poliitilise sisuga töö. Sõbrad Faehlmann ja Kreutzwald andsid meie rahvale poeetilise ajalooteadvuse. Peterburi patriootide üheks hingeks oli Nikolai I ja Aleksander II ihuarst Philipp Karell, kirurgiaprofessor Konstatin Konik oli üks kolmest Päästekomitee liikmest. Viimane foto Tartu Ülikooli rektorist prof Edgar Kantist kodumaal on tehtud ülikooli psühhiaatriakliiniku õuel; kui esimese vaba akadeemilise maailma kohustusena taastati okupeeritud Eestis *venia legendi*, siis oli selle kõige innukam nõudleja arst, sisehaiguste kauaaegne prof Kuno Kõrge.

Lugupeetud kuulajad!

Kui ma pöördusin Teie kui ametikaaslaste poole, siis mitte ainult Tartu Ülikoolis õpitud eriala järgi.



Me oleme ametikaaslased ka selle järgi, et me oleme ühtviisi inimesed ja kodanikud. Ka need on ametid, sest kui keegi praegu küsib, mis su amet ka väärt on, siis arste on elu sundinud küsima, kui palju maksab inimese tervis ja kui palju peab kodanik omalt poolt tervise eest maksma. Nendest küsimustest ei pääse ei meie ega ühiskond tervikuna. Kahtlemata on need küsimused poliitilised, sest arvult vähenev ja ea poolest vananev rahvastik ei saa oma tulevikule muretul mõelda, kuid poliitika on alati pragmaatilisem kui inimese usk sellesse, et kui ta ise hakkama ei saa, siis vähemasti arst aitab teda. Ma ei arva, et kõik need ümberkorraldused, mida Eesti arstiasjandus viimase tosina aasta kestel on üle elanud, oleksid inimese usku arsti vaieldamatult kahandanud, aga mul on tunne, et meie rahvusliku iseseisvuse taastamise käigus on kahanenud kaks ka

patsiendile ja arstile hädavajalikku oskust: oskus rääkida ning võime kuulata. Need oskused tuleb taastada, muidu on demokraatia, järelikult ka riik tervikuna ebapüsiv. Kuidas nii lihtsatest asjadest ometi aru ei saada!

Demokraatia ei nõua rääkimist alati ja kõikjal, kuid demokraatia ei salli ka vaikimist, sest vaikimine pole loov ega vii kuhugi.

Vaieldamatu on, et oma riigi tingimustes on inimeste nõudlikkus kasvanud. Iga kodaniku kohus on jälgida, et see nõudlikkus ei kasvaks üle rahulolematuseks, sest ennekõike vajame me selgust ja kindlust, mitte tagedat nurinat. Samuti on selge, et nõukogude tervishoiukorraldus okupeeritud Eestis iseseisvasse Eesti Vabariiki vahekorras üks ühele ei sobi, ei võigi sobida. Mis sobib iga korra ajal, on tark arst, on, et iga inimene hakkaks iseseisvuse tingimustes ka ise enda eest hoolitsema ja et raha ei oleks imaginaarne. Kas Teile ei tundu, et Eestis on liiga palju musti auke? Tõraverse teadlased on saanud tuntuks oma uurimustega varjatud aine kohta, aga must auk ei ole varjatud aine, must auk on teadmatus.

Austatud kuulajad!

Meie arstidel on tulnud kanda oma kutset, oskusi ja kaastunnet läbi meie kodumaa heade, aga ka raskete aegade. Eesti arst jäi tundlikuks ja teadjaks professionaaliks nii rindel kui metsavenna peatuspaigas, nii vangilaagris kui ka nõukogude argipäevadel, mis oma lootusetus jadas näisid võivat meilt kõik inimlikud väärtused ja rahvuslikud lootused. Täna täna kõiki ametivendi oma kohuse täitmise eest kodumaal meie raskeimatelgi aegadel, tahaksin öelda kodu-arstkonna nimel meie tänusõnad ametivendadele, keda saatus paiskas kodumaast eemale, pagulusse. Ka Kodu-Eestist eemal olles ei unustatud oma kodumaad, oma rahvast ja oldi esimeste hulgas abiks nõu ja jõuga üles ehitama vabanenud Eesti tervishoiusüsteemi, toetama seda varaliselt ja oma tööga.

Mitte ainult inimeste, vaid ka arstide ja teadlastena seisame me täna uue maailma ja uute suurte probleemide künnisel. Kui rapid poleks ka

meie ainelised vahendid, ei saa me ometi veel puhta südamega öelda, et oleme suutnud teha patsientide heaks kõik selle, mis oleks meie võimuses. Vaba turumajanduse tingimustes tuleb meil veel alles leida oma koht rahvusvahelise meditsiiniteaduse arengutes, leida need prioriteedid, kus võime kaasa rääkida tõeliselt ülemaailmsel tasemel. Meid ei jäta puudutamata needki globaalsed probleemid, mis seisavad kogu inimkonna meditsiinilise ja meditsiinilis-eetilise mõtte ees – ma mõtlen siinkohal geenitehnoloogia uusimaid saavutusi, mis ühelt poolt avavad piiratud perspektiivid seni lootusetute haiguste raviks, aga võimaldavad, paraku, ka meditsiinisaa-vutuste kasutamist eesmärkidel, mida ei saa võtta omadena. Sama puudutab mitmeidki läbimurdelisi saavutusi farmakoloogia ja erinevate uute diagnostiliste meetodite vallas, meditsiinilise iseloomuga informatsiooni kogumist, kasutamist ja paljutki muud.

Olles iseseisvaks kutseametiks iseseisvas ja demokraatlikus riigis, tuleb meil mõista, et ükski neist probleemidest ei saa olla meie jaoks liiga kauge ega võõras.

Maailm on võrratult muutunud: meie meditsiini kasutuses on vahendid, mis tundunuksid seletamatu imena veel mõned aastakümnedki tagasi. Muutunud oleme meie isegi: kui professionaalid ja kui kodanikud. Aga ehk seda enam on mõtet täna meenutada meie ammust eelkäijat, ametivenda, mõnda vallatohtrit poolesaja aasta eest logistamas külamehe vankris abivajaja juurde, kaasas lihtne käsipaun, mille sisuks vaid mõni üksik lihtsaim arstiriist, aga kelle südames piisav kogus võimet tunda kaasa teise inimese hädale ja valule.

Austatud ametivennad!

Jäägu teiste valu mõistmine meile alati omaseks; seda kõrgemalt hinnakem aga tervist – oma patsientide, rahva, enese oma – niipalju, kui seda on jumalast antud!

Parimad soovid Eesti Arstide Liidule tema tänasel juubelipäeval!

Eesti Arstide Päevad 5. – 6. aprillil 2001

Fakte

- Osavõtjaid registreerus 900
- Plenaaristungitel esitati 23 ettekannet
- Paralleelselt nendega peeti 6 sektsiooni-istungit
- Üks neist käsitles Eesti Arstide Liidu ajalugu



EAL-i 80. aastapäeva tähistatakse Tartu Ülikooli raamatukogus teemakohase näitusega

EAL-i 80. aastapäeva tähistamiseks avatakse 18.04.2001 kell 16.00 Tartu Ülikooli raamatukogus näitus

Eesti organiseeritud arstikond XIX sajandist kuni 1940. aastani.

Näituse koostasid TÜ arstiteaduskonna üliõpilased dr. Alar Sepp'a juhendamisel.

Näitus jääb avatuks kuni käesoleva aasta juunikuu alguseni.



SOODUSMÜÜK KUNI 31. MAINI 2001

Uus hind

Ambulatoorne kirurgia

Geriaatria

Haige uurimine

Intensiivravi käsiraamat öele 130,90 kr

Liikumine ja meditsiin 215,60 kr

Meditsiinisõnastik 355,60 kr

Naiste rinnanäärmevähi ennetamine 53,20 kr

Palliatiivne ravi 147,70 kr

Reisimediitsini teatmik 78,40 kr

Skeletisüsteemi ülekoormushaigused ja spordivigastused 62,30 kr

Sünnitusabi ja günekoloogia 305,20 kr

Üldarsti käsiraamat (uus, täiendatud trükk, 1112 lk) 621,60 kr

Onkoloogia perearstile 134,40 kr

TELLIMINE

AS Medicina müügijuht Aune Vetik

Tel (0) 6484 877, 6484679, faks 6484 877, 056 488 241

e-post: medicina@hot.ee

MÜÜK KIRJASTUSES

Gonsiori 29-507 (sotsiaalministeeriumi maja, V korrus) 10147 Tallinn

E-R kl 9.00-16.00

Kirjastusest ostes/tellides on hind kõige soodsam!

Postikulu tasub kirjastus.

ÕNNITLEME APRILLIKUU JUUBILARE

50. sünnipäeval **Vladimir Afanasjev**'it, Eesti Onkoloogiakeskuse kirurg-onkoloog

60. sünnipäeval **Riina Velgre**'t, Magdaleena Haigla günekoloog

70. sünnipäeval **Heljo Meresmaa**'d, Nõmme Haigla kardioloog
Hedvig Hussar'it, Pelgulinna Haigla sisearsti



PAINDLIK ANNUSTAMINE

KLIINILISELT TÕESTATUD EFEKTIIVSUS

EI PÕHJUSTA UNISUST

Kestine® 10 mg

10 tabl.

Ebastin.

Vnr 00 38 12



Retseptiravim

Kestine (ebastiin) on teise põlvkonna mittededatiivne antihistamiin täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele.

Kestine on näidustatud allergilise riniidi sümptomaatiliseks raviks ja idiopaatilise kroonilise urtikaaria korral.

Annustamine üks kord ööpäevas, toime kestab 24 tundi.

Pakend: Kestine 10 mg 10 tabletti

Täielik ravimiinfo Pharmacia Esticas, Nycomedi koduleheküljel internetis www.nycomed.ee ja Nycomedis telefonil 079 98100

NYCOMED

DAIVONEX®

Salv/Kreem/Peanahalalus.INN:

Calcipotriolum. Kaltsipotriool.

Farmakoterapeutiline grupp:
psoriaasi ravim.**Ravimvorm ja toimeaine sisaldus.**

1g salvi/1g kreemi/1ml peanahalahust sisaldab 0,05mg kaltsipotriooli, abiainetena salv ja kreem naatriummedaati, naatriumvesinikfosfaati, vedelat parafiini vett, vaseliini, salv lisaks tokoferooli, propüleenglükooli, kreem lisaks glütserooli, ketomakragooli, tsetüülsteaerüülalkoholi, peanahalalus hüdroksüpropüültselluloosi, isopropaanooli, levomentooli, naatriumtsitraati, propüleenglükooli ja destilleeritud vett.

Näidustused. Salv ja kreem: Psoriaas.

Peanahalalus: Peanaha psoriaas.

Omadused. Kaltsipotriool normaliseerib

naharakkude kasvu psoriaasikolletes.

Ravim blokeerib D-vitamiini retseptoreid

ning takistab naharakkude liigset jagu-

nemist ja stimuleerib nende dife-

rentseerumist. Terapeutilistes annustes ei

mõjusta ravim kaltsiumi ainevahetust.

Lahus on lõhnatu. Ei määri ega värv

juukseid, nahka ega kasutaja

riietusesemeid. **Vastunäidustused.** Üli-

tundlikkus ravimi koostisainete suhtes.

Kaltsiumisisalduse suurenemine veres, või

kui samaaegselt manustatakse vere

kaltsiumisisaldust suurendavaid ravimeid,

eisoovitata kasutada. **Ettevaatust.** Salvi

näole mitte määrida, võib põhjustada

lokaalset ärritust. Peale kasutamist on

soovitav käsi hoolikalt pesta. Peanaha-

lahust ei tohi kasutada üle 60 ml

nädalas, et vältida hüperkaltsemia

teket. Tuleb vältida lahuse valgumist

näole või silma. Lahust ei tohi kasutada

lahtise tule lähedal, kuna lahus on

tuleohtlik ning võib süttida. Välti lahuse

sattumist prillidele või teistele plastikust

esemetele. **Rasedus ja imetamine.**

Raseduse ja imetamise ajal ei soovitata

kasutada. **Kõrvaltoimed.** Mõnikord

esineb mööduv nahaärritus. Suured

annused (üle 100 g/nädalas) võivad

põhjustada hüperkaltsemiaid. Seerumi

kaltsiumisisaldus normaliseerub kiiresti

ravi lõpetamisel. **Koostoimed.** Ei oleteada. **Annustamine.** Salvi ja kreemi

määratakse õhukese kihina hommikuti ja

õhtuti psoriaasikolletele. Nädalas

kasutatud salvi kogus ei tohi ületada

50g. Peanahalahuse nädala jooksul

kasutatav annus ei tohi ületada 60 ml

ning lisaks 30 g DAIVONEX -kreemi või -

salvi. Samuti on lubatud vajadusel

nädala jooksul kasutada 30 ml

DAIVONEXi peanahalahust ning lisaks

60 g DAIVONEX-kreemi või -salvi.

Üleannustamine. Võib põhjustada

kaltsiumisisalduse tõusu seerumis.

Säilitamine. Säilitada temperatuuril kuni

25°C. Lahust ei tohi säilitada lahtise tule

lähedal tema tuleohtlike omaduste tõttu.

Pärast pakendile märgitud kõlblikkusaja

lõppu mitte kasutada. **Pakend.** Salv,

kreem 30g tuubis; peanahalalus 60 ml

plastikpudelil Soodusretseptiravim.

Hoida lastele kättesaamatus kohas.

Tootja:

Leo Pharmaceuticals Products, Taani



Müügiloa hoidja Eestis:
MediNet International Ltd
Tallinnas tel 6275 191/fax 6443575



Daivonex® raviga oled
meeleldi tähelepanu
keskpunktis

Daivonex®
calcipotriol

Nähtavalt efektiivne psoriaasi ravi

