



4

1997

EESTI ARST



Computer illustration: JPhureau

ISSN 0235 – 8026

Esimese põlvkonna peroraalne tsefalosporiin, mis toimib efektiivselt A-streptokokkidele, pneumokokkidele ja stafülokokkidele.

DURACEF®

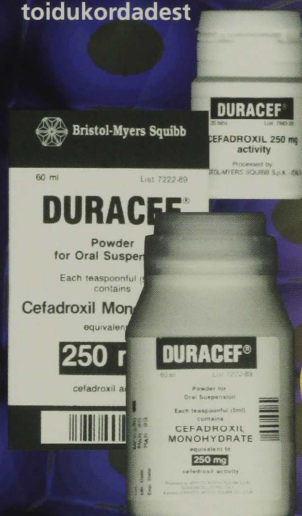
Tsefadroksiil

/tabletid ja mikstuur/

1 kord päevas

Unikaalne I-se põlvkonna tsefalosporiin:

- Mugav annustada 1-2 x ööpäevas
- Meeldiva puuviljamaitsega mikstuur lastele
- Vajadusel sobib kasutamiseks raseduse ajal
- Võib annustada sõltumatult toidukordadest



DURACEF® kasutusala:

Farüngiit

* Kliinilised sümptomid taanduvad 24 t möödudes

* Kiire toime algus – imendub hästi kudedesse

Tonsilliit

* palavik: 96% juhtudest taandub 24 t möödudes

* düsfaagia: 93% juhtudest taandub 24 t möödudes

Kuseteede infektsioonid

Naha ja pehmete kudede infektsioonid

Muud infektsioonid

.....Ravi kestus 5-10 päeva

Annustamine lastele:

Kehakaal kg	mikstuur 250mg/5ml
<5 kg	2 x 1/4 tl....1/2 tl. (2 x 1,25...2,5ml)
5-10 kg	2 x 1/2 tl. (2 x 2,5ml) või 1 x 1 tl. (1 x 5 ml)*
10-20 kg	2 x 1 tl. (2 x 5ml) või 1 x 2 tl. (1 x 10 ml)*
20-40 kg	2 x 2 tl. (2 x 10ml)

TABLETID:

250 mg 20 tbl

500 mg 14 tbl

MIKSTUUR:

250 mg/5 ml 60 ml

Lisainformatsioon: Bristol-Myers Squibb Eesti esindus, Koidula 13A, Tallinn EE0001 tel. 6 410 554, fax. 6 410 548

*) Üks kord päevas manustatakse farüngiidi, tonsilliidi ja impetiigo korral 5 ml = 1 mөөtlusikas

1) Bruck R. E. et al: Cefadroxil, a new Broad Spectrum Cephalosporin-Infection & Suppl. 5 (1980)
2) Santella et. al: An overview of Results of World-Wide Clinical Trials with Cefadroxil-Infection & Suppl. 5 (1980)



Bristol-Myers Squibb

4 EESTI ARST

Kirjastuse «Perioodika» ja Eesti Arstide Liidu ajakiri

1997

Asutatud 1922. aastal

SISU

TEORIA JA PRAKTIKA

T. Laisaar, V. Laisaar, E. Püttsepp, L. Roostar — Pleuraempüem — konservatiivse ravi võimalused 291

P. Ilves, M. Thetloff, T. Talvik — Aju verevoolu kiirus ajalistel vastündinutel esimesel elunädalal 296

H. Karro, M. Rahu, K. Gornoi, A. Baburin — Sünnikaalu jaotumine raseduse kestuse järgi Eestis aastail 1992–1994 299

R. Ani, H. Mitrofanova, M. Kull — Ümarmüringotoomia hilistulemused 303

A. Pöder — Klamüdioosi, ureaplasmoosi ja mükoplasmoosi ravi ofloksatsiiniga 310

T. Ristimäe, M. Thetloff, R. Teesalu — Südame löögisageduse muutlikkuse seos ventrikulaarsete rütmihäiretega kerge südamepuudulikkuse all kannatavatel haigetel 314

T. Marandi, J. Ruut, L. Rāgo, T. Agan, L. Aru, E. Ester, A. Järv, J. Mürsepp, T. Pärilin, S. Vään, H. Vasar, M. Saarma, V. Vasar — Amitriptüliini ja imipramiini plasmakontsentratsioonide seos nende erinevate manustamisviiside ja ravi efektiivsusega depressioonihaigetel 316

O. Voloč, A. Dejev, T. Kaljuste, R. Kaup, E. Solodkaja, J. Abina — Eesti elanike suremuse prognoosimine pikaajaliste prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute alusel 325

ÜLEVAATED

R. Birkenfeldt — Pahaloomuliste kasvajatega assotsieeruvad reumatoloogilised sündroomid 331

H. Grünberg, A. Traat — Perekondlik hüpofosfateemiline rahhiit 334

A. Altraja, H. Sillastu, Lauri A. Laitinen — Leukotrienid — seosed bronhiaalastma patogeenisiga 339

KOGEMUSTE VAHETAMINE JA KASUISTIKA

I. Lapidus — Infektsioosse endokardiidi harvaesinev tüsistus 347

TERVISHOIUTÖÖ KORRALDUS

V.-I. Laidmäe — Tervis — eluga toimetuleku oluline eeldus 351

ARSTITEADUSE AJALOOST

I. Käbin — 100 aastat kirurgide steriliseeritud kummikinnaste kasutuselevõttust 358

MÕTTEVAHETUS

L. Võhandu, A. Kivilo, M. Bakhoff — Subjektiivsetelt hinnangutelt objektiivsetele otsustele 362

VÄLISMAALT

K. Kutsar — Rahuvalvamine arsti pilgu läbi. 2. Rahuvalvearstina Lõuna-Liibanonis 366

KAADRI ETTEVALMISTAMINE

Meditisiinidoktor Kristina Allikmets 371

Meditisiinidoktor Triin Parik 374

Meditisiinidoktor Maarike Sallo 375

ARSTIDE SELTSIDES

P. Krooni — Eesti Tervisekaitse Selts 30 378

S. Lüdimois, M. Lember — Eesti Peaarstide Selts viieaastane 379

TÄHTPÄEVAD 380

IN MEMORIAM 382

Uno Sibul

KROONIKA 383

AUTOREILE

Käsikirjad esitatakse toimetusele kahes eksemplaris masinakirjas, ridade vahe kaks intervalli. Sama kehtib ka arvuti salvestuskettalt välja trükitud teksti kohta. Töö olgu aktuaalne ja tänapäeva teaduse tasemel. Artikkel koosnegu pealkirjastatud osadest: sissejuhatus ja töö eesmärk, uurimismaterjal ja -meetodid, tulemused, arutelu, kokkuvõte ja järeldused. **Käsikiri peab olema** keeleliselt korrektne, terminid, valemid, mõõtühikud, tsitaadid, nimed, initsiaalid kontrollitud, ka 3—7 võtmesõna lisatud. Uudse termini või mõiste kasutuselevõtmisel töös esitatagu see võimalikult mitmes keeles (ladina, inglise, saksa, vene). **Artiklid esitatagu kokkurusutult**, mitte üle nelja ja ülevaadet mitte üle kümne lehekülje, kirjandus sealhulgas kuni 10 ja 30 nimetust. — **Asutuse tõend**, kas töö on plaaniline või mitte või dissertatsiooni fragment, esitatakse koos käsikirjaga. Teadusliku töö käsikirja viseerib teaduslik juhendaja. — **Andmed kõikide autorite kohta** (ees- ja perekonnanimi, asutuse nimetus, kodune aadress, töökoha ja kodune telefon) lisatakse käsikirja lõppu koos kõikide autorite allkirjadega. Kõrgkoolide ja uurimisinstituutide töötajad märkigu ka kateedri või osakonna nimetus. — **Resümee** esitatagu inglise keeles (8—12 rida). — **Kirjandus**. Bibliograafia esitatakse tähestikulises järjekorras, kusjuures venekeelsed kirjandusallikad translitereeritakse ladina tähtedega. Raamatutel märgitakse autori perekonnanimi, initsiaalid, pealkiri, väljaandmise koht ja ilmumisaasta. Ajakirjade puhul tuuakse kõikide autorite perekonnanimed ja initsiaalid, artikli pealkiri, ajakirja täielik nimetus, ilmumisaasta, köide, anne või number, artikli lehekülgede algus- ja lõppnumbrid. — **Fotod ja joonised** koos allkirjadega paigutatakse käsikirja lõppu (võimaluse korral must-valged). On soovitatav foto, eriti mikrofoto tagaküljele märkida ülemine serv.

Lubamatu on toimetusele saata töid, mis on muudes väljaannetes või monograafia osana juba trükitud. **Toimetus ei tagasta** fotosid ega jooniseid ning avaldamisele tulevate artiklite käsikirju.

NB! Vastavalt toimetuskolleegiumi otsusele kuuluvad kõik ajakirjas avaldatavad artiklid eelrätseerimisele.

«Eesti Arst»

ilmub 6 korda aastas. Tellimusi võtavad vastu ajakirjanduslevi ettevõtted, postiettevõtted ja sidejaoskonnad.

Välismaale saab ajakirja "Eesti Arst" tellida "Eesti Arsti" toimetusest.

Lugupeetud lugeja!

Kui Teil on ühel või teisel põhjusel jäänud mõni "Eesti Arsti" number ostmata, võite seda osta "Eesti Arsti" toimetusest Pikk 2/Voorimehe 9 Tallinn; telefon 443 256.

Toimetuskolleegium

Jaan Eha, Andres Ellamaa, Vello Ilmoja, Ain-Elmar Kaasik, Merike Martinson, Indrek Oro, Ants Peetsalu, Oku Tamm (peatoimetaja), Rando Truve.

NB! Toimetusel on uus aadress.

Toimetuse aadress: Pikk 2/Voorimehe 9, Tallinn EE0001, telefon 443 256, 444 370, 444 053. "Perioodika": Pärnu mnt. 8, Tallinn, telefon 442 484. Ladumisele antud 06. 06. 1997. Trükkimisele antud 02. 07. 1997. Trükipoognaid 6,0. Tingtrükipoognaid 7,7. Arvestuspoognaid 9,0. Galerii-brite ofset 70X100/16. Tell. nr. 2350. "Printall". Tatari 64, Tallinn.

Üksikmüügihind 20 krooni, tellijatele 13 krooni.

© Kirjastus "Perioodika"
"Eesti Arst"[®], 1997
"Estonian Physician"

TEORIA JA PRAKTIKA

Pleuraempüem — konservatiivse ravi võimalused

Tanel Laisaar Vootele Laisaar
Enn Püttsepp Lembit Roostar

pleuraempüem, sopiline pleuraeksudaat, intrapleuraalne streptokinaasravi, konservatiivne ravi

Radioloogiliselt diagnoositav pleuraeksudaat tekib 40–60%-l bakteriaalse pneumooniaga haigetest, neist üle 90%-l resorbeerub see antibakteriaalse ravi foonil. Ülejäänud osa parapneumoonilistest eksudaatidest tüsistub, läbides kolm faasi (10). Õigeaegse ravi hilineamise korral areneb püotooraks ehk pleuraempüem.

Haiguse esimeses ehk eksudatiivses staadiumis koguneb pleuraõõnde steriilset eksudaati, mis sisaldab vähesel hulgal peamiselt neutrofiilseid leukotsüüte. Makroskoopiliselt on lihtne parapneumooniline eksudaat selge ja läbipaistev, vistseraalne pleura on elastne ja kops on võimeline täitma kogu pleuraõõne. Selline vabalt paiknev eksudaat on hõlpsasti evakueeritav pleuraõõne punktsiooni teel või dreanaži abil. Mõne päeva kuni nädala jooksul toimub üleminek teise ehk fibrinmädasesse staadiumi.

Pleuralestmetele ladestuv fibrin muudab kopsu rigiidseks, samuti tekivad fib-

riinvaheseinad pleuravedeliku sisse, muutes eksudaadi sopiliseks. Pleuraeksudaat muutub järk-järgult mädaseks, sisaldades hulgaliselt neutrofiilseid leukotsüüte ja mikroobe. Eksudaadi pH ja glükoosi väärtused langevad, laktaatdehüdrogenaasi (LDH) väärtus tõuseb. Sellise sopistunud pleuraeksudaadi ravis ei osutu tavaline pleuradrenaaz tihti enam tõhusaks. Kolmandat ehk organiseerumisstaadiumi iseloomustab fibroblastide sissekasv eelnevalt nii parietaalsele kui ka vistseraalsele pleurale ladestunud fibriini. Formeerub paks pleurasvart, mis takistab rindkere ja kopsu liikuvust. Empüemiõõs piirdub, sisaldades nii suuremaid kui ka väiksemaid viskoosse mädaga täidetud soppes. Enamikul juhtudel annab tulemusi vaid kirurgiline ravi.

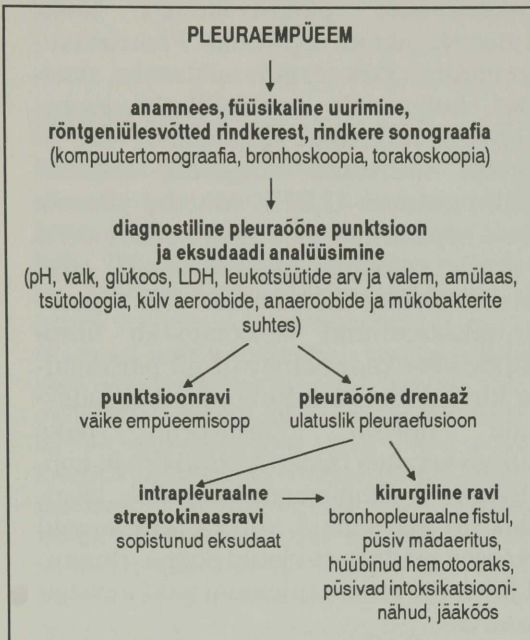
Sõltuvalt organismi kaitsevõimest ja haigusetekiitaja virulentsusest võib organiseerunud empüem kujuneda välja 7–14 päeva jooksul, mis näitab varajase ravi tähtsust. Raviga alustatagu kohe, sest hilineunud ravi on aeganõudvam ja tunduvalt kallim.

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli välja selgitada, kui palju pleuraempüemiga haigeid paraneb ilma kirurgilise ravita, ja hinnata intrapleuraalse streptokinaasravi tulemuslikkust sopilise empüemi juhtudel.

Uurimismaterjal ja -metoodika. Tartu Ülikooli Kopsukliinikus viibis 1994. aasta oktoobrist 1996. aasta veebruarini ravil 46 haiget (36 meest ja 10 naist), kellel põhidiagnosiks oli pleuraempüem. Haigete keskmine vanus oli 50 aastat (vahemikus 20–81 aastat).

Diagnoosimine. Pleuraempüemi diagnoosimisel lähtuti anamneesist, kasutati füüsikalise uurimise ja rindkere röntgeniülesvõtete ning sonograafilise (üksikjuhtudel ka kompuutertomograafilise) leiu andmeid. Kui kahtlustati endobronhiaalset tuumorit, võõrkeha või varem opereeritud bronhikõndi fistulit, tehti ka bronhoskoopia. Diagnoos kinnitus pleuraõõne punktsioonil, juhul kui eksudaat oli

Tanel Laisaar, Lembit Roostar — Tartu Ülikooli kardiotorakaalkirurgia õppetool
Vootele Laisaar, Enn Püttsepp — Tartu Ülikooli Kopsukliinik



Skeem. Pleuraempüümi diagnoosimine ja ravi

makroskoopiliselt mädane või kui pleuravedelikust isoleeriti haigusetkitaja.

Ravi. Haiged raviti artiklis toodud skeemi kohaselt. Antibakteriaalset ravi alustati ravigi veeni manustamisega, hiljem mindi sageli üle suukaudsele manustamisele. Pleuraõõne punktsioonravi oli näidustatud väga väikese piirdunud empüeemisopiga juhtudel, kui pleuraõõne dreenerimine ei olnud võimalik.

Teistel juhtudel pleuraõõs dreeneriti ja erituva eksudaadi hulk registreeriti iga 24 tunni järel. Pleuraadreen eemaldati, kui radioloogilistel uuringutel pleuraõõnes eksudaati enam ei leitud ja kui dreeneritis oli muutunud makroskoopiliselt läbipaistvaks ning selle hulk alla 100 ml ööpäevas.

Intrapleuraalset fibrinolüütilist ravi streptokinaasiga kasutati sopilise pleuraefusiooni korral. Pleuraõõnes eksudaat neil juhtudel püsis, vaatamata pleuraadreenaazile, ja rindkere sonograafial ja kompuutertomograafial leiti fibriinvaheseinad pleuravedelikust. Streptokinaasravi alustati võimalikult varakult, tavaliselt ööpäev pärast pleuraõõne dreenerimist vältimaks haigusprotsessi progresseerumist organiseerumisstaadiumini. Üksikjuhtudel, kui ulatusliku fluidotooraksi korral väljus pärast

pleuraadreeni asetamist eksudaati vaid vähesel hulgal, alustati fibrinolüütilist ravi juba samal päeval. Streptokinaasi (*Kabikinase, Kabi Pharmacia*) lahustatuna 100 ml füsioloogilises lahuses manustati pleuraõõnde 250000 ühikut pleuraadreeni kaudu üks kord ööpäevas. Dreen jäeti klemmituks kolmeks tunniks, mille vältel patsient muutis voodis korduvalt asendit tagamaks ravimi võimalikult ühtlase jaotumise pleuraõõnes. Dreenieritise hulk registreeriti iga 24 tunni järel.

Eduka fibrinolüütilise ravi tunnuseks olid: pleuraadreenist erituva eksudaadi hulga rohkenemine pärast streptokinaasi manustamist; röntgenoloogiliselt ja sonograafiliselt pleuraeksudaadi puudumine; haige üldseisundi paranemine ja veres põletikunäitajate normaliseerumine.

Streptokinaasi manustamist korrati maksiimaalselt kaheksal korral.

Kirurgilise ravi näidustused olid järgmised: bronhopleuraalne fistul; püsiv mädaeritus pleuraadreenist; rigidne jääköös, mis pleuraadreenaazi aktiivsele aspireerimisele vaatamata püsis; sopilise pleuraefusiooni ja kliiniliste haigusnähtude püsimine, vaatamata eelnenud ravivõtetele; supureerunud hemotooraks.

Patsiente opereeriti keskmiselt 19. päeval (vahemikus 0–47) pärast hospitaliseerimist.

Uurimistulemused. Haiged viibisid haiglas keskmiselt 35,8 (11–84) päeva. Kaasnevaid haigusi diagnoositi 27 haigel (58,7%), mistõttu haiglaravi sageli tunduvalt pikenes. Haiguse kestus enne hospitaliseerimist oli keskmiselt 17,3 (3–30) päeva, lisaks oli kolmel juhul tegemist kroonilise empüeemiga, mis oli kestnud kuni aasta. 28 (60,9%) haiget olid keskmiselt 13,2 (1–57) päeva eelnevalt viibinud teistes haiglates. Parempoolne empüeem oli 23-l ja vasakpoolne 22 haigel, ühel haigel tekkis haiglaravi ajal kahepoolne pleuraempüeem. Empüeemi tekkepõhjustest sagedaseim oli pneumoonia, teised põhjused on loetletud tabelis 1. Pleuraeksudaadist leiti haigusetkitaja 26 juhul (56,5%), neist 13 juhul oli haigusetkitajaid üks, kümnel kaks ja kolmel juhul kolm. Sagedamini isoleeriti streptokokk (vt. tabel 2).

Tabel 1. Pleuraempüeemi tekkepõhjused 46 patsiendil

Pleuraempüeemi tekkepõhjused	Arv	Protsent
Pneumoonia	22	47,8
Kahepoolne pneumoonia	1	2,2
Abstsedeeruv pneumoonia	6	13,0
Kahepoolne abstsedeeruv pneumoonia	3	6,5
Nüri rindkeretrauma	5	10,9
Rindkereseina läbiv noatorkehaav	2	4,3
Rindkere laskehaav	1	2,2
Torakotoomia ja kopsureseksioon	3	6,5
Pahaloomuline pleuratumor	1	2,2
Subfreeniline abstsess	1	2,2
Tuberkuloosne jääkõõs	1	2,2
Kokku	46	100

Tabel 2. Pleuraempüeemi tekitajad 26 patsiendil

Pleuraempüeemi tekitajad	Haigusetekitaja	
	esine-mise arv	kombinat-sioonis teiste mikroo-bidega
Aeroobsed kokid:		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	0
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	2	0
<i>Streptococcus faecalis</i>	1	1
<i>Streptococcus sp.</i>	5	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1
<i>Staphylococcus sp.</i>	2	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1
<i>Enterococcus sp.</i>	2	1
Aeroobsed batsillid:		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2
<i>Citrobacter sp.</i>	1	1
<i>Enterobacter sp.</i>	1	1
Anaeroobsed kokid:		
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	4	4
Anaeroobsed batsillid:		
<i>Bacteroides sp.</i>	4	4
<i>Fusobacterium sp.</i>	4	3
<i>Bacillus sp.</i>	1	1
<i>Propionibacterium</i>	1	1

Ravi. Ainult pleuraõõne punktsioonra- vi rakendati kolmel haigel (6,5%), kellel oli üksik, piirdunud kuni 50 ml-se maha- ga empüeemisopp. Nad kõik paranesid, keskmine haiglapäevade arv oli 21 (14–29).

Pleuraõõnt dreniti 42 patsiendil, ühel neist kahepoolset. 9 haiget (19,6%) para- nes, nende keskmine ravil viibimise aeg oli 43,1 (17–69) päeva.

Intrapleuraalset fibrinolüütilist ravi vajas 27 patsienti (üks neist kahepool- selt), kui pleuradrenaaž oli tulemusteta jäänud (vt. foto), paranes 18 (39,1%) pat- sienti ehk 66,7% streptokinaasiga ravi- tuist. Kaks patsienti suri kaasnevate hai- guste tõttu. Paranenute keskmine ravil viibimise aeg oli 30,7 (15–55) päeva.

Kirurgiliselt raviti 14 haiget, neist ter- venes 13 (28,3%) ehk 92,9% opereerituist. Opereeritud viibisid haiglas keskmiselt 39,5 (24–66) päeva. Kuuel haigel ilmn- es pärast pleuradreeni asetamist bronho- pleuraalne fistul, ulatuslik rigiidne jääk- õõs või oli tegemist hüübinud hemotoo- raksiga, seitsmel oli kirurgiline ravi näi- dustatud pärast tulemusteta jäänud intrapleuraalset streptokinaasravi. Ühte patsienti, kes hospitaliseeriti meie haig- lasse torakotoomiajärgselt tekkinud em- püeemi tõttu, opereeriti juba hospitalisee- rimise päeval ja teistkordselt 63. haigla- päeval. Haige suri kardiopulmonaalse puudulikkuse dekompenseerumise tõttu kolm nädalat pärast teist operatsiooni.

Arutelu. Tänu antibakteriaalsele ravi- le on pleuraempüeemist põhjustatud su- remus oluliselt vähenenud, haiguse esine- missagedus aga on viimastel aastatel jäl- legi näidanud suurenemistendentsi. Resistentsete haigusetekitajate põhjusta- tud infektsiooni sagenemine, immuun- puudulikkusega haigete osatähtsuse suurenemine, alkoholi kuritarvitamine ja sotsiaalselt vähekindlustatud elani- kerühmade sage haigestumine hoi-avad empüeemiprobleemi tähelepanu keskmes.

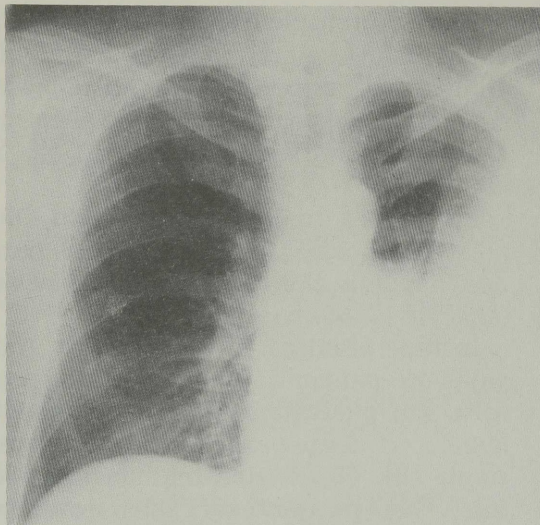


Foto 1a. Patsiendi rindkere röntgeniülesvõte ulatusliku vasakpoolse pleuraempüemiga. Pärast pleuraõõne dreenimist ei toimunud märgatavalt fluidotooraksi mahu vähenemist.

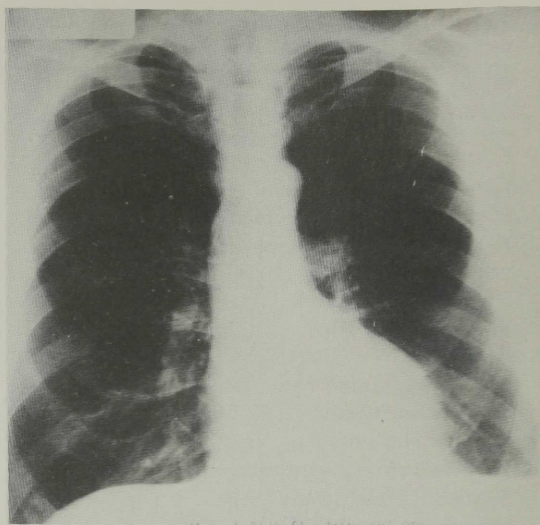


Foto 1b. Sama patsiendi rindkere röntgeniülesvõte pärast intrapleuraalset streptokinaasravi.

Arvestades empüeemi kiiret progresseerumist, on ravi seisukohalt äärmiselt oluline haiguse õigeaegne diagnoosimine ja eksudaadi võimalikult kiire ning täielik evakueerimine pleuraõõnest, mis tagab kopsu reekspansiooni (10). Sellesse töösse olid kaasatud haiged, kellel pleuraõõne punktsioonil saadi mädist eksudaati, seega need, kelle puhul oli tegemist väljakujunenud pleuraempüemiga.

Haigusetekitaja õnnestus isoleerida 57%-l haigetest (vt. tabel 2). Sagedaimaks empüeemi tekitajaks oli streptokokk, pooltel haigetel oli haigusetekitajaid mitu, nagu see oli ka varajasemate uurimuste põhjal (2, 3, 9). Anaeroobe on eri uurijate andmeil leitud 17–76%-l uurituist (2, 6, 14). Meie leidsime anaeroobe 42%-l haigetest, kellel bakterioloogiline leid oli positiivne. Arvestades eeltoodut on oluline, et ravi alustataks laia toimespektriga antibiootikumidega, mis hõlmab ka anaeroobse mikrofloora (2,6).

Mädane pleuraeksudaat või positiivne bakterioskoopiline leid on absoluutseks pleuraõõne dreenimise näidustuseks (10).

Erandiks siinkohal võib olla väga väike pleuraempüeemisopp, kui pleuraõõne dreenimine ei ole tehniliselt võimalik. Meie haigeist kolm paranes korduvate, vajaduse korral sonograafia kontrolli all tehtud punktsioonide abil. Muudel juhtudel tuleks eelistada varajast pleuraõõne dreenimist, sest nii välditakse haiguse progresseerumist. Pleuraõõne dreenimine osutus efektiivseks meie ravituist ligikaudu 20%-l. Kirjanduse andmeil on häid tulemusi saadud 10–39%-l haigeist (3, 9, 12). Suhteliselt väheste haigete paranemine meie rühmas on tõenäoliselt tingitud asjaolust, et paljud neist pöördusid arsti poole hilja või sattusid Tartu Kopsukliinikusse alles pärast edutut ravi eelmises ravi etapil. Neil oli pleuraeksudaat enamasti sopiliseks muutunud, mistõttu tavalisest pleuradrenaazist jäi väheseks.

Võtsime kasutusele intrapleuraalse fibrinolüütilise ravi streptokinaasiga. Streptokinaasi toimel muudetakse plasminogeen proteolüütiliselt aktiivseks plasmiiniks, mis lõhustab pleuraõõnde tekkinud fibrinliiteid (13). Streptokinaasravi või-

maldas 67%-l patsientidest eksudaadi pleuraõõnest evakueerida, kui tavaline pleuraõõne drenimine oli tulemusteta jäänud. Fibrinolüütilise ravi alternatiiviks oleks enamikul neil olnud kirurgiline ravi. Häid tulemusi on saanud ka teised autorid, kes on analüüsinud intrapleuraalset fibrinolüütilist ravi just empüemiga haigetel (1, 4, 13, 15). Tüsistunud parapneumoonilise efusiooni juhtudel on paranenud kõik (5, 7, 8).

Enim kasutatavaks skeemiks on viimasel ajal olnud 250 000 ühikut streptokinaasi lahustatuna 100 ml füsioloogilises lahuses, mida manustatakse pleuradreeni üks kord ööpäevas. Pleuradreen klemmitakse 2–6 tunniks. Lühemat ravimi toimeaega on seostatud kõrvaltoimete vähenemisega (5), kuigi kontrollitud uurimistööd selles valdkonnas puuduvad. Sagedaimateks kõrvaltoimeteks on kehatemperatuuri tõus ja lokaalne valu, mis allub enamasti mittenarkootilistele analgeetikumidele. Meie andmeil tekib tagasihoidlikke kõrvalnähte kuni 40%-l streptokinaasiga ravituist (7). Tänu viimasel ajal saadavate preparaaside puhtusele on allergiliste reaktsioonide ja verejooksu oht minimaalne.

Kirurgiliselt raviti haigeid, kelle puhul oli tegemist rigiidsete seintega empüemiõõnega (mis takistas kopsu reekspansiooni), supureerunud hemotooraksi või bronhopleuraalse fistuliga, ning neid, kelle puhul püsisid intoksikatsiooninähud ja fluidotooraks streptokinaasravile vaatamata. Haigeid opereeriti võimaluse korral mitte hiljem kui pärast kolme nädala möödumist hospitaliseerimise päevast.

Kokkuvõte. Pleuraempüemiga haigete esmaseks ravivõtteks on pleuraõõne drenimine koos laia toimespektriga antibakteriaalse raviga. Kui eksudaadi sopilise tõttu aga ei õnnestu kogu eksudaati evakueerida, on näidustatud intrapleuraalne fibrinolüütiline ravi streptokinaasiga. Konservatiivsete ravivõtete ebaedu korral tuleb haigeid varakult opereerida.

KIRJANDUS: 1. *Bourous, D. S., Schiza, P., Panagou, J. a.o. Thorax*, 1994, 49, 852–855. — 2. *Brook, I., Frazier, E. H. Chest*, 1993, 103, 1502–1507. — 3. *Cham, C. W., Haq, S. M., Rahamim, J. Thorax*, 1993, 48, 925–927. — 4. *Fraedrich, G., Hofmann, D., Effenhauser, P. a.o. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 1982, 30, 36–38. — 5. *Henke, C. A., Leatherman, J. W. Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 145, 680–684. — 6. *Hughes, C. E., Van Scoy, R. E. Semin. Resp. Infect.*, 1991, 6, 94–102. — 7. *Laisaar, T., Püttsepp, E., Laisaar, V. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1996, 44, 252–256. — 8. *Laisaar, T., Laisaar, V., Püttsepp, E. Eur. Resp. J.*, 1995, 8, suppl. 19, 533. — 9. *LeMense, G. P., Strange, C., Sahn, S. A. Chest*. 1995, 107, 1532–1537. — 10. *Light, R. W. Arch. Intern. Med.*, 1981, 141, 1339–1341. — 11. *Light, R. W., Girard, W. M., Jenkinson, S. G. a.o. Am. J. Med.*, 1980, 69, 507–512. — 12. *Mandal, A. K., Thadepalli, H. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, 94, 414–418. — 13. *Robinson, L. A., Moulton, A. L., Fleming, W. H. a.o. Ann. Thorac. Surg.*, 1994, 57, 803–814. — 14. *Smith, J. A., Mullerworth, M. H., Westlake, G. W. a.o. Ann. Thorac. Surg.*, 1991, 51, 39–42. — 15. *Taylor, R. F. H., Rubens, M. B., Pearson, M. C. a.o. Thorax*, 1994, 49, 856–859.

Summary

Pleural empyema — possibilities of conservative treatment. The treatment of 46 consecutive patients with pleural empyema is analysed in this study. Pneumonia was responsible in the development of empyema in most cases and streptococcus was the commonest isolated causative microorganism. Three patients with very small empyema cavities were managed with thoracocentesis alone, others needed tube thoracostomy — 20% of them healed. Intrapleural fibrinolytic therapy with streptokinase was used in 27 cases with success rate of 67%, two patients died due to co-morbidity. Surgical treatment was necessary in 13 patients — 12 of them healed and one died.

Aju verevoolu kiirus ajalistel vastsündinutel esimesel elunädalal

Pilvi Ilves Maie Thetloff Tiina Talvik

aju verevoolu kiirus, ajaline vastsündinu

Sünd toob endaga kaasa suuri muutusi vastsündinu hemodünaamikas: katkeb platsentaarne tsirkulatsioon, avaneb kopsuvereringe ja muutub vere gaasisaldus (3). Aju verevoolu häiretel sünni ajal ja vahetult pärast sündi arvatakse olevat oluline osa ajuverevalumite, periventrikulaarsete leukomalaatsiate ja hüpoksilis-isheemilise entsefalopaatia kujunemises vastsündinutel (5, 6, 10). Sellised perinataalsed ajukahjustused kujunevad välja esimeste päevade jooksul pärast sündi. Aju verevoolu uurimine võimaldab hinnata ajukahjustuse kujunemise riski ja alustada ravi õigeaegselt (6, 10).

Oma lihtsuse tõttu kasutatakse vastsündinu aju hemodünaamika hindamiseks enamasti aju verevoolu kiiruse määramist dopplersonograafia abil. Täiskasvanutel, vastsündinutel ja katseloomadel tehtud uuringute varal on leitud, et dopplersonograafial saadud aju verevoolu kiirus korreleerub aju verevooluga mõõdetuna teiste meetoditega (¹³³ksenooni kliirensi ja mikrosfäärde meetod, venoosne pletüsmograafia-5).

Vastsündinute uurimine on omakorda näidanud, et verevoolu kiirust suurtes ajuarterites mõjutavad paljud tegurid: sünnikaal (2), vanus (4, 6), vererõhk (3, 7), vere gaasisaldus (3, 7) ja muu. Osa neid tegureid mõjutab verevoolu kiirust otseselt, teine osa aga kaudselt, avaldades toimet vererõhuse, intrakraniaalrõhuse või vere gaasisaldusesse.

Aju verevoolu kiirus sõltub otseselt lapse kaalust (2). Vastsündinute üsasisesse kasvu kõverad on näidanud, et Eestis on ajalised vastsündinud keskmiselt 200–300 g raskemad kui Lääne-Euroopa riikides (1). Seega on patoloogiliste muutuste avastamiseks vaja teada Eesti tervete vastsündinute aju verevoolu kiirust esimestel elupäevadel.

Töö eesmärk oli uurida verevoolu kiirust tervetel ajalistel vastsündinutel erinevates ajuarterites esimesel elunädalal.

Uuritavad ja uurimismeetodid. Uuritavate rühma moodustasid 34 ajalist (gestatsiooniaeg 37–42 rasedusnädalat) normaalse sünnikaaluga komplikatsioonideta üksikrasedusest sündinud vastsündinut Tartu Ülikooli Lastekliinikus aastail 1994–1996 (1). Laste kliinilised andmed (keskmine ± SD) leiate tabelist.

Tabel. Vastsündinute kliinilised andmed (keskmine ± SD)

Keskmine gestatsiooniaeg (rasedusnädalates)	39,9±1,25
Keskmine sünnikaal (g)	3624,8±453,5
Apgari hinne: 1. minutil	8±0,5
5. minutil	8,7±0,5
Sünnitus: vaginaalne/plaaniline	
keisrilõige	17/17
Sugu: poeglapsed/tütarlapsed	16/18

Uuringust jäeti välja vastsündinud, kelle sünni ajal esinesid hüpoksiaale viitavad sümptomid või kellel vastsündinueas kujunesid välja hüpoksilis-isheemiline entsefalopaatia, aneemia, hemokontsentratsioon, vastsündinu hemolüütiline tõbi ja sepsis, samuti suurte väärarendite või üle 3 mikroanomaaliaga vastsündinud. Uuringu ajal laps magas. Uuring toimus umbes 0,5–1 tund pärast söömist.

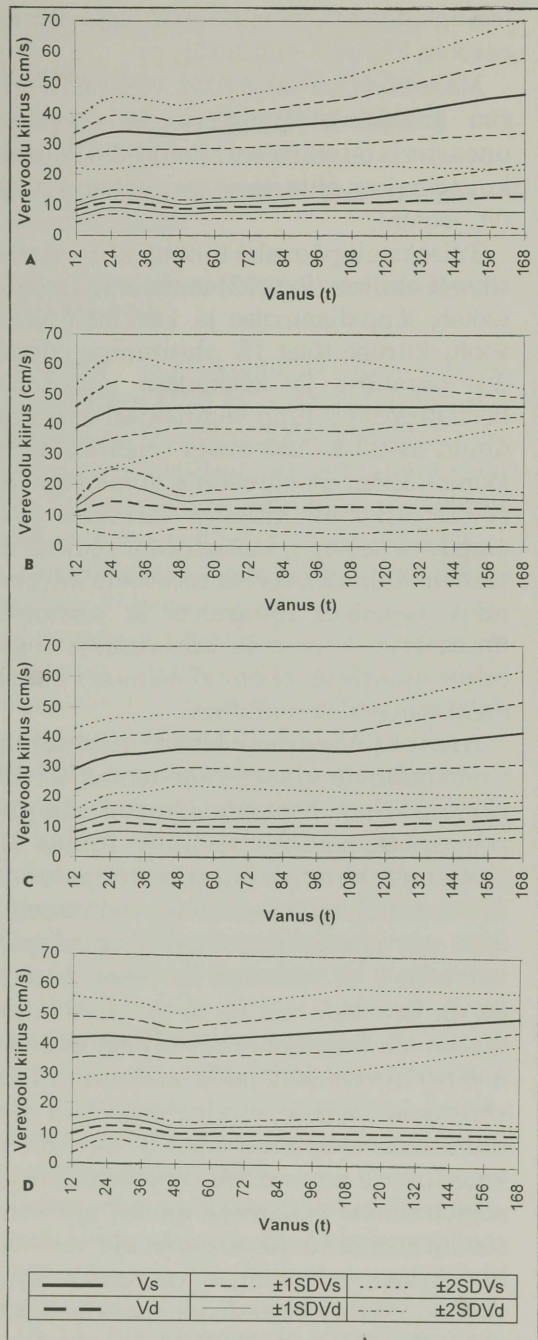
Aju verevoolu kiirust määrati eesmisel, keskmisel ja tagumisel ajuarteris, sisemisel unearteris ja basilaararteris esimesel elunädalal jooksul. Ajuarterites hinnati maksimaalset süstoolset (Vs), lõpp-diastoolset (Vd) ja keskmist verevoolu kiirust (Vm). Uurimiseks kasutati Hitachi Medical Corporation'i 3,5 MHz-se sektoranduriga ultraheliaparaati (mudel

Pilvi Ilves, Maie Thetloff, Tiina Talvik — Tartu Ülikooli Lastekliinik

EUB-515), millel on ka pulss- ja värvusdopp-leruuringu võimalus. Pärast kahemõtmelist aju sonograafilist uuringut otsiti värvusdopp-lerimeetodil üles uuritavad arterid. Eesmise ja tagumise ajuarteri, basilaararteri ning sisemise unearteri kulg visualiseeriti sagitaal- ja koronaarlõikes läbi eesmise lõgeme kohas, kus nende kulg on väikseima nurga all ultraheli lainete leviku sihiga. Keskmine ajuarteri visualiseeriti läbi eesmis-kõlgmise lõgeme või õhukese temporaalluu aksiaallõikes. Pärast nurgakorrektsiooni määrati uuritavad verevoolu kiirused parimas saadud verevoolu kiiruste spektri osas, juhindudes audiosignaalist ja kiiruse signaalist monitoril. Verevoolu kiirusi mõõdeti viies südamsükklis järjestikku, hiljem arvutati mõõtmistulemuste keskmine.

Uuringu tegemiseks oli luba saadud Tartu Ülikooli Eetikakomiteelt. Kõik vanemad olid uuringu metodikast ja eesmärgist teadlikud, andsid uuringuks kirjaliku loa ja vähemalt üks vanematest viibis uuringu juures (välja arvatud keisrilõigesünnitusest sündinud laste emad esimesel elupäeval). Statistiliseks analüüsiks rühmitati andmed viide klassi: vanuses 12±2 tundi, 24 – 35,9 tundi, 36 – 48 tundi, 5 ja 7 päeva. Analüüsiks kasutati SAS-programmi t-testi ja Spearmani korrelatsioone, $P < 0,05$ peeti statistiliselt oluliseks.

Uurimistulemused. Uuringute tulemuste analüüs näitas, et maksimaalne süstoolse, lõpp-diastoolse ja keskmine verevoolu kiirus olid esimestel elupäevadel poeg- või tütarlastel sarnased ($P > 0,05$). Uuritav verevoolu kiirus ei erinenud ka vasakut ega paremat hemisfääri varustavates arterites. Analüüsides tulemusi vaginaalselt ja plaanilise keisrilõike teel sündinuil, selgus, et plaanilise keisrilõike teel sündinud 12 tunni vanustel lastel on sisemises unearteris maksimaalne süstoolse verevoolu kiirus ($V_s = 45,4 \pm 6,2$ cm/s) statistiliselt oluliselt ($P < 0,05$) suurem kui vaginaalsel teel sündinuil ($V_s = 39,4 \pm 6,2$ cm/s). Teistes ajuarterites ja hilisematel uuringuperioodidel erinevused keisrilõike



Joonis. Maksimaalne süstoolse (V_s) ja lõpp-diastoolse (V_d) verevoolu kiirus (keskmine $\pm 2SD$) vastsündinuil esimesel elunädalal; A — eesmises ajuarteris, B — keskmises ajuarteris, C — basilaararteris ja D — sisemises unearteris.

ja vaginaalsel teel sündinud lasteaju verevoolu kiiruses puudusid.

Maksimaalne süstoolse verevoolu kiirus keskmises ajuarteris ja sisemises unearteris oli esimesel elunädalal suurem kui eesmisel ajuarteris ja basilaararteris (vt. joonis).

Teiseks elupäevaks toimus kiire statistiliselt oluline ($P < 0,05$) maksimaalse süstoolse, lõpp-diastoolse ja keskmise verevoolu kiiruse tõus 12. elutunniga võrreldes eesmisel ja keskmises ajuarteris, basilaararteris ning vaginaalsel teel sündinud lastel ka sisemises unearteris (vt. joonis). Esimese elunädala lõpuks ajuvool jätkuvalt kiirenes võrreldes teise elupäeva seisuga, statistiliselt oluline oli maksimaalne süstoolse verevoolu kiirenemine eesmisel ajuarteris ja sisemises unearteris. Verevoolu kiirenemine tagumises ajuarteris ei olnud esimesel elunädalal statistiliselt oluline.

Arutelu. Verevoolu kiiruse määramine vastsündinute ajuarterites näitas, et intrakraniaalne hemodünaamika muutub esimesel elunädalal oluliselt. Alates 12. elutunnist kiireneb ajuvool pidevalt. Eriti suured muutused toimuvad vastsündinu ajuvoolu hemodünaamikas 1.–2. elupäeval, sellele on viidanud ka teised autorid (2, 4). Osa autoreid (3, 6) on kirjeldanud ajutist ajuvoolu kiiruse aeglustumist 4–8 tunni vanustel, mida on seostatud nn. verevoolu varguse sündroomiga läbi avatud *ductus arteriosus*'e (6). G. Connors ja kaasautorid peavad ajuvoolu kiiruse aeglustumise põhjuseks ajutist ajuvoolu kiiruse vähenemist vastuseks arteriaalse oksügenisatsiooni paranemisele vahetult pärast sündi (3). Meie vastsündinute uuring algas alles 12. elutunnil.

Muutused maksimaalses süstoolse ja lõpp-diastoolse verevoolu kiiruses erinevates ajuarterites on esimesel elunädalal sarnased: verevoolu kiirus suureneb tunduvalt teiseks elupäevaks võrreldes 12.

elutunniga, edasine ajuvoolu kiirenemine esimese elunädala jooksul on aeglasem. Seejuures on verevool kiirem sisemises unearteris ja tema suurimas harus — keskmises suurajuarteris.

Uurides ajuvoolu kiirust vaginaalselt ja plaanilise keisrilõike teel sündinuil, on leitud erinevusi esimestel tundidel pärast sündi (8). Suuremat verevoolu kiirust ja suuremat resistentsusindeksit esimestel tundidel pärast sündi võib plaanilise keisrilõike teel sündinuil seostada erinevusega *ductus arteriosus*'e sulgumises keisrilõigesünnitusest ja vaginaalselt sündinud lastel (8). Meie andmed näitasid keisrilõike teel sündinuil suuremat süstoolse verevoolu kiirust sisemises unearteris 12. elutunnil. Teiseks elupäevaks olid erinevused ajuvoolu hemodünaamikas plaanilise keisrilõike ja vaginaalsel teel sündinud lastel kadunud. Kuigi kliiniliselt ega hemodünaamiliselt olulist *ductus arteriosus*'t ei diagnoositud ühelgi lapsel, võib keisrilõike teel sündinuil esinevat verevoolu kiiruse tõusu sisemises unearteris esimesel elupäeval seostada erineva hemodünaamika adaptatsiooniga keisrilõike ja vaginaalsel teel sündinud lastel, mille põhjuseks võib olla *ductus arteriosus*'e hilisem sulgumine keisrilõike teel sündinud lastel.

Meie andmetest nähtus, et ajuvoolu kiirus vasak- ja parempoolsetes arterites tervetel vastsündinutel oluliselt ei erine. Verevoolu asümmeetria eri ajupoolkerades ei ole normaalne ja tema olemasolu seostatakse periventrikulaarsete hemorraagiatega ja infarktide kujunemisega ajus (9).

Järeldused.

1. Esimese elunädala jooksul toimub statistiliselt oluline verevoolu kiiruse tõus suurtes ajuarterites. Kõige kiiremad muutused ajuvoolu hemodünaamikas toimuvad esimese elupäeva jooksul.

2. Verevoolu kiirus mõlemat hemisfääri varustavates arterites statistiliselt ei erine.

3. Aju verevoolu kiirus poeg- ja tütarlastel ei erine esimesel nädalal pärast sündi statistiliselt oluliselt.

4. Keisrilõike teel ja vaginaalselt sündinud vastsündinute aju hemodünaamika adaptatsioon esimesel elupäeval on erinev, hiljem erinevused kaovad.

KIRJANDUS: 1. Asser, K. Eesti Perinatoloogia Sõnumid, 1995, 1, 7–10. — 2. Bode, H., Wais, U. Arch. Dis. Childhood, 1988, 63, 606–611. — 3. Connors, G., Hunse, C., Gagnon, R. Pediatr. Res., 1992, 31, 6, 649–652. — 4. Fenton, A. C., Shortland, D. B., Papathoma, E. a.o. Early Hum. Dev., 1990, 22, 2, 73–79. — 5. Greisen, G., Johansen, K., Ellison, P. H. a.o. J. Pediatr., 1984, 104, 3, 411–418. — 6. Hayashi, T., Ichiyama, T., Uchida, M. a.o. Eur. J. Pediatr., 1992, 151, 461–465. — 7. Kempley, S. T., Gamsu, H. R. Early Hum. Dev., 1993, 34, 227–232. — 8. Mael, A., Sladkevicius, P., Gudmundsson, S. a.o. Early Hum. Dev., 1996, 44, 3, 179–185. — 9. Mullart, R. A., Daniels, O., Hopman, J. C. a.o. Pediatr. Neurol., 1995, 13, 4, 319–322. — 10. Pryds, O., Edwards, A. D. Arch. Dis. Childhood Fetal, Neonat. Edit., 1996, 74, 1, F63–69.

Summary

Cerebral blood flow velocities in term newborn infants in the first week of life. A study of 34 healthy full-term infants was made using colour flow mapping and pulsed Doppler ultrasonography in order to establish a normal range for cerebral blood flow velocity (CBFV) in the first week of life. Recordings were made from the anterior, middle and posterior cerebral artery, basilar artery and internal carotid artery. There was a statistically significant increase in CBFV in cerebral arteries over the first week of life. There is a close relationship between measurements of CBFV from different cerebral arteries, although the velocity tends to be higher in the middle cerebral artery and internal carotid artery. The results suggest that the mode of delivery has a transitory effect on infants' cerebral circulation.

Uurimistööd on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr. 65)

Sünnikaalu jaotumine raseduse kestuse järgi Eestis aastail 1992–1994

Helle Karro Mati Rahu Kaja Gornoi Aleksei Baburin

meditsiiniline sünniregister, raseduse kestus, sünnikaal, sugu

Madala sünnikaaluga (*low birth weight*) (alla 2500 g) vastsündinute arvu peetakse näitajaks, mis iseloomustab rahva tervist, sotsiaalset arengut ja sünnitusabi. Vastsündinute elulemus on seotud nende kaaluga ning perinataalsuremus on väga suur just alakaaluliste seas. Vastsündinu elulemus sõltub lisaks sünnikaalule raseduse kestusest ja tema elundite küpsusest. Madala sünnikaaluga sündinute hulgas on nii enneaegseid (sünnitus enne 37. täisrasedusnädala lõppu) kui ka raseduse kestuse kohta väikese sünnikaaluga lapsi; kõigi nende suremus on tingitud kahest patofüsioloogilisest mehhanismist — ebaküpsusest või üsasisesest kasvupeetusest (8). Seega on tähtis teada sünnikaalu vastavust raseduse kestusele ning määratleda, kas see kaal on raseduse kestuse suhtes väike (*small for gestational age*), paras (*appropriate for gestational age*) või suur (*large for gestational age*). Sünnikaalu vastavusastme hindamiseks tuleb mõõta sünnikaalu jaotumist raseduse kestuse järgi.

Esimesena publitseeris sünnikaalukõverad 1963. aastal L. O. Lubchenco koos kaasautoritega (8). Hiljem on vastavaid kõveraid esitanud mitmed autorid (2, 3, 4, 5, 10, 11, 12). Sünnikaalu jaotumine raseduse kestuse järgi sõltub geneetilistest, geograafilistest ja sotsiaalsetest teguri-

Helle Karro — Tallinna Pelgulinna Haigla
Mati Rahu, Kaja Gornoi, Aleksei Baburin — Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

test ning seetõttu erineb ta regiooniti. Sellest tulenevalt ei ole ühe riigi standardkõverad kasutatavad teistes riikides. Raseduse kestusele vastava sünnikaalu jaotust kasutatakse epidemioloogilistes uuringutes, et hinnata vastsündinute haiguse- või surmariski, samuti loote üsasisest kasvu mõjutavaid tegureid.

Eestis on sünnikaalukõvera (üsisisese kasvu kõvera) koostanud K. Asser, kes kasutas Tartu Ülikooli Naistekliiniku 1986.–1990. aasta andmeid (3).

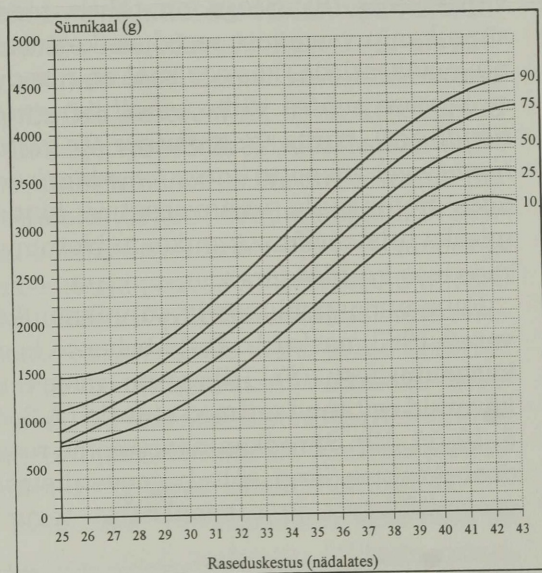
Selle töö eesmärgiks on analüüsida sünnikaalu jaotumist raseduse kestuse järgi kogu Eestit hõlmavate andmete alusel.

Uurimismaterjal ja -metoodika. Uurimistöös kasutatud algmaterjal pärineb Eesti Meditsiinilisest Sünniregistrist (EMSR) (7). Kolm sünniregistri andme faili, mis sisaldasid andmeid iga Eestis elusalt- või surnultsündinud lapse kohta aastail 1992, 1993 ja 1994, edastati teaduslik-tehnilise koostöö lepingu alusel Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudi (EKMI) epidemioloogia- ja biostatistikaosakonnale. Seal kontrolliti andmete

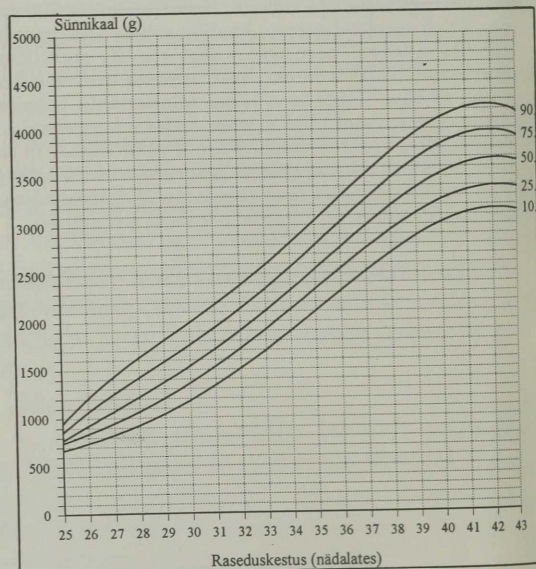
kvaliteeti, parandati paljud vead, ühtlustati kolme aasta koodid, muudeti andmebaasi struktuuri, ühendati kolm faili ja tehti andmeanalüüs.

Varem avaldatud kriteeriumide alusel oli sünniregistris ajavahemikul 1992–1994 kirjendatud 47588 last (7). Käesolevast analüüsist jäeti kõigepealt välja järgmiste tunnustega 2159 vastsündinut: ebaselge sugu — 3 last; teadmata sünnikaal või ema raseduse kestus — 51; sünnikaal alla 500 g — 3; sündinud surnult — 423; mitmik — 811; väärarendiga — 798 ja suhkurtõbe põdev ema — 70. Lisaks jäeti välja vastsündinud, kelle korral oli rasedus kestnud alla 25 nädala (34 last) või üle 43 nädala (25 last), sest nende arv soo ja raseduse kestuse järgi osutus liialt väikeseks.

Järgnenud esmaanalüüsi käigus arvutati poistel ja tüdrukutel iga rasedusnädala (25. kuni 43-ndani) kohta sünnikaalu 10., 25., 50., 75. ja 90. tsentiil (1). Seejärel selgitati välja potentsiaalsed jämedad vead — need sünnikaalu väärtused, mis asusid väljaspool teatud intervalli. Selle intervalli piiride saamiseks ühel puhul lahutati 25-ndast, teisel puhul liideti 75. tsentiilile kahekordne nende tsentiilide vahe (2, 11). Edasisest analüüsist jäeti välja sel



Joonis 1. Poiste tasandatud sünnikaalu tsentiilide (10., 25., 50., 75. ja 90.) kõverad raseduse kestuse järgi Eestis aastail 1992–1994.



Joonis 2. Tüdrukute tasandatud sünnikaalu tsentiilide (10., 25., 50., 75. ja 90.) kõverad raseduse kestuse järgi Eestis aastail 1992–1994.

Tabel. Sündinud poiste ja tüdrukute arv ning nende tasandatud sünnikaal raseduse kestuse järgi Eestis aastail 1992–1994

Raseduse kestus (nädalates)	Poisid					Tüdrukud						
	sündide arv	sünnikaalu tsentiilid (g)				sündide arv	sünnikaalu tsentiilid (g)					
		10.	25.	50.	75.		90.	10.	25.	50.	75.	90.
25	17	740	780	890	1110	1450	17	670	740	770	860	950
26	21	790	900	1020	1190	1470	12	740	840	920	1060	1210
27	20	850	1020	1160	1310	1550	13	820	940	1070	1250	1430
28	29	940	1140	1300	1450	1670	25	920	1060	1220	1420	1620
29	33	1050	1280	1450	1610	1820	14	1040	1200	1370	1580	1810
30	35	1180	1440	1610	1800	2010	39	1180	1360	1530	1760	1990
31	40	1340	1600	1790	2010	2220	41	1330	1530	1710	1940	2180
32	73	1520	1790	1980	2230	2450	63	1510	1710	1900	2130	2370
33	76	1720	1980	2190	2460	2690	87	1690	1910	2100	2340	2580
34	142	1940	2190	2420	2690	2940	127	1890	2120	2320	2560	2810
35	225	2160	2410	2640	2930	3190	207	2100	2330	2540	2790	3040
36	516	2390	2630	2880	3160	3440	502	2310	2550	2770	3030	3280
37	1028	2610	2850	3100	3390	3670	1027	2520	2750	2980	3260	3520
38	2974	2820	3050	3320	3600	3890	2740	2710	2940	3190	3480	3750
39	5385	3000	3240	3510	3790	4090	5067	2880	3110	3380	3680	3950
40	8175	3150	3390	3680	3960	4260	7826	3020	3250	3530	3840	4110
41	3341	3250	3510	3800	4100	4390	3212	3120	3350	3630	3940	4220
42	949	3280	3560	3860	4200	4500	932	3160	3390	3680	3970	4240
43	110	3240	3550	3860	4250	4560	78	3130	3370	3650	3910	4170

moel leitud ekstreemse sünnikaaluga vastsündinud, 152 last. Seega jäi lõppanalüüsiks 45218 vastsündinut (23189 poissi ja 22029 tüdrukut), kes moodustasid 95,0% meditsiinilises sünniregistris kirjendatuist.

Järgnevalt arvutati iga rasedusnädala kohta nimetatud viis tsentiili uuesti ning sünnikaalu väärtused tasandati neljanda astme polünoomiga. Tasandatud väärtuste alusel koostati poiste ja tüdrukute kaalukõverad ning vastavad kümnegrammise täpsusega arvnäitajad paigutati tabelitesse.

Andmetöölusel kasutati programme *Excel* 7.0, *FoxPro* 2.6 ja *Origin* 4.0.

Uurimistulemused ja arutelu. Sünnikaalu tsentiilid poiste ja tüdrukute kohta 25.–43. rasedusnädala vahemikus on toodud tabelis ning joonistel 1 ja 2. Tulemused kinnitavad teadaolevat seaduspära: keskmine sünnikaal — mediaankaal, s.o. 50. tsentiil — suureneb enam-vähem lineaarselt 39. rasedusnädalani, seejärel suurenemine aeglustub. Poisid on valda-

valt 80–130 g raskemad kui tüdrukud, ent näiteks 40 rasedusnädala korral on kaaluvahe juba 150 g ning see suureneb raseduse kestuse pikenemisel veelgi.

Raseduse kestusele vastavat sünnikaalu mõjutavad nii füsioloogilised ja geneetilised (näiteks loote sugu) kui ka patoloogilised ja väliskeskonnaga seotud (näiteks suitsetamine, alkohol), samuti kombineeritud tegurid (näiteks sotsiaalne klass). Tavapärast arvestatakse standardkõverate koostamisel ühte või enamast nendest teguritest (4, 13). Käesolevas uuringus on kõverate koostamisel arvesse võetud loote sugu. Sünnikaalu jaotust mõjutab ka ajategur. T. E. Arbuckle ja kaasautorid (2) on üle miljoni elussünni analüüsimisel leidnud, et sünnikaalu jaotus raseduse kestuse järgi ajavahemikul 1986–1988 oli muutunud võrreldes jaotusega 1970–ndatel aastatel; nad järeldasid, et sünnikaalu tsentiile tuleks uuendada iga 5–10 aasta järel.

Standardkõverate koostamisel on oluli-

sed kriteeriumid, mille alusel jäetakse osa vastsündinuid analüüsist välja. Need kriteeriumid on seotud teguritega, kaasa arvatud ema seisunditega, mis võivad otseselt mõjutada sünnikaalu. Tööst oleme välja jätnud surnultsündinud ja mitmikud, samuti need, kellel esines väärend või kelle ema põdes suhkurtõbe. Sarnaseid kriteeriume on rakendatud ka varajases töös (3, 4, 12, 13).

Sünnikaalujaotuse moodustamisel etendab tähtsat osa raseduse kestuse täpsus. EMSR-i andmebaasi kasutamise eeliseks on uuritavate suur arv, kuid puuduseks võib olla andmete ebatäpsus, kaasa arvatud raseduse kestus. Sünnituse tähtsaja arvutamine viimase menstruatsiooni järgi on saanud kriitika osaliseks, sest menstruaaltsükkel võib olla ebaregulaarne või andmed viimase menstruatsiooni kohta puudulikud. Seepärast on peetud täpsemaks raseduse kestuse määramist sonograafiliselt (6, 12). Arvatakse, et ebatäpne raseduse kestus võib sünnikaalukõvera muuta ajaliste vastsündinute kaalude osas lamedaks ning et täpsema raseduse kestuse korral on graafik lineaarsem (12). Uurimistöös eeldasime, et sünnikaardil kirjendatud ja naistearsti määratud raseduse kestus on piisavalt täpne eelistamiseks seda viimase menstruatsiooni kuupäevale. Harilikult arvestatakse raseduse kestuse määramisel nii ultraheliuuringut (EMSR-i 1992.–1994. a. andmeil on 34%-l rasedaist see tehtud enne 21. rasedusnädalat), viimast menstruatsiooni ja kliinilist uuringut. Paraku puuduvad meil andmed, kui sageli üht või teist on rakendatud.

Tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada, et sünnikaalukõverad ei pruugi täpselt kajastada üsasisest kasvu, sest nad põhinevad sünnihetkel määratud kaalul. On leitud, et enneaegsete laste areng ei tarvitse vastata tervete laste üsasisesele arengule sama rasedusekestuse korral

(2). Sellele vaatamata võimaldavad esitatud sünnikaalu tsentiilid hinnata Eestis sünnikaalu ja raseduse kestuse seost ja analüüsida väikesekaaluliste vastsündinute esinemissagedust olenevalt raseduse kestusest. Raseduse kestuse suhtes väikese sünnikaaluga laste piiritlemisel kasutatakse tavaliselt ülemise piirina 10. tsentiili. Seega sünnikaal alla 10. tsentiili osutab ebasoodsale raseduse lõppele ja eristab vastsündinud, kes vajavad hoolikamat jälgimist. Sünnikaalu tsentiilid raseduse kestuse järgi võimaldavad perinataalse suremuse ja haigestumuse põhjusi (antenataalsed riskitegurid, sünnitusabi ja neonataalse abi kvaliteet) paremini analüüsida.

KIRJANDUS: 1. *Altman, D. G., Bland, J. M.* BMJ, 1994, 309, 996. — 2. *Arbuckle, T. E., Wilkins, R., Sherman, G. J.* Obstet. Gynecol., 1993, 81, 39–48. — 3. *Asser, K.* Eesti Arst, 1994, 1, 18–20. — 4. *Brenner, W. E., Edelman, D. A., Hendricks, C. H.* Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, 126, 555–564. — 5. *Campbell, D., Hall, M., Lemon, J. a.o.* Br. J. Obstet. Gynecol., 1993, 100, 436–445. — 6. *Dombrowski, M., Wolfe, H. M., Brans, Y. W. a.o.* Am J. Dis. Child., 1992, 146, 852–856. — 7. *Karro, H.* Eesti Arst, 1995, 5, 435–441. — 8. *Lubchenco, L. O., Hansman, C., Dressler, M. a.o.* Paediatrics, 1963, 32 793–800. — 9. *Reuss, M. L., Clark, C. J. G., Paneth, N.* Paediatr. Perinat. Epidemiol., 1995, 9, 341–350. — 10. *Zhang, J., Bowes, W. A.* Obstet. Gynecol., 1995, 86, 200–208. — 11. *Thompson, J. M. D., Mitchell, E. A., Borman, B.* New Zealand Med. J., 1994, 107, 1–3. — 12. *Wilcox, M., Gardosi, J., Mongelli, M. a.o.* BMJ, 1993, 307, 588–591. — 13. *Wilcox, M. A., Johnson, I. R., Maynard, P. V. a.o.* Br. J. Obstet. Gynecol., 1993, 100, 342–347.

Summary

Distribution of birthweight by gestational age in Estonia 1992–1994. The objective of the study is to produce sex-specific birthweight centiles by gestational age for singleton births in Estonia. Gestational age (completed weeks), birthweight and other relevant data for 1992–1994 were obtained from the Estonian Medical Birth Registry. The study was restricted to gestational ages 25 to 43 weeks; stillbirths, multiple pregnancies, congenitally abnormal babies and babies from mothers with diabetes mellitus were excluded from the analysis. Extreme outliers at all gestational ages were identified and removed. The final analysis included 45,218 babies (23,189 boys and 22,029 girls). Birthweights for the 10th, 25th, 50th, 75th and 90th centiles were calculated by each gestational age by sex, and were

smoothed by polynomial regression to the fourth power. The first national birthweight percentile charts and the corresponding table were presented.

*Uurimistööd on toetanud Eesti Teadusfond
(grant nr. 2978)*

Kommentaar

Eestis on sünnikaalukõvera (üsisese kasvu kõvera) esimesena koostanud K. Asser Tartu Ülikooli Naistekliiniku 1986–1990 aastate andmeil. Käesolevas artiklis on kasutatud Eesti Meditsiinilisest Sünniregistrist pärinevat algmaterjali aastast 1992–1994. Seega on analüüsitud sünnikaalu jaotumist raseduse kestuse järgi kogu Eestit hõlmavate andmete alusel. Saadud standardkõverad on seega kasutatavad Eestis.

Sünnikaalu tsentiilid poiste ja tüdrukute kohta 25.–43. rasedusnädala vahemikus on esitatud tabeli ning joonistena. Analüüsil saadud tulemuste väärtust tõstab kõrgetasemeline andmematerjali töötlus, mida tegi Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakond.

Saadud sünnikaalu tsentiilid võimaldavad hinnata Eestis sünnikaalu ja raseduse kestuse seost ning paremini analüüsida perinataalse suremuse ja haigestumuse põhjusi.

Vormistatud on artikkel väga hästi. Kasutatud on uusimat kirjandust. Tsentiiid tuleb kohe kasutusele võtta.

Professor Virve Kask

Ümarmüringotoomia hilistulemused

Raivo Ani Helju Mitrofanova Mart Kull

ultrahelimikrokirurgia, sekretoorne otiit, ümarmüringotoomia

Keskkõrvahaiguste tulemuslik ravi-meetod on kuulmekile paratsentees, mis tagab trummiõõne kunstliku ventilatsiooni ja sekreedi drenaaži. Alates 1954. aastast on sekretoorse otiidi raviks kasutusel meetod, mis seisneb ventilatsioonitorukeste paigaldamises müringotoomiaavasse ehk tuubimises (5) tagamaks trummiõõne pikendatud ajaga ventilatsiooni niikauaks, kuni trummiõõne limaskest on normaliseerunud (vt. joonis 1). Kuid ventilatsioonitorukesed kui võõrkehad võivad põhjustada tüsistusi nii operatsiooni ajal kui ka pärast operatsiooni (6).

Et võimalikke ventilatsioonitorukestest tingitud tüsistusi ära hoida, konstrueeriti Tartu Ülikoolis mikrokirurgiline ultraheliaparatuur, mille abil tehtud ümarmüringotoomiaava tagab trummiõõne pikaajalise ventilatsiooni ilma ventilatsioonitorukeseta (4). Ultrahelimikroskalpelli (UMS) 0,3 mm-se tipu võnkesagedus on 66 kHz amplituudiga kuni 15 µm ja võimsus kuni 6 W; need parameetrid müringotoomia korral on sisekõrvale kahjutud (2, 3). Nimetatud instrumendi subtiilne 30° painutatud kuju võimaldab head visuaalset kuulmekile kontrolli endoskoopilisel manipuleerimisel (vt. foto 1).

Käesoleva töö eesmärgiks on kuulmisfunktsiooni analüüs pärast UMS-iga tehtud ümarmüringotoomiat.

Patsiendid ja uurimismeetodid. Aastail 1991–1992 raviti TÜ Kõrvakliinikus ultraheli-müringotoomiat kasutades 22 otiidijuhtu (põ-

Raivo Ani, Helju Mitrofanova, Mart Kull — Tartu Ülikooli Kõrvakliinik

hirühm). Noorim patsient oli 14-kuune, vanim 15-aastane, keskmine vanus 6 aastat ja 2 kuud. Kuulmekile *pars tensa* eesmise ülemise kvadrandi piirkonda tehti esmalt konventsionaalne paratsentees. Pärast sekreedi trummiõonest aspireerimist perforatsioonitava ümardati ja diameetrit suurendati UMS-iga mõõtmeteni 1,5 mm seroosse ja mädase ning 2,5 mm limase eritise korral (foto 2). Igat juhtu jälgiti kuni perforatsiooni sulgumiseni. Kuulmisfunktsiooni hinnati audiomeetriliselt

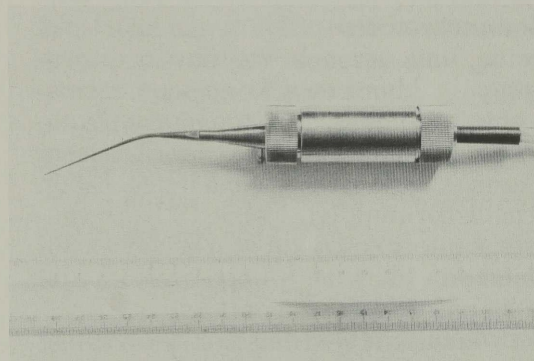


Foto 1. Ultrahelimikroskalpell endauraalseteks manipulatsioonideks.



Foto 2. Ultrahelimikroskalpelliga tehtud ümarmüringotoomia (märgitud valge noolega) parempoolse kuulmekile eesmise ülemise kvadrandi piirkonnas.

enne operatsiooni, üks päev ja kolm aastat pärast operatsiooni. Analoogselt hinnati kuulmisfunktsiooni 30 sekretoorse otiidi juhul (kontrollrühm), kus ravimeetodiks oli tuubimine (vt. joonis 2). Konduktiivset kuulmislangust sagedustel 0,5, 1, 2, 4, 6 ja 8 kHz väljendati õhu ja luu helijuhtivuse vahe keskmise väärtusena.

Uurimistulemused. Perforatsioonid diameetriga 1,5 mm sulgusid 2.–4. nädalaks ning perforatsioonid diameetriga 2,5 mm 4.–6. nädalaks. Kõik ümarperforatsioonid sulgusid 6 nädalaga (vt. joonis 3). Ühelgi ultrahelimüringotoomia protseduuri läbiteinul ei täheldatud pärast operatsiooni vestibulaarseid ärritusnähte, kolm aastat hiljem ei esinenud otoskoopiliselt püsiperforatsiooni, mädaeritist ega tümpanoskleroosi tunnuseid. Õhu ja luu helijuhtivuse vahe keskmine väärtus oli enne operatsiooni põhirühmas keskmiselt 24,8 dB ja kontrollrühmas 27,3 dB, üks päev pärast operatsiooni vastavalt 11,2 dB ja 10,7 dB ning kolme aasta pärast vastavalt 5,1 dB ja 5,9 dB. Operatsiooni järgne luuline helijuhtivus nii üksikujuhtudel kui ka keskmiste väärtustena ei olnud muutunud võrreldes operatsioonieelse tasemega (vt. joonis 4).

Põhirühmas oli kõrvade mukoosse eritise korral 12 juhust kuuel (50%) ja seroosse eritise korral 9 juhust kahel (22,2%) vajalik kordusravi. Purulentse otiidi juhtudel kordusravi ei vajatud. Kontrollrühmas rakendati kordusravi mukoosse eritise korral 12 juhul 20-st (60%) ja seroosse eritise korral kahel juhul 10-st (20%) (vt. joonis 5).

Arutelu. Ultrahelimüringotoomiat võrreldi sekretoorsete keskkõrvapõletike ravi rutiinse meetodi — tuubimisega. UMS-i kasutamine ainult sekreedita trummiõõnega kuulmekile, mille puhul ultrahelimüringotoomiale olid eelnenud konventsionaalne kuulmekile paratsentees ja

Aita
hädalist!

*Clarityn – üks maailma
enim kasutatavaid antihistamiinikume.*

- ◆ kiiretoimeline ja efektiivne
- ◆ mittesedatiivne
- ◆ märkimisväärseid kliinilisi koostoimeid ei ole teada
- ◆ annustamine üks kord ööpäevas
- ◆ sobib lastele alates teisest eluaastast

Annustamine:

Täiskasvanud ja üle 12-aastased
1 tablett (10 mg) x 1
Lapsed üle 30 kg 10 ml (10 mg) x 1
Lapsed alla 30 kg 5 ml (5 mg) x 1

Näidustused:

Allergiline riniit, konjunktiviit, urtikaaria.

Pakend:

10 mg-sed tabletid 10 ja 30 tk.
1 mg/ml mikstuur 120 ml

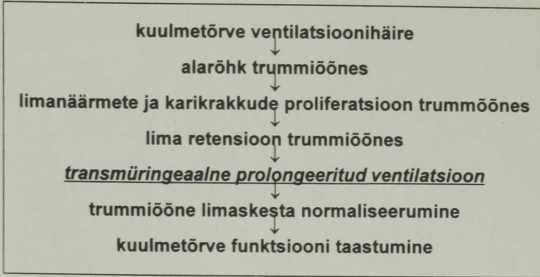


Schering-Plough

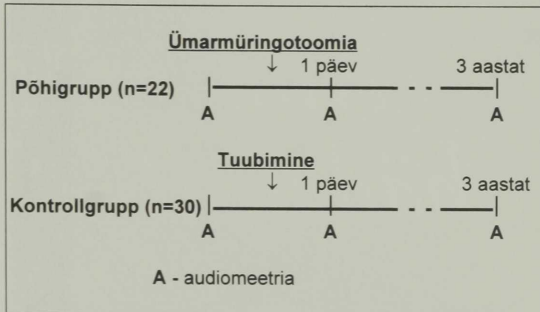
Esindajad: Piret Lepiku (Tartu),
Eve Sooba (Tallinn),

CLARITYN[®]
L O R A T A D I I N

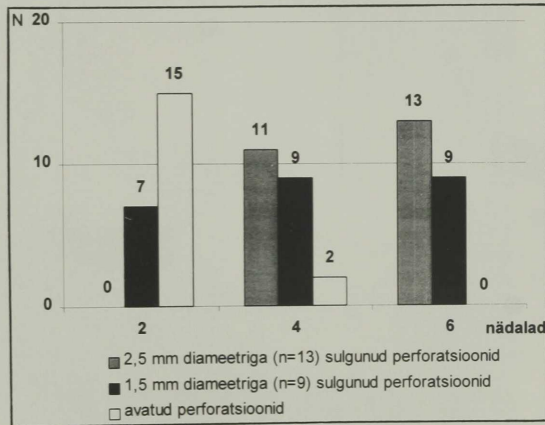
tel., faks 27-440 812, mobiiltel. 251-236 693
aadress: Betooni 9 EE2400 Tartu
tel., faks 650 3870, mobiiltel. 250-74 390
aadress: Pärnu mnt. 137 EE0013 Tallinn



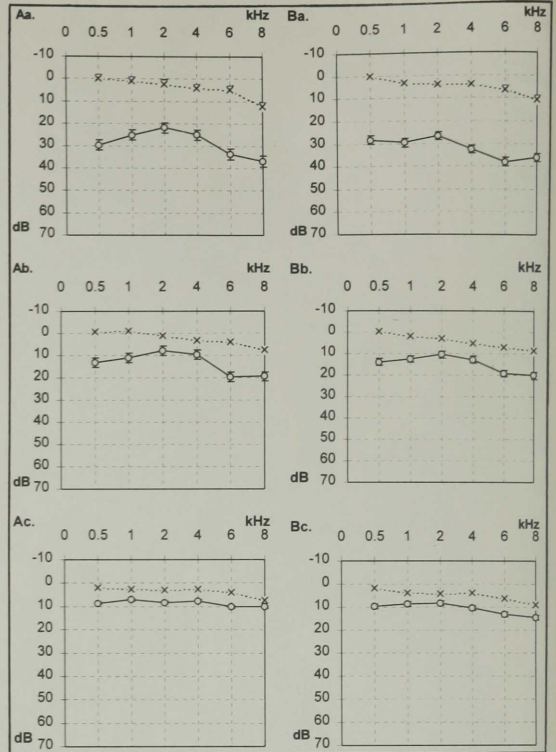
Joonis 1. Sekretoorse keskkõrvapõletiku etiopatogenees.



Joonis 2. Haigusjuhtude audiomeetrilise jälgimise skeem.



Joonis 3. Ultraheli-ümarperforatsioonide avatuse kestus.

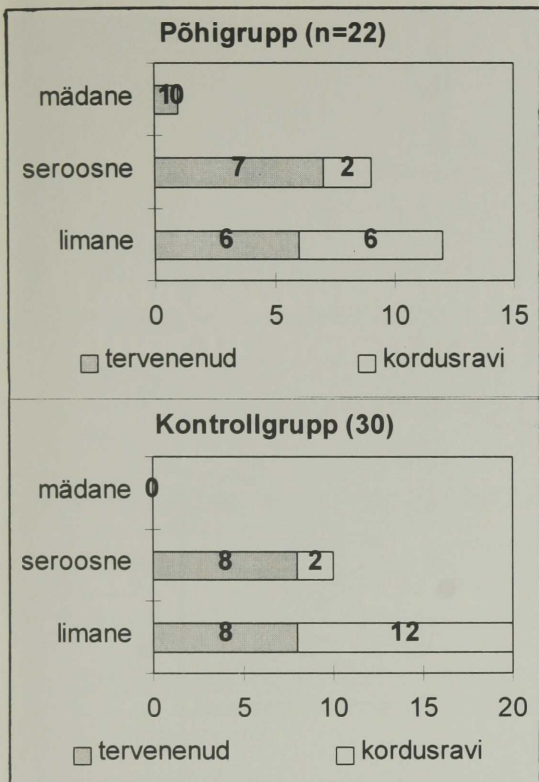


Joonis 4. Keskmised audiomeetrilised väärtused põhi- (A) ja kontrollrühmas (B) enne (Aa, Ba), 1 päev (Ab, Bb) ja 3 aastat (Ac, Bc) pärast operatsiooni.

trummiõnesisaldise aspireerimine, oli vajalik vältimaks ultraheli võimalikku kahjustavat toimet sisekõrvasse sekreedi võnkumise kaudu (1). Käesoleva uurimuse kliinilised tulemused kinnitavad eksperimentaaltulemusi ultrahelimüriingotoomia mittekahjustavast toimest sisekõrva kuulmisfunktsioonis (2, 3).

Mõõdukas temperatuuri tõus töötava mikroskalpelli tipul kuni 50° C ei tekita erinevalt termilistest meetoditest nekroosi ega söestumist (7), vaid tagab kapillaarse hemostaasi kuulmekile haava äärtel, parandades protseduuri tingimusi ning vähendades võimalike endotümpanaalse te tüsistuste tekke võimalust.

Lisaks ilmneb, et ultrahelimüriingotoomia ja tuubimise hilistulemused oluliselt



Joonis 5. Haiguse kulg pärast operatsiooni sõltuvalt trummiõnesisaldise laadist põhi- ja kontrollgrupis.

ei erine. See tähendab, et kui seroosse eritisega keskkõrvahaigus taandareneb mõne nädala kuni kuu jooksul (8), siis on võrreldud meetodikad analoogselt efektiivsed (umbes 80%). Mukoosse eritisega juhtudel, kui trummiõõne limaskestast karikrakkude ja limanäärmete arv ning aktiivsus on suurenenud, võib lima püsida mitu kuud (9), põhjustades komplikatsioone, olenemata valitud ventilatsioonimeetoditest (50% versus 60%). Seega ultraheliga tehtud ümarperforatsioonide kestus 2–4 nädalat seroosse eritise korral on piisav aeg kuulmetõrve funktsiooni taastumiseks, mukoosse eritise korral võib jääda ebaadekvaatseks ja kordusravi vajavaks nagu ka tuubimise korral. See tähendab, et TÜ Kõrvakliinikus väljatöötatud ja kasutusele võetud ultraheli-

ümarmüringotoomia kliinilised tulemused on võrreldavad traditsioonilisel meetodil — tuubimisel — saaduga. Alternatiivse meetodika eeliseks on lisaks lihtsamale tehnilisele teostusele rahaline kokkuhoid (tuubide väärtuse võrra) iga protseduuri pealt.

Järeldused.

1. UMS on ümarmüringotoomia tegemiseks sobiv instrument, mida on kerge käsitseta.

2. Ümarmüringotoomia tegemiseks kasutatavad UMS-i parameetrid ei ole kuulmis- ja tasakaaluelundi suhtes invasiivsed. Ümarmüringotoomia on efektiivne sekretoorse otiidi ravi meetod.

KIRJANDUS: 1. Ani, R. Clinical results of ultrasound-evoked myringotomies. International Academic Workshop for Young Researchers in Oto-rhinolaryngology. Abstracts. Tromsø, 1995, 22. — 2. Ani, R., Hellström, S., Dahlström, M., Kull, M. Ultrasound-evoked myringotomies. Vth International Academic Otolgic Workshop on Interactions between the Middle Ear and the Inner Ear. Program and abstracts. Umeå, 1994, 20. — 3. Ani, R., Hellström, S., Dahlström, M., Kull, M. Acta Otolaryngol., trükis. — 4. Ani, R., Kull, M. Transmyringeal middle ear ventilation with ultrasonic microscalpel. Research in Medicine 1991. Proceedings of the meeting, October 10-th 1991, Tartu, 30. — 5. Armstrong, B. W. Arch. Otolaryngol., 1954, 59, 653–654. — 6. Bluestone, C. D. In: Recent advances in otitis media with effusion. Philadelphia, 1984, 293–298. — 7. Kull, M., Kruuv, H., Zeltzer, G. L. a.o. Laser wound. SPIE Vol. 1646, Laser-Tissue Interaction III, 1992. 130–136. — 8. Sakagami, M., Harada, T., Juhn, S. K. a.o. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1990, 99, 654–659. — 9. Tos, M., Bak-Pedersen, K. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1977, 86, 209–218.

Summary

Round-shaped myringotomy. Round-shaped myringotomy made by ultrasonic microscalpel (UMS) has been proposed as an alternative method to insertion of ventilating tube in treatment of otitis media with effusion (OME). In 1991–1992 in Tartu University ENT-department 22 cases of OME were treated by UMS whereas 30 cases treated by conventional methods served as a control group. Results of 3 years follow-up showed effectiveness of round myringotomies in cases when cavum tympani was filled with serous fluid.

CARDACE®

RAMIPRIIL

TÕHUS RAVIM HÜPERTENSIOONI JA SÜDAMEPUUDULIKKUSE KORRAL

A N N U S T A M I N E		
	algannus	säilitusannus
Hüpertooniatõbi	2,5 mg x 1	<ul style="list-style-type: none"> • individuaalne tavaliselt 2,5 mg x 1 • maksimaalannus 10 mg x 1
Südamepuudulikkus	1,25 mg x 1	<ul style="list-style-type: none"> • annust suurendatakse järk-järgult 1-2 nädala pärast: 1,25 mg x 2 → 2,5 mg x 2 → • eesmärk 5 mg x 2

Pakendid ja hinnad* (12/96)
CARDACE®

1,25 mg 28 tabl. 81.95 kr.
2,5 mg 28 tabl. 88.20 kr.
5 mg 28 tabl. 109.80 kr.

* hulgimüügihind TAMDA EESTI AS

CARDACE® *Comp*

RAMIPRIIL + HÜDROKLOOROTIASIID

Tablett sisaldab: ramipriili 2,5 mg, hüdroklorotiasiidi 12,5 mg.

Annustamine: 1 tablett ööpäevas. Maksimaalannus 2 tabletti ööpäevas.

28 tabletti pakendis, hulgimüügihind: 109.39 kr.

Lisateave: Hoechst Marion Roussel Oy, Rävåla pst. 4, EE0100, Tallinn. Tel. 425 936

Hoechst Marion Roussel

Hoechst



Tarivid®

ofloksatsiin



Laias toimespektriga fluorokinoloonrühma antibiootikum

Pakend	Kasutusvaldkond	Annustamine
200 mg tabl. N 10 või 2 mg/ml-100 ml N 5	Kroonilised hingamisteede infektsioonid, pneumoonia	200 mg 2 korda ööpäevas
200 mg tabl. N 10 või 2 mg/ml-100 ml N 5	Naha ja pehmete kudede infektsioonid	200 mg 2 korda ööpäevas
200 mg tabl. N 10 või 2 mg/ml-100 ml N 5	Luu- ja liigeseinfektsioonid	200 mg 2 korda ööpäevas
200 mg tabl. N 10 või 2 mg/ml-100 ml N 5	Seedetrakti ja sapiteede infektsioonid, peritoniit	200 mg 2 korda ööpäevas
200 mg tabl. N 10 või 2 mg/ml-100 ml N 5	Neerude ja suguelundite infektsioonid	200 mg 2 korda ööpäevas
2 mg/ml-100 ml N 5	Sepsis	200 mg 2 korda ööpäevas
200 mg tabl N 3	Tsüstiit	200 mg kord ööpäevas või 100 mg 2 korda ööpäevas
200 mg tabl N 10	Mitte-gonokokkilised uretriidid (klamüdioos, ureaplasmoos) ja prostatiit.	200 mg x 2
200 mg tabl N 3	Gonorröa	400 mg ühekordse annusena

Hinnad: 06/97

200 mg tabl. N 10
- 136.90*; 138.55**
2 mg/ml-100 ml N 5
- 1268.00*; 1277.70**
200 mg tabl N 3
- 53.50*; 53.35**

* hulгимүүгihind Tamdas
** hulгимүүгihind Oriolas

Lisateave:
Hoechst Marion Roussel Oy
Rävala pst 4
Tallinn, EE 0100
tel. 425936, faks 6
410013

Hoechst Marion Roussel

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
The Pharmaceutical Company of Hoechst

Klamüdioosi, ureaplasmoosi ja mükoplasmoosi ravi ofloksatsiiniga

Airi Pöder

klamüdioos, ureaplasmoos, mükoplasmoos, ravi, ofloksatsiin

Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealyticum* ja *Mycoplasma hominis* on tänapäeval kõige enam levinud sugulisel teel ülekantavad mikroorganismid arenenud riikides (3, 10). Et klamüdioosi on võrreldes mükoplasmoosidega oluliselt rohkem uuritud, siis on *Chlamydia trachomatis*'t peetud kõige sagedamini sugulisel teel edasikanduvaks patogeeniks (10).

Viimastel aastatel avaldatud uurimuste alusel võib aga järeldada, et mükoplasmooside osatähtsus veneroloogiliste haiguste struktuuris ei ole sugugi väiksem (3). Vastupidi, seni avaldatud ühe kõige põhjalikuma uurimuse andmetel (24 023 uuritavat) oli 1993. aastal Hispaanias sugulisel teel levivate haiguste struktuur järgmine: gonorröa 17%, klamüdioos 15%, mükoplasmoos 17%, ureaplasmoos 42% ja mittespetsiifilised infektsioonid 9% (3). Seega moodustasid mükoplasmoosid (*Mycoplasma hominis*'e ja *Ureaplasma urealyticum*'i põhjustatud infektsioonid) 59% kõigist sugulisel teel ülekantavatest infektsioonidest. Kahjuks puuduvad praeguseni usaldusväärsed andmed veneroloogiliste haiguste struktuuri kohta Eestis. Toetudes aga oma igapäevase praktilise kogemustele, julgen väita, et Eestis on see struktuur enam-vähem samasugune. Põhjus, miks mükoplasmainfektsioone tundub vähem olevat, on see, et enamik arste neid laboratoorselt ei uuri ning seega ka ei diagnoosi. Ühevõrra ohtlikud ja

raskeid tüsistusi tekitavad on aga mõlemad infektsioonid.

Urogenitaalne klamüdioos ja mükoplasmoosid on tihti asümptomaatilise kuluga, eriti naistel (6). Kuivõrd aga on tegemist mikroorganismidega, mis mitteravimisel võivad dissemineeruda ja tekitada ulatuslikke tüsistusi, siis on vajalik nende haiguste varajane diagnoosimine ning õigeaegne ravi. Naistel on klamüdioosist ja mükoplasmoosidest tingitud raskemateks tüsistusteks väikevaagnapõletik, munajuhapõletik ja munasarjapõletik, mis kõik võivad viia infertiilsuseni (6, 8). Meeste puhul on nii klamüdioosil kui ka mükoplasmoosidel oluline, kui mitte peamine osa prostatiidi ja epididümiidi tekkes (1, 11), mis samuti võivad põhjustada viljatust (2).

Silmas pidades nende haigusetehtajate põhjustatud infektsioonide suhteliselt tagasihoidlikku kliinikut, sageli asümptomaatilist kulgu, samal ajal aga raskeid, sageli viljatuseeni viivaid tüsistusi, on väga oluline nende haiguste täielik väljaravimine.

Ofloksatsiin on uus fluorokinoloonide rühma kuuluv laia toimespektriga antibiootikum, mis on efektiivne enamiku gramnegatiivsete mikroobide (s.h. *Neisseria gonorrhoeae*), paljude grampositiivsete bakterite (s.h. *Gardnerella vaginalis*) ja muude haigusetehtajate (s.h. *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) suhtes. Eespool toodust nähtub, et ofloksatsiin toimib kõigisse enamlevinud suguhaigusi esilekutsumatesse patogeenidesse.

Ofloksatsiinile on omane praktiliselt 100%-line imendumine suu kaudu manustamise korral ja suurepärase penetraatsiooni võime kudedesse (kaasa arvatud prostatasse) (1). Ofloksatsiinil on samuti märkimisväärne võime tungida rakkudesse (4), osutudes seega efektiivseks rakkusiseste patogeenide, nagu *Chlamydia trachomatis*'e suhtes (6).

Pärast ofloksatsiini ühekordse annuse (200 mg) tarvitamist säilib tundlike bak-

terite MIK₉₀ väärtust ületav ravimikontsentratsioon 6–12 tundi, võimaldades ordineerida ravimit 12-tunnise intervalliga (5). Selles avaldub ofloksatsiini oluline eelis alternatiivsete ravimite — tetra-tsükliini ning erütromütsiini — ees, mida tuleks kasutada 6-tunnise intervalliga ning millest viimane annab ka oluliselt sagedamini kõrvalnähte (9).

Toetudes seni avaldatud uuringutele, kasutatakse ofloksatsiini urogenitaaltrakti infektsioonide raviks tavaliselt 400–600 mg päevas 7–14 päeva jooksul.

Eestis on sugulisel teel levivate haiguste esinemissagedus 1990. aastast alates märkimisväärselt suurenenud. Kuigi puuduvad usaldusväärsed andmed venereoloogiliste haiguste struktuuri kohta Eestis, võib arvata, et klamüdioos ning mükoplasmoosid on nende haiguste hulgas esikohal. Seetõttu ongi käesoleva uurimuse eesmärgiks välja selgitada ofloksatsiini raviefektiivsus urogenitaalse klamüdioosi, ureaplasmoosi ja mükoplasmoosi puhul Eestis.

Uurimismaterjal ja -meetodid. Käesolevasse uuringusse on kaasatud 1996. aasta septembrist kuni 1997. aasta märtsini Tartu Ülikooli Nahahaiguste Kliinikusse ja Tartu Tamme Erakliinikusse pöördunud nais- ja meespatsiendid, kellel diagnoosisin *Chlamydia trachomatis*'e, *Ureaplasma urealyticum*'i või *Mycoplasma hominis*'e põhjustatud infektsiooni urogenitaaltraktis. Uuringusse ei kaasatud rasedaid ega rinnaga toitvaid naisi, alla 18-aastasi noorukeid ega kaasneva süüfilisega haigeid.

Chlamydia trachomatis'e, *Ureaplasma urealyticum*'i või *Mycoplasma hominis*'e põhjustatud nakkuse kindlakstegemiseks kasutatsin meestel ureetras ja naistel emakakaelakanalist kogutud äigematerjali. Nii klamüdioosi kui ka ureaplasmoosi ja mükoplasmoosi diagnoos baseerus kahel meetodil: antigeeni määramisel kaudsel fluorestsentsmeetodil ning haigusetkitaja isoleerimisel külvimeetodil.

Uuringusse kaasati kõik järjestikku vastuvõtule tulnud patsiendid pärast neil klamüdioosi, ureaplasmoosi või mükoplasmoosi diagnoosimist ja vastunäidustuste puudumisel.

Haigetelt koguti anamnees, tehti kliiniline läbivaatus ja võeti analüüsid nii uuringu alguses kui ka ravijärgse kontrolli ajal. Patsiente paluti ravi ja järelkontrolli vältel hoiduda intiimsuhetest ilma preservatiivita.

Raviks kasutasin nii klamüdioosi kui ka mükoplasmooside korral ofloksatsiini 200 mg kaks korda päevas 10 päeva jooksul. Ravijärgne kontroll tehti vähemalt 10 päeva pärast medikamentoosse ravi lõppu. Ravi peetakse efektiivseks üksnes sel juhul, kui patsiendid tegid pärast ravi vajalikud kontrollanalüüsid ning kui vastavat haigusetkitajat ei olnud võimalik külvimeetodil isoleerida. Uuringu tulemuste analüüsist arvasin välja patsiendid, kellel järelkontrollieelsel perioodil oli toimunud suguelu ilma preservatiivita või kui mõnel muul põhjusel oli alust kahtlustada superinfektsiooni esinemist. Uuringu lõpuks peeti aega, kui 50 vastava uurimisrühma patsienti olid läbiinud järelkontrolli.

Tulemused. Uuritavaiks oli 50 klamüdioosiga patsienti (haigusetkitajaks *Chlamydia trachomatis*) ning 50 mükoplasma põhjustatud infektsioonidega patsienti (haigusetkitajateks *Mycoplasma hominis* ja *Ureaplasma urealyticum*).

I rühm — 50 klamüdioosiga patsiendist (25 naist, 25 meest) osutus ravi ofloksatsiiniga mõjusaks 48-l, seega 96%-l. Mitteparanenute hulgas oli üks nais- ja üks meespatsient.

II rühmas — 50 ureaplasmoosi või mükoplasmoosiga patsiendist (24 naist, 26 meest) osutus ravi ofloksatsiiniga mõjusaks 41-l (82%). Neist 50 patsiendist oli 28 juhul haigusetkitajaks *Ureaplasma urealyticum*, 13 juhul *Mycoplasma hominis* ning 9 juhul mõlemad patogeeni koos. Et aga 3 patsiendil 9-st, kelle külv pärast ravi jäi positiivseks, oli kindlalt olnud enne ravikontrollile tulekut intiimvahetust ilma preservatiivita, mis tähendab uue nakkuse võimalust, siis võib järelda, et ravi efektiivsuseks selles rühmas oli 87,2% (41 paranenut 47 uuritavast). Mitteparanenute hulgas oli viis nais- ja üks meespatsient, kusjuures kõigil neil juhtudel oli tegu *Ureaplasma urealyticum*'i põhjustatud infektsiooniga.

Arutelu. Selle uuringu tulemused näitavad, et 400 mg ofloksatsiini päevas annustatuna 10 päeva jooksul osutus mõjuks ravimiks urogenitaalse klamüdioosi (raviefekt 96%) ja mükoplasmooside (raviefekt 87,2%) ravis Eestis.

Chlamydia trachomatis'e, *Ureaplasma urealyticum*'i ja *Mycoplasma hominis*'e põhjustatud infektsioonide ravi on sageli üsnagi komplitseeritud, sest neid haigusi ei avastata just tihti nende varajases staadiumis (asümptomaatiline kulg), samuti seoses ravimiresistentsete tüvede esinemise pideva tõusuga. Mikroobide võime pidevalt areneda ja muutuda resistentseks kõige erinevamate antibiootikumide suhtes on märkimisväärne, põhjustades raviprobleeme üle kogu maailma. Et neile haigusetikitajatele on omane põhjustada kroonilise kuluga tüsistuvaid põletikke kõigis urogenitaaltrakti elundis nii naistel kui ka meestel, siis sellega seoses muutub väga oluliseks ravis kasutatava antibiootikumi valik. Valitud antibiootikum peab olema efektiivne vastavate haigusetikitajate suhtes ning peab evima head penetratsioonivõimet. Teatavasti on aga enamiku antibiootikumide imendumine, eriti prostatas ja munandites, suhteliselt puudulik, põhjustades tõsiseid probleeme nende elundite põletikuliste protsesside ravis (1, 11).

Kokkuvõte ja järeldused. Ehkki sündroomset ravi ei ole soovitatud kõrge arengutasemega Euroopa riikides (7), on Eestis reaalsed diagnoosimisvõimalused tunduvalt maha jäänud meie soovidest ja vajadustest, mistõttu näiteks mükoplasmainfektsioone sageli ei uurita laboratoorselt ning järelikult ka ei diagnoosita. Ainuüksi eespool toodust nähtub, kuivõrd oluline on Eestis kasutada sugulisel teel levivate haiguste raviks antibiootikume, mis oleksid võimalikult laia toimespektriga, omaksid head penetratsioonivõimet ning avaldaksid mõju üheaegselt kõikidele enamlevinud urogenitaaltrakti infektsioonide põhjustavatele haigusetikitajatele. Uurimistöö tulemustest nähtub, et ofloksatsiin vastab kõigile neile nõuetele ning on universaalsuse tõttu vaieldamatult


üks mõjusamaid ravimeid ka kõige erinevama etioloogiaga urogenitaaltrakti-põletike puhul.

KIRJANDUS: 1. Aagaard, J., Madsen, P. O. *Drugs and Aging*, 1992, 2, 3, 196-207. — 2. Andreeßen, R., Sudhoff, F., Borgmann, V. a.o. *Andrologia*, 1993, 25, 377-383. — 3. Dominguez, A., Barabeigi, I., Sanz, B. In: 11th Meeting of IS for STD Research. New Orleans, 1995. Abstracts, 151. — 4. Fitzgeorge, R. J. *Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22, suppl. C, 53-57. — 5. Grünberg, R. J. *Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22, suppl. C, 9-19. — 6. Kitchen, V. S., Donegan, C., Ward, H. J. *Antimicrob. Chemother.*, 1990, 26, suppl. D, 99-105. — 7. Kohl, P. J. *EADV*, 1996, 7, suppl. 2, 54. — 8. Kunene, H. S., Cassim, M., Clennar, C. a.o. In: 11th Meeting of IS for STD Research. New Orleans, 1995. Abstracts, 125. — 9. Rostila, T. J. *Antimicrob. Chemother.*, 1988, 21, suppl. D., 113-119. — 10. Taylor-Robinson, P. In: *Recent Advances in Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. London, 1990. — 11. Weidner, W., Schiefer, H. G., Garbe, Ch. *Drugs*, 1987, 34, suppl. 1, 111-117.

Summary

The treatment of chlamydia, ureaplasmosis, and mycoplasmosis with ofloxacin. The purpose of the present study was to evaluate the ofloxacin efficacy in the treatment of chlamydia, ureaplasmosis and mycoplasmosis in Estonia. The study was performed in Tartu University Dermatology and Venerology Clinic and in Tartu Tamme Private Clinic. After isolation of the pathogen, 50 patients with urogenital chlamydia and 50 patients with urogenital mycoplasmosis or ureaplasmosis were enrolled in this study. The diagnosis was based on the indirect fluorescence method and the culture method. Patients with positive culture were treated with ofloxacin (TARIVID, Hoechst AG, Frankfurt am Main) 200 mg x 2 for 10 days. Patients were re-examined on the tenth day after the end of therapy and the outcome was assessed microbiologically. 50 patients in each group completed the follow up.

Results. Ofloxacin successfully eradicated *C. trachomatis* from 48 patients, the cure rate was therefore 96%. Of the 50 patients with urogenital mycoplasmosis or ureaplasmosis, 47 were evaluable, the remaining three were not using reliable contraceptive measures and were excluded from the analysis. *U. urealyticum* and *M. hominis* were eradicated in 41 out of 47 patients, the cure rate being 87.2%. According to the results obtained, the treatment of nongonococcal STD with ofloxacin can be recommended.



IMIGRAN

sumatriptaan

MIGREEN ON VALUSALT KAOTATUD AEG

IMIGRAN on näidustatud migreenihoo raviks.

IMIGRAN (sumatriptaan) on valikuline serotoniin-1 retseptoriagonist. Sumatriptaan ahendab valikuliselt unearterit, kuid ei muuda seejuures aju verevarustust. Unearter varustab verrega ekstra- ja intrakraniaalseid kudesid, viimaste veresoonte laienemine võibki olla üheks migreeni põhjuseks.

IMIGRAN annustamine: soovitatav ühekordne annus täiskasvanule on 50 mg (üks tablett). Mõned patsientidest võivad vajada 100 mg annust. Sümptomite taasisilmnemisel võib järgneva 24 tunni jooksul manustada lisaannuseid kokku kuni 300 mg. Patsientidel, kellel esimene annus ei toiminud, ei soovitata ravi jätkata.

IMIGRAN'i ei kasutata profülaktiliselt.

IMIGRAN on patsientide poolt hästi talutav. IMIGRAN'i kasutamisel võib esineda õhetust, pearinglust, pigistustunnet, väsimust ning unisust. Viimased esinevad tavaliselt kergel kujul ja on mööduvad. Manustamisjärgselt on täheldatud ka pöörduvat vererõhu tõusu.

IMIGRAN on vastunäidustatud eelnenud müokardiinfarkti, südame isheemiatõve, ravile allumatu kõrgvererõhu ja hemiplegilise migreeni korral.

IMIGRAN'iga koos ei tohi kasutada ergotamiini sisaldavaid preparaate, valikulisi serotoniini tagasihaarde- ja MAO-inhibiitoreid.

IMIGRAN hind: kaks 50 mg tabletti pakis 50% soodusretseptiga 95.35

Täpsem info *Pharmaca Estica's*.
IMIGRAN (sumatriptaan) on kantud Riigi Ravimiregistrisse.

Südame löögisageduse muutlikkuse seos ventrikulaarsete rütmihäiretega kerge südamepuudulikkuse all kannatavatel haigetel

Tiina Ristimäe Maie Thetloff
Rein Teesalu

südame löögisageduse muutlikkus, südamepuudulikkus, ventrikulaarne tahhükardia

Südame löögisageduse muutlikkust (SLM; *heart rate variability*) on kliinilistes uuringutes (sealhulgas südamepuudulikkusega haigetel) viimastel aastatel üha enam kasutatud kui autonoomse närvisüsteemi tasakaalu kaudset ja mitteinvasiivset näitajat (8). Südamepuudulikkusega haigetel esinevaid nihkeid — vähenenud vagaalset mõjutust ja suurenenud sümpaatilisi mõjutusi — on seostatud südamepuudulikkuse progresseerumise ning ebasoodsa prognoosiga, muu hulgas eluohtlike rütmihäirete suurenenud vallandumise riskiga (6). Et kerge südamepuudulikkusega haigete hulgas on suremus rütmihäirete tõttu ebaproportsionaalselt suur (3), huvitas meid, kas üldine vegetatiivne foon eluohtlike rütmihäiretega südamepuudulikkuse all kannatavatel haigetel, hinnatuna südame löögisageduse muutlikkuse näitajate abil, kontrollrühma foonist erineb. Näitajates erinevuste leidmine hemodünaamiliselt võrsetes, kuid kliiniliselt leiult erinevates võrdlusrühmades võiks eespool toodut arvestades olla prognostilise tähendusega.

Uurimismaterjal ja -metoodika. Uuringusse arvati 60 ambulatoorsel ravil olevat sü-

damepuudulikkusega meespatsienti (II aste NYHA järgi). Andmed uuritavate kohta on esitatud tabelis 1. Südamepuudulikkuse diagnoosisime füüsikalise läbivaatuse ja anamneesi põhjal. Isheemiatõve diagnoosi kinnitasid dokumenteeritud müokardiinfarkt (≥ 1 aasta tagasi) ja/või koronarograafiline leid. Kõigil oli siinusrütm. Diabeetikud, ebastabiilse stenokardia, elektrolüütide düsbalansi ning tugevate ülejutehäiretega haiged (II–III astme sinoatriaalse või atrioventrikulaarse blokaadiga) jäeti uuringust välja. Lühiajalise ventrikulaarse tahhükardia (VT) episoodina tõlgendasime 4–9 järjestikust uniformset laia QRS-kompleksi, episoodi kestusega < 30 sekundit, vatsakeste kontraktsioonisagedusega ≥ 100 lööki minutis ning kaasnevate hemodünaamiliste vaegnähtudeta (2). VT-positiivse rühma ($n=10$, I rühm) analüüsi võtsime südamepuudulikkusega patsiendid päevaste VT-episoodidega (ajavahemikul 06.00–22.00). Ülejäänud moodustasid VT-negatiivsete haigete rühma ($n=50$, II rühm). Kontrollrühma ($n=15$) moodustasid terved ilma südamepuudulikkusest, kelle 24-tunni-EKG oli normipärane.

Kõigil uurimiselustel tehti 24-tunnine ambulatoorne EKG-monitooring, kasutades selleks firma *SpaceLabsMedical* kolmekanalilist jälgimissüsteemi (FT 2000A™/FT 3000™) modifitseeritud lülitustega V₂, V₅ ja III.

Uurimistulemused ja arutelu. Analüüsitud südame löögisageduse muutlikkuse näitajad ning nende keskmiste erinevused uuritavatel on esitatud tabelis 2. Tulemuste põhjal võime järeldada, et kerge südamepuudulikkusega haigete rühmades esines oluline sümpatovagaalne düsbalanss kõigi südame löögisageduse muutlikkuse komponentide reduktsiooniga, vähenenud vagaalse toonuse (madalamad kõrgsagedusliku komponendi väärtused) ning kõrgenenud sümpaatilise aktiivsusega (suurenenud madalsagedusliku ja kõrgsagedusliku komponendi suhe). Kuigi ventrikulaarse tahhükardia episoodidega haigete rühmas esines südame löögisageduse muutlikkuse näitajate

Tiina Ristimäe, Rein Teesalu — Tartu Ülikooli Kardioloogiakliinik
Maie Thetloff — Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut

Tabel 1. Uurimisaluste iseloomustus kliiniliste näitajate alusel

Näitaja	VT-positiivne (I rühm, n=10)	VT-negatiivne (II rühm, n=50)	Kontroll- rühm (n=15)
Vanus (aastates)	60,1±8,0	57,0±9,1	52,6±5,4
Kardioraakaalsuhe Ishemilise kahjustuse loka- lisatsioon (anterioorne/ /inferioorne)	0,46±0,03	0,47±0,05	0,42±0,04
Vasaku vatsakese VF Arteriaalne rõhk	42,4±11,2*	48,5±13,9*	68,8±9,2
süstoolne (mm Hg)	134±14,8	132,3±15,0	126±10,2
diastoolne (mm Hg)	85,4±14,5	83,9±10,1	82±7,9
Ravi aspiriin	8	29	-
nitropreparaadid	8	27	-
	6	17	-

VF — väljutusfraktsioon (ml), hinnatud Teichholzi meetodil.

*— erinevus kontrollrühma ning VT-positiivse ja VT-negatiivse südamepuudulikkusega haigete rühma vahel (P<0,05).

Tabel 2. SLM-I näitajad uuringurühmades

Näitaja	VT-positiivne	VT-negatiivne	Kontrollrühm
Südame löögisagedus	75,1±12,3*	72,4±8,4	68,3±7,3
Keskmine R-R intervall (msek.)	818,1±156,9	834,2±94,9	867,7±75,4
LF (msek. ²)	791,5±419,5*	796,3±515,4*	1602,91±685,0
MF (msek. ²)	130,4±89,6*	165,4±137,8*	483,18±338,6
HF (msek. ²)	71,8±44,3*	101,9±92,3*	252,64±214,4
TOTPOW (msek. ²)	1928,9±819,2*	2122,9±1126,9*	4597,27±2286,6
LF/HF	15,3±10,0	14,7±9,6	14,59±7,5

HF — SLM-I kõrgsageduslik komponent, sagedusala 0,2–0,3 Hz;

MF — SLM-I kesksageduslik komponent, sagedusala 0,1–0,2 Hz;

LF — SLM-I madalsageduslik komponent, sagedusala 0,025–0,1 Hz;

TOTPOW — SLM-I koguspektri jaotumus;

LF/HF — SLM-I madal- ja kõrgsagedusliku komponendi suhe.

*— erinevus kontrollrühma ning südamepuudulikkusega haigete rühmade vahel (P<0,05).

ilmekam samasuunaline dünaamika, ei eristunud see autonoomsete markerite osas VT-negatiivsete haigete rühmast.

Südame löögisageduse muutlikkuse hindamisel kasutatakse vegetatiivse süsteemi (düs)balansi markeritena kindlaid sagedusalasid. Nõnda peegeldab kõrgsagedusala (0,2–0,35 Hz) parasümpaatilisi mõjutusi, kesksagedusala (0,1–0,2 Hz) kajastab baroretseptoriseid ostsillatsioone ning madalsageduslik komponent (0,025–

0,1 Hz) on moduleeritud vegetatiivse närvisüsteemi mõlema osa poolt (10). Südame löögisageduse muutlikkuse koguajaotumuse genereerimises on määravad parasümpaatilised mõjutused. Madal- ja kõrgsagedusliku komponendi suhe kajastab sümpaatilis-parasümpaatilist tasekaalu (10).

On näidatud, et lühiajalised VT-episoodid südamepuudulikkusega haige anamneesis eristavad äkksurmast enam ohustatud rühma ning neil on sõltumatu prognostiline väärtus suremuse suhtes (1). Vähenenud südame löögisageduse muutlikkust on seostatud letaalsete ventrikulaarsete rütmihäirete ja äkksurma tekkega südamehaigetel, sealhulgas ka neil, kellel on väljendunud ventrikulaarne düsfunktsioon (2, 4, 7). Äkksurma disponeerijateks südamepuudulikkuse korral peetakse pigem vegetatiivset düsbalanssi ja vasaku vatsakese kahjustuse sügavust kui mingit konkreetset arütmiamehhanismi (9). Käesolevast uurimistööst nähtub, et kerge südamepuudulikkusega populatsioonis ei võimalda südame löögisageduse muutlikkuse näitajad eristada eluohtlike rütmihäiretega alarühma. Varajasemalt on sarnase tulemuseni jõutud ka raske südamepuudulikkusega haigete analüüsimisel (2). On võimalik, et südame löögisageduse muutlikkuse analüüs ühekordse EKG-monitooringu alusel ei tarvitse ventrikulaarsete rütmihäirete esinemissageduse äärmise muutlikkuse tõttu eristada südamepuudulikkusega haigete kõige kriitilisemat rühma.

Kuigi käesolevas uuringus ei ole hinnatud teisi, teadaolevaid arütmogeensus-markereid (9), võib arvata, et tekkinud neurohormonaalne ümberkõlastus on üks soodustavaid ja võimendavaid modulaatoreid patofüsioloogiliste mehhanismide hulgas, mis vallandavad eluohtliku rütmihäire (5). Eespool toodust lähtudes võib oletada, et kerge südamepuudulikkusega haigetel ei tarvitse vegetatiivne düsbalanss sümpatikotoonuse tõusu ja vagaalse toonuse vähenemisega (südame löögisage-

duse muutlikkuse näitajate alusel) olla ventrikulaarsete arütmiate peamiseks substraatiks.

KIRJANDUS: 1. *Bigger, J. T.* Circulation, 1987, 75, 28–35. — 2. *Fei, L., Keeling, P. J., Gill, S. S. a.o.* Br. Heart J., 1994, 71, 322–328. — 3. *Gradman, A., Deedwania, P., Cody, R. a.o.* J. Am. Coll. Cardiol., 1989, 14, 564–570. — 4. *Hohnloser, S. H., Klingenhoben, T., van de Loo, A. a.o.* Circulation, 1994, 89, 1068–1073. — 5. *Luu, M., Stevenson, W. G., Stevenson, L. W. a.o.* Circulation, 1989, 80, 1675–1680. — 6. *Packer, M. J.* Am. Coll. Cardiol., 1992, 20, 248–254. — 7. *Schwartz, P. J., La Rovere, M. T., Vanoli, E.* Circulation, 1992, 85, (suppl. I), 77–91. — 8. *Stein, P. K., Bosner, M. S., Kleiger, R. E. a.o.* Am. Heart J., 1994, 127, 1376–1381. — 9. *Stevenson, W. G., Middlekauff, H. R., Saxon, L. A.* In: Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside. Ed. Zipes, P., Jalife, J. New York, 1995, 848–863. — 10. *Ori, Z., Monir, G., Weiss, J. a.o.* Cardiol. Clin., 1992, 10, 499–537.

Summary

The relationship of heart rate variability to ventricular arrhythmias in patients with mild heart failure. The study was designed to test the relationship of heart rate variability to the occurrence of non-sustained ventricular tachycardia (VT) in patients with mild congestive heart failure (CHF). In 10 patients with VT episodes (group I), 50 patients without VT (group II) and 15 matched controls the following indicators of HRV were studied: high frequency power (HF-msec²), mid frequency power (MF-msec²), low frequency power (LF-msec²), total power of all frequencies (TOTPOW-msec²), and the ratio between high and low frequency power (LF/HF). General neurohormonal dysbalance was demonstrated in group I and II with significant reduction in overall heart rate variability by total power (1928.9±819.2 and 2122.9±1126.9, respectively, vs 4597.3±2286.6 in controls). In both groups, vagal activity was diminished when evaluated by HF (71.8±44.3 in group I and 101.9±92.3 in group II, respectively, vs 252.6±214.4 in controls), and sympathetic activity (detected by LF/HF) was moderately enhanced when compared to controls (15.3±10.0 in group I and 14.7±9.6 in group II vs 14.6±7.5). Despite the tendency of more pronounced autonomic dysbalance in group I, no distinction by the markers of heart rate variability was revealed between CHF-patients with and without non-sustained ventricular tachycardia. The data suggest that linear analysis of heart rate variability does not help the identification of patients with CHF at increased risk of life-threatening ventricular arrhythmias.

Amitriptülliini ja imipramiini plasmakontsentratsioonide seos nende erinevate manustamisviiside ja ravi efektiivsusega depressioonihaigetel

Toomas Marandi Juhan Ruut
Lembit Rägo Tiina Agan Ly Aru
Erna Ester Anu Järv Jelena Mürsepp
Tiiu Pärlin Siiri Vään Helju Vasar
Märt Saarma Veiko Vasar

amitriptülliin, imipramiin, plasmakontsentratsioonid, CYP2D6

Viimaste aastakümnete jooksul on kiiresti arenenud erinevate ravimite plasmakontsentratsioonide (Cp) ja toime vaheliste seoste uurimine. Mitmete ravimite puhul on efektiivseimat annust võimalik leida plasmakontsentratsioonide regulaarse jälgimise ja selle alusel annuste sobitamise teel. Plasmakontsentratsiooni määramise näidustuseks peetakse vajadust selgitada ebapiisava ravitulemuse põhjusi ning kontsentratsioonist tingitud kõrvaltoimete diagnoosimist ja ennetamist (6). Raviskeemi koostamisel konkreetsele patsiendile on siiski olulisim arvestada haiguse kliinilise pildi ja sümptomaaatikaga, ravimi plasmakontsentratsiooni väärtused on alati vaid abistava-soovitava tähendusega, mõnda haiget võib väga tulemusrikkalt ravida subterapeutiliste kontsentratsioonidega. Samas, liiga kõrge ravimi plasmakontsentratsioonid

Toomas Marandi, Lembit Rägo — Tartu Ülikooli Farmakoloogia Instituut
Juhan Ruut — Riigi Ravimiamet
Tiina Agan, Ly Aru, Erna Ester, Anu Järv, Jelena Mürsepp, Tiiu Pärlin, Siiri Vään, Helju Vasar, Märt Saarma, Veiko Vasar — Tartu Ülikooli Kliinikum Psühhiaatria haigla

ANTIDEPRESSANDID LUNDBECKILT

Noritren[®]

(nortriptüliin)

TABL. 25 mg x 100

* Soodusravimite nimekirja 3. loetelu ravim!

Saroten[®] Saroten Retard[®]

(amitriptüliin)

TABL.

10 mg x 100

25 mg x 100

50 mg x 100

RETARDKAPSLID

* Dgn F20-F29 puhul 100 % kompenseeritav

Cipramil[®]

(tsitalopraam)

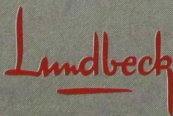
TABL.

10 mg x 14; x 28; x 100

20 mg x 14; x 28; x 56; x 100

40 mg x 28; x 100

* I ja II gr. invaliididele kompenseeritakse
90 % ulatuses

Lundbeck

Lundbeck Eesti AS, Riia 132, EE2400 TARTU
Tel. (27) 390 161, fax (27) 390 183

ni saavutamine suurendab oluliselt tema kõrvaltoimete tekke riski.

Ravimite plasmakontsentratsioonide määramist saab kasutada ka ravimite võimalike metabolismihäirete ja interaktsioonide tuvastamiseks (2). Näiteks metaboliseeritakse enamik tritsüklilisi antidepressante (TTA) maksas tsütokroom P450 perekonda kuuluvate ensüümide poolt (7). Neist olulisim on *CYP2D6*. On teada, et selle ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite kombineerimisel aeglustub mõlema ravimi eliminatsioon ning saavutatakse kõrgemad plasmakontsentratsioonid. Lisaks sellele võib metaboolse aktiivsuse languse põhjuseks olla geneetiliselt determineeritud ensüümidefektide esinemine, mis omakorda põhjustab ensüümi aktiivsuse langust (7). Eestis esineb näiteks *CYP2D6* defitsiidiga inimesi ligikaudu 7% populatsioonist (3, 4). Neid nimetatakse nn. aeglasteks metaboliseerijateks (PM). Sellise iseärasusega inimestel aeglustub oluliselt konkreetse ensüümi substraatide metabolism ning tavapäraste terapeutiliste annuste saavutamiseks vajavad nad väiksemaid ravimiannuseid kui populatsiooni enamik.

Depressiooni valikravimite — tritsükliliste antidepressantide — plasmakontsentratsioonide määramine on rutiinses kliinilises praktikas kasutusel olnud aastaid. Eestis ei ole tritsükliliste antidepressantide plasmakontsentratsioone seni määratud ja depressioonihaigete ravi on baseerunud vaid kliinilisel kogemusel. Eestis enimkasutatavate tritsükliliste antidepressantide — amitriptülliini ja imipramiini (5) — puhul määratakse plasmakontsentratsiooni hindamiseks ravimi ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioonide summa vereplasmas. Nii peetakse amitriptülliini + nortriptülliini terapeutiliseks plasmakontsentratsiooniks 400–800 nmol/l ning imipramiini + desipramiini terapeutiliseks plasmakontsentratsiooniks 900–1800 nmol/l (2).

Selle töö eesmärgiks oli juurutada kliinilisse praktikasse amitriptülliini ja imipramiini ning nende aktiivsete metaboliitide, vastavalt nortriptülliini ja desipramiini, plasmakontsentratsioonide määramine. Samuti oli töö eesmärgiks määrata amitriptülliini ja imipramiiniga ravitavatel depressioonihaigetel saavutatavaid plasmakontsentratsioone manustamisviisist olenevalt ja uurida nende võimalikku seost ravi tulemustega haiglaraavi vältel.

Uurimismaterjal ja -metoodika. Riigi Ravimiameti laboratooriumis juurutati tritsükliliste antidepressantide amitriptülliini ja imipramiini ning nende aktiivsete metaboliitide nortriptülliini ja desipramiini määramine vereplasmas. Kasutati HPLC-metoodikat (2), tulemuste ja metoodika kontroll toimus koostöös Karolinska Instituudi Huddinge Haigla kliinilise farmakoloogia osakonnaga. Metoodikat kasutati Tartu Ülikooli Psühhiaatriakliinikus amitriptülliini ja imipramiiniga ravitud depressioonihaigetel saavutatud plasmakontsentratsiooni määramiseks. Leidmaks tavapärast kasutatavaid amitriptülliini ja imipramiini plasmakontsentratsiooni väärtusi ning hindamaks raviefekti ravimite erinevate manustamisviiside korral, paluti ajavahemikul 1. septembrist 1995 1. maini 1996 amitriptülliini või imipramiiniga ravitavalt depressioonihaigetelt nõusolekut jälgida nende ravi tulemusi, kasutatud ravimite annuseid ja saavutatud plasmakontsentratsioone.

Uuritavate rühma valiti haiged järgmiste kriteeriumide alusel: 1) hospitaliseeritud depressiooni raviks ajavahemikul 1. septembrist 1995 1. maini 1996; 2) tarvitavad raviks vaid amitriptülliini või imipramiini; 3) diagnoos F32–F33 rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. väljaande alusel; 4) vanus vähemalt 18 aastat.

Uuritavate rühmast arvati välja järgmiste kriteeriumide alusel: 1) muude psühhiaatriliste diagnoosidega haiged; 2) katses keelatud psühhotropsete ravimite kasutamine; 3) alkoholi- või ravimisõltuvad haiged; 4) rasedad; 5)

kaasnevate raskete somaatiliste haigustega haiged.

Psühhiaatrid määrasid amitriptülliini ja imipramiini annustamise ja manustamise viisi vastavalt oma kliinilisele kogemusele, teadmata saavutatud plasmakontsentratsiooni. Ravimiannuseid paluti mitte muuta nädal enne vereanalüüsi võtmist.

Lisaks katseravimitele lubati kasutada uinutiks kloraalhüdraati, palaviku ja valu vastu paratsetamooli. Muud ravimid olid keelatud, kuid haiguslugude analüüsil ja patsientidega vesteldes leiti, et üksikutel päevadel oli siiski kasutatud ka mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (ibuprofeeni ja diklofenaki), L-türoksiini, diasepaami, nitrasepaami ja palderjani. Eespool toodud kriteeriumide alusel võeti katsesse 41 hospitaliseeritud depressiooniaiget. Üks haige oli hospitaliseeritud kuugendat, üks viiendat, üks neljandat, kolm kolmandat, kuus teist ja kakskümmend haiget esimest korda. Katses osalenute peamised näitajad on toodud tabelis 1.

Üheksa patsienti langes katsest välja: üks keeldus katset jätkamast, üks kasutas keelatud ravimeid, üks muutus olulisel määral suit-siidiohtlikuks, neljal patsiendil tekkisid kõrvaltoimed katseravimite suhtes ja kaks patsienti lahkus haiglast omavoliliselt enne ravi lõppu. Ravi tulemuste hindamiseks täideti Hamiltoni depressiooniskaala (HDS) haiglasse tulles, samuti ka 8., 15. ja 29. ravipäeval ning haiglast lahkudes. Kogu ravi ajal saadud tulemused väljendati Hamiltoni depressiooniskaala väärtuse protsentuaalse langusega, kasutades valemit

$$\frac{\text{HDS}_s - \text{HDS}_v}{\text{HDS}_s} \times 100\%$$

kus HDS_s tähistab HDS väärtust hospitaliseerimisel ja HDS_v väärtust haiglast lahkumisel.

Hamiltoni depressiooniskaala täitmist harjutati ja võrreldi näidispatientidel enne katse algust ja katse ajal. Vereanalüüsid ravimite plasmakontsentratsioonide määramiseks võeti 8., 15. ja 29. ravipäeva hommikul enne sööki ja ravimite võtmist kell 7.30–8.00. Ajapunk-

Tabel 1. Uuritud haigete (n=32) iseloomustus

Näitaja	Keskmine±SD	Väikseim väärtus	Suurim väärtus
Haiglapäevi	35±7	15	57
Vanus aastates	41±12	19	69
Kaal (kg)	68±14	44	118
HDS-väärtus haiglasse tulles	35±8	24	55
HDS-väärtus haiglast lahkudes	9±6	0	30

HDS — Hamiltoni depressiooniskaala väärtus.

tide valimisel arvestati, et ravimite tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravimi regulaarsel manustamisel vähemalt pärast nelja poolväärtusaja ($t_{1/2}$) möödumist. Et kasutatavad annused on üsna väikesed ja antidepressantide toime ilmneb tavaliselt 2.–3. nädalal, peeti kontsentratsiooni ja toime määramist otstarbekaks 1., 2. ja 4. ravinädala lõpul. Tritsükliliste antidepressantide analüüsiks võeti verd hommikul enne ravimi sissevõtmist, sest sel ajal peaks ravimi kontsentratsioon olema madalaim ning individuaalsed imendumiskirguse erinevused ei mõjuta oluliselt tulemusi. Verd plasmakontsentratsiooni määramiseks võeti hepariniseeritud vaakumtuubi, plasma eraldati tsentrifuugimisel ja säilitati temperatuuril -20°C kuni analüüsimiseni. Kuus patsienti paranes enne neljanädalase haiglaravi lõppu, mistõttu 29. ravipäeval ei ole neil määratud ravimite plasmakontsentratsiooni ega ka Hamiltoni depressiooniskaala väärtusi.

Hindamaks amitriptülliini või imipramiini eelistamise põhjusi ravi määramisel, võrreldi psühhiaatrite poolt valiku aluseks peetavaid sümptomeid: pidurdus (töö ja tegevuse häired + aeglustumine + abitus), agiteeritus (agiteeritus + psüühiline ärevus + somaatilised ärevusnähud) ja insomnia (varasinsomnia + öine insomnia + hilisinsomnia) hospitaliseerimisel.

Uuritavatelt võeti veeniverd EDTA-vaakumtuubi CYP2D6 genotüübi määramiseks. Genotüübi määramiseks kasutati enim esinevatele mutatsioonidele — CYP2D6*3 ja CYP2D6*4 — spetsiifilist PCR-meetodit (1). Uuringu protokoll kinnitati Tartu Ülikooli juu-

LÄHEMALE IDEAALILE

Hismanal^{TRADEMARK}

ASTEMIZOLE

- HISMANAL** - tugeva ja kestva toimega
- HISMANAL** - sedatiivse kõrvaltoimeta
- HISMANAL** - vaid üks kord ööpäevas
- HISMANAL** - nii lastele kui ka täiskasvanutele



- URTIKAARIA
- HEINAPALAVIK
- ALLERGILINE RINIIT JA KONJUNKTIIVIIT

ANTIHIISTAMIINSES RAVIS



JANSSEN-CILAG

Täiendav info: Lembitu 6 / 8, EE2400 Tartu
Tel.: (27) 428677, (27) 428197

Tabel 2. Ravi tulemused amitriptülliini ja imipramiiniga ravitute rühmades. Tabelis on toodud erinevate tunnuste keskmised väärtused \pm SD. Erinevates rühmades ei ole samade tunnuste erinevused statistiliselt olulised ($P < 0,05$)

Tunnus	Amitriptülliin p.o.	Amitriptülliin i.v.+p.o.	Imipramiin p.o.	Imipramiin i.v.+p.o.
Patsientide arv	6	17	3	6
Päevane annus (mg)	66 \pm 37	72 \pm 22	76 \pm 28	55 \pm 24
HDS %	70 \pm 11	75 \pm 14	73 \pm 19	69 \pm 26
Plasmakontsentratsioon (nmol/l)	296 \pm 325	283 \pm 203	438 \pm 468*	291 \pm 305
Haiglapäevi	37 \pm 11	33 \pm 7	34 \pm 3	36 \pm 6
HDS-väärtus haiglasse tulles	31 \pm 8	34 \pm 7	36 \pm 7	40 \pm 9
HDS-väärtus haiglast lahkudes	8 \pm 3	9 \pm 4	12 \pm 2	10 \pm 11

HDS — Hamiltoni depressiooniskaala väärtus; HDS % — Hamiltoni depressiooniskaala väärtuse protsentuaalne vähenemine haiglaravi jooksul; i.v. — intravenoosne ravimi manustamine; p.o. — suukaudne ravimi manustamine.

* — plasmakontsentratsiooni keskmine väärtus on suurem ilmselt oletatava aeglase metaboliseerija sattumise tõttu sellesse rühma. Selle patsiendi genotüüpi ei õnnestunud määrata.

res asuvas Inimestel Tehtavate Kliiniliste Uuringute Eetika Komisjonis.

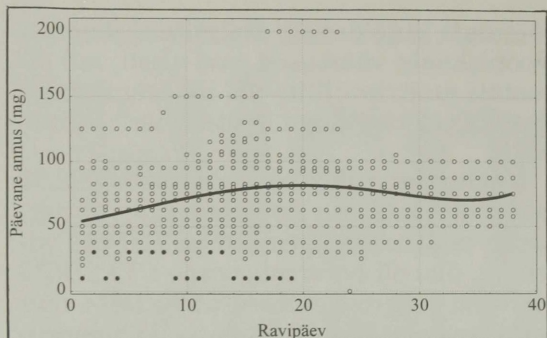
Uurimistulemused. Uuritaval perioodil hospitaliseeriti Tartu Ülikooli Kliinikumi Psühhiaatria haiglasse 260 depressioonihaiget depressiivse episoodi (F32) või korduva depressiooni diagnoosiga (F33). Uuringusse arvamise kriteeriumidele vastas ja nõusoleku osalemiseks andis 41 patsienti. Uuringu protokoll täitis 32 patsienti (27 naist ja 5 meest). Neist 23 patsienti sai raviks amitriptülliini (6 suukaudselt ja 17 suukaudselt + intravenoosselt) ja 9 imipramiini (3 suukaudselt ja 6 suukaudselt + intravenoosselt). Ravitulemusi kajastab tabel 2. Amitriptülliini ja imipramiini erinevate manustamisviisidega ravitud haigete rühmades ei leitud vaatlusperioodi vältel statistiliselt olulisi ($P < 0,05$) erinevusi ei saavutatud plasmakontsentratsioonis ega ka saadud ravitulemustes. Enamik plasmakontsentratsioone oli vahemikus 100–400 nmol/l. Päevaste annuste ja plasmakontsentratsioonide väärtused on toodud joonistel 1–4. Amitriptülliini ja imipramiiniga ravitute rühmade pidurdust, agiteeritust, in-

somniat kirjeldavad Hamiltoni depressiooniskaala väärtused ravi algul, mil otsustati amitriptülliin- või imipramiinravi kasuks, ei osutunud statistiliselt erinevaks.

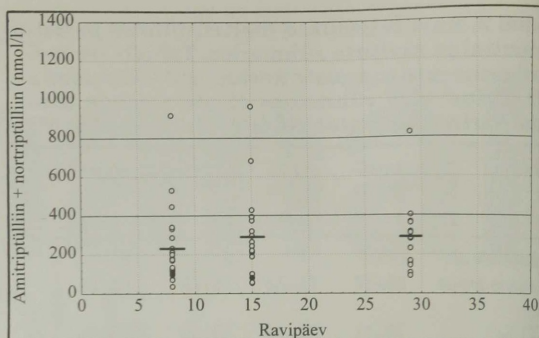
Uuritavast rühmast õnnestus *CYP2D6* genotüüp määrata 24 patsiendil. 14 patsienti olid homosügootsed *CYP2D6*1* alleelile, üks oli heterosügootne *CYP2D6*3* ja 7 olid heterosügootsed *CYP2D6*4* mutatsioonidele. Kaks patsienti olid homosügootsed *CYP2D6*4* mutatsioonile, seetõttu võib neid pidada nn. aeglasteks metaboliseerijateks, PM-ideks. PM genotüübiga patsientide päevased annused ja plasmakontsentratsioonid on joonistel tähistatud mustade ringidega, üks neist kuulus amitriptülliiniga suukaudselt + intravenoosselt ravitute, teine aga imipramiiniga suukaudselt + intravenoosselt ravitute rühma.

Arutelu. Uuringust selgus, et Tartu Ülikooli Kliinikumi Psühhiaatria haiglas hospitaliseeritud depressioonihaigete ravitakse suhteliselt väikeste amitriptülliini ja imipramiini päevaste annustega. Ilmselt on see traditsioon alguse saanud aastaid tagasi, kui mõnedel tritsükliliste antidepressantide suuremate annustega ravitud haigetel (kes võisid olla aeglaselt metaboliseerijad või keda võidi ravida tänapäeval mittesoovitavate kombinatsioonidega) tekkisid olulised kõrvaltoimed, ning hiljem hakati vältima suuremate annuste kasutamist. Sellised üksikud näited on tekitanud hirmu, et tritsüklilised antidepressandid on eriti "mürgised antidepressandid", mida tuleb kasutada võimalikult väikestes annustes.

Samas, ka konkreetse tritsüklilise antidepressandi valikul on oluline osa olnud traditsioonidel. Üldlevinud on arvamus, et psühhiaatrid valivad amitriptülliini või imipramiini, lähtudes depressioonihaigete prevaleerivast pidurdusest või ärevusest. Hamiltoni depressiooniskaalas hinnatavatest sümptomitest peegeldavad pidurdust ja ärevust järgmised alajaotused: pidurdus (töö ja tegevuse häired + aeglustumine + abitus), agiteeritus (agiteeritus + psüühiline ärevus + somaatilised ärevusnähud) ja insomniat (varasinsomniat + öine



Joonis 1. Amitriptülliiniga ravitute rühmas (23 patsienti) kasutatud päevaste annuste jaotumine koos keskmisega. Ringid tähistavad erinevatel patsientidel kasutatud päevaseid annuseid, rasvane joon tähistab keskmist. Aeglasel metaboliseerijal kasutatud annused on tähistatud mustade ringidega. Kui mitmel patsiendil kasutati ühel päeval sama annust, siis seda tähistab vaid üks ring.



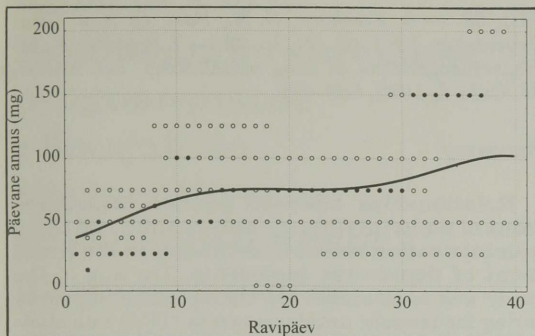
Joonis 2. Amitriptülliini + nortriptülliini plasmakontsentratsioonid. Ringid tähistavad plasmakontsentratsiooni, rasvased kriipsud keskmist. Mustad ringid tähistavad aeglasel metaboliseerijal saavutatud plasmakontsentratsiooni. Terapeutiline plasmakontsentratsioon on vahemikus 400–800 nmol/l.

insomnia + hilisinsomnia). Andmete analüüsil selgus, et nii amitriptülliini kui ka imipramiini ravitute hospitaliseerimisel hinnati eespool nimetatud parameetreid Hamiltoni depressiooniskaala alusel väga sarnase punktisummaga, mis ei kinnita eespool kirjeldatud hüpoteesi. Statistiliselt erinesid ($P < 0,05$) vaid mõned vaadeldud näitajatest ravikuuri lõpul: suukaudselt + intravenoosselt amitriptülliiniga ravitute rühmas oli 29. ravipäeval insomniat vähem ning amitriptülliiniga ravitute rühmas oli haiglast lahkumisel insomniat vähem kui imipramiini ravitute rühmas. Suukaudselt ravitavate patsientide rühmas oli amitriptülliini saanute rühmas 8. ravipäeval agiteeritust vähem. See erinevus aga ei jäänud püsima ravikuuri lõpuni. Manustamisviisi ja konkreetse ravi valik ei sõltu seega otseselt patsiendi seisundist hospitaliseerimisel.

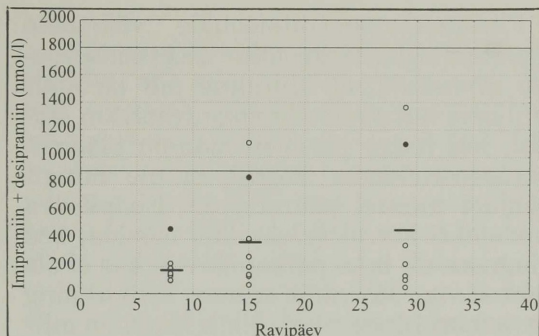
Amitriptülliini ja tema aktiivse metaboliidi nortriptülliini summaarne terapeutiline plasmakontsentratsioon on Skandinaaviamaades vahemikus 400–800 nmol/l (vt. joonis 2) ning imipramiini ja tema aktiivse metaboliidi desipramiini terapeutiline plasmakontsentratsioon vahemikus 900–1800 nmol/l (vt. joonis 4). Uuritud haigeid raviti tavaliselt plasmakontsentratsiooniga 100–400 nmol/l, mis on tundu-

valt madalam kui eelnevates uuringutes kinnitust leidnud terapeutilised plasmakontsentratsioonid (2, 6). Plasmakontsentratsioonide võrdlemisel tuleb arvestada, et Skandinaaviamaades on terapeutiline plasmakontsentratsioon leitud suure haigete arvu uurimisel, kuid meie poolt uuritud haigete arv oli üsna väike. Tagasihoidlikule suurusele vaatamata peegeldavad uuritud haiged siiski Tartu Psühhiaatrikliiniku tavapärasest kliinilisest praktikast.

Huvitav on see, et psühhiaatrid manustavad tritsüklilisi antidepressante veeni selleks, et kiirendada ravi toime saabumist plasmakontsentratsiooni suurendamise läbi. Tegelikuses ei ole see kinnitust leidnud, sest nii suukaudselt kui ka suukaudselt + intravenoosselt ravitud patsientide rühmas olid saavutatud plasmakontsentratsioonid väga sarnased. Samas tuleb mainida, et Hamiltoni depressiooniskaala punktisumma hospitaliseerimisel oli hiljem intravenoosset ravi saanutel mõnevõrra suurem. Võimalik, et see tendents muutuks statistiliselt tõenäoseks suurema haigete arvu korral uurimisrühmas. Seega ei saa välistada võimalust, et intravenoosset ravi rakendatakse eelkõige raskemate haigusjuhtude korral. Ei saa välistada ka seda, et lühiaegne plasmakontsentratsiooni tõstmine eriti amitriptülliini veeni



Joonis 3. Imipramiiniga ravitute rühmas (9 patsienti) kasutatud päevaste annuste jaotumine koos keskmisega. Ringid tähistavad erinevatel patsientidel kasutatud päevaseid annuseid, rasvane joon tähistab keskmist. Aeglasel metaboliseerijal kasutatud annused on tähistatud mustade ringidega. Kui mitmel patsiendil kasutati ühel päeval sama annust, siis seda tähistab vaid üks ring.



Joonis 4. Imipramiini + desipramiini plasmakontsentratsioonid. Ringid tähistavad plasmakontsentratsiooni, rasvased kriipsud keskmist. Mustad ringid tähistavad aeglasel metaboliseerijal saavutatud plasmakontsentratsiooni. Terapeutiline plasmakontsentratsioon on vahemikus 900–1800 nmol/l.

manustamisega annab kiire ja suhteliselt hästi juhitava sedatiivse toime, mis võibki olla soovitavaks intravenoosse tritsükliliste antidepressantidega ravi tulemiks.

Uuritava populatsiooni *CYP2D6* genotüüpide määramine näitas, et *CYP2D6*4* mutatsioonide ja PM-genotüüpide esinemise poolest ei erine depressioonihaiget tervetest Eestis elavatest eestlastest ega venelastest. Seega ei ole depressioonihaiget teoreetiliselt rohkem ohustatud *CYP2D6* aktiivsuse langusest põhjustatud kõrvaltoimetest, mis võivad ilmned mainitud ensüümi substraatide (ravimite) kasutamisel. Tabelis 2 on imipramiiniga suukaudselt ravitute rühmas pisut kõrgem keskmine plasmakontsentratsioon. Selle põhjuseks on rühma kuuluv tõenäoliselt aeglane metaboliseerija, kellel saavutati tavapärase annusega kõrgem plasmakontsentratsioon. Kahjuks ei õnnestunud tal määrata genotüüpi ning rühma väikese suuruse tõttu ei ole keskmise plasmakontsentratsiooni pisut suurem väärtus ka statistiliselt oluline.

Uuritavate hulgas leiti kaks aeglasel metaboliseerija genotüübiga haiget. Neist üks sai raviks amitriptülliini suu kaudu + intravenoosselt ja teine imipramiini suu kaudu + intravenoosselt. Neil haigel kasutatud päevased annused ja saavutatud plasmakontsentratsioonid on joonistel tä-

histatud mustade ringidega. Amitriptülliiniga ravitud aeglasel metaboliseerijal kasutati niivõrd väikesi annuseid, et tema metabolismi iseärasus ei olnud raviskeemi koostamisel oluline (vt. joonis 2). Imipramiiniga ravitud aeglasel metaboliseerijal aga saavutati terapeutiline plasmakontsentratsioon (vt. joonis 4). Oluline on see, et imipramiini liiga kõrge plasmakontsentratsiooni korral on raviefekt nõrgem, mistõttu annuse edasine suurendamine ravi tulemust hoopis halvendaks.

Ravimite plasmakontsentratsiooni määramise näidustuseks on ebapiisava raviefekti põhjuste otsimine ja kontsentratsioonist tingitud kõrvaltoimete diagnoosimine ning ennetamine. Selle töö tulemusena võib väita, et kuna kasutatakse väga väikesi antidepressantide annuseid, siis ei ole plasmakontsentratsiooni määramine kõikidel haigetel näidustatud. Tritsükliliste antidepressantide plasmakontsentratsioonide määramine ei ole otsustav haigetel, keda ravitakse päevaste annustega alla 100 mg, sest saavutatav kontsentratsioon ei ulatu tõenäoliselt terapeutilise kontsentratsioonini isegi mitte aeglastel metaboliseerijatel. Haigete ravimisel sama ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite kombinatsioonidega võib antidepressantide kontsentratsiooni määramine olla näidustatud ka väikeste päevaste annuste korral.

Plasmakontsentratsioonide väärtuste kasutamisel raviskeemide koostamisel tuleb arvestada, et kliiniline pilt on alati olulisem kui plasmakontsentratsioon. Juhul, kui haige paraneb madala plasmakontsentratsiooni korral, ei ole mingit põhjust annust suurendada. Ebapiisava raviefekti korral tuleks läbi mõelda, kas diagnoos oli ikka paikapidav ja kas ei ole tehtud vigu ravimi ja annuse valikul ning raviefekti hindamisel. Üldlevinud on mitme psühhotroopse ravimi kombineerimine depressioonihaigete ravis (4). Antud töö näitab muu hulgas, et ka ainult monoterapiat kasutades saab depressioonihaigetel hea ravitulemuse keskmiselt 35-päevase ravikuuri järel. Ravimikombinatsioonidega ravitud haiged paranevad keskmiselt niisama pika haiglaravi järel, mistõttu kombinatsioonide kasutamine võib mitmel haigel olla põhjendamatu.

Järeldused. Enamikku Tartu Ülikooli Psühhiaatria haiglas amitriptülliini või imipramiiniga ravitavatest depressioonihaigetest ravitakse plasmakontsentratsiooniga 100–400 nmol/l, mis on tunduvalt madalam Skandinaaviamaa des tunnustatud terapeutilistest plasmakontsentratsioonidest. Uuringu tulemused ei kinnita, et intravenoosse manustamisviisi kasutamine oluliselt kiirendab raviefekti saabumist. Et väikeste annuste kasutamise korral on nii terapeutiliste kui ka toksiliste plasmakontsentratsioonide saavutamine vähe tõenäoline, siis on tritsükliliste antidepressantide plasmakontsentratsioonidest määrata vaid neil haigeil, kes kasutavad amitriptülliini või imipramiini vähemalt 90–100 mg päevas. Haiglaravis ei ole tritsüklilised antidepressandid oma aktuaalsust minetanud ka tänapäeval, mistõttu on otstarbekas jätkata farmakokineetilisi ja -geneetilisi uuringuid raviskeemide optimeerimiseks.

KIRJANDUS: 1. Heim, M., Meyer, U. A. Lancet, 1990, 336, 529–532. — 2. Jerling, M., Bertilsson, L., Sjöqvist, F. Ther. Drug Monit., 1994, 16, 1–12. — 3. Marandi, T., Dahl, M. L., Kivvet, R. A. a.o. Pharmacol. Toxicol., 1996, 78, 303–307. — 4. Marandi, T., Rägo, L., Dahl, M. L. a.o. Eesti Arst, 1996, lisa, 47–48. — 5. Marandi, T., Rägo, L., Ruut, J., Saarma, M., Sild, L., Vasar, V. Pharmacol. Toxicol., 1995, 76,

SIII, 52. — 6. Preskorn, S. H., Fast, G. A. J. Clin. Psychiatry, 1991, 52, 6S, 23–33. — 7. Sjöqvist, F. In: Pharmacogenetics of drug metabolism. Ed. Kalow, W. Oxford, 1992, 689–698.

Summary

Relationships between plasma concentrations of amitriptyline or imipramine and their administration routes and efficacy in the treatment of depressive inpatients. The aim of the study was to introduce the therapeutic drug monitoring for tricyclic antidepressants (TCA) into clinical practice and to study the relationship between achieved plasma concentrations and administration routes and treatment outcome in depressive inpatients. During the period from 1.09.1995 till 1.05.1996 41 depressive inpatients, treated by imipramine or amitriptyline were included in the study at Tartu University Psychiatric Hospital. Thirty-two patients, 23 treated by amitriptyline and 9 treated by imipramine, completed the study. Most of the plasma concentrations of amitriptyline + nortriptyline (AMI+NOR) and imipramine + desipramine (IMI+DES) in routinely treated patients were in the range of 100–400 nmol/l, what is significantly lower than the established therapeutic levels, 400–800 and 900–1800 nmol/l for AMI+NOR and IMI+DES, respectively. Neither significant differences in plasma concentrations nor in outcome were found between orally + intravenously treated patient groups.

Two patients homozygous for *CYP2D6*4* mutations were detected by genotyping by the use of *CYP2D6*3* and *CYP2D6*4* mutation specific PCR. In spite of the small number of patients it may be suggested that the incidence of PMs among depressive inpatients is not higher than among other local population. Possible differences in HDS subscores on admission were studied to detect the reasons to start treatment by amitriptyline or imipramine. No statistically significant differences were found. Thus, HDS subscores do not provide clear reasons to prefer one TCA (amitriptyline or imipramine, respectively) to another. Our findings are also of evidence, that it is possible to treat depressive inpatients by the use of monotherapy with very similar results to patients treated with various combinations of psychotropics. Monitoring of plasma concentrations of amitriptyline or imipramine and their active metabolites in patients treated with daily doses below 90–100 mg is not recommended. It is concluded that TCA remain first line treatment of depressive inpatients in Estonia. Therefore, further studies with the aim to improve efficacy of TCA treatment in depressive inpatients are needed.

Uurimistööd on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr. 2363), Riigi Raviamet ja Karolinska Instituudi Huddinge Haigla kliinilise farmakoloogia osakond

Eesti elanike suremuse prognoosimine pikaajaliste prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute alusel

Olga Volož Aleksandr Dejev
Tiiu Kaljuste Reet Kaup
Eleonora Solodkaja Jelena Abina

riskitegurid, südame isheemiatõbi, aju vaskulaarsed haigused, südame- ja veresoonkonna-
haigused, suremus, prognoosimine

Südame- ja veresoonkonna-
haigused (SVH) ning mõningad muud mittenakkus-
likud haigused (MNH) on tänapäeval ter-
vishoiu keskseks probleemiks, olles põhi-
listeks elanike surma põhjusteks majan-
duslikult arenenud riikides. Suremus
südame- ja veresoonkonna-
haigustesse on Eestis 2–3 korda suurem kui Euroopa
keskmise, ka vähisuremus on suurem kui
teistes Euroopa riikides (2). Viimase 20
aasta jooksul ei ole nihked südame- ja ve-
resoonkonna-
haigustesse suremuses Ees-
tis kaugeltki soodsad, suremus vähki on
suurenenud (4). Kooskõlas suure suremu-
siga on kõrged ka riskitegurite tasandid
(13).

Käesoleva töö eesmärgid olid: 1) riski-
tegurite ja mõningate teiste tegurite prognostilise tähtsuse uurimine 20–59 aasta vanuste Tallinna elanike suremusnäitajate kujunemisel; 2) kvantitatiivsete seoste väljaselgitamine südame isheemiatõve suremuse ja põhiliste riskitegurite vahel 35–59 aasta vanustel Tallinna meestel; 3) teoreetiliste võimaluste leidmine Eesti rahva suremuse vähendamiseks riskitegurite vähendamise teel.

Uurimismaterjal ja -meetodika. Uuringu objektiks olid kolm Tallinna elanike juhuvalimit, mis moodustati valimisnimekirjade alusel, kasutades juhuslike arvude tabelleid. Tehti kolm ühemomentset epidemioloogilist uuringut, uuriti 2177 meest vanuses 35–59 aastat (1981.–1982. a.), 2477 meest vanuses 20–54 aastat (1984.–1985. a.) ja 863 naist vanuses 35–54 aastat (1986.–1987. a.), kokku 5517 inimest. Uuringule ilmunute protsent oli vastavalt 70,2, 72,2 ja 70,5 nimekirja kantuist. Sõeluuringut on kirjeldatud meie eelnevates publikatsioonides (15).

Esimest meeste juhuvalimit jälgiti keskmiselt 12,6 aastat ja teist 10 aastat; naiste juhuvalimit 8 aastat, kusjuures spetsiaalselt vahele ei sekkunud. Prospektiivse uuringu lõpppunktiks oli surm. Teateid surma kohta saadi Perekonnaseisuameti büroodest, kus vastavatel aastatel sündinud Tallinna elanike surmatunnistustest tehti koopiaid. Kui surma põhjuseks oli südame- ja veresoonkonna-
haigus, tõestas seda vastavalt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni kriteeriumidele kahest iseseisvast kardioloogist ja arbiitrist koosnev ekspertkomisjon (11), kasutades surnute kohta olevat meditsiinidokumentatsiooni.

Uuriti suremuse seost 16 teguriga: südame isheemiatõve tunnustega uuringu algul, süstoolse ja diastoolse vererõhuga (SVR, DVR), kolesterooli (Kol), triglütseriidide (Tg), kõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (α Kol), madala tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (β Kol) sisaldusega vereplasmas, kehakaaluindeksiga (KKI), suitsetamisega, suitsetatud sigarettide arvuga päevas, haridusega, töö laadiga, rahvusega, perekonnaseisuga, alkoholi-
tarbimisega tavaliselt (etanooli grammides väljendatud tavaliselt korruga kasutatava õlle, veini ja kangete alkoholsete jookide summana) ning viimase nädala jooksul.

Suremuse seost pidevate riskinäitajatega, nagu vererõhk, lipiidisisaldus, kehakaaluindeks, suitsetatud sigarettide arv ja joodud alkoholi kogus, uuriti kvantilanalüüsi abil, võrreldes vanusele korrigeeritud surmajuhtude arvu maksimaalse ja minimaalse riskiga kvintilide (populatsiooni viiendike) vahel. Suremuse seose analüüsimisel selliste kategooriliste näitajatega nagu südame isheemiatõve tunnuste olemasolu, suitsetamine, haridus, töö laad, perekonnaseis ja rahvus võrreldi vanuse-

le korrigeeritud surmajuhtude arvu vastavalt kategooriatele. Suremuse seost uuritavate teguritega analüüsiiti ka Coxi regressioonimudeli abil (1), mis lubab üheaegselt hinnata kõikide analüüsitud tunnuste iseseisvat panust; viimast kajastab näitaja Waldi χ^2 .

Kõigi analüüsitud tunnuste summaarse riski näitajana kasutati prognostilist skaalat (*prognostic score*) $\chi\beta$, mis arvutati Coxi regressioonimudeli alusel, kui $\chi\beta = \chi_1\beta_1 + \chi_2\beta_2 + \chi_3\beta_3 \dots \chi_n\beta_n$ ehk $\Sigma\chi_i\beta_i$, kus χ_i on selle muutuja tähendus ja β_i selle muutuja regressioonikoefitsient.

Uurimismaterjali matemaatiliseks töötluks kasutati SAS-i statistilist paketti (9).

Uurimistulemused. Esimeses meeste juhuvalimis registreeriti 300 surmajuhtu, teises meeste juhuvalimis 170 ja naiste juhuvalimis 23 surmajuhtu. Surnute protsent vastavate rühmade koosseisust oli vastavalt 13,8; 7,9 ja 2,7.

Vaadeldes surmapõhjuste struktuuri (vt. joonis 1), võib näha, et esimeses ja teises meeste kohordis see oluliselt ei erine: 24,7–25,3% langes südame isheemiatõvele, 39,7–47,0% kõikidele südame- ja veresoonkonnahaigustele, 24,7–20,0% onkoloogilistele haigustele ja 19,3–19,4 välistele põhjustele. Naiste seas oli surmapõhjuste struktuur erinev: juhtival kohal olid onkoloogilised haigused, mis hõivasid üle poole üldsuresusest. Peaaegu viis korda harvem kui meestel oli tegemist väliste surmapõhjustega ja kaks korda harvem südame- ja veresoonkonnahaigustega.

Kindla või võimaliku südame isheemiatõve tunnustega 20–59 aasta vanuste meeste seas oli vanusele korrigeeritud (*age adjusted*) südame isheemiatõvest tingitud surmajuhtude arv 1000 inimaasta kohta vastavalt 3,5 ja 3,0 korda suurem kui nendel, kellel need tunnused puudusid (vastavalt 6,67±2,03*; 5,74±1,76 ja 1,89±0,41; P<0,05). Analoogilised näitajad

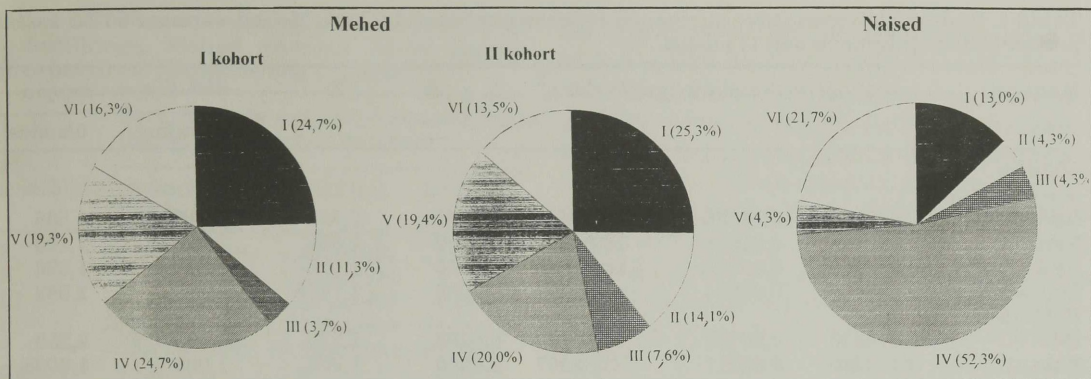
kõikide südame- ja veresoonkonnahaiguste kohta olid vastavalt 3,4 ja 3,1 ning surmajuhte 1000 inimaasta kohta vastavalt 11,1±2,99; 10,16±3,12 ja 3,24±0,80; P<0,05). Ka üldsuresusmäär oli võimaliku ja kindla südame isheemiatõve tunnustega meestel vastavalt 2,7 ja 2,3 korda suurem kui neil, kes olid sellest aspektist terved (surmajuhtude arv 1000 inimaasta kohta 21,92±4,14; 18,88±5,16; 8,26±1,69; P<0,001, P<0,05 ja P<0,001).

Vanusele korrigeeritud suremusmäär südame isheemiatõve, aju vaskulaarsete haiguste ning kõikide südame- ja veresoonkonnahaiguste tagajärjel suurenes suhteliselt järsku, alates süstoolse vererõhu neljandast kvintiilist, mis vastas 130 mm Hg, olles esimeses kvintiilis vastavalt 1,63±0,46; 0,58±0,35; 2,59±0,84 ja viiendas kvintiilis 3,96±0,91; 3,07±1,01; 7,44±1,98 surmajuhtu 1000 inimaasta kohta. Seega ületas suremus viiendas süstoolse vererõhu kvintiilis suremuse esimeses kvintiilis vastavalt 2,4, 5,3 ja 2,9 korda. Ka üldsuresusmäär oli viiendas kvintiilis 1,9 korda suurem kui esimeses kvintiilis (P<0,05).

Suremus südame isheemiatõve, aju vaskulaarsete haiguste ja kõikide südame- ja veresoonkonnahaiguste tagajärjel suurenes sujuvalt diastoolse vererõhu kõikide väärtuste ulatuses. Sealjuures oli surmajuhtude arv mainitud põhjuste tagajärjel diastoolse vererõhu viiendas kvintiilis (≥ 101 mm Hg) võrreldes esimesega (< 82 mm Hg) vastavalt 3,5, 6,5 ja 3,0 korda suurem. Surmajuhtude arv 1000 inimaasta kohta oli mainitud surmapõhjuste puhul: diastoolse vererõhu esimeses kvintiilis 0,98±0,27; 0,40±0,26; 2,07±0,61 ja viiendas kvintiilis 3,41±0,77; 2,60±0,81; 6,22±1,58; P<0,001, P<0,01 ja P<0,05.

Vanusele korrigeeritud südame isheemiatõve surmajuhtude arv 1000 inimaasta kohta oli kolesteroolisisalduse viiendas kvintiilis ($\geq 6,76$ mmol/l) 3,48±0,76, seega 2,2 korda suurem kui esimeses ($< 4,94$ mmol/l), kus ta oli 1,61±0,43 (P<0,05). Võis täheldada ka mõningaid seosetendentse, mis üksikute surmapõhjuste puhul olid erinevad. Nii esines viiendas ko-

* Siin ja edaspidi on surmajuhtude arv 1000 inimaasta kohta väljendatud kui $M \pm m$



Joonis. Surmapõhjuste struktuur (%). I — südame isheemiatõbi; II — aju vaskulaarsed haigused; III — muud südame- ja veresoonehaigused; IV — onkoloogilised haigused; V — välised põhjustused; VI — muud põhjustused.

lesteroolisisalduse kvintilis suuremusemäära suurenemise tendents kõikide südame- ja veresoonehaiguste tagajärjel. Vastandina sellele oli onkoloogiliste haiguste suuremusemäär suurim esimese kolesteroolisisalduse kvintilis, mis ei olnud aga statistiliselt usaldusväärne. Kolesteroolisisalduse seos suuremusega muudel põhjustel ja ka üldsuremusega oli U-kujuline.

Viiendas triglütseriidisisalduse kvintilis oli vanusele korrigeeritud surmajuhte aju vaskulaarsete haiguste tõttu 1000 inimaasta kohta 3,4 korda rohkem kui esimeses kvintilis. Vastassuunalist seost täheldati triglütseriidisisalduse ja välistest põhjustest tingitud suuremuse vahel: esimeses kvintilis oli see kaks korda suurem kui viiendas ($P < 0,05$). Täheldati kehakaaluindeksi U-kujulist seost tendentsi suuremusega südame isheemiatõve, kõikide südame- ja veresoonehaiguste ning kõikide põhjuste tagajärjel. Pöördvõrdelise seose tendents esines kehakaaluindeksi ja onkoloogilistesse haigustesse suuremuse vahel.

Suitsetajate risk oli kõikide surmapõhjuste korral mitesuitsetajate riskist suurem, kuid erinevus nende vahel osutus usaldusväärseks vaid südame isheemiatõve, väliste põhjuste ja kõikide mittenakkuslike haiguste puhul (surmajuhtude arv 1000 inimaasta kohta suitsetajatel (vastavalt põhjustele) $2,85 \pm 0,68$; $2,39 \pm 0,36$; $6,7 \pm 1,29$; mitesuitsetajatel

$1,74 \pm 0,51$; $0,91 \pm 0,25$; $3,69 \pm 0,75$; $P < 0,05$ ja $P < 0,001$). Suitsetajate suuremuse onkoloogiliste haiguste tagajärjel oli 5,2 korda suurem kui suuremuse nende puhul, kes ei olnud kunagi suitsetanud ($2,25 \pm 0,88$ ja $0,43 \pm 0,02$ vanusele korrigeeritud surmajuhtu 1000 inimaasta kohta; $P < 0,001$). Ka üldsuremuse oli suitsetajate hulgas oluliselt suurem kui suuremuse nende meeste hulgas, kes kunagi ei olnud suitsetanud ($11,07 \pm 0,88$ ja $6,15 \pm 0,20$; $P < 0,05$).

Väljendunud positiivne seos ilmnes tavalise alkoholikasutamise ja välistel põhjustel suuremuse vahel, mis oli viiendas alkoholi tarbimise kvintilis 3,2 korda suurem kui esimeses (surmajuhtude arv 1000 inimaasta kohta esimeses alkoholitarbimise kvintilis $0,76 \pm 0,33$ ja viiendas $2,45 \pm 0,58$; $P < 0,05$). Samasuunaline seostendents esines onkoloogilistesse haigustesse suuremuse osas.

Kõikide surmapõhjuste korral täheldati pöördvõrdelist seost haridustasemega, kuid erinevus alghariduse ja kõrgharidusega meeste suuremusemäärade vahel osutus usaldusväärseks vaid väliste põhjuste, muude põhjuste ja kõikide põhjuste osas, olles esimestel 2,1, 3,2 ja 1,9 korda suurem kui viimastel ($P < 0,05$; $P < 0,05$ ja $P < 0,01$). Analoogilisi seostendentse täheldati ka suuremuse ja töö laadi vahel. Põhiliselt füüsilise töö tegijate suuremusemäärad olid vaimse töö tegijate suuremusemäärade suured; statistiliselt usaldusväärseks osutus vahe suuremuse

Tabel 1. Südame isheemiatõve suremuse regressioonimudel (Cox). Mehed vanuses 35–59 aastat, prospektiivse jälgimise aeg 11 aastat

Muutuja	β -koefitsient	Standardviga	Waldi χ^2	P	RR	95%-line usalduspiir	
						alumine	ülemine
Südame isheemiatõve tunnused							
Vanus	0,062541	0,01666	14,09386	0,0002	1,065	1,030	1,100
SVR	0,012656	0,00385	10,81820	0,0010	1,013	1,005	1,020
Suitsetamine	0,585091	0,20244	8,35364	0,0038	1,7795	1,207	2,669
Kehaline							
töö	0,418640	0,20205	4,29297	0,0383	1,520	1,520	2,258
Kol	0,004247	0,00217	3,84207	0,0500	1,004	1,000	1,0093

puhul välistel põhjustel (suurem 1,6 korda) ja muudel põhjustel (suurem kaks korda; $P < 0,05$). Usaldusväärset seost suremuse ja teiste uuritud tegurite vahel ei sedastatud.

Et naiste seas registreeriti vaid 23 surmajuhtu, ei olnud analüüs üksikute surmapõhjuste järgi võimalik. Leiti väljendunud pöördvõrdeline seos üldsoremuse ja hariduse vahel: algharidusega naiste üldsoremuse määr oli $6,67 \pm 0,76$, keskharidusega $3,08 \pm 1,23$ ja kõrgharidusega $1,00 \pm 0,90$ surmajuhtu 1000 inimaasta kohta. Seega oli madalama haridustasemega naiste suremus kõrgharidusega naiste suremusest 6,7 korda suurem ($P < 0,001$). Süstoolne vererõhk seostus positiivselt naiste üldsoremusega: esimeses süstoolse vererõhu kvintilis (< 117 mm Hg) registreeriti $2,21 \pm 0,64$ surmajuhtu 1000 inimaasta kohta, viiendas (≥ 151 mm Hg) $6,70 \pm 1,69$; $P < 0,02$. Esines seosetendents suitsetamise ja üldsoremuse vahel. Seos onkoloogilistesse haigustesse suremuse ja suitsetamise vahel oli usaldusväärseuse piiril (surmajuhtude arv oli suitsetajatel $4,47 \pm 1,76$ ja neil, kes ei olnud kunagi suitsetanud, $1,05 \pm 0,16$ 1000 inimaasta kohta; $t = 1,94$; $P < 0,05$, $P < 0,1$).

Tabelis 1 on toodud Coxi regressioonimudel südame isheemiatõve suremuse puhul, mis sisaldab ainult neid tunnuseid, mille seos nende surmapõhjusega oli usaldusväärne ($P < 0,05$). Tunnused (muutujad) paiknevad vastavalt Waldi χ^2 suurusel, seega astakute järgi vastavalt nende panusele mudelisse. Coxi mudeli alusel määrasid suremust südame isheemiatõp-

pe kuus tegurit. Need olid (tähtsuse järjekorras): südame isheemiatõve tunnused uuringu algul, vanus, süstoolne vererõhk, suitsetamine, füüsiline töö ja kolesteroolisisaldus. Vaid kaks analüüsitud tunnustest — süstoolne vererõhk ja vanus — osutusid oluliseks aju vaskulaarsete haiguste suremusnäitaja kujunemisel. Süstoolne vererõhk, südame isheemiatõve tunnused, vanus ja suitsetamine olid positiivselt ja vaimne töö negatiivselt seotud suremusega kõikidesse südame- ja veresoonkonnahaigustesse. Kõige olulisemaks suremust määravaks teguriks onkoloogiliste haiguste puhul osutus vanus, sellele järgnesid füüsiline töö, päeva jooksul suitsetatud sigarettide arv (positiivne seos) ja KKI (negatiivne seos). Välistest põhjustest tingitud suremust mõjutasid suuresti alkoholitarbimine (tavaliselt) ja suitsetamine. Üldsoremusega olid positiivselt seotud vanus, südame isheemiatõve tunnused uuringu algul, suitsetamine ja süstoolne vererõhk; negatiivselt — vaimne töö ja KKI.

Tabelis 2 on toodud suremus südame isheemiatõve, kõikide südame- ja veresoonkonnahaiguste ning kõikide põhjuste tõttu seoses summaarse riskiindeksi χ - β -ga. Summaarse riski viiendas kvintilis on suremus südame isheemiatõppe 12,6 korda suurem kui esimeses kvintilis ($P < 0,001$), suremus kõikide südame- ja veresoonkonnahaiguste tagajärjel 7,0 korda suurem ($P < 0,001$) ja üldsoremus 5,6 korda suurem ($P < 0,001$).

Vastavalt Coxi mudelile on võimalik välja arvutada 35–59 aasta vanuste mees-

Tabel 2. Suremus seoses summaarse indeksi $\chi\beta$ kvintiilidega. Mehed vanuses 35–59 aastat, prospektiivse jälgimise aeg 11 aastat

$\chi\beta$, kvintiilid	Surmajuhtude arv 1000 inimaasta kohta ($M\pm m$), korrigeeritud vanusele		
	südame isheemiatõbi	kõik SVH-d	kõik põhjused
I	0,508±0,149	1,565±0,239	4,216
II	1,267±0,392	1,826±0,576	7,239
III	3,091±0,709	4,823±0,694	9,445
IV	3,585±0,766	5,205±1,236	11,712
V	6,471±1,666	10,899±1,344	23,787
RR I–V	12,6	7,0	5,6
P I–V	<0,001	<0,001	<0,001

Tabel 3. Südame isheemiatõve summaarse riski näitaja $\chi\beta$ protsentiilne jaotus vastavalt meeste vanusele

Vanus aastates	Protsentiilid			
	20	40	60	80
35–39	4,97337	5,30639	5,58077	5,88047
40–44	5,37738	5,70070	5,99297	6,29770
45–49	5,75190	6,09542	6,42729	6,77703
50–54	6,12863	6,47484	6,79111	7,19922
55–59	6,43807	6,76257	7,05578	7,43400
35–59	5,52415	5,98679	6,36828	6,84355

te südame isheemiatõppe suremuse risk 11 aastaks, kasutades valemit $\chi\beta = 1,050906 \times$ südame isheemiatõbi (0 — ei, 1 — jaa) + $0,062541 \times$ vanus + $0,012656 \times$ SVR + $0,585091 \times$ suitsetamine (0 — ei, 1 — jaa) + $0,418640 \times$ füüsiline töö (0 — ei, 1 — jaa) + $0,004247 \times$ Kol. Tulemuste tõlgendamisel kõrvutatakse seda näitaja $\chi\beta$ kvintiilidega vastavalt vanusele (vt. tabel 3). Esimesse kvintiili kuuluvat tähendust hinnatakse kui väikest riski, viiendasse kui suurt riski; teine, kolmas ja neljas kvintiil kuuluvad keskmise riski diapasoni.

Kasutades Coxi mudeli β -koeffitsiente, on võimalik välja arvutada, kuidas riskiteguri tasandi muutusega populatsioonis muutuks potentsiaalne suremuse risk antud põhjuse tõttu. Näiteks 35–59-aastastele meestele tooks süstoolse vererõhu langus populatsioonis 10 mm Hg võrra endaga kaasa südame isheemiatõve suremuse riski vähenemise $10 \times$ SVR β ehk — $10 \times 0,012656 = 12,6\%$ võrra. Kolesteroolisalduse vähenemisega populatsioonis

10 mg/dl võrra väheneks suremuse risk $10 \times \beta$ Kol ehk $10 \times 0,004247 = 4,2\%$. Suitsetamise esinemissageduse vähenemisega 10% võrra kaasneks südame isheemiatõppe suremuse langus $(1 \times$ mittesuitsetajate₁% + $(RR \times$ suitsetajate₁% — $(1 \times$ mittesuitsetajate₂% + $(RR \times$ suitsetajate₂%)) = $(1 \times 48) + (1,795 \times 52) - (1 \times 58) = (1,795 \times 42) = 7,95\%$. Seega vähendades 35–59-aastaste meeste süstoolse vererõhu tasandit 10 mm Hg võrra, kolesteroolisaldust 10 mg/dl võrra ja suitsetamist 10% võrra, oleks võimalik saavutada südame isheemiatõve suremuse riski vähenemist $12,6\% + 4,2\% + 7,95\% = 24,75\%$.

Arutelu ja järeldused. Võrreldes selle töö tulemusi kirjanduse andmetega, võib näha, et need ei ole vastuolus teiste autorite omadega (3, 5, 6, 7, 12). Ka meie endi lühiajalisema (7 a.) 35–59-aastaste meeste prospektiivse uuringu andmetega langevad need enamasti kokku (14). Uuringu andmeil osutus süstoolne vererõhk kõige olulisemaks teguriks determineerimaks Tallinna töövõimelises eas meeste suremist südame isheemiatõve,aju vaskulaarsete haiguste, kõikide südame- ja veresoonkonna haiguste, samuti kõikide põhjuste tagajärjel. Arteriaalse vererõhuga võrreldes oli kolesteroolisalduse panus südame isheemiatõve suremuse näitaja kujunemisse tunduvalt väiksem. Usaldusväärne seos kolesteroolisalduse ning muude südame- ja veresoonkonna haiguste vahel puudus.

Võib arvata, et Eesti rahvastik kuulub populatsioonide hulka, milles α Kol protektiivne toime südame isheemiatõve arengusse ei ole väljendunud, seda on ka Suurbritannia (8), Moskva ja Leningradi (10) meespopulatsioonides varemgi leitud. Meie uuring kinnitas suitsetamise kui kõige universaalsema südame- ja veresoonkonna haiguse ning teiste mittenakkuslike haiguste riskiteguri osatähtsust. Suitsetamine oli usaldusväärset seotud peaaegu kõikide analüüsitava surmapõhjustega: südame isheemiatõve, kõikide südame- ja veresoonkonna haiguste, onkoloogiliste haiguste, väliste põhjuste, muude põhjuste ja üldsuremusega. Ka naistel oli onkoloogilistesse haigustesse suremu-

se seos suitsetamisega surmajuhtude vähesusele vaatamata usaldusväarsuse pii- ril.

Käesoleva uuringu tulemuste põhjal ar- vutatud summaarse riski näitaja $\chi\beta$ (prognostiline skaala) võimaldab määrata 35–59-aastaste meeste individuaalset summaarset südame isheemiatõve ning südame- ja veresoonkonnahaiguste sure- muse riski 11 aastaks, seda nii indivi- duaalselt kui ka populatsiooni tasemel. Kasutades mainitud näitajat on samuti võimalik arvutuslikul teel leida võimalusi südame- ja veresoonkonnahaigustesse su- remuse vähendamiseks populatsioonis põhiliste riskitegurite vähendamise teel.

KIRJANDUS: 1. Cox, D. R. J. Roy. Statist. Soc., Ser. B, 1972, 34, 187–202. — 2. Estonian Highlights on Health. WHO, Regional Office for Europe. Copen- hagen, 1994. — 3. Grabauskas, V., Prohorakas, R. In: Assessment of IHD risk on a population basis. Ischemic heart disease. Ed. J. Blusas. Vilnius, 1987, 46–49. — 4. Kaup, R., Volozh, O. Cardiovascular mortality trends in Estonia: Years 1970–1993. Abstracts, 2nd International Heart Health Conference. Barcelona, May 28–June 1. Barcelona, 1995, 23. — 5. Keys, A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge — Massachusetts, 1980. — 6. Martin, M., J., Hulley, S. B., Browner, W. S. a.o. Lancet, 1986, 2, 993–996. — 7. Pekkanen, J., Nissinen, A., Puska, P. a.o. Br. Med., 1989, 298, 81–85. — 8. Pocock, S. J., Shaper, A. G., Philips, A. N. a.o. Br. Med. J., 1986, 292, 515–519. — 9. SAS: User's guide: statistics. Version 5 ed. Cary, NC: SAS Institute, 1986. — 10. Shestov, D. B., Deev, A. D., Zhukovsky, G. S. a.o. Coronary heart disease risk factors and mortality in the U.S.S.R. Lipid Research Clinic follow-up study. Atherosclerosis Reviews, 17. New York, 1988, 261–275. — 11. The Coronary Primary Prevention Trial. J. Chron. Dis., 1979, 32, 609–631. — 12. The Pooling Project Research Group J. Chron. Dis., 1978, 31, 201–306. — 13. Volozh, O. Initial experience with preventing cardiovascular and other noncommunicable diseases in Estonia as part of the CINDI programme. Noncom- municable Disease Prevention: Central and Eastern Europe. A compendium of papers. WHO/Regional Office for Europe, Copenhagen, 1994, 23–31. — 14. Volozh, O., Kaljuste, T., Solodkaja, E. Eesti Arst, 1992, 5, 326–330. — 15. Volozh, O., Saava, M., Tur, I., Solodkaja, E., Galperina, T., Abina, J. Cardio- vasc. Risk Factors, 1995, 5, 5, 305–310.

Summary

Prediction of coronary heart disease mortal- ity in the population of Estonia on the basis of long-term follow-up studies.

Object: 5517 men and women aged 20 to 59, ran- dom samples of the free living population of Tallinn examined by means of standard epidemiologic

methods. Aim: to study the predicting power of risk factors and some other factors for mortality from CHD, CVD, cerebro-vascular diseases, cancer, exter- nal causes, other causes and total mortality, to find theoretical possibilities for reducing mortality rates in the population of Estonia by decreasing the levels of risk factors. Methods: all death cases were regis- tered according to death certificates during the fol- low-up period (11 years for the male cohorts and 8 years for the female cohort). In all death cases due to CVD the cause of death was verified by an expert committee. Associations between 16 factors and mor- tality were estimated by means of univariate and multivariate analysis, (quantile analysis, Cox re- gression model).

Results: Signs of CHD at entry, age, systolic blood pressure (SBP), smoking, blue collar work and total cholesterol were found predictive (in rank order) for CHD mortality in men according to the Cox regres- sion model. SBP and age were significant for cere- brovascular mortality. SBP, signs of CHD at entry, age, smoking were positively — and white collar work was negatively related to all CVD mortality. Significant variables for cancer mortality were: age, blue collar work, number of cigarettes per day (posi- tive relationship) and BMI (negative relationship) and for mortality from external causes — alcohol consumption and smoking. The prognostic scores $\chi\beta$ obtained from this study make it possible to calcu- late the 11 years risk for CHD, cerebro-vascular disease and CVD death in men aged 35 to 59 resid- ing in Tallinn at individual and population level. It is also possible to calculate by means of $\chi\beta$ the re- duction of CHD, cerebrovascular disease and CHD mortality in men which would occur when decreas- ing the levels of significant risk factors to a certain degree. The number of end points in the female co- hort was too small for performing multivariate analy- sis. Univariate analysis showed the significance of SBP (positive relationship) and education (negative relationship) for total mortality; smoking was signif- icant for cancer mortality.

Uurimistööd on toetanud Eesti Teadusfond
(grant nr. 432)

ÜLEVAATED

Pahaloomuliste kasvajatega assotsieeruvad reumatoloogilised sündroomid

Reinhold Birkenfeldt

pahaloomulised kasvaja, reumaatilised haigused, paraneoplastilised sündroomid

Mõnikord võib haige esmaselt pöörduda arsti poole liigesevaludega, mis on seotud seni veel avastamata pahaloomulise kasvajaga. Reumatoloogiapraksises võime kokku puutuda liigeste ja lihaskonna haiguseisunditega, mis assotsieeruvad pahaloomuliste kasvajatega ning on reumavastase ravi suhtes refraktaarsed. Luuliigesesündroom võib olla pahaloomulise protsessi olemasolu initsiaaltunnuseks. Selle ülevaate eesmärgiks on juhtida tähelepanu paraneoplastiliste sündroomide võimalikkusele.

Eristatakse otsest ja kaudset suhet liigese- ja lihasesündroomi ning pahaloomulisuse vahel. Otsene suhe on seotud luu, sünooviumi või lihase esmase või metastaatilise kasvajaga, kaudne suhe avaldub paraneoplastiliste liigese- või lihasesündroomide esinemises (25). Viimased arvatakse olevat seotud kas organismi immunoregulatiivsete mehhanismide häirete, päriliku vastuvõtlikkuse, kasvajate im-

munopatogeneetiliste iseärasuste või nende poolt vahendatud düsmetaboolsete ja toksiliste teguritega, võimaliku sarnase etiopatogeneetilise mehhanismi, ristreaktiivsuse või kartsinoomi ravi tulemustega (1, 3, 20).

Kirjeldataud on pahaloomulise kasvaja võimalikku teket ka mõnesse süsteemsesse sidekoehaigusesse haigestumise järel, need haigused on süsteemne erütematoosne luupus, Sjögreni sündroom, sklerodermia, Pageti töbi, eosinofiilne fastsiit jt. On võimalik pahaloomulise protsessi areng immunosupressiiv- või kiiritusravi tüsistusena (3).

J. E. Naschitz ja kaasautorid (20) on 1995. aastal esitanud vähktõvega assotsieeruvate reumatoloogiliste sündroomide klassifikatsiooni.

1. Artropaatiad: lokaalne liigesehaigus (liigesepõletik), reumatoidartriit ja selle sarnane artriit, vähi polüartriit ehk paraneoplastiline artriit, hüpertroofiline osteoartropaatia, reumaatiline polümüalgia, muud atropaatiad.

2. Lihaste haigused: dermatomüosiit ja polümüosiit, lokaliseerunud nodulaarne müosiit, nekrootiline müopaatia.

3. Sklerodermia, pannikuliit ja fastsiidi sündroomid: süsteemne sklerodermia, eosinofiilne fastsiit, pannikuliidiga artiriit.

4. Vaskuliidid (polüarteriit, nekrootiline vaskuliit).

5. Mitmesugused reumaatilised haigused: reflektorine sümpaatiline düstrofia (õlg-käsi sündroom, palmaarfastsiit ja artiriit), Sjögreni sündroom, polükondriit.

Arst peab mõtlema sellele, et loetus esitatud reumatoloogilised haigused ja sündroomid võivad mõnikord olla pahaloomulise protsessi initsiaalmanifestatsiooniks, mille varajane avastamine on väga oluline. Kui patsient pöördub reumaarsti poole liigesekaebustega, võib kasvaja aga juba olla avastatud ja lähiminek ravile allutatud. Sel juhul ravile

mittereageeriv artriit võib olla pahaloomulise retsidiivi tunnuseks. Eemaldatud või adekvaatselt ravitud pahaloomuliste kasvajate puhul assotsieerunud liigese- või lihasesündroom tavaliselt paraneb (25).

Vaatleme lähemalt sagedamaid reumatoloogilisi manifestatsioone pahaloomulise puhul.

Reumatoidartriidi puhul on vastu käivaid seisukohti. On kaldutud arvama, et haiguse pikk kulg või haiguskulgu modifitseerivad ravimid (nn. baasravi tsütostaatikumidega) suurendavad vähktõve, eriti lümfoproliferatiivsete ja leukeemiliste haiguste riski (27). Näiteks metotrekssaatravi saanuil on 13 aastat hiljem leitud vähkkasvajaid 12 korda sagedamini kui populatsioonis (16). Immunosupressiooni on vaadeldud lümfoomi riskitegurina neil, kellel esineb Epstein-Barri viirus (9).

Vanemaealistel on kirjeldatud vähktõve puhul esinevat **paraneoplastilist artriiti** ehk düsmetaboolset parakartsinomaosset atropaatiat. Sellele on iseloomulik äkilise algusega seronegatiivne asümmeetriline monooligoartriit või harvem polüartriit, nõrgad põletikutunnused liigestes, periartikulaarsete kudede tihenemine ja deformatsioonide puudumine. Sünoviaalvedelikus on mononukleaaride ülekaal. Liigeste röntgenogrammi järgi patoloogilised muutused puuduvad. Sagedamini esineb haigel bronhogeenne vähk. Artriit on resistentne põletikuvastase ravi suhtes, kuid kasvajatevastane ravi annab tulemusi (3, 21).

Felty sündroomi (artriit koos hepatosplenomegalia, lümfadenopaatia ja leukopeeniaga) põdejail on vähkkasvajaid ja mitte-Hodgkini lümfoomi leitud kaks korda sagedamini kui populatsioonis (8).

Sjögreni sündroomi (*dacryosialoadenopathia atrophicans* ehk kuiv sündroom) põdejail on risk mitte-Hodgkini lümfoomi

arenguks 40 korda suurem kui populatsioonis. Haigus areneb tavaliselt lümfoepiteliaalsest lesioonist. Suurem risk on ka Hashimoto türeoidiiti põdejail (10).

Süsteemse erütematoosse luupuse korral on konstateeritud suurenenud vähiriski, ka siis, kui ei ole tarvitatud tsütotoksilisi ravimeid. Süsteemse luupuse ja pahaloomulise assotsiatsioon kõigub 2,6–11,4%-ni (13, 17).

Dermatomüosiidil on kuni 60%-l ja **polümüosiidil** kuni 28%-l juhtudest seos pahaloomuliste kasvajatega (22). Seos on eriti sage rinna-, kopsu-, ovariaal-, kooloni-, mao- ja emakavähiga (5, 11, 14, 29). Arvatakse, et dermatomüosiit areneb kasvajate puhul kui immunopatoloogiline reaktsioon kasvaja ja lihaskoe antigeenide sarnasuse tõttu või kui autoimmuunreaktsioon kasvaja või lihaskoe antigeenidele, mille struktuur on muutunud kasvaja laguproduktide tõttu. Võimalik on kasvaja substantside otsene mõju ekstratsellulaarsele matriksile paraneoplastilise protsessi tekkimisel (22). Dermatomüosiidi või polümüosiidi puhul on mitmeid tunnuseid, mis eeldavad võimalikku seost pahaloomulisusega: vanus üle 45 aasta, teke kahe aasta piires pahaloomulisuse avastamisest, eelnev pahaloomulisus anamneesis, dermatomüosiidi puhul nahalööve ja nahavaskuliidi olemasolu, normaalne kreatiinihüperkaleemia tase, seletamatu füüsikaline ja laboratoorne leid ning mittereageerimine ravile (22).

Kilpnäärme papillaarse kartsinoomiga võib assotsieeruda reumaatiline polümüalgia (26).

Lokaliseerunud liigesehaiguse põhjuseks võib olla luu- või liigesetuumor või metastaasid (7, 24).

Inglismaal jälgiti aastail 1935–1957 röntgenravi saanud 15577 anküloseerivat spondüliiti põdeja suremust. Täheldati kiiritust mittesaanud haigetest ja populatsioonist sagedamat haigestumist leukemiasse, mitte-Hodgkini lümfoomi,

müeloomi ja mitmesuguse lokalisatsiooni-
ga vähktõppe (28).

Kirjanduses on andmeid nn. postkemo-
terapeutilise reuma kohta, mis oma ole-
muselt on 1–4 kuud pärast kemoterapiat
tekkiv müalgilis-artralgiline sündroom
(14, 23).

Vaskuliitide assotsiatsioonid pahalo-
omuliste kasvajatega on harvad. Need
sündroomid võib jaotada kolme laia klii-
nilisse kategooriasse: 1) maliignusega
assotsieeruvad vaskuliidid ehk tõelised
paraneoplastilised sündroomid; 2) mali-
gnised tuumorid, mis maskeeruvad vas-
kuliitidena; 3) vaskuliidid, mis maskeeru-
vad maliignusena (6). Paraneoplastiliste
vaskuliitide arengut on seostatud immu-
noloogilise düsregulatsiooniga immuun-
komplekside moodustumisel ja eliminee-
rimisel ning immunogeneetiliste häirete-
ga (6, 19). Tõelise paraneoplastilise
assotsiatsiooni näiteks on nodoosne po-
lüarteriit (periarteriit) ja karvrakuline
leukeemia. Naha leukotsütoklastilist vas-
kuliiti on kirjeldatud assotsiatsioonis
müelomonotsütaarse leukeemiaga (kui
initsiaalmanifestatsiooni) (2), väikeraku-
lise pleomorfse T-rakulise lümfoomi,
Wilmsi tuumori ja neerukartsinoomiga
(6). Pahaloomulise kasvajaga võib assot-
sieeruda temporaalarteriit (12).

Kirjeldatud on veel muid hematoloogi-
liste haigustega assotsieeruvaid reuma-
atilisi haigusi. Leukeemia reumatoloogili-
seks manifestatsiooniks on luuvalud, art-
riit ja nahavaskuliit. Artriit võib
otseselt kaasneda leukeemiaga või sekun-
daarselt infektsiooniga. Artriiti esineb
lapseea leukeemia puhul 12–65%-l, täis-
kasvanuil 4–13%-l juhtudest. Ägeda leu-
keemia puhul areneb artriit varem kui
kroonilise leukeemia puhul, paraneb ke-
moterapia ajal ja ägeneb blastilise kriisi
puhul (18). Sagedamini on tabandunud
põlveliigesed. Esineb leukeemiline sün-
oviaalkelme infiltratsioon, liigesesisene või
periartikulaarne hemorraagia (3, 18).

Dissemineerunud lümfoomi puhul väl-
jendub luukahjustus lokaliseeritud valu-
de ja patoloogiliste murdudena. Skeleti
kahjustused esinevad mitte-Hodgkini
lümfoomi puhul täiskasvanutest 10–
20%-l ja lastest 20–30%-l, Hodgkini lüm-
foomi puhul 10–25%-l juhtudest. Mitte-
Hodgkini lümfoomiga koos võib tekkida
sümmeetriline reumatoidartriit meenu-
tav polüartriit (15). Nagu eespool maini-
tud, on mitte-Hodgkini lümfoomil sage
seos Felty sündroomi ja Sjögreni sündroo-
miga (8, 10).

Retrospektiivse analüüsi teel on 10%-l
müelodüsplaasiaga haigetest leitud reu-
matoloogilisi manifestatsioone: nahavas-
kuliite, polüartriite ja luupusesarnaseid
sündroomi (4).

Kokkuvõtteks võib öelda, et pahaloomu-
liste kasvajatega võivad olla assotsieeru-
nud mitmesugused reumaatilised haigu-
sed ja sündroomid. Reumatoloogilise hai-
guse ilmnemisel on sageli vajalik
onkoloogiline kontroll. Eriti tähelepanelik
tuleks arstidel olla liigesepõletiku ja -va-
lude suhtes, mis ei allu tavakohasele
adekvaatsele ravile. Põhjuseks võib olla
seni avastamata pahaloomuline protsess.
Kaasnenud reumatoloogiline sündroom
kasvaja ravi tulemusena paraneb, retsi-
diivi puhul aga tekib see uuesti.

KIRJANDUS: 1. Avina-Zubieta, J. A., Enkerlin, H. L., Galindo-Rodriguez, G. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1996, 8, 47–51. — 2. Bourantas, K., Malamou-mitsi, V. D., Christou, L. a.o. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 21, 942–944. — 3. Caldwell, D. S. In: *Textbook of Rheumatology*. Ed. N. K. Kelley a.o. Philadelphia, 1993, 1552–1566. — 4. Castro, M., Conn, D. L., Daniel, S. W. P. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 721–727. — 5. Cherin, P., Piette, J.-C., Herson, S. a.o. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 1897–1899. — 6. Fortin, P. R. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1996, 8, 30–33. — 7. Giordano, N., Nardi, P., Vigni, F. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1994, 12, 228–229. — 8. Gridley, G., Klippel, J. H., Hoover, R. N. a.o. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, 35–39. — 9. Kamel, O. W., van der Rijn, M., Lebrun, D. P. *Hum. Pathol.*, 1994, 25, 638–643. — 10. Ko, G. T. C., Chow, C. C., Yeung, V. T. F. a.o. *Postgrad. Med. J.*, 1994, 70, 448–451. — 11. Koh, E. T., Seow, A., Ong, B. a.o. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993, 52, 857–861. — 12. Lie, J. T. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 367–369. — 13. Lopez-Dupla, M., Khamashta, M., Pintado-Garcia, V. a.o.

Lupus, 1993, 2, 337–380. — 14. *Loprinzi, C. L., Duffy, J., Ingle, J. N. J. Clin. Oncol.*, 1993, 11, 768–769. — 15. *McDonagh, J. E., Clarke, F., Smith, S. R. a.o. Brit. J. Rheumatol.*, 1994, 33, 79–84. — 16. *McKendry, R. J. R., Dale, P. J. Rheumatol.*, 1993, 20, 1850–1856. — 17. *Menon, S., Snaith, M. L., Isenberg, G. A. Lupus*, 1993, 2, 177–181. — 18. *Mody, G. M., Cassim, B. Curr. Opin. Rheumatol.*, 1996, 8, 57–61. — 19. *Mountz, J. D., Wu, J., Cheng, H. a.o. Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 1415–1420. — 20. *Naschitz, J. E., Rosner, I., Rosenbaum, M. a.o. Semin. Arthritis Rheum.*, 1995, 24, 231–241. — 21. *Nassonova, V. A., Astapenko, M. G. Klinitšeskaja revmatologia. M.*, 1989. — 22. *Parasca, I. Rheumatol. in Europe*, 1996, 25/2, 49–51. — 23. *Raderer, M., Scheithauer, W. Scand. J. Rheumatol.*, 1994, 23, 291–292. — 24. *Savitz, M. H. J. Neurosurg.*, 1994, 80, 956–957. — 25. *Seda, H., Alarcon, G. S. Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995, 7, 48–53. — 26. *Tabata, M., Kobayashi, T. Intern. Med.*, 1994, 33, 41–44. — 27. *Tennis, P., Andrews, E., Bombardier, C. J. a.o. Clin. Epidemiol.*, 1993, 46, 685–695. — 28. *Weiss, H. A., Darby, S. C., Doll, R. Internal. J. Cancer*, 1994, 59, 327–338. — 29. *Whitmore, S. E., Rosenshein, N. B., Provost, T. T. Medicine (Baltimore)*, 1994, 73, 153–160.

Summary

Rheumatologic syndromes associated with malignancies. Rheumatological manifestations of malignancy include a wide spectrum of osteoarticular, muscular, glandular, endocrinologic and systemic features, posing a therapeutic challenge. The clinician should be aware that Sjögren's syndrome, dermatomyositis-polymyositis, rheumatoid-like arthritis, polymyalgia rheumatica, polyarteritis nodosa and temporal arteritis may be the immunopathogenic features of neoplasm, the direct consequence of osteomuscular tumors, the effect of tumor-associated hormones or the consequence of cancer therapy.

Perekondlik hüpfosfateemiline rahhiit

Heli Grünberg Aili Traat

perekondlik hüpfosfateemia, luudeformatsioonid, fosfaatravi, nefrokaltsinoos

Perekondlik hüpfosfateemiline rahhiit on fosfaatide transpordi defektiga seotud haigustest sagedaseim (11) ja kirjanduse andmeil ka üks sagedamaid tubulopaatiaid (16). Haigus manifesteerub küll lapses, kuid on kroonilise kuluga ja põhjustab vaevusi ka täiskasvanueas, sest sekundaarsed degeneratiivsed skeletisüsteemi muutused süvenevad vanusega (2). Liigesevalud ja liigeste liikuvuse vähenemine, mis ilmnevad täiskasvanueas, halvendavad oluliselt elukvaliteeti (1).

Etioloogia. Haiguse etioloogia on heterogeenne. Perekondlik hüpfosfateemia on enamasti X-liiteline dominantne ja sellest tulenevalt tuntakse haigust ka X-liitelise hüpfosfateemilise rahhiidi või perekondliku hüpfosfateemia nimetuse all. Vähem tuntud on fosfaatdiabeedi ja hüpfosfateemilise D-vitamiini-resistentse rahhiidi nimetus.

Haiguse X-liitelise dominantse pärandumise kõrval on kirjeldatud ka autosoom-retsessiivse pärilikkuse ja sporaadiliste juhtude võimalust (4). Viimane on tõenäoliselt uus X-liiteline mutatsioon. X-liitelise haiguse pärandumise korral võib ka haigete laste emadel leida hüpfosfateemilise rahhiidi ilminguid erinevas raskusastmes. Ema võib olla lühikest kasvu ja luudeformatsioonidega. Teisel osal võib haigust leida ainult sihipärasel uuringul,

Heli Grünberg, Aili Traat — Tartu Ülikooli Lastekliinik

sest haiguse ainukeseks ilminguks võib olla hüpofosfateemia tühja kõhuga.

Hüpofosfateemilise rahhiidi geneesis on juhtivaks fosfaatide vähenenud tagasiimendumine proksimaalsetes neerutoruktes Na^+ -sõltuva fosfaatide transportvalgu defekti tõttu. Selle tagajärjel on fosfaatide eritus uriiniga märkimisväärselt suur ja juba üsna haiguse algul kujuneb hüpofosfateemia. Hüpofosfateemia on oluline D-vitamiini sünteesi stimulaator, millega kaasnevad D-vitamiini lõppmetaboliidi, kaltsitriooli ehk D-vitamiin-hormooni, sünteesi intensiivistumine ja kontsentratsiooni suurenemine veres (15). Hüpofosfateemilise rahhiidi korral aga on seerumi kaltsitrioolisisaldus normis või väike. See viitab asjaolule, et kõrvuti fosfaatide tagasiimendumise defektiga on X-liitelise hüpofosfateemilise rahhiidi korral häireid ka D-vitamiini metabolismis. D-vitamiini metabolismi esimene etapp — vitamiini hüdroksüleerumine maksas — on defektne (15). Selle tagajärjel häirub järgmine lüli, D-vitamiini lõppmetaboliidi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ teke neerus, mis tingib kaltsiumi ja fosfori imendumise vähenemise soolest.

Leitud on veel kolmaski defekt. See on spetsiifiline luudefekt, millega kaasnevad luud formeerivate rakkude, osteoblastide ja osteotsüütide, ebaadekvaatne kontroll mineraalainete ladestumise üle luumaatriksis (4).

Haiguse esinemissageduse kohta on kirjanduses andmeid vähe. X-liitelise hüpofosfateemilise rahhiidi esinemissagedus on erinevatel andmetel üks juht 10 000–25 000 elussünni kohta.

Kliinilised ilmingud. Enamikul juhtudel esineb haigus raskemal kujul poeglastel ja kergemal kujul tütarlastel.

Perekondlik hüpofosfateemiline rahhiit ilmneb kliiniliselt tavaliselt enne 15. elukuud. Sünnil on lapse luustruktuur normis, normis on ka fosforisisaldus veres. Esmalt suureneb aluselise fosfaasi aktiivsus veres, kuid vere fosfaadisisaldus

jääb normi veel kuudeks ja hüpofosfateemia kujuneb alles teiseks elupoolaastaks.

Esmased kliinilised ilmingud on sarnased D-vitamiinivaegus-rahhiidi korral esinevatega. Kui laps hakkab kõndima ja koormus jalgadele suureneb, hakkavad tekkima ka luudeformatsioonid. Hüpominalisatsiooniga luud kõverduvad tugevasti ja jalgadel kujuneb kas varus- või valgusseis (*genu varus / valgum, coxa vara*) (19). Samal ajal hakkab laps kõndima parditaoliselt vaaruvalt. Perekondlikule hüpofosfateemilisele rahhiidile on iseloomulik rahhiidinähtude visa püsimine, vaatamata tavakohasele rahhiidi ravile. Teise eluaasta algul ilmneb ka mahajäämus pikkuskasvus. Pikkuskasv korreleerub fosfaatide tagasiimendumisega neerutoruktes: vähese fosfaatide tagasiimendumise korral on kasvus mahajäämus suurem ja luudeformatsioonid rohkem väljendunud (1).

Lastel haarab luustumishäire enamasti epifüüsi kasvuplaadi (rahhiit), harvem esineb generaliseerunud osteoidse koe hüpominalisatsioon — osteomalaatsia (luupehmumus). X-liitelise hüpofosfateemia korral kahjustuvad ka hambad. Kui hüpokaltseemiaga kaasneb hambaemali hüpoplaasia, mis on üks hüpokaltseemia varajasi ilminguid ja mis jääb sageli märkamata (4), siis muudab hüpofosfateemia dentiini struktuuri ja mineraliseerumist (15). Röntgenifilmil on näha suurenenud pulbi ruum. X-liitelise hüpofosfateemiaga lastel lagunevad hambad varakult. Mikroorganismid võivad läbida hambaemali mikroskoopilised tubulaarsed lõhed ja tagajärjeks on see, et tekivad hambatipu kahjustused ja sageli ka periapikaalsed abstsessid (4, 10). Hüpofosfateemilise rahhiidiga lastel võivad apikaalsed kahjustused olla ilma nähtavate karioossete defektideta.

Luu- ja hambadefektid on rohkem väljendunud X-liitelise hüpofosfateemia kui autosomaalse hüpofosfateemia korral,

ehkki hüpofosfateemia aste võib olla sama (15).

Diagnoosimine. Oluliseks tuleb pida pereanamneesi ja luudeformatsioonidega ning lühikest kasvu inimeste esinemist suguvõsas. Kliiniliselt on perekondliku hüpofosfateemilise rahhiidiga lastel väljendunud jalgade deformatsioonid ja mahajäämus pikkuskasvus.

Ainsateks muutusteks laboratoorsetes analüüsides on väljendunud hüpofosfateemia ja aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres. Samal ajal on fosfaatide eritus uriiniga suur (üle 0,97 mmol/kg päevas ehk üle 30 mg/kg päevas), fosfori tagasiresorptsiooni koefitsient on aga vähenenud.

Diferentsiaaldiagnoosimine. Kliinilised ilmingud — nihked vere biokeemilises analüüsis, hüperfosfatuuria — ja luude röntgenileid on perekondliku hüpofosfateemilise rahhiidi korral analoogilised meil veel sagedase D-vitamiinivaegusrahhiidi korral esinevaga. Sellest erinevalt puuduvad perekondliku hüpofosfateemiaga lastel Harrisoni vagu rindkerel, lihashüpotoonia ja tetaania. Perekondlikule hüpofosfateemiale on iseloomulik ka see, et laps ei parane nende D-vitamiini annustega, mida kasutatakse D-vitamiinivaegusrahhiidi raviks (2000–4000 RÜ D-vitamiini päevas). Perekondliku hüpofosfateemia korral puudub aminoatsiduuria, mis kaasneb D-vitamiinivaegusrahhiidiga.

Röntgenoloogiliselt on pikkade toruluude epifüsaarjoooned laiad ja ebatasased ning metafüüsides on luustruktuur jämetrabekulaarne, metafüüs ise on karikakujuliselt laiunenud.

Ravi üldpõhimõtted. Ravi peaks alustama varajases lapseas, et vältida luudeformatsioonide teket (4). Ravi alustamise näidustuseks on ainuüksi hüpofosfateemia olemasolu. Kui haigus on juba kliiniliselt manifesteerunud, on oluline saavutada rahhiidi paranemine ja normi-

lähedane pikkuskasv (4, 9, 10). Adekvaatne ja varakult alustatud asendusravi fosfaatidega vähendab kirurgilise ravi — korrigeeriva osteotoomia — vajadust ja vähendab ka vaevusi täiskasvanueas (19).

Asendusravi nõuab fosfaatide manustamist 4–6 korda päevas, et esmalt suurendada fosfaadisisaldust veres ja seejärel säilitada normilähedasi väärtusi (> 1 mmol/l) (4, 14). Fosfaatide kasutamine üksinda ei ole soovitatavat ravitulemust andnud (19). Koos fosfaatidega on 1958. aastast alates kasutatud ka D₂-vitamiini ehk ergokaltsiferooli, mis peaks vältima fosfaatravi ajal hüpokaltseemiat ja sellega ka sekundaarset hüperparatüreoose (15). D₂-vitamiini suurte annuste kasutamine tõi kaasa ainult rahhiidi paranemise ja suurendas vere fosfaadisisaldust, kuid osutus vähetõhusaks osteoidse koe mineraliseerumisel ja osteomalaatsia jäi püsima (15). D₂-vitamiini asendamine D-vitamiini lõppmetaboliidi kaltsitriooliga soodustas ka osteomalaatsia paranemist (6) ja suurendas perekondliku hüpofosfateemilise rahhiidiga laste kasvu kiirust.

D-vitamiini ja fosfaatide annuste osas ei ole ühtset seisukohta, nagu seda ei ole ka optimaalse vere aluselise fosfataasi aktiivsuse väärtuste kohta nendel haigetel (7, 11).

Kombineeritud ravi võimalikuks tüsistuseks on nefrokaltsinoos (1). Nefrokaltsinoosi ravi tüsistusena on leitud 50–79%-l kombineeritud ravi saanuist (19). Kolmandikul nefrokaltsinoosiga lastest on neerumuutused ultraheliuuringul minimaalsed (19) ja mitte kõigil ei teki glomerulaarse ja/või tubulaarse funktsiooni häiret (5), eriti siis, kui patsienti on regulaarselt jälgitud ning tema ravi korrigeeritud vastavalt vere kaltsiumi- ja fosforisisaldusele (1, 5, 12).

Neerupuudulikkus tekib perekondliku hüpofosfateemilise rahhiidi ja nefrokaltsinoosiga patsientidel suhteliselt harva (17).

On leitud, et nefrokaltsinoosi ulatus sõltub raviks kasutatud fosfaatide annusest (19). Suurte annuste kasutamisel on nefrokaltsinoosi leitud sagedamini. Nefrokaltsinoosi teket on seostatud hüperoksaluuriaga. Suured fosfaatide annused põhjustavad oksalaatide hüperabsorptsiooni sooles, sest sooles olev kaltsium seotakse fosfaatidega. Sooles olevad oksalaadid seotakse kaltsiumi asemel naatriumiga ja seetõttu imenduvad ka oksalaadid paremini ning tekib hüperoksaluuria (12, 13). Koos vanusega hüperoksaluuria väheneb, sest kasutata fosfaatide raviannus, 1–3 g päevas, on kehakaalu ühe kilogrammi kohta väiksem (13).

Ka kaltsitrioolil võib olla oma osa nefrokaltsinoosi tekkes, sest kaltsitriool stimuleerib kaltsiumi imendumist soolest ja võib põhjustada hüperkaltseemiat ja hüperkaltsiuriat. Kõrvuti hüperoksaluuria ja hüperkaltsiuriaga on nefrokaltsinoosi teket seostatud ka renaalse tubulaarse atsidooosi kujunemisega (16).

Uue võimalusena on viimastel aastatel perekondliku hüpofosfateemia ravis hakatud kasutama kasvuhormooni (8). Kasvuhormoon suurendab fosfaatide tagasiimendumist neerutorukestes ja stimuleerib D-vitamiini lõppmetaboliidi teket nii normaalse kasvuhormooni produktsiooni kui ka kasvuhormooni vaegproduktsiooni korral. Kasvuhormoon üksi ei asenda perekondliku hüpofosfateemilise rahhiidi traditsioonilist ravi fosfaatide ja kaltsitriooliga. Kasvuhormooni kombineerimine kaltsitriooliga võimaldab aga kasutada väiksemaid fosfaatide annuseid ja see peaks vähendama ka ravitüsistusi, eriti nefrokaltsinoosi teket (8).

Vaatamata sellele, et osa ravi saanud perekondliku hüpofosfateemilise rahhiidiga lapsi on lühikesed ja luudeformatsioonidega, on kombineeritud ravi siiski oluliselt vähendanud nii korrigeeriva osteotoomia vajadust (2) kui ka luu-, liigese- ja lihasevalu (18).

Jalgade deformatsioonid on perekondliku hüpofosfateemia korral ulatuslikud ja vajavad sageli kirurgilist korrigeerimist — osteotoomiat. Palju poleemikat on aga põhjustanud küsimus optimaalse aja valikust luudeformatsioonide korrigeerimiseks. Viimastel aastatel on korrigeerivat osteotoomiat soovitatud teha siis, kui luude röntgenoloogilised muutused on taandumas ja kui aluselise fosfataasi aktiivsus on normaliseerunud. Kui osteotoomiat tehakse varem, võivad deformatsioonid tekkida uuesti. Veelgi enam — osteotoomiat soovitataks teha noorukieas ajal, kui kasvamine on lõppenud (2). Enne osteotoomiat lõpetatakse ravi, sest juba immobiliteet ise võib põhjustada hüperkaltseemiat ja hüperkaltsiuriat ning soodustada nefrokaltsinoosi teket.

Kombineeritud ravi ei vaja mitte ainult lapsed, vaid ravi jätkamist või uuesti alustamist vajavad ka täiskasvanud, kellel on lihase-, luu- või liigesevalu, sest perekondliku hüpofosfateemiaga täiskasvanuil vähendab ravi fosfaatide ja kaltsitriooliga vaevusi tunduvalt (18).

Prognosis. Kui haigus avastatakse varakult, allub X-liiteline hüpofosfateemiline rahhiit ravile rahuldavalt, suuri luudeformatsioone ei kujune. Kui perekondliku hüpofosfateemiat diagnoositakse ajal, kui haiguse kliinilised ilmingud on välja kujunenud ja laps on juba tunduvalt oma eakaaslastest lühem, siis D-vitamiin- ja fosfaatravi tulemusena rahhiit küll paraneb, kuid luudeformatsioonid ja kasvupeetus jäävadki püsima (1, 3). Ravimata X-liitelise hüpofosfateemia korral on lõplik pikkus täiskasvanuna 130–165 cm. Raviga saab aga vähendada luu- ja liigesevalu ning säilitada või taastada liikuvust liigestes. Vaatamata sellele, et perekondliku hüpofosfateemia ravi tüsistuseks võib tekkida nefrokaltsinoos, on neerufunktsioon kirjanduse andmeil halvenenud vaid vähestel ja eluiga ei erine keskmisest elueast vastavas riigis (19).

Perekondliku hüpfosfateemiaga haiged vajavad regulaarset ravi ja jälgimist. Otstarbekas on perekondliku hüpfosfateemiaga laste ja täiskasvanute ravimine ühes ja samas keskuses. Haiged vajavad mitme eriala arstide — nefroloogi, ortopeedkirurgi, füsioterapeudi ja hambaarsti — abi ning head laborit. Ülimalt oluline on ka see, et regulaarselt teeks neerude ultraheliuuringut kogenud spetsialist (1). Hüpfosfateemilise rahhiidiga täiskasvanud vajavad püsivat jälgimist ortopeedi poolt, et õigeaegselt korrigeerida deformatsioone ning säilitada ja taastada liigeste liikuvus. Oluline osa liigesefunktsiooni säilitamisel on füsioterapeudil. Füüsiliseks treeninguks sobivad perekondliku hüpfosfateemia korral ujumine ja jalgrattasõit. Sageli tekivad perekondliku hüpfosfateemia korral noorukitel kooliskäimise ja kutseomandamise probleemid. Ka töötuid on perekondliku hüpfosfateemiaga haigete hulgas suhteliselt palju (11).

Kokkuvõte. Perekondlik hüpfosfateemiline rahhiit on krooniline haigus, mis ei lõpe lapseeaga, vaid kandub oma vaevustega üle ka täiskasvanuikka ja halvendab elukvaliteeti. Sellele haigusele tuleks mõelda siis, kui lapsel on väljendunud jalgade deformatsioonid, lühike kasv ja kui tavakohaste D-vitamiini annustega ravile vaatamata rahhiit ei parane. Perekondliku hüpfosfateemia korral vajavad lapsed ja täiskasvanud kombineeritud ravi D-vitamiini ja fosfaatidega ning interdistsiplinaarset abi nefroloogi, ortopeedkirurgi, füsioterapeudi, hambaarsti ja psühholoogi poolt ning seda mitte ainult lapse-, vaid ka täiskasvanueas. Otstarbekas on selle suhteliselt harva esineva haiguse ravi korraldada ühes keskuses.

KIRJANDUS: 1. *Brendt, M., Ehrich, J., Lazovic, D. a.o. Clin. Nephrol.*, 1996, 1, 33–41. — 2. *Ferris, B., Walker, C., Jackson, A. a.o. J. Pediatr. Orthopedy*, 1991, 11, 367–374. — 3. *Friedman, N., Lobaugh, B., Drezner, M. J. Clin. Endocrinol. Metab-*

lism, 1993, 76, 839–844. — 4. *Glorieux, F. H. New Engl. J. Med.*, 1991, 26, 1875–1877. — 5. *Goodyer, P., Kronick, J., Jequier, S. a.o. J. Pediatr.*, 1987, 111, 700–704. — 6. *Harrell, R., Lyles, K., Harrellson, J. a.o. J. Clin. Invest.*, 1985, 75, 1858–1868. — 7. *Latta, K., Hisano, S., Chan, J. Pediatr. Nephrol.*, 1993, 7, 744–748. — 8. *Patel, L., Clayton, P., Brain, C. a.o. Clin. Endocrinol.*, 1996, 44, 687–696. — 9. *Petersen, D. J., Boniface, A. M., Schrank, F. W. a.o. J. Bone Mineral Res.*, 1992, 7, 583–597. — 10. *Polisson, R. P., Martinez, S., Houry, M. New Engl. J. Med.*, 1985, 313, 1–6. — 11. *Rasmussen, H., Tenenhouse, H. S. In: Scriver, C. R., Beaudet, A. L. a.o. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York, 1989, 2581–2604. — 12. Reusz, G. S., Hoyer, P. F., Lucas, M. a.o. Arch. Dis. Child.*, 1990, 65, 1125–1128. — 13. *Reusz, G. S., Latta, K., Hoyer, P. F. a.o. Lancet*, 1990, 335, 1240–1243. — 14. *Rubinovitsh, M., Said, S., Glorieux, F. a.o. Clin. Orthop.*, 1988, 237, 264–270. — 15. *Scriver, C., Tenenhouse, H., Glorieux, F. Classics. Med.*, 1991, 70, 218–228. — 16. *Seikaly, M., Browne, R., Baum, M. Pediatrics*, 1996, 97, 91–93. — 17. *Stickler, G. B., Morgenstern, B. Z. Lancet*, 1989, 2, 902–905. — 18. *Sullivan, W., Carpenter, T., Glorieux, F. a.o. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 75, 879–885. — 19. *Verge, C. F., Lam, A., Simpson, J. M. a.o. New Engl. J. Med.*, 1991, 26, 1843–1848.

Summary

Familial hypophosphatemic rickets. Familial hypophosphatemic rickets is a x-chromosomal dominant inherited kidney disease leading to renal loss of phosphate, hypophosphatemia and inadequately low 1,25-dihydroxycholecalciferol concentration in the plasma resulting in rickets, severe bone deformity and growth failure during childhood. Administration of phosphate and calcitriol during early childhood may prevent rickets and bone deformity. After the manifestation of the disease, treatment may cure rickets and accelerate growth. In symptomatic adults treatment with phosphate and calcitriol was shown to reduce bone pain. The main side effect of treatment was reported to be nephrocalcinosis. The patients of familial hypophosphatemic rickets remain chronically ill during adulthood and should receive an interdisciplinary care given by nephrologist, orthopedic surgeons, physiotherapists and dentists not only during childhood but also as adults.

Leukotrieenid — seosed bronhiaalastma patogeneesiga

Alan Altraja Heinart Sillastu
Lauri A. Laitinen

leukotrieenid, põletik, bronhiaalastma

Viimase aastakümne uurimistulemused on veenvalt tõestanud, et astma on krooniline hingamisteede põletikuline seisund, millele on iseloomulik aeg-ajalt tekiv ägenemine (11). Kliiniliselt viitavad põletikule hingamisteede kõrgeenenud reaktiivsus mittespetsiifiliste keemiliste või füüsikaliste ärritajate suhtes ja perioodiliselt esinev hingamisteede taaspöörduv obstruktsioon. Põletiku aktivatsiooniperioodidele aga vastavad astmahood ja välise hingamise funktsionaalsete näitajate halvenemine.

Peamise morfoloogilise muutusena iseloomustab kõiki astmavorme bronhide limaskestast, sealhulgas epiteeli infiltratsioon nn. põletikuliste rakkudega, nagu aktiveeritud T-lümfotsüütide nuumrakkude, eosinofiilide ja makrofaagidega (11). Põletikulist infiltratsiooni esineb juba haiguse varajases staadiumis, nagu on tõestatud värskest diagnoositud astmajuhtude varal (20). Põletikulised rakud, samuti ka hingamisteede aktiveerunud struktuurirakud (epiteeli- ja endoteelirakud, fibroblastid) toodavad erinevaid mediaatoreid. Viimastest panevad eeskätt T-lümfotsüütide poolt produtseeritavad tsütokiinid aluse põletikulise seisundi püsimisele, põhjustades eosinofiilide,

nuumrakkude ning teiste põletikuliste rakkude kogunemist ja aktivatsiooni ning viies ühtlasi B-lümfotsüüdid IgE-isotoobi produtseerimisele (17).

Keerukate rakkudevaheliste interaktsioonide tagajärjel vabanevad efektoorsed mediaatorid, s.t. sellised, mis põhjustavad astma kliinilisi sümptomeid vahetult esilekutsumatuid muutusi: mikroveresoonte suurenemine peremeablust, lima produtseerivate näärmete aktivatsiooni, lokaalsete ja tsentraalsete närvireflekside vallandumist, epiteeli kahjustumist, silelihashüpertroofiat ja hingamisteede remodelleerumist ehk struktuurset muutusi.

Kuigi ükski mediaator ei ole eraldi võetuna vastutav kõikide astmapuhuste kliiniliste nähtude ega patoloogiliste muutuste esilekutsumise eest, on viimasel ajal näidatud, et just leukotrieenide (LT) perekonda kuuluvad lipiidid mediaatorid (peaasjalikult tsüsteinüül-LT-d) etendavad astma korral põhilist osa. Seda eelkõige tingituna oma erakordselt tugevast toimest ja spektrist, mis kattub küllalt täpselt bronhiaalastma kliiniku ja patoloogiaga.

Leukotrieenide olemus, metabolism ja allikad. Leukotrieenid moodustavad bioaktiivsete rasvhapete perekonna. Selle esindajad sünteesitakse rakumembraanide koosseisu kuuluvate fosfolipiidide lõhustumise tagajärjel vabaneva arahhidoonhappe edasise oksüdatiivse metabolismi käigus. Arahhidoonhape on 20-süsinikuaatomiline polüküllastumata rasvhape, mis tekib rakumembraanide fosfolipiididest peamiselt fosfolipaaside A₂ (PLA₂) ja C (PLC) toimel. Mitmest PLA₂-isoensüümist on kopsudes aktiivsed põhiliselt kaks: sekretoorne vorm sPLA₂ ja tsütosooliline vorm cPLA₂ (8).

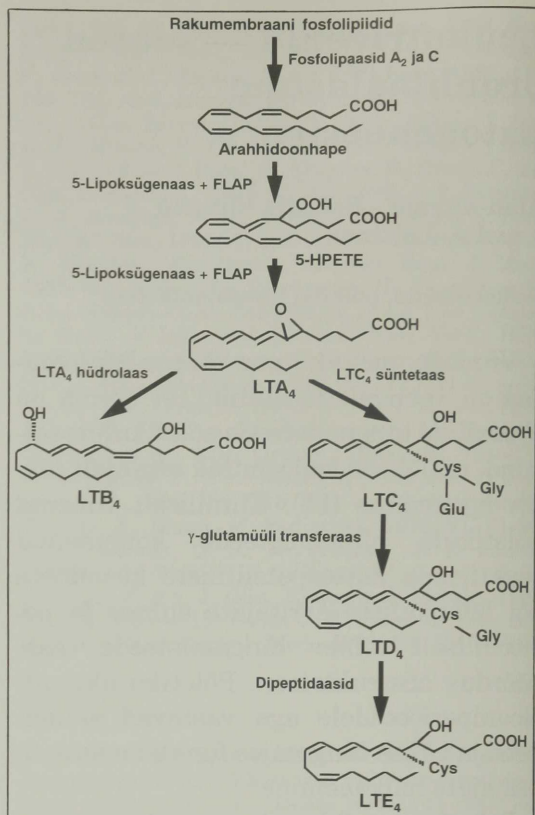
Nimetatud fosfolipaaside aktivatsioon

Alan Altraja, Heinart Sillastu — Tartu Ülikooli Kopsukliinik
Lauri A. Laitinen — Helsingi Ülikooli Keskhaigla, Sisehaiguste Kliinik

iseenesest ei ole veel spetsiifiline aste leukotrieenide moodustumise teel, sest katalüsitavate reaktsioonide ajal moodustub ka mitmeid muid rasvhappeid. Teisest küljest seisneb vastavate fosfolipaaside aktivatsiooni tähtsus vaba arahhidoonhappe bioloogiliselt olulise hulga tekkes (8). Vaba arahhidoonhappe metaboliseerub aktiveeritud ensüümi 5-lipoksügenaasi (5-LO) toimel üle 5-hüdroksü-peroksü-eikosatetraeenhappe (5-HPETE) väga ebapüsivaks vaheühendiks — LTA₄-ks (31) (vt. joonis).

Et 5-LO toimida saaks, on obligatoorne 18 kDa membraanseotud 5-lipoksügenaasi aktiveeriva proteiini (FLAP) juuresolek kofaktorina (10). Huvitav on see, et 5-LO on kui "suitsiidensüüm", s.t. seondumine substradiga (arahhidoonhappe või 5-HPETE-ga) inaktiveerib ta edasiseks pöördumatult. LTA₄ on keskseks vaheühendiks kõikide ülejäänud leukotrieenide sünteesile. Tema stabiilsust spontaanselt lagunemisele suurendavad tunduvalt albumiinid ning mitmed lipiidid ained, sealhulgas kopsu surfaktant.

Rakutüübist sõltuvalt võib LTA₄ konverteeruda edasi kahe metaboolse raja järgi: 1) LTA₄ hüdrolaasi toimel tugevaks kemotaksiiniks LTB₄-ks või 2) membraanseotud ensüümi LTC₄ süntetaasi (kuulub glutationüül-S-transferaaside hulka) toimel LTC₄-ks (35). Tekkinud LTC₄ transporditakse spetsiifiliselt ekstratsellulaarsesse ruumi, kus selle kas γ -glutamüültranspeptidaas või üks teine, suhteliselt hiljuti esmakirjeldatud ensüüm kiiresti edasi LTD₄-ks konverteerib (16). Viimati mainitud ensüümil on γ -glutamüültranspeptidaasiga sarnane katalüütiline profiil, kuid täiesti erinev struktuur. Edasi muundub LTD₄ LTE₄-ks ekstratsellulaarses ruumis ja tsirkulatsioonis



Joonis. Leukotrieenide biosüntees. FLAP-5-lipoksügenaasi aktiveeriv proteiin; 5-HPETE-5-hüdroksü-peroksütetraeenhappe; LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ — vastavalt leukotrieenid A₄, B₄, C₄, D₄ ja E₄.

küllaldasel hulgal leiduvate mitmesuguste dipeptidaaside toimel.

LT-del C₄, D₄ ja E₄ on sarnased omadused. Nad kõik sisaldavad tioeetersideme varal ühendatud peptiidahelat (vastavalt 3, 2 ja 1 aminohappejääki), mistõttu neid nimetatakse kas sulfidopeptidüül-LT-deks või peptiidjääki siduva aminohappe tsüsteiini tõttu tsüsteinüül-LT-deks. Termin "leukotrieen" on tuletatud sellest, et neid produtseerivad leukotsüüdid ja nende koostisesse on konjugeeritud trieenid. Indeks 4 aga tähistab kaksiksidemete arvu molekulis.

LTB₄ sünteesitakse algusest lõpuni peamiselt neutrofiilides, monotsüütides ja

alveolaarmakrofaagides (24). Kuid ka teised rakud, mis normaalselt ei moodusta 5-LO produkte, näiteks erütrotsüüdid, võivad konverteerida tsirkulatsioonis leiduvat LTA₄ ensüüm LTA₄ hüdrolaasi abil LTB₄-ks (26).

Kopsudes on mitmel rakuliigil kõik tsüsteinüül-LT-de *de novo* produktsiooniks vajalikud ensüümid. Peamiseks tsüsteinüül-LT-de allikaks on eosinofiilid ja kopsu nuumrakud (32). Olulisel määral sünteesitakse neid ka makrofaagides ja basofiilides. Kõik mainitud rakuliigid esinevad aktiveerunud kujul astmahaigete hingamisteedes.

Tsüsteinüül-LT-de süntees võib toimuda ka eri rakuliikide omavahelise koostööna. Näiteks võivad kopsudes polümorfonukleaarsed leukotsüüdid olla LTA₄ allikaks, produtseerides seda arahhidoonhapest. Veresoonte endoteelirakud, silelihasrakud ja trombotsüüdid (23) sünteesivad aga teiste rakkude produtseeritud LTA₄-st LTC₄. LTC₄ ning selle kaudu ka ülejäänud tsüsteinüül-LT-de sünteesi ja vabanemist suurendavad oluliselt mitmed aktiveeritud T-lümfotsüütide poolt toodetavad nn. proinflammatoorsed tsütokiinid. Nendeks on interleukiinid -3 ja -5 (IL-3 ja IL-5) ja granulotsüütide-makrofaagide kolooniat stimuleeriv tegur (GM-CSF), nagu on tõestatud inimese basofiilidel, eosinofiilidel ja neutrofiilidel (9).

Tsüsteinüül-LT-dest on LTE₄ vastava metaboolse raja suhteline lõpp-produkt, olles kudedes biokeemiliselt kõige püsivam. LTE₄ võib laguneda kolmel viisil. Esiteks toimub lagunemine ω -hüdroksüleerumise ja karboksüleerumise kaudu, millele järgneb B-eliminatsioon (29). Teiseks võimaluseks on N-atsetüül-LTE₄ teke (29), mis samuti allub ω -hüdroksüümisele ja B-eliminatsioonile. Kolmanda

variandina võib LTE₄ degradeeruda müeloperoksüdaasi ja hüpokloorishappe toimel. Viimati mainitud protsess nõuab mikroinflammatoorset keskkonda, mida esineb näiteks aktiveeritud polümorfonukleaarsetes granulotsüütides ja eosinofiilides.

Kõigi kolme tsüsteinüül-LT metaboolse muundumise variandi puhul tekib arvukalt vaheühendeid. Nendest mitme bioloogilist aktiivsust ei ole veel selgitatud. On siiski viiteid, et mis tahes metaboliitide tekkega kaasneb LT-dele omaste bioloogiliste toimete täielik kadumine või spasmogeense efekti säilimine maksimaalselt 5% ulatuses (22).

Ka LTB₄ metaboliseerub ω -oksüdatsiooni ja B-oksüdatsiooni kaudu (33).

Leukotrieenide retseptorid, bioloogiline toime ja seos astmaga. LTB₄. LTB₄ retseptoreid on leitud neutrofiilidel ja eosinofiilidel. Tõenäoline on nende olemasolu ka lümfotsüütidel, keratinotsüütidel ja endoteelirakkudel. Inimese neutrofiilidel on identifitseeritud vähemalt kaht tüüpi retseptoreid, mis seovad LTB₄ (14). Neist esimesed, nn. kõrge afiinsusega retseptorid, aktiveeruvad LTB₄ kontsentratsioonil juba alla 1 nM. Nende kaudu vahendatakse kemotaksist ja kemokineesi ning toimub kaltsiumi mobilisatsioon rakusisestest süsteemidest. Teiste, nn. madala aktiivsusega retseptorite stimulatsioon kutsub esile degranulatsiooni ja oksüdatiivse metabolismi intensiivistumise rakus. Loomkatsete andmed aga seavad kahtluse alla kahe erineva LTB₄ retseptori olemasolu ja lubavad oletada, et tegemist on ühe ja sama retseptori eri lookustega (36).

LTB₄ on põhitoomelt tugev kemoatraktant neutrofiilidele, vähemal määral eosinofiilidele, monotsüütidele ja lümfotsüütidele. Ta kutsub esile neutrofiilide agre-

gatsiooni, lüsoosomaalsete ensüümide vabanemist neutrofiilidest ja komplemendi retseptorite ning selektiinide ekspressiooni nende pinnal (38). LTB_4 suurendab *in vivo* veresoonte permeaablust plasma proteiinidele (13). Toimet neutrofiilidesse *in vivo* on näidatud ka mitteastmaatikutel.

LTB_4 manustamine kopsu on esile kutsunud neutrofiilide kemotaksise alveolaarruumi (25). Neutrofiilide suurenenud hulka on kirjeldatud bronhoalveolaarse lavaaži (BAL) vedelikus pärast antigeen-set stimulatsiooni allergilise astmaga haigetel (25) ja pärast diisotsüanaatide ekspositsiooni kutseastma korral. Neutrofiil-seid granulotsüüte on seostatud äkki algava ja fataalse lõppega astma ning ööastmaga. Siiski ei ole neutrofiilide osa astma patogeneesis nii veenvalt tõestatud kui eosinofiilide oma.

Samas on teada, et paljud põletikus osalevad mediaatorid, nagu tsüsteinüül-LT-d (21, 34), IL-2, IL-5 ja trombotsüütide aktiveeriv faktor (*platelet activating factor*, PAF), on eosinofiilide suhtes palju tugevamad kemoatraktandid kui LTB_4 (11). LTB_4 kemotaksis eosinofiilidele *in vitro* on kõrgem, kui viimased on eelnevalt spetsiifiliselt stimuleeritud IL-5-ga. LTB_4 indutseerib IL-5 sünteesi T-lümfotsüütides, põhjustades sellega eosinofiiliat kaudselt.

Kemotaksise ja kemokineesi kõrval põhjustab LTB_4 ka põletikuliste rakkude agregatsiooni ja degranulatsiooni (13). LTB_4 stimuleerib samuti neutrofiilide ja eosinofiilide adhesiooni endoteelile ning potentseerib IL-4 mõju immunoglobuliin E (IgE) produktsioonile B-lümfotsüütides. LTB_4 on määratav BAL-vedelikus, mis on võetud astmahaigetelt pärast provokatsiooni antigeeniga (37). Samas ei muuda LTB_4 inhalatsioon ei hingamisfunktsiooni parameetreid ega mittespetsiifilise bron-

hiaalse reaktiivsuse taset. Vastuolulised on ka andmed LTB_4 sünteesi aktiivsuse kohta põletikulistes rakkudes astmahaigetel ja tervetel.

Atoopilist astmat põdejate perifeerses verest isoleeritud leukotsüüdid produtseerivad LTB_4 tunduvalt rohkem kui tervete vastavad rakud (30). Küll aga jäävad atoopiliste astmahaigete BAL-vedelikus leiduvad rakud LTB_4 sünteesi mahult tunduvalt alla tervete rakkudele. Nüüdisaegsete andmete alusel võib arvata, et LTB_4 osa astma korral on mõnevõrra väiksem kui teiste põletikuliste haiguste, nagu reumatoidartriidi, psoriaasi, podagra ja põletikuliste soolehaiguste korral (15). Ka ei ole leitud ühtki metaboliiti, mille eritumise määramine uriiniga võimaldaks usaldatavalt jälgida LTB_4 produktsiooni inimorganismis *in vivo*.

Tsüsteinüül-leukotrieenid. 1979. aastal selgus, et tsüsteinüül-LT-d on anafülaksia aeglaselt reageeriva substantsi (*slow reacting substance of anaphylaxis*, SRSA) peamisteks bioaktiivseteks komponentideks. Tsüsteinüül-LT-d on mediaatorid, mille toimespekter meenutab peaaegu täielikult nii astma haiguspildi kui ka morfoloogiliste muutuste põhilisi jooni.

Kuigi tsüsteinüül-LT-d erinevad üksteisest toime intensiivsusest, kutsuvad kõik tsüsteinüül-LT-d esile tugeva bronhokonstriksiooni ja lima hüpersekretsiooni, tõstavad hingamisteede reaktiivsust mittespetsiifiliste ärritajate suhtes ning põhjustavad plasma väljumist mikrotsirkulatsioonist. Neil on ka väga tugev kemotaktiline efekt eosinofiilide suhtes (34). Kokku võttes on LTD_4 osutunud kolmest tsüsteinüül-LT-st bioloogiliselt kõige aktiivsemaks ning LTE_4 kõige pikema elueaga ühendiks (2, 12).

Kõik tsüsteinüül-LT-de toimed on va-

hendatud erinevate rakkude, nagu silelihas- ja endoteelirakkude ning lümfotsüütide pinnal olevate retseptorite kaudu. Siinkohal tuleb mainida, et suur osa senisest teabest LT-de retseptorite olemasolu ja eri tsüsteinüül-LT-de retseptorafiinsuse ning toimeaktiivsuse kohta pärineb loomadel, peamiselt merisigadel tehtud uuringutest. Saadud andmed ei ole alati kinnitust leidnud inimesel või on need alles selgitamisel (2, 12).

Inimesel on käesolevaks ajaks kindlaks tehtud vähemalt kahe retseptori, LT1 ja LT2, olemasolu. LT1 asetseb silelihasrakkude membraanil ja LT2 on leitud kopsuveenide endoteelil. LT1 seondub kõigi tsüsteinüül-LT-dega. Selle retseptori blokeerimisel põhineb ka enamiku nüüdisaegsete retseptorantagonistide toime. On andmeid, et retseptoril LT1 on mitmeid alatüpe.

Lisaks spetsiifiliste retseptorite stimulatsioonile võivad tsüsteinüül-LT-d avaldada toimet ka sensoorsete neuropeptiidide sekundaarse vabastamise kaudu. LT-de kõrge bioloogiline aktiivsus kaasneb nende kaduvväikese kontsentratsiooniga inimorganismi kudedes (nmol/l). See raskendab suuresti nende määramist. Tsüsteinüül-LT-d on leitud astmahaigete BAL-vedelikust, näiteks LTC₄ kontsentratsioon 30–225 pg/ml (37, 40). Tsüsteinüül-LT-de kontsentratsioon astmaatikute BAL-vedelikus tõuseb pärast endobronhiaalset provokatsiooni allergeniaga (40).

Atoopilist astmat põdejail produtseerivad perifeerse vere leukotsüüdid LTC₄ tunduvalt rohkem kui tervetel isikutel (30). Tsüsteinüül-LT-de reast eritub püsivaim ühend — LTE₄ — osaliselt uriiniga. Selle kontsentratsiooni määramine uriinis on osutunud oluliseks astmaatilise põletiku hindamise kvantitatiivseks mude-

liks teadustöös. Allergilise astmaga haigetel on pärast allergeenprovokatsiooni leitud suurenenud LTE₄-sisaldust uriinis nii astmaatilise varas- (19) kui ka hilisreaktsiooni korral.

Alternatiiviks tsüklooksügenaasi inhibeerimisele mittesteroidsete põletikuvastaste vahenditega (klassikaliselt näiteks atsetüül-salitsüülhappega) toimub sulfido-peptidüül-LT-de suurenenud vabanemine arahhidoonhapest 5-LO metaboolse raja kaudu. Nimetatud nähtust peetakse suure tõenäosusega nn. aspiriini tingitud astma tekke võtmehhanismiks. Aspiriinitundlikel astmaatikutel, kellel enamikul juhtudel on astma mitteametopiline vorm, on LTE₄ kontsentratsioon uriinis tunduvalt kõrgem kui aspiriini suhtes tolerantsetel astmahaigetel (7). Aspiriini manustamine kas suu kaudu või inhalatsiooni teel tõstab LTE₄ kontsentratsiooni uriinis üksnes aspiriinitundlikel astmahaigetel. Aspiriini suhtes mittetundlikel haigetel jääb LTE₄-sisaldus uriinis samades tingimustes muutumatuks (7, 19).

Teisest küljest on spetsiifiline retseptorite tundlikkus LTE₄ suhtes aspiriinitundlikel astmaatikutel umbes 10–30 korda tõusnud (3). Näiteks on LTE₄ osutunud aspiriini suhtes tundlikel astmaatikutel histamiinist 1870 ja aspiriini suhtes tolerantsetel astmahaigetel vaid 145 korda tugevamaks bronhokonstriktoriks (3).

Tsüsteinüül-LT-d kuuluvad kõige tugevamatoimelisemate bronhide silelihast kontraheerivate ainete hulka. Kirjanduse arvandmed toime täpse tugevuse kohta on küllalt varieeruvad. Manustatuna aerosoolina ületavad LTC₄ ja LTD₄ histamiini bronhospastilise toime ligikaudu 100 kuni 10 000 korda, lähtudes molaarsest kontsentratsioonist. *In vitro* tingimustes ületab LTC₄ ja LTD₄ toime inimesel atsetüülkoliini toime 2000–20 000 kor-

da (12). Kõige tugevamaks on bronhe ahendava toime poolest osutunud LTD₄. See on tervetel 40 ja astmaatikutel 1000 korda tugevam bronhokonstriktor kui näiteks PAF (27). Tervetel ületab LTC₄ histamiini toimet bronhokonstriktorina 600–9500 korda, LTD₄ aga 6000 korda molaarsuse järgi (39).

Tsüsteinüül-LT-d erinevad üksteisest mõnevõrra ka bronhide silelihaseid kontraheeriva toime saabumise kiiruse poolest. Maksimalne bronhokonstriksioon tekib 10–15 minutit pärast LTC₄ ja vaid 2 minutit pärast LTD₄ inhaleerimist (39). Lisaks on sulfidopeptidüül-LT-de bronhokonstriktorine efekt histamiini efektiga võrreldes tunduvalt kestvam. Uuemad uuringud on kinnitanud, et allergeenist põhjustatud või IgE-vahendatud hingamisteede kontraktsioon astmahaigetel on praktiliselt täielikult põhjustatud tsüsteinüül-LT-dest ja ainult väga vähesel määral histamiinist (5).

Ühesuguste tsüsteinüül-LT-de kontsentratsiooni bronhokonstriktorine efekt on tervetel ja astmahaigetel erinev. Üldiselt on LTE₄ bronhe ahendavalt toimelt tsüsteinüül-LT-de hulgas nõrgim. Kui tervetel on LTC₄ ja LTD₄ LTE₄-st 100–150 korda tugevamad bronhokonstriktorid, siis astmaatikutel on need seda ainult 4–5 korda (2). LTE₄ on histamiinist tervetel 14 ja astmahaigetel 39 korda tugevam.

Teiselt poolt vaadatuna on astmahaigete hingamisteed tervete hingamisteedega võrreldes 14, 15, 6, 9 ja 219 korda tundlikumad vastavalt histamiini, metakoliini, LTC₄, LTD₄ ja LTE₄ suhtes (2) ning 25 korda tundlikumad PAF suhtes (27). Kokku võttes võib öelda, et astma korral ei ole LTE₄ osa hingamisteede ahendajana võrreldes LTC₄ ja LTD₄-ga oluliselt väiksem. Seejuures esineb nii astmahaigete kui ka tervete hulgas suuri individuaalseid eri-

nevusi hingamisteede tundlikkuses LT-de bronhe ahendava toime osas (6).

Astmale on iseloomulik hingamisteede kõrgeenenud reaktiivsus, mis seisneb bronhide obstruktsioonis vastusena mitmesugustele mittespetsiifilistele ärritajatele. Kõik tsüsteinüül-LT-d põhjustavad inhaleerituna astmahaigetel vähemalt kolmekordse hingamisteede tundlikkuse tõusu histamiini suhtes kestusega mitu päeva (2). Eriti kõrge aktiivsuse ja pikaajalise toimega (kuni 1 nädal) on LTE₄. See võib olla seotud LTE₄ kõige suurema biokeemilise püsivusega kudedes.

Ka bronhiaalse hüperaktiivsuse tõus leukotrieenide toimest on astmahaigetel ja tervetel erinev. LTC₄ ja LTD₄ bronhokonstriktorsed annused põhjustavad astmaatikutel reaktiivsuse tõusu histamiini suhtes (1). Seejuures on tervete puhul olukord vastuoluline. Tervetel põhjustab LTD₄ inhalatsioon umbes kahekordse bronhiaalse reaktiivsuse tõusu metakoliini suhtes, mis kestab kuni kaks nädalat (18). Samuti põhjustab LTD₄ inhalatsioon tervetel reaktiivsuse suurenemist prostaglandiin F_{2α} (PGF_{2α}) suhtes (4). Samas ei mõjuta LTD₄ sissehingamine tervetel hingamisteede reaktiivsuse taset füüsilisel pingutusel ega histamiini suhtes (4).

Astmapuhuste muutuste üks põhielemente on suurenenud limaproduktsioon ja väikesekaliibriliste hingamisteede limakorgistumine. Viimane on eriti iseloomulik rasketele haigusvormidele ja surmaga lõppenud juhtudele. Kõik tsüsteinüül-LT-d on tugevad limasekretsiooni stimuleerijad, toimides nii karikrakkudesse kui ka submukoosas paiknevatesse limanäärmetesse (28).

Tsüsteinüül-LT-d suurendavad väga tugevasti mikrovaskulaarset permeabiliteeti. Selle tagajärjeks on plasma eksudatsioon veenidest ja postkapillaarsetest

veenulitest nii hingamisteede limaskestast kui ka bronhivalendikku. Sellel fenomenil on väga oluline osa hingamisteede kaliibri ahenemisel ja bronhiaalse hüperreaktiivsuse kujunemisel (28). Tsüsteinüül-LT-d kontraheerivad ka arterioole.

Tsüsteinüül-LT-d stimuleerivad mitmete teiste põletikumediaatorite sünteesi ja vabanemist erinevatest rakkudest. Samal ajal võivad nad ise olla muude mediaatorite, näiteks PAF-i efektor mehhanismi lõplülks.

Nagu eespool näidatud, on LTD₄ erakordselt tugev ja küllalt spetsiifiline kemotraktant eosinofiilidele *in vitro* (34). Kasutades hingamisteedest võetud biopsiamaterjali, on tõestatud, et LTE₄ inhalatsioon põhjustab astmahaigetel bronhi limaskestast infiltreerivate eosinofiilide ja vähemal määral ka neutrofiilide hulga suurenemist (21). Seejuures ei muutu koe infiltatsiooni intensiivsus nuumrakkude, plasmarakkude, makrofaagide ega lümfotsüütide osas. Tõenäoliselt on kõigil tsüsteinüül-LT-del eosinofiilidesse küllalt tugev kemotaktiline toime.

Kokkuvõte. Paari viimase aastakümne kliinilised ja laboratoorsed uuringud on veenvalt tõestanud bronhiaalastma kui haiguse põletikulise olemuse, milles põhielementideks on põletikulised rakud, nagu eosinofiilid, T-lümfotsüüdid, nuumrakud ja makrofaagid. T-lümfotsüüdid, infiltreerides hingamisteede limaskestast ja sünteesides proinflammatoorseid tsütokiine, panevad aluse rakkudevahelistele interaktsioonide intensiivistumisele ja sellega ühtlasi põletikulise reaktsiooni püsimisele. Peamistest efektorrakkudest (eosinofiilid, nuumrakud) vabanevad mediaatorid, mis kutsuvad esile kliinilisi sümptomeid (hingamisteede variaabel obstruktsioon ja kõrgenenud reaktiivsus) ja morfoloogilisi muutusi (epiteeli lagune-

mine, limaskestast sidekoe remodelleerumine ja silelihashüpertroofia).

Kuigi kõigi astmasümptomite teke ei ole seotud üksiku mediaatori toimega, on bronhiaalastma patogeneesis suurima tähtsusega arahhidoonhapest sünteesitavad leukotrieenid, eeskätt tsüsteinüül-LT-d. Need mediaatorid on peatoimelt (võimas limasekretsiooni stimulatsioon, mikrovaskulaarse permeabiliteedi tõus, silelihashkontraktsioon ja kemotaksis eosinofiilidele) põhiliselt vastutavad astmale tüüpilise sümptomatoloogia ning limaskestast infiltatsiooni kujunemise eest patogeneetilisel tähtsa rakuliigi — eosinofiilidega. Leukotrieenide vabanemine ja sisaldus kudedes ning ekskreetides suurenevad astma ägenemise ajal ning samuti seoses mitmesuguste provokatsioonitidega.

Leukotrieenid on põhilised ained, mis määravad ära astmahaigete hingamisteede toonuse ka hoogudevahelisel perioodil. Neil on suurim tähtsus nn. aspiriinisõltuva astma tekkes. Nende osa on samuti oluline atoopilise astma, nn. pingutustüpi astma ja külmast õhust põhjustatud bronhokonstriktiooni patogeneesis. Tingituna leukotrieenide suurest osast bronhiaalastma patogeneesis on astma kliinilises farmakoloogias tekkinud uus kiiresti arenev suund — LT-de retseptor-antagonistide ja biosünteesi inhibiitorite loomine ning kasutuselevõtt.

KIRJANDUS: 1. *Arm, J. P., Lee, T. H. Immunol. Allergy Clin. N. Am.*, 1990, 10, 373–381. — 2. *Arm, J. P., Lee, T. H. Clin. Sci.*, 1993, 84, 501–510. — 3. *Arm, J. P., O’Hickey, S. P., Spur, B. W. a.o. Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 140, 148–153. — 4. *Barnes, N. C., Piper, P. J., Costello, J. F. Prostaglandins*, 1984, 28, 629–630. — 5. *Björck, T., Dahlen, S. E. Pulmon. Pharmacol.*, 1993, 6, 87–96. — 6. *Chanarin, N., Johnston, S. L. Drugs*, 1994, 47, 12–24. — 7. *Christie, P. E., Tagari, P., Ford-Hutchinson, A. W. a.o. Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 1025–1029. — 8. *Clark, J. D., Lin, L. L., Kriz, R. W. a.o. Cell*, 1991, 65, 1043–1051. — 9. *Dahinden, C. A., Zingg, J.,*

- Maly, F. E. a.o. *J. Exp. Med.*, 1988, 167, 1281. — 10. Dixon, R. A., Diehl, R. E., Opas, E. a.o. *Nature*, 1990, 343, 282–284. — 11. Djukanovic, R., Roche, W. R., Wilson, J. W. a.o. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 434–457. — 12. Drazen, J. M. Leukotrienes. In: *Asthma and Rhinitis*. Busse, W. W., Holgate, S. T. (eds.) Oxford, 1995, 838–850. — 13. Ford-Hutchinson, A. W., Bray, M. A., Doig, M. V. a.o. *Nature*, 1980, 286, 264–265. — 14. Goldman, D. W., Goetz, E. J. *J. Exp. Med.*, 1984, 159, 1027–1041. — 15. Harris, R. R., Carter, G. W., Bell, R. L. a.o. *Int. J. Immunopharmac.*, 1995, 17, 147–156. — 16. Heisterkamp, N., Rajpert-De Meyts, E., Uribe, L. a.o. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 6303–6367. — 17. Holgate, S. T. *Thorax*, 1993, 48, 103–109. — 18. Kaye, M. G., Smith, L. J. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, 993–997. — 19. Kumlin, M., Dahlén, B., Björck, T. a.o. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146, 96–103. — 20. Laitinen, L. A., Laitinen, A., Haahtela, T. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 697–704. — 21. Laitinen, L. A., Laitinen, A., Haahtela, T. a.o. *Lancet*, 1993, 341, 989–990. — 22. Lee, C. W., Lewis, R. A., Tauber, A. I. a.o. *J. Biol. Chem.*, 1983, 258, 15004–15010. — 23. Maclouf, J. A., Murphy, R. C. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 174–181. — 24. Martin, T. R., Altman, L. C., Albert, R. K. a.o. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 129, 106–111. — 25. Martin, T. R., Pistoresse, B. P., Chi, E. Y. a.o. *J. Clin. Invest.*, 1989, 84, 1609–1619. — 26. McGee, J. E., Fitzpatrick, F. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 1349–1353. — 27. O'Donnell, M., Welton, A. In: Lewis, A. J., Doherty, N. S., Ackerman, N. R. (eds) *Therapeutic Approaches to Inflammatory Diseases*. New York, 1989, 169–193. — 28. Piacentini, G. L., Kaliner, M. A. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 96–99. — 29. Sala, A., Voelkel, N., Maclouf, J. a.o. *J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 21771–21778. — 30. Sampson, A. P., Thomas, R. U., Costello, J. F. a.o. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 33, 423–430. — 31. Samuelsson, B., Dahlen, S. E., Lindgren, J. A. a.o. *Science*, 1987, 237, 1171–1176. — 32. Schleimer, R. P., MacGlashan Jr. D. W., Peters, S. P. a.o. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 133, 614–617. — 33. Serafini, W. E., Oates, J. A., Hubbard, W. C. *Prostaglandins*, 1984, 27, 899–911. — 34. Spada, C. S., Nieves, A. L., Krauss, A. H. a.o. *J. Leukoc. Biol.*, 1994, 55, 183–191. — 35. Söderstrom, M., Mannervik, B., Orning, L. a.o. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1985, 128, 265–270. — 36. Votta, B., Mong, S. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990, 265, 841–847. — 37. Wardlaw, A. J., Hay, H., Cromwell, O. a.o. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 19–26. — 38. Wasserman, M. A., Smith, E. F., Underwood, D. C. a.o. In: Crooke, S. T., Wong, A. (eds.) *Lipoxygenases and their Products*. San Diego, 1991, 1–50. — 39. Weiss, J. W., Drazen, J. M., McFadden, E. R. Jr. a.o. *JAMA*, 1983, 249, 2814–2817. — 40. Wenzel, S. E., Larsen, G. L., Johnston, K. a.o. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 112–119.

disease of the airways. They have shown unequivocal involvement of mast cells and eosinophils as the major effector cells of the inflammatory response, the clinical manifestations of which include airway hyperresponsiveness and significantly variable airway obstruction. On the other hand, the T-lymphocytes, through their capacity to secrete appropriate cytokines, provide the microenvironment necessary to maintain the inflammatory response. Now, an overwhelming evidence exists that the leukotrienes (LT), particularly cysteinyl LTs, are the leading effector mediators in asthma. They exert extraordinarily strong effects that almost completely mimic the clinical expression of asthma. These include increased microvascular permeability, hypersecretion of mucus, increased airway hyperresponsiveness, and powerful bronchoconstriction, along with a vigorous infiltration of the airways with eosinophils. Of the lipid mediators, LTs seem to play more central role in asthma than the other metabolites synthesized from arachidonate. Cysteinyl LTs are present in the airways of patients with asthma, and their increased release has been demonstrated during exacerbation of asthma and experimentally, by a range of stimuli. Cysteinyl LTs are thought to contribute even to the resting tone of asthmatic airways. Cysteinyl LTs are particularly central to the pathogenesis of aspirin-induced asthma. Nevertheless, their role is highly significant also in atopic asthma, exercise-induced asthma, and cold air-induced bronchospasm. The evidence that LTs produce major effects involved in the pathophysiology of asthma has prompted new directions in pharmacologic intervention targeted to either LT receptor antagonism or synthesis inhibition.

Summary

Leukotrienes — relations to the pathogenesis of asthma. Numerous recent investigations on bronchial biopsies and lavage have led to now well founded recognition that asthma is an inflammatory

KOGEMUSTE VAHETAMINE JA KASUISTIKA

Infektsioosse endokardiidi harvaesinev tüsistus

Ilja Lapidus

infektsioosne endokardiit, bakteriaalne embolisatsioon, diagnostilised raskused

Infektsioosne endokardiit on haigus, mis on põhjustatud südame endoteeli bakteriaalsest kahjustusest. Tunduvalt harvem on haiguse tekitajateks seened, riketsia ja klamüüdia. Infektsioossele endokardiidile on iseloomulik nn. vegetatsioonide esinemine südameklappidel, kuid nad võivad ilmned ka väga mitmes kohas endokardi pinnal või koguni suurte veresoonte endoteelil. Vegetatsioonide hulk, suurus, asukoht ja infitseeritus võivad olla väga erinevad. Vegetatsioonid paiknevad tavaliselt aortaal- ja mitraalklapil (eriti mitraalpuudulikkuse korral), klappide proteesidel ning vatsakestevahelise vaheseina defektide kohal.

Rodbardi kontseptsiooni kohaselt tekib endokardiit tavaliselt seal, kus veri voolab läbi kitsenenud ava kõrge õõnesise rõhuga õõnest (vasak vatsake) madala või madalama õõnesise rõhuga õõnde (aort, vasak koda, parem vatsake) (4). Alaägeda

bakteriaalse endokardiidi korral esinevad vegetatsioonid 85%-l haigetest tavaliselt südame vasakpoolsetel klappidel ja vaid 5%-l parempoolsetel. Narkomaanidel aga on vegetatsioonide asukohaks 50%-l juhtudest parempoolsed ja 40%-l vasakpoolsed klapid (6).

On teada, et täiskasvanuil tekib infektsioosne endokardiit tunduvalt sagedamini siis, kui varem on põetud mõnda südamehaigust, kui esineb kaasasündinud südamerike või kui oli tehtud südameoperatsioon. Eriti sageli tekib infektsioosne endokardiit südameumat põdenuil (1). Endokardiiti, mis areneb mõne päeva või nädalaga, kulgeb tormiliselt, annab kiiresti komplikatsioone ja mille puhul on leetalsus väga kõrge, nimetatakse ägedaks infektsioosseks endokardiidiks. Tavaliselt on selle põhjustajaks stafülokokid (*Staphylococcus aureus*).

Terminit "alaäge infektsioosne endokardiit" (*subacute bacterial endocarditis, endocarditis septica lenta*) kasutatakse siis, kui haigus areneb aeglasemalt (mõnest nädalast mõne kuuni) ja haiguse tüsistused tekivad hiljem. Diagnoosi määramiseks kulub tavaliselt ägeda infektsioosse endokardiidiga võrreldes tunduvalt rohkem aega. Haiguse tekitajateks on vähem virulentsed mikroobid (*Streptococcus viridans*). Seoses südameoperatsioonide arvu märkimisväärse suurenemisega viimase 20–30 aasta vältel on tähtsaks probleemiks saanud ka nn. proteesendokardiit (*prosthetic valve endocarditis*). Südameoperatsiooni üleelanud patsiendid kuuluvad kindlalt nn. suure riski rühma. Eriti ohtlikud on esimesed 2–3 kuud pärast operatsiooni (4).

Infektsioosse endokardiidi patogeneesi olulisemad etapid on järgmised: 1) kõigepealt kahjustub klapi endoteel (reumaatakk või muud etioloogilised tegurid); 2)

kahjustatud pinnal tekib trombotsüütide agregatsioon, millest hiljem areneb tüüpiline tüügask (verruca). Ingliskeelses kirjanduses on seda staadiumi nimetatud *nonbacterial thrombotic endocarditis* (4); 3) edasi infitseerivad tüükaid veres ringlevad bakterid; 4) verrukoosne (reumaatiline) endokardiit transformeerub infektsioosseks endokardiidiks.

Ägeda infektsioosse endokardiidi patogeneesi eripära seisneb selles, et bakteriaalne invasioon toimub tavaliselt varem kahjustamata klappidel. Endokardiaalvegetatsioonides leiduvad bakterid stimuleerivad humoraalimmuunsüsteemi produtseerima mittespetsiifilisi antikehi, mille tagajärjel suureneb gammaglobuliinide hulk vereseerumis, reumatoidfaktor ja seroloogilised süüfilise testid võivad muutuda positiivseks. Reumatoidfaktor muutub positiivseks peaaegu pooltel ägedat infektsiooset endokardiiti põdejail ja teda hinnatakse isegi kui diagnostilist testi, eriti siis, kui verekülvid on negatiivsed (4).

Kahjuks spetsiifilised antibakteriaalsed antikehad organismi kindlalt ei kaitse, sest on kirjeldatud reinfitseerimist samade bakterite poolt (3). Eksisteerib puhtteoreetiline seisukoht, mille järgi pingeline humoraalimmunitet (näiteks aglutineerivate antikehade kõrge tiiter) soodustab ise endokardiidi tekkimist (4, 7).

Tsirkuleerivaid immuunkomplekse on leitud 82–97%-l haigeist (2). Kõrgem kontsentratsioon on tavaliselt vastavuses ekstrakardiaalsete sümptomite esinemisega, näiteks artriit, splenomegalia, glomerulonefriit. Arvatakse, et infektsioosse endokardiidi puhul esinev glomerulonefriit on sisuliselt immuunkompleksne (5). Tsirkuleerivate immuunkomplekside olemasolu ja kontsentratsioon on ilmses kor-

relatsioonis haiguse kestusega. Ravitud infektsioosse endokardiidi tagajärjeks on moonutatud klapp (perforatsioonidega või ilma), mis tavaliselt sisaldab ka kaltsiumi, ning sageli kahjustatud klapiälune aparaat.

Infektsioosse endokardiidi kliiniline sümptomaatika on väga mitmekesine ja teatud skemaatilisusega võib olla jaotatud järgmiselt.

1. Infektsiooni süsteemse mõju sündroom: kõrgeenenud kehatemperatuur (vappkülmaga või ilma), higistamine, unisus, nõrkus, peavalu, isutus, kehakaalu langus, aneemia, kiirenenud SR, leukotsütoos.

2. Südame- ja veresoonekahjustuse sündroom: südamepuudulikkus, kahinad südame auskultatsioonil, petehhiaalne lööve nahal, silmades, limaskestadel; Osleri sõlmed ja Rothi laigud nahal. Eraldi väärib tähelepanu väga sageli esinev emboolia infitseeritud või infitseerimata trombimassiga. Tekivad infarktid siseelundites (neerud, põrn, süda, sooled), insuldid, jäsemete gangreen magistraalarterite ummistuse tõttu. Emboolia on bakteriaalse infektsiooni teistesse elunditesse külvamise tähtsaks mehhanismiks (4). Siia hulka kuuluksid ka nn. mükootilised aneurüsmid. Mükootilistel aneurüsmidel ei ole mingit seost seentega. Aneurüsmid meenutavad kujult seent ja siit see termin pärinebki. Nad tekivad veresoone seinaga põletikulise reaktsiooni tagajärjel vastuseks bakteriaalsele invasioonile. Viimane jõuab veresoone seinani *vasa vasorum*'ite mikroembolisatsiooni teel või suurema infitseeritud trombi kaudu, mis on kinni jäänud veresoonevalendikus. Veresoone sein õheneb, tekivad aneurüsmid. Aneurüsmide paiknemise kohad on tavaliselt aordi proksimaalosa, elundite arterid, jäsemete arterid, ajuarterid. Ajusise-

seid aneurüsme on sageli hulgaliselt. Aneurüsmid rebenevad kergesti, selles seisnebki nende kliiniline tähtsus. Olgugi et mitte sage (3–15%), on aneurüsmi rehend väga ohtlik infektsioosse endokardiidi tüsistus (4).

3. Immuunsüsteemi reaktsioonidest tingitud sündroom: artriit (artralgia), glomerulonefriit (neerupuudulikkusega või ilma), proteinuuria, hematuuria, müalgia, trummipulksõrmed.

Mõned sündroomid on polüetioloogilised. Petehhiad on tingitud trombotsütopeeniast (infektsiooni süsteemne mõju), veresoone (kapillaari) seina kahjustusest (immuunsüsteemi reaktsioon), mikroembolisatsioonist jm. Splenomegalia on tingitud põrna kui immuunelundi reaktsioonist infektsioonile ning sagedasest embolisatsioonist põrnainfarktide tekkimisega.

Esitame haigusjuhu, mille puhul kulges haigus harva esineva tüsistusega, põhjustades eksidiagnoosi ja ebaõige ravimeetodite valiku.

Haigusjuht. Haige R. (haiguslugu nr. 3803/1996), 66-aastane naispatsient, toodi Järve Haigla kardioloogiaosakonda 8. oktoobril 1996 väga raskes üldseisundis: väljendunud südamepuudulikkus, virvendusarütmia, anoreksia, pidev iiveldus, tugevad seljavalud, mõõdukas aneemia. Vahetult enne hospitaliseerimist sai patsient lülisamba kiiritusravi Eesti Onkoloogiakeskuses. 1960-ndatel aastatel oli Leningradis diagnoositud südameruemat. 1994. aasta sügiseni oli haige tundnud end hästi, oli tarvitanud digoksiini ja nifedipiini. 1994. aasta sügisel pöördus kardioloogi poole süveneva südamepuudulikkuse kaebustega. Järgnes lühiaegne hospitaliseerimine, diagnoositi mitraal- ja aortaalklapi riket küllalt väljendunud kaltsinoosi ning vasaku südamekoja laienemisega. Patsiendi üldseisund oli rahul-

dav. Ravi korrigeeriti ja haige kirjutati haiglast välja heas seisundis.

10 kuud hiljem (1995. aasta septembris) hospitaliseeriti ta Mustamäe Haiglasse. Kaebusteks isutus, kehakaalu langus, nõrkus. Esines transaminaaside ja leeliselise fosfataasi aktiivsuse märgatav tõus. SR 64 mm/t., hgb. 109 g/l ja düsproteineemia. Ravi jätkati Järve Haigla gastroenteroloogiaosakonnas, kus diagnoositi hepatiiti. Raviti prednisolooni ja *Hepa-Merz'*iga. Ravi tulemus oli hea.

1996. aasta veebruarist tekkisid patsiendil küllalt hea üldseisundi foonil seljavalud. Diagnoositi radikuliiti. Et valud ravile vaatamata ei kadunud, vaid pigem tugevnesid, saadeti haige Magdaleena Haigla neuroloogiaosakonda uuringutele, muu hulgas tehti ka lülisamba MRT-uuring ja IV lumbaallüüsi kahtlustati väga väikest destruktsiooni (metastaasi?). Ravi tulemus oli võrdlemisi hea.

Südame rütmihäirete (ventrikulaarne ekstrasüstoolia) ja tugevate seljavalude tõttu hospitaliseeriti haige 1996. aasta augustis Järve Haigla kardioloogiaosakonda uuesti. Üldseisund oli rahuldav, kehatemperatuur normis. Vereanalüüs: SR 48 mm/t., hgb. 101 g/l, verevalgud normis, normis ka transaminaasid ja bilirubiin, CRV 48 mg/l. Uriinis leukotsüüte 8–10 vaateväljas, EKG-s siinusrütm, elektriline telg 29°, frekvents 70 korda minutis. Voltaaz standardlülitustes ja repolarisatsioonivoltaaz madal (V5–6). Ehho- ja doppleruuringu tulemus: mitraalstenosis koos mitraalregurgitatsiooni ja klapi kaltsinoosiga, aortaalstenosis olulise aortaalregurgitatsiooni, klapi kaltsinoosiga, vasaku vatsakese mõõdukas dilatatsioon, vasaku koja väljendunud dilatatsioon; perikardiõõnes mõõdukalt vedelikku, VF 54,1%; vegetatsioonid ei nähtud. Abdominaalsonograafial leiti sapipõiekiivid. Jä-

mesool röntgenoloogiliselt patoloogiliste muutusteta. Maos röntgenoloogiliselt ja endoskoopiliselt patoloogilisi muutusi ei leitud. Röntgenoloogiliselt diagnoositi III lumbaallüli spondülosteeesi.

Seoses püsivate seljavalude ja MRT-leiuga konsulteeriti Eesti Onkoloogiakeskuses, kus tehti uus mao endoskoopiline uuring ja leiti, et mao eesseinale on tugev väline surve. Kokkuvõttes jäi onkoloogidel mulje metastaatilisest protsessist lülisambas ilma selge primaarkoldeta, samal seisukohal olid ka Tallinna Keskhaigla ortopeedid. Patsiendile määrati Eesti Onkoloogiakeskuses kiiritusravi, kiiritati IV lumbaallüli piirkonda. Süveneva südamepuudulikkuse tõttu suunati progresseeruva kurtumusega haige Järve Haigla kardioloogiaosakonda uuesti, kus ta 5 päeva hiljem suri.

Kehatemperatuur püsis normaalsena, hgb. oli 93 g/l, leukotsüüte 8,5; SR 52 mm/t., kreatiniini 150 mmol/l.

Lahanguandmed (protokoll nr. 606/23 14. oktoobrist 1996, dr. V. Leiba). Reumatismile tüüpilised muutused mitraal- ja aortaalklapi hõlmadel — fibroplastiline endokardiit tugeva kaltsinoosiga. Nii mitraal- kui ka aortaalklapi hõlmadel esinesid infektsioossele endokardiidile iseloomulikud vegetatsioonid. Põrnas väike abstsess. Suur mädaga täitunud õõs IV lumbaallülis. Haige otseks surma põhjuseks oli kopsuturse.

Patoanatomiline diagnoos: *Endocarditis septica lenta valvulae mitralis et aortalis. Oedema pulmonum. Abscessus lienis. Osteomyelitis purulenta haematogenes vertebrae L4. Hyperaemia organorum parenchymatosum chr. Dystrophia organorum parenchymatosum. Rheumatismus verus inactivus: endocarditis fibroplastica et calcinosis v. mitralis et ostii aortae. Dilatatatio et hypertrophia atriorum et ventriculorum cordis.*

Kirjeldatud juhu eripära seisneb selles, et haiguse lõpuni määras infektsioosse endokardiidi kliinilist pilti infitseeritud embol lülisamba nimmeosas, põhjustades aeglaselt progresseeruvat osteomüeliiti, luudestruktsiooni ja valu-sündroomi. On alust arvata, et protsess oli kulgenud vähemalt 9 kuud. On raske seletada, miks muud infektsioosse endokardiidi puhul väga sageli esinevad tunnused, nagu kehatemperatuuri tõus, progresseeruv südamepuudulikkus, kehakaalu langus, anoreksia, petehhiad, neerukahjustus, sel haigel kuni surmani puudusid. Seljavalu oli kõige markantsem kliiniline sümptom, millele oli pööratud nii patsiendi kui ka arstide kogu tähelepanu, ja sellised ebaspetsiifilised tunnused nagu kiirenenud SR ja kerge aneemia vaid toetasid vähktõve kahtlust. Palaviku ja muude iseloomulike tunnuste puudumine lülitas infektsioosse endokardiidi kahtlustatavate haiguste ringist välja. Kahtlemata on see viga, arvestades pikaajalist reumaatilist anamneesi ja klapi-rikete olemasolu. Jääb üle vaid imestada, et südamest anatoomiliselt kaugel paiknev nimmelüli oli pikema aja jooksul olnud ainsaks struktuuriks, kuhu sattus infitseeritud embol.

Järeldused.

1. Infektsioosse endokardiidi kliiniline pilt võib olla väga polümorfne.

2. Infektsioosse endokardiidi puhul võivad esineda bakteriaalsed embolid südamest anatoomiliselt kaugel paiknevates elundites, nad võivad olla iseseisva sümptomaatika põhjuseks, mis võib viia eksi-diagnoosini.

3. Reumaatiliste klapi-riketega haigete korral tuleb alati arvestada infektsioosse endokardiidi tekkimise võimalust, vaatamata klassikalise sümptomatoloogia puudumisele.

4. Kaltsifitseerunud südameklappidel vegetatsioonide diagnoosimine transtoraalse ehhokardiograafia abil on keeruline.

KIRJANDUS: 1. Bayliss, R., Clarke, C., Oakley, C. M. a.o. Br. Heart J., 1983, 50, 513. — 2. Cabane, J., Gordeau, P., Hereeman, A. a.o. Am. J. Med., 1997, 66, 277. — 3. Durack, D. T., Beeson, P. B. In: Infective Endocarditis. New York, 1978, 1. — 4. Hurst, J. W. The Heart. USA, 1986, vol. 2, 1130–1153. — 5. Levy, R. L., Hong, R. Am. J. Med., 1973, 64, 645. — 6. Weinstein, L., Rubin, R. H. Prog. Cardiovas. Dis., 1973, 16, 239. — 7. Weinstein, L., Schlesinger, S. New Engl. J. Med., 1974, 291, 832.

Summary

The case of a rare complication in infective endocarditis. The purpose of the study is to describe a case of infective (bacterial) endocarditis in the patient with rheumatic valve disease that was complicated by the bacterial embolus to the lumbar part of the vertebral column. The destruction of the lumbar vertebra has been the cause of the misdiagnosis.

Inglaste tervishoiueelistused. Inglaste seas korraldatud küsitlusest selgusid nende tervishoiueelistused. Kõige tähtsamaks peeti laste elu ohustavate haiguste ravi, järgnesid surijate eest hoolitsemine ja valu vaigistamine ning profülaktilised uuringud. Vähetähtsaks peeti vanurite pikaajalist haiglaravi, steriilsuse ja vanureid ohustavate haiguste ravi. Inglased arvasid, et tervishoiuprobleemide üle peavad otsustama arstid, aga mitte valitsus ega poliitikud.

Br. Med. J., 1996, 312, 670.

TERVISHOIUTÖÖ KORRALDUS

Tervis — eluga toimetuleku oluline eeldus

Virve-Ines Laidmäe

terviseseisundi hindamine, tervist mõjutavad tegurid, terviskäitumine, tervisealane informeeritus

Terved inimesed on riigi majandusliku ja sotsiaalse arengu üks peamisi allikaid. Ent nii meditsiinistatistika kui ka sotsioloogiliste uurimuste andmed viitavad sellele, et rahva tervisega ei ole Eestis kaugeleki kõik korras. 1990-ndatel aastatel korraldatud sotsioloogiliste küsitluste tulemuste põhjal (6, 7, 8, 9) on oma tervisega rahul ainult veidi rohkem kui 1/3 Eesti elanikest, peaaegu iga teine põeb mingit kroonilist (pikaajalist) haigust ja iga viies on viimase 12 kuu jooksul haige olnud kaks nädalat või kauem (vt. tabel). Ka eesti rahva järjekestvus on suuresti ohus, sest pidevalt on vähenenud sündimus, seevastu suremus ja abortide arv on progresseeruvalt suurenenud ning aasta-aastalt on suurenenud negatiivne iive (3, 11).

Et olukorda muuta, oleks vaja teada ja mõjutada neid tegureid, millest rahva tervise seisund sõltub. Eesti teadlased on elanikkonna küsitlustel põhinevates publi-

Virve-Ines Laidmäe — Rahvusvaheliste ja Sotsiaal-uuringute Instituut

Tabel. Eesti rahva terviseseisund protsentides (18–74 aasta vanune elanikkond)

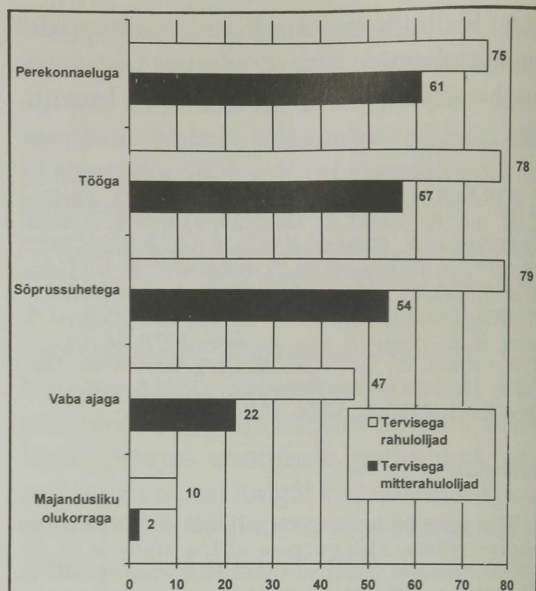
Näitaja	"Eesti '93"	"Elutingimused '94"
On oma tervisega rahul ("väga" või "põhiliselt")	36	34
On kroonilisi (pikaajalisi) haigusi	43	47
Viimase 12 kuu jooksul on olnud üle 2 nädala või pikemalt haige	20	
Viimasel kuul jätnud tervislikel põhjustel üle 11 päeva tööle või kooli minemata		24

katsioonides pööranud suurt tähelepanu terviskäitumisele: toitumisele, kehalise aktiivsusele, alkoholitartvitamisele, suitsetamisele (2, 4, 5, 6, 7, 8, 15). Mõnevõrra vähem on huvi tuntud selle vastu, kuidas inimeste enesehinnangud, hoiakud ja eluolu erinevad küljed terviseseisundisse toimivad (1).

Selles artiklis vaatleme eraldi tööealiste eestlaste terviseseisundit ja seda mõjutavaid tegureid. Andmed on saadud Rahvusvaheliste ja Sotsiaaluuringute Instituudi sotsioloogide tehtud küsitlusest "Eesti '93" (1867 respondenti)* (8).

Tervis ja eluga rahulolu. Teada on, et elujõulisel ja hea tervisega inimesel on sisemisi ressursse vastu seista eluraskustele. Uurimused on kinnitanud, et vastupanuvõime on tugevam neil, kes on oma eluga rahul (14). Eluga üldise rahulolu

* Saamaks ülevaadet Eesti elanikkonna elutingimustest, tööst, perekonnelust, vaba aja veetmisest, eluväärtustest ja rahulolust erinevate eluvaldkondadega, on Eesti Teaduste Akadeemia sotsioloogid aastatel 1973, 1978, 1985 ja 1993 korraldanud elanikkonna küsitlusi. Neist esimesed kolm hõlmasid tööealist elanikkonda ja viimane, "Eesti '93", kogu 18–70-aastast elanikkonda (vastavad representatiivsed valimid hõlmasid igal eri juhul ligikaudu 2000 respondenti). Selles kirjutises on kasutatud "Eesti '93" materjale ja analüüs hõlmab Eestis elavaid täisealisi ja tööealisi eestlasi: naisi vanuses 18–54 ja mehi vanuses 18–59 aastat.



Joonis 1. Rahulolu eri eluvaldkondadega olevalt terviseseisundist (protsentides). Hinnang viiepalliskaalal: rahulolijateks on peetud "väga" või "põhiliselt rahulolijad", mitterahulolijateks on "põhiliselt mitte" või "üldse mitte" rahulolijad.

kujunemist soodustab aga see, kuivõrd olakse rahul üksikute elusfääridega. Nagu mitmes sotsioloogilises töös on ilmnenu, moodustavad need eluvaldkonnad ühtse, omavahel tugevalt seotud ja vastastikküksteist mõjutava süsteemi. Nii on A. Narusk kirjeldanud "rahuloluratast" perekonnelus (9), kus ratta pöörlemine positiivses suunas lisab näiteks rahulolu abi-kaasade omavaheliste suhetega, rahulolu laste ja kogu pereeluga, need aga omakorda seonduvad positiivselt rahuloluga kutsutööga, oma tervise ja vaba aja veetmisega. Samas tugevdavad väljaspool kodu saadud positiivsed emotsioonid tagasimõjuna peresuhteid. Sama "ratas" võib aga pöörelda ka negatiivses suunas ja rahulolematuse ühe eluvaldkonnaga tingib sageli rahulolematust ka teistega.

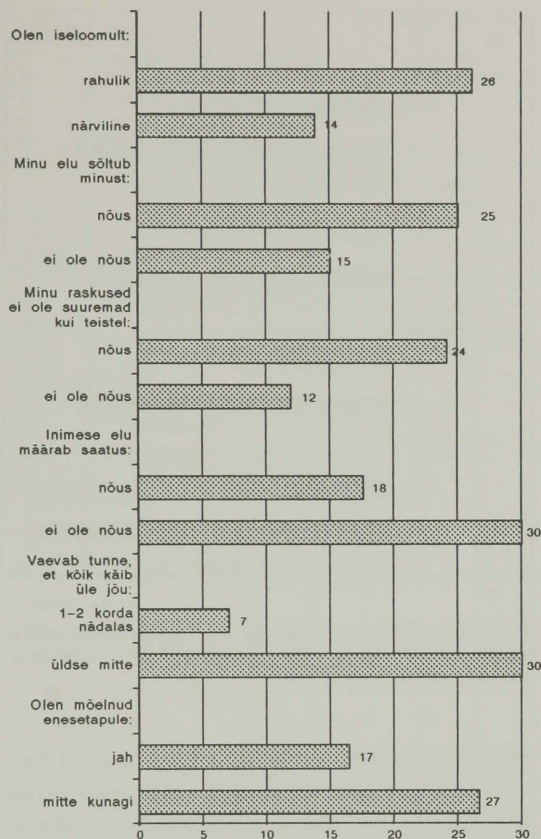
Rahuloluratta-teooriale on kinnitust andnud ka teised uurimused. Nii on Helsingis ja Moskvast korraldatud küsitlustel

selgunud, et positiivne hinnang oma tervisele soodustab rahulolu kujunemist kutsutöö, hariduse, majandusliku olukorra, kodu ja sõpradega. Et aga seosed on vastastikused, siis rahulolu teiste eluvaldkondadega tingib omakorda paremate tervisenäitajate olemasolu (10). Sama seaduspärasus kehtib ka küsitluse "Eesti '93" andmeid analüüsisid. Jooniselt 1 võib näha, et kolmveerand neist, kes on oma terviseiga "väga" või "põhiliselt" rahul, on samal määral rahul ka pereeluga; 78% on rahul töö, 79% sõprussuhete, 47% vaba aja veetmise ja 10% majandusliku olukorraga. Ja vastupidi — kui terviseiga on probleeme, on teiste eluvaldkondadega rahulolu näitajad eelnevatest arvudest tunduvalt väiksemad. Niisiis on terviseiga rahulolu eluga üldrahulolu üks vajalikke komponente.

Edasi püüame mõnevõrra üksikasjalikumalt iseloomustada terviseseisundit kujundavaid asjaolusid.

Kuidas hinnati terviseseisundit?

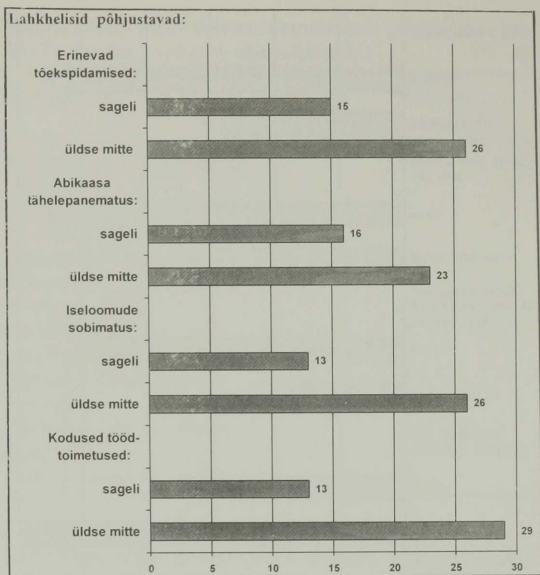
Terviseseisundi täpsema hindamise eesmärgil moodustasime küsitluse "Eesti '93" andmeil koondnäitaja. Selle puhul sai respondent iga kord ühe punkti lisaks siis, 1) kui tal ei olnud sageli, vähemalt kord nädalas esinenud ühtegi järgnevatest tervisehäiretest: peavalu, (üle)väsimus, unehäired, masendus, kõhuvalu, ärrituvus, peapööritus, südamevaevused, tunne, et kõik käib üle jõu; 2) kui ta küsimusele "Kuidas olete üldiselt rahul oma terviseiga?" vastas "väga" või "põhiliselt" rahul; 3) kui vastaja ei olnud viimase 12 kuu jooksul pikalt (üle 2 nädala) haige olnud; 4) kui vastajal ei olnud kroonilisi haigusi; 5) kui vastaja pidas oma kehakaalu normaalseks. Hea terviseiga inimeste hulka arvasime need, kes kogusid vähemalt 4 punkti 5 võimalikust. Kokku oli selliseid inimesi tööealise elanikkonna hulgas 21%.



Joonis 2. Isiksuslikud näitajad ja "hea" terviseiga vastajate osatähtsus (protsentides).

Sotsiaaldemograafilisi tunnuseid vaadeldes ilmnevad kõige suuremad erinevused soost ja vanusest lähtuvalt. Tööealiste eestlaste hulgas on üldine terviseseisund keskmisest halvem naistel (terveid 19%) ja üle 44-aastastel vastajatel (20%). Tööealiste meeste hulgas on terveid 26% ja alla 25-aastaste hulgas 28%.

Tervis ja inimese iseloom. Üks kaalukamaid tervist mõjutavaid tegureid on inimese iseloom (vt. joonis 2). Nii näiteks oli nende seas, kes ennast iseloomult enam-vähem rahulikuks pidasid, hea terviseiga inimesi 26%, seevastu end "võrdlemisi närviliseks" pidajate hulgas ainult 14%. Keskmisest parem tervis on enesekindlamatel inimestel, nendel, kes on veendunud, et "minust enesest sõltub, missuguseks mu elu kujuneb" (25%), ja



Joonis 3. Pereelus esinevate lahkkelide mõju terviseseisundile ("hea" tervisega vastajate osatähtsus protsentides).

nendel, kes soostuvad väitega "mul on iseloomujooni (väärtusi), mille üle võin uhke olla" (28%). Seevastu nõustumine hinnanguga "põhiline inimese elus on saatuse poolt määratud" peegeldab sageli ka kehvat tervist (väitega "täiesti nõus" olijate seas oli terveid vaid 18%, väitega "üldse mitte nõus" olijate seas aga 30%).

Seosed on siin muidugi vastastikused. Halb tervis piirab ka inimeste enesekindlust. Nii on nende seas, keda vähemalt 1–2 korda nädalas vaevab tunne, et kõik käib üle jõu, terveid ainult 7%. Ka asjaolu, kas ollakse mõelnud enesetapule või mitte, kajastub terviseseisundis ("mõnikord või sageli" sellele mõelnute hulgas on terveid 17%, "ei ole kunagi mõelnute" hulgas 27%).

Tervis ja pereelu. Perekonnakliima oluliseks iseloomustajaks on pereliikmete omavaheline läbisaamine. Tervise seisukohalt näivad määravad olevat abikaasadevahelised emotsionaalsed suhted (rahulolijate hulgas terveid 33%, rahulole-

matute hulgas 11%). Emotsionaalsed suhted on intiimsuhetest tähtsamad (intimisuhtetega rahulolijate seas oli terveid 23%, rahulolematuist — 17%). Tervisele soodsa atmosfääri kujundamisel perekonnas on hea, kui ka abikaasa või elukaaslane on tasakaalukas inimene. Nende hulgas, kelle abikaasa on loomult "väga rahulik", on terveid 29%, nende hulgas aga, kelle elukaaslane on "võrdlemisi närviline", on terveid 16%.

Pereelus ilmnevate lahkkelide ja rahulolematuse põhjuseks on kõige sagedamini erinevused vaadetes ja töökspidamistes ning kodused tööd-toimetused, eelnevatest mõnevõrra vähemal määral veel abikaasa tähelepanematus, iseloomude sobimatus ning muu. Nagu jooniselt 3 võib välja lugeda, peegelduvad need lahkkelid tihti terviseseisundis. Kõige negatiivsemalt mõjuvad iseloomude sobimatus ja see, kui peres on pidevalt ütlemissi kodutööde pärast. Pingeid võib tekitada ka läbisaamine lastega. Neist, kes olid suhetes lastega "täiesti" rahul, oli terveid 31%, "enam-vähem" rahul — terveid 19% (enim tuli seos nähtavale just 14–17-aastaste lastega peredes).

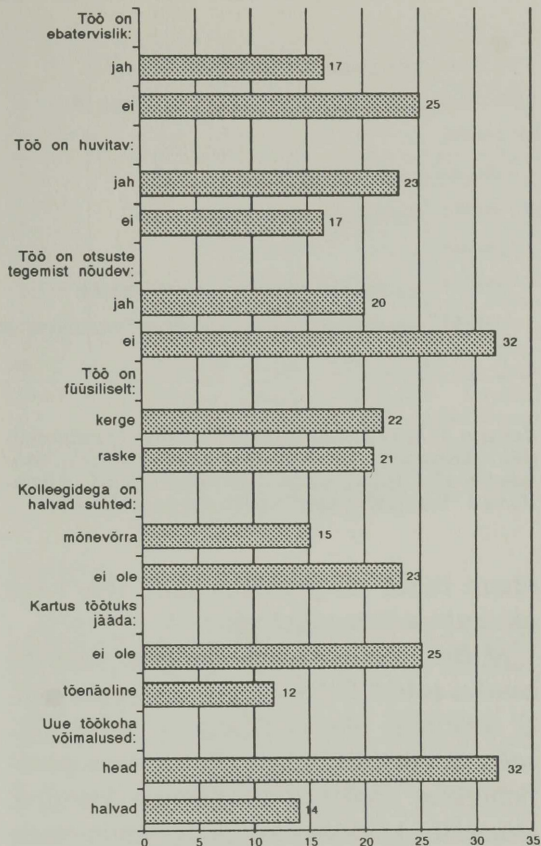
Tervis ja materiaalne kindlustatus. "Elutingimused '94" andmeil (küsitlus hõlmab kogu Eesti rahvast) on inimeste majanduslikus olukorras toimunud tugev tagasimineku võrreldes olukorraga viis aastat tagasi (6). Siis oli enamik inimesi nende endi väitel majanduslikult küllalt hästi kindlustatud (61%). Vaesteks nimetas end suhteliselt väike osa küsitletuist, vaid 4%. Praegu on vastajate seas nende endi hinnangul kõige rohkem neid, kes vaevalt ots-otsaga kokku tulevad (68%). Kui siis juurde liita veel vaeste osatähtsus (20%), saab rääkida enamiku eestimaalaste raskest materiaalsest olukorrast.

Ent piiratud majanduslikud võimalu-

sed on küllaltki sageli tervisehäirete põhjuseks. "Eesti '93" andmeil ilmneb, et juhu- l, kui raha ei jätku isegi igapäevaseks toiduks, on terveid 17%, kui aga majanduslik olukord piirab ainult suuremate kulutuste tegemist, on hea tervise- ga inimesi juba 32%. Kas ei peaks hakkama tõsisemalt rääkima sotsiaalsest ebavõrdsusest tervise alal? Praegu on tervis nii mõnigi kord majanduslikult kindlustatud inimeste privileeg. Küsimuseks jääb, mil- lal ka meil hakatakse järgima Maa- ilma Tervishoiuorganisatsiooni Euroopa Re- gionaalbüroo "Tervis kõigile" programmi üht põhieesmärki — "Aastaks 2000 peaksid tervisliku seisundi erinevused eri riikide kodanike vahel ja riigisisest erinevate rühmade vahel vähenema vähemalt 25%, seda ennekõike ebasoodsates oludes asu- vate inimeste tervise parendamise tõttu (15)."

Tervis ja tööelu. Töösfääri iseloomustavatest teguritest (vt. joonis 4) tagavad parema tervise töö vaheldusrikkus ja hu- vitavus (hea tervise- ga 23%, ei- vastuse pu- hul 17%). Loomulik on, et tervist halven- dab töötamine tervistkahjustavates tingi- mustes (ebatervisliku töö puhul oli terveid 17%, kui töö seda ei olnud, siis 25%). Tervisele mõjub ka töö vaimne pin- gestatus, see, kui töö on otsuste tegemist ja vastutust nõudev (jah- vastuse andnute hulgas oli terveid 20%, ei- vastusega vas- tanute hulgas 32%). Kehalisel koormusel samalaadset mõju aga ei paista olevat — nii kehaliselt raske kui ka kerge töö tegi- jate hulgas on "hea" tervise- ga vastajaid võrd- selt (21–22%). Ilmselt on raskema töö enesele valinud juba loomuldasa tugeva- ma kehaehituse, hea treenituse ja parema tervise- ga inimesed.

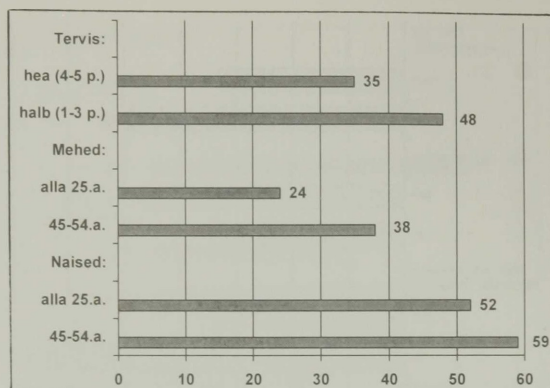
Teiste tööalaste tervist mõjutavate te- gurite seas tõuseb esile ka töökoha emot- sionaalne atmosfäär. Tervise riskitegu-



Joonis 4. Tööd iseloomustavad näitajad ja "hea" tervise- ga vastajate osatähtsus (protsentides).

riks on olukord, kui töökohas esineb kolleegide vahel sageli lahkhelisid (terveid üksnes 10%), või see, kui inimesel endal on suhted kolleegidega halvad (terveid 15%). Et tänases Eestis on tõsiseks probleemiks ka töötus, siis hirm töötuks jääda kajastub samuti tööalaste eestlaste tervi- sesisundis — "ei ole kartust töötuks jää- da" vastanute hulgas oli terveid 25%, "see on tõenäoline" vastanute hulgas 12%.

Niisiis kinnitab sotsioloogiline andmes- tik, et tervis ja eluga toimetulek on vas- tastikku tugevasti seotud näitajad. See aga tähendab, et terve inimene on ühis- konnale suur väärtus, sest ta saab igapäe- vaelus paremini hakkama, on keskmiselt



Joonis 5. Huvitatus tervise teemast (protsentides). Hinnang kolmepalliskaalal "väga", "mõnevõrra", "üldse mitte". Joonise arvud väljendavad "huvitab väga" vastuste osatähtsust.

enam rahul nii perekonnaelu, töö, vaba aja kui ka inimsuhetega.

Mida siis ikkagi rahva tervise heaks teha? Selge on see, et tervisekriisi seisundis olevas Eestis on esmatähtsaks muutunud rahvastiku tervise parandamiseks soodsate tingimuste loomine. Omaette küsimuseks jääb, mida selle heaks tuleks kõigepealt ette võtta. Maailma Tervishoiuorganisatsiooni eksperdid väidavad, et arstiabi annab tulemusi ainult 10% ulatuses, üle selle piiri ressursside suurendamine efekti enam ei lisa (13). Kõige kaalukamana aga esilduvad indiviidi enda eluviis ja käitumine, mille mõju suuruseks peetakse 50–60%.

Et see potentsiaal realiseeruks, peaks igal inimesel endal olema positiivne hoiak muuta tervisliku eluviisi järgimine oma igapäevaelu normiks. Kahjuks viitab "Eesti '93" andmestik, et näiteks oma kehalise vormi eest hoolitsemise tähtsus on tööaliste eestlaste hulgas viimasel aastakümnel märgatavalt vähenenud: 1985. aastal pidas seda oluliseks 62%, 1993. aastal aga üksnes 44%. Ka tegelikus elus oma tervise parandamisele suunatud ettevõtmiste osas on küsitletud olnud suh-

teliselt tagasihoidlikud: nii tegeleb "Elutingimused '94" andmetel (kogu elanikkond) ainult 18% naistest ja 23% meestest vähemalt korra nädalas kehalise treeninguga nii pingsalt, et ajab end higiseks (6).

Isegi juhul, kui liikumisharrastuste hulka arvata lisaks erisugustele spordialadele ja pikematele jalutuskäikudele ka töö aias või põllul, kalastamine ja marjalikäimine jm., on tööaliste eestlaste hulgas sellega tegelejaid ainult 45%. Kõige rohkem paneb aga mõtlema asjaolu, et üldse ei tegele mitte mingisuguse liikumisharrastusega tervenisti 21% tööalistest eestlastest.

Mitte alati ei saa aga süüdistada inimest ennast tema tervisealase passiivsuse või tervisekahjuliku elulaadi viljelemise pärast. Paljus on harjumused kujunenud keskkonnatingimuste mõjul: sigarettide ja alkoholi reklaami kampaania, rafineeritud ja lisaaineid sisaldavate toiduainete üliküllus jms. Taolises olukorras jääb paljudelgi puudu teadlikkusest ja tahte jõust tervisereegleid järgida. Nii hakatasegi tihti oma tervisele mõtlema alles raskemate tervisehäirete ilmnemisel. "Eesti '93" andmed näitavad, et neist, kelle tervise seisund on keskmisest halvem, huvitub tervisealastest nõuannetest "väga" 48%; ülejäänud teevad seda "mõnevõrra" või ei tee seda "üldse mitte". Kui aga tervis korras on, siis pööratakse vastavate raamatute ja ajakirjade poole tunduvalt harvem (35%), vaadatakse-kuulatakse harvem ka tervisesaateid TV-st ja raadiost (vt. joonis 5).

On mõistetav, et huvi tervise hoidmise vastu tõuseb koos vanusega. Tendents ilmneb ennekõike meeste puhul — üle 44-aastastest kinnitas 38%, et tervise teema huvitab neid "väga"; alla 25-aastastest tunneb selle vastu huvi ainult 24%. Arvestades seda, et naised on oma tervisega

vähem rahul kui mehed, on ootuspärane ka nende tunduvalt suurem huvi selletemaliste kirjutiste-saadete vastu.

Küsitluse "Eesti '93" andmed sunnivad tõdema, et suur osa eestlasi on tervisealase info mõjupiirkonnast väljas. Ometi peaks tarvilikke teadmisi saama enne, kui haigeks jäädakse. Et teave tervist säilitava ja tugevdava eluviisi kohta jõuaks iga inimeseni, on tingimata vajalik ühiskonnapoolne abi ja aktiivsus valitsuse, meediavahendite, õppeasutuste tasandil. Seetõttu on eriti tähtis, et Eesti tervisepoliitikas on hakatud rääkima **tervete inimeste** eest hoolitsemisest, sellest, et nii meedikutel kui ka kogu ühiskonnal tuleb ümber orienteeruda **haiguselt tervisele**, seda põhimõttel, et haiguse ennetamine on tulemusrikkam kui selle ravi (12, 13).

Ent olukorra muutmiseks ei piisa üksnes tervishoiusüsteemi vahenditest ja inimese aktiivsusest. On ju rahva tervise seisund holistlik näitaja, milles peegeldub kogu ühiskonna sotsiaal-majanduslik arengutase. Seetõttu on oluline, et nähakse, et oleme kiirele turumajandusele ülemineku eest maksnud kõrget hinda, sest majanduse areng ei ole automaatselt, iseenesest transformeerunud üle inimarenguks (2), ja et on hakatud võitlema selle eest, et rahvastiku tervises seisund tunnistataks kõikide võimutasandite tähtsaimaks probleemiks (16).

KIRJANDUS: 1. *Aluoja, A., Vasar, V., Rosental, K.* Eesti Arst, 1996, 1, 23–27. — 2. Eesti inimarengu aruanne 1996. Tallinn: UNDP, 1996. — 3. Eesti tervishoiustatistika aastaraamat 1994, EMsB. Tallinn, 1995. — 4. *Einasto, M.* Health. Estonia in the Grip of Change. The Norbalt Living Conditions Project. Ed. J. B. Groggaard. Fafo report, 1996, 49–68. — 5. EKI-TEST, 1995. Eesti Konjunkturiinstituut. Tallinn, 1996. — 6. Elutingimused Eestis 1994. aasta lõpul. Vihik 3: "Leibkondade majanduslik olukord" ja vihik 4: "Tervis ja turvatunne". Riigi Statistikaamet, ESMAI. Tallinn: Hansar, 1995. — 7. *Lipand, A., Kasmel, A., Tasa, E., Leinsalu, M., Uutela, A., Puska, P., Helakorpi, S.* Eesti täiskasvanud elanikkonna terviseuuring, kevad 1994, Helsinki, 1995. — 8. Murrangulised 80-ndad ja 90-ndad aastad Eestis:

Töö, kodu ja vaba aeg. Toimetaja A. Narusk. Tallinn — Helsinki, 1994. — 9. *Narusk, A.* Transmission of drinking habits within the family. Contemporary Drug Problems / Winter 1991. 1992, 645–671. — 10. *Palosuo, H., Zhuravleva, I., Uutela, A.* Perceived Health, Health-Related Habits and Attitudes in Helsinki and Moscow: A Comparative Study of Adult Populations in 1991. National Public Health Institute. Helsinki, 1995. — 11. Rahvastikustatistika Teatmik. 1/95. Eesti Statistikaamet. Tallinn: ESA, 1995. — 12. Rahvatervise seadus. Terviseleht, 33, 16. aug. 1995. — 13. *Saava, A., Kaasik, T., Põlluste, K., Tammi, M.* Eesti Arst, 1994, 3, 226–229. — 14. *Suominen, S.* Perceived Health and Life Control. A Theoretical Review and Empirical Study About the Connections Between Health and Life Control Determined According to the Strength on the Sense of Coherence. ABO Akademi University, University of Turku, 1993. — 15. Targets for Health for All. The Health Policy for Europe. Copenhagen: WHO, 1992. — 16. *Uibu, J.* Eesti Arst, 1996, 1, 3–7.

Summary

Health — the main precondition of coping with life. In the article health and health-influencing factors of working-age Estonians are observed. The data of "Estonia '93" survey (1867 respondents) conducted by the sociologists of the Institute of International and Social Studies have been used. General indicator to evaluate health-condition was formed on the basis of five (5) aspects. Health of women and people over the age of 44 is in the worst condition. It appears that in order to ensure good health of the individual and self-confident attitude are essential. The effects of different life domains on one's health is being explained. Sociological data confirms that a more healthy person is generally more satisfied with his/her family life, work, leisure-time as well as with personal relationships. Estonia is in the state of health-crisis: only one-third of population is satisfied with their health. There is also a conflict: health is valued, but little is done to improve it. The survey reflects that Estonians are not very interested in health-related information.

ARSTITEADUSE AJALOOST

100 aastat kirurgide steriliseeritud kummikinnaste kasutuselevõtmist

Ilo Käbin

Aastal 1960, umbes kolm aastat pärast seda, kui venelased maakera orbiidile sputniku tiirlema olid saatnud, külastas Leningradi ja Moskva haiglaid arvukas rühm Rootsi kirurge. Nagu on igal pool tavaks, näidati kaugelt saabunud külalistele nende linnade kõige esinduslikumaid kirurgiakliinikuid.

Nõukogude Liitu tutvumisreisile sõitnud kirurgide hulgas oli ka minu endine õpetaja Uppsala Ülikoolis, kirurgiaprofessor Olle Hultén, kes kodumaale tagasijõudmisel avaldas pikema kirjelduse oma reisimuljeist ja üksikasjalikest tähelepanekuist ajakirjas *Svenska Läkartidningen*. Märgime vaid järgmist: "... haiglate läbilõikestandard oli väga madal" ja "operatsioonisaalid üsna primitiivsed, nii et meie bakterioloogid oleks neid nähes valanud hirm". Pole siis ime, kui Rootsi professor lisab: "... keegi kuulus kirurg opereeris ilma kinnasteta, kuid jooditinktuuriga sõrmeotstel" (6).

Seda uuesti lugedes ja toetudes samal ajal esmajoonel kahele trükitud allikale, kerkib paratamatult vaimusilme ette Tar-

tu kirurgia aastal 1897. Need allikad on esiteks toleaeegse Tartu kirurgi, privaatsent Werner Zoega von Manteuffeli teaduslik raport steriliseeritud kummikinnaste kasutuselevõtmisest operatsioonidel, nagu ta selle avaldas eespool mainitud aastal ajakirjas *Zentralblatt für Chirurgie* (11). Teiseks allikaks on Zoega von Manteuffelit sel arstiteaduse ajaluku läinud operatsioonil assisteerinud dr. Woldemar Ficki populaarne kirjeldus samast sündmusest, mille ta annab oma trükitud mälestustes edasi alles aastal 1931 (9). Alustame aga tagasivaatega sellele meditsiiniajaloolisele sündmusele.

Keilast pärit ning Tartus arstiteadust õppinud dr. W. Fickist oli saanud Zoega von Manteuffeli vilunud assistent operatsioonisaalis. Ühel küllaltki komplitseeritud operatsioonil pidi ta aga jääma kõrvaltvaatajaks, sest tema käele tekkinud furunkul võinuks tekitada kardetava infektsiooni operatsioonihaavas. Seetõttu asendas W. Ficki keegi noorem arst, kes osutus aga peagi ebakompetentseks. Assistenti kohmakusest kannatamatuks muutunud Zoega von Manteuffel hüüdis W. Fickile: "Keetke kiiresti lahangukindad, tõmmake need kätte ja tulge assisteerima!". Sel hetkel vaevalt keegi operatsioonisaalis viibinuist mõistis, et tegemist on ühe pöördelist tähtsust omava sündmusega arstiteaduse ajaloos. Kui siiski keegi mõistis, siis oli see Zoega von Manteuffel ise.

Veel samal aastal publitseeris ta ülevaate kuumusega steriliseeritud kummikinnastest. Juba kirjutise sissejuhatavas osas väitis selle autor, et käte desinfitseerimine antiseptiliste vahenditega ei vasta rangeile eksperimentaal-kriitilistele nõuetele ega garanteeri pisikute täielikku kadu kätel. Samas toonitas Zoega von Manteuffel steriliseeritud kummikinnaste eelist kirurgidele, kes käsi tabanud furunkuloosi tõttu operatsioonidest peavad hoiduma. Keetmise teel steriliseeri-

tud kummikindaid nimetas selle autor "keedetud käeks". Ta esitas ka kuumusega steriliseeritud kummikinnaste kasutamise näidustused. Need olid: septiliste haavade operatsioonid; puhaste haavade operatsioonid, kui ei saa välistada kokkupuudet mingi septilise objektiga, näiteks ka opereerija pisikutest saastatud kätega; õnnetusjuhtumite korral vajaminevate operatsioonide puhul.

Zoege von Manteuffel lisas, et keetmise teel steriliseeritud kummikindaid tuleb alati käepärast hoida ja seda ei pea tegema mitte ainult kirurgid, vaid ka maarstid. Ent ta möönis, et tema soovitatud kinnaste kasutamise korral pikeneb operatsiooniaeg 5–10 minutit.

On vaevalt mõeldav, et täpsemaid eeskirju steriliseeritud kummikinnaste kasutamise kohta sel ajal olekski saadud esitada. Eriti kõrge hinnangu Zoege von Manteuffeli poolt kasutusele võetud kummikinnastele olevat andnud tema kaas-aegne, Austria tuntuim kirurg Anton von Eiselsberg oma ütlusega: "Et tulla niisugusele mõttele, peab olema geenius nagu Zoege von Manteuffel" (13). Tegelikult oli see Tartu operatsioonisaalis tehtud uuendus viimane lüli sündmusteahelas, mis oli alguse saanud 40 aastat varem samuti Tartus ja mille mitte ainult algus ja lõpp, vaid ka vahepealne areng on tihedas seoses Tartu Ülikooli arstiteaduskonnaga. Teeme sellest lühikese kokkuvõtte.

Aastal 1857 avaldas Tartus töötav arst-loomaarst prof. Friedrich Brauell esimesena maailmas publikatsiooni nii loomal kui ka inimesel haigusttekitava mikroobi kohta. See oli batsill, mis põhjustab ant-raksit ehk siberi katku (2). Seda sensatsioonilist sündmust võib vaadelda kui uue arstiteadusliku distsipliini, bakterioloogia, tagasihoidlikku algust.

Umbes samal ajal alanud ja aastaid kestnud katsetega tõestas prantsuse keemik Louis Pasteur, et nii käärimine kui ka roiskumine ei ole mingi keemiline prot-

sess (nagu varem oli arvatud), vaid nii üks kui ka teine on põhjustatud mikroobide tegevusest. See omakorda andis hoogu varem mainitud uuele teadusharule — bakterioloogiale.

Nähtavasti ei osatud F. Brauelli avastust Tartus edasi arendada. Nagu selgub Woldemar Bucholtzi 1866. aastal ilmunud doktoritööst *Über die Einwirkung der Phenylsäure (Carbolsäure) auf einige Gährungsprozesse*, jälgiti aga Tartus tähelepanelikult Prantsusmaal toimuvaid samalaadseid uuringuid. Nagu W. Bucholtz mainib, otsisid prantsuse keemikud — küllap L. Pasteuri avastuste mõjul — mitmesuguste mikroorganismide hävitamiseks sobivaid vahendeid. W. Bucholtz tsiteerib korduvalt prantsuse keemikut



Foto 1. Professor M. F. Werner Zoege von Manteuffel (1857–1926) aastal 1905.

Jules Lemaire'i (10), kes oma 1865. aastal ilmunud monograafias oli juhtinud tähelepanu karbolühenditele kui "suurepäras-tele antiseptikumidele", mida ei kasuta- tud mitte ainult latriinide puhastamiseks, vaid ka mädaste jalahaavandite raviks. W. Bucholtz refereerib korduvalt J. Le- maire'i tulemusrikkaid katseid mitmesu- guste mikroorganismide hävitamisel.

W. Bucholtz, innustatud niisiis J. Le- maire'i katsetest *l'acide phenique*'iga, kin- nitas omakorda laboratoorsete katsetega väidet karbolhappe hävitava toime kohta käärimisbaktereisse. Nende töödega pan- di alus antiseptikale selle algelisel kujul.

Nagu nähtub W. Bucholtzi dissertat- sioonist, tunti ja kasutati karbolhapet sel ajal ka Inglismaal. Tutvunud L. Pasteuri bakteritealaste uurimustega, alustas an- tiseptikumide otsimist ka inglise kirurg Joseph Lister. Kuulnud, et Carlisle-nime- lise väikelinna lihunikud kasutavad loom- sete jäänuste ja roiskvee desinfitseerimi- seks karbolhapet, otsustas ta sedasama vahendit kasutada katseliselt ka oma klii- nikus, kus opereeritu elu amputatsiooni- haava komplitseeriva mädanemise tõttu tavaliselt surmaga lõppes.

Juba 1867. aastal, aasta pärast varem mainitud Tartu doktoritööd, avaldas J. Lister ajakirjas *Lancet* oma esimese doku- menteeritud teate kasutatud uue haava- ravimeetodi sensatsioonilise edu kohta (4). Hävitades karbolhappe abil haava sattunud patogeenseid mikroobe, pani J. Lister aluse antiseptika nime all tuntud ravimenetlusele, mis talle — kuigi vaid pikkamööda — maailmakuulsuse tõi.

Liivimaalt pärit W. Bucholtz ei olnud kirurg, vaid kuulsa farmakoloogi Rudolf Buchheimi õpilane, kelle eespool maini- tud katseline uurimus ei äratanud ilmselt kelleski suuremat tähelepanu. Küll aga jälgis J. Listeri saavutusi 1871. aastal Tartu kirurgiaproffessoriks nimetatud Ernst Bergmann, kes oli J. Listeri haava- ravi üks esimesi tunnustajaid. 1873. aas-

tal saatis ta Tartust dotsent C. Reyheri Inglismaale J. Listeri haiglasse karbol- happe kliinilist kasutamist õppima.

1875. aastal Toomemäel uue kirurgia- kliiniku avamisel sooritas E. Bergmann ise operatsiooni Listeri karbolhappemee- todil, kuid rõhutas seejärel oma kõnes ka puhtusepidamise tähtsust operatsioonil. On märkimisväärne, et juba aasta varem oli Valgamaalt pärit Leonid Bucholtz, keda E. Bergmann iseloomustas kui oma andekat õpilast, teinud eksperimentaalse avastuse, et sublimate osutus antisepti- kumina karbolist 100 korda efektiivse- maks. Oma katseteseerias oli L. Bucholtz kasutanud 10 antiseptilist vahendit, te- hes kindlaks ka kõrge temperatuuri mõju mitmesugustele batsillidele ja kokkidele (3). Niisiis oli Tartu Ülikooli arstiteadus- kond andnud väärtusliku lisa ka antisepti- ka arengule. Kuid seegi oli vaid eelast- meks järgnevale sammule.

Olles ikka veel professoriks Tartus, võt- tis E. Bergmann 1877. aastal kirurgina osa Vene-Türgi sõjast. Oma Balti Punase Risti välilaatsaretis hakkas ta kompli- seeritud põlvefraktuure kipslahasesse pannes kasutama põhimõtet: vältida pisi- kute haavadesse sattumist — seda mui- dugi välihaigla tingimustes (1, 8). Põhi- mõtteliselt oli see aga seesama profülak- tiline printsii, mida ta hiljem Berliinis professoriks olles koos oma assistendi Curt Schimmelbuschiga 1886. aastal tä- napäevani kehtivaks aseptikaks arendas. Sellega olemegi jõudnud tagasi Tartu ki- rurgi Zoega von Manteuffelini aastasse 1897.

Anglosaksi nimekaim meditsiiniajaloo- lane Fielding H. Garrison on kirjutanud, et J. Lister sattus karbolhappele haavara- vis tänu õnnelikule juhusele (*by lucky chance*) (5). Sedasama võib väita ka Zoega von Manteuffeli "keedetud käe" kohta: poleks tema vilunud assistendil parajasti furunkulit käe peal olnud, üks oleks siis keegi teine tulnud mõttele, et kirurg peab

operatsioonil steriliseeritud kummikindaid kasutama. On omaette ime, et keegi varem niisugusele mõttele ei olnud jõudnud, kuigi probleem kui niisugune ammuigi õhus rippus.

Sellega seoses on eriti anglosaksi autorid püüdnud rõhutada ameerika kirurgi William Halstedi tähtsust, kes Baltimore'is juba 1890. aastal kummikindad kasutusele oli võtnud. Nagu teada, muretses W. Halsted kummikindad ainult teda operatsioonidel assisteerivale õele, et vältida sublimaadist tingitud ekseemi oma abilisest kätel. Pealegi olid need kindad steriliseerimata ja W. Halsted ei avaldanud ühtegi seda sündmust puudutavat publikatsiooni. Joseph Bloodgood, W. Halstedi kauaaegne assistent, on aastaid hiljem, 1931. aastal kirjutanud, et W. Halsted ise kummikinnaste tõelisest tähtsusest üldse kunagi aru ei saanud (14).

Seda meenutades võime näha isegi teatud analoogiat Woldemar Bucholtziga, kelle antiseptikasse kuuluvale uurimusele meditsiiniajalugu mingit tähelepanu ei ole omistanud. Kuigi tema publikatsioon karbolhappe mõjust mikroorganismidele ilmus aasta enne J. Listeri esimest kirjallikku aruannet, ei leidunud W. Bucholtzi töös mingit vihjet patogeenseile bakteritele. Nagu suur kirurg W. Halsted ei osanud näha kummikinnaste õiget seost operatsioonidega, niisamuti ei leidnud väike bakterioloog W. Bucholtz karbolhappe tähtsust kirurgias.

Mis puutub kirurgidesse Euroopas, siis tegelesid kummikinnaste küsimusega mitmed nimekad arstid, sest bakterioloogilised uurimused olid vahepeal tõestanud, et paljaid käsi on võimatu baktereid täielikult puhastada. Nii näiteks katsetas Breslau tuntud kirurg Johann Mikulicz opereerida neidist, Georg Perthes Leipzigi siidist kinnastega, kuni selgus, et niisuguste kinnaste steriliseerimine ei olnud kunagi täielik (12).

Kohati terav kriitika ja skepsis, mis

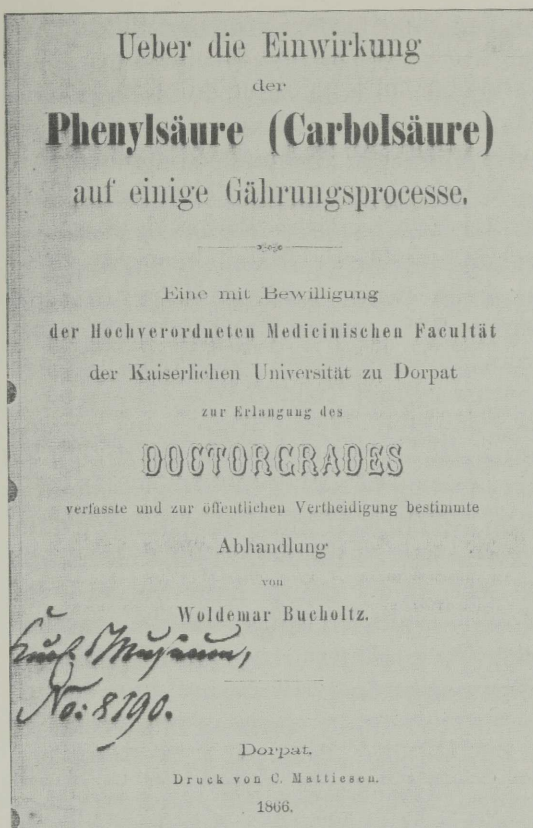


Foto 2. Woldemar Bucholtzi 1866. aastal ilmunud doktoritöö tiitelleht.

paljude kolleegide poolt varem oli tabanud J. Listeri antiseptikat, kordus uuesti ühenduses Zöge von Manteuffeli steriliseeritud kummikinnaste kasutuselevõtmisega. 1898. aastal toimunud Saksa kirurgide kongressil, millest võttis osa ka Zöge von Manteuffel, väitis ta oma vastuses kriitikuile, et tema poolt kasutusele võetud kummikindad jäävad alatiseks püsima. Aeg näitas, et Tartu suurel kirurgil oli õigus, aga kulus jällegi aastaid, enne kui see väide kõikides maades (näiteks ka Rootsis) lõplikku kinnitust leidis (7). Nagu juba sissejuhatuses märgitud, oldi Nõukogude Liidus veel 1960. aastal niivõrd tegevad mitte ainult maailma, vaid ka maailmaruumi vallutamise kavadega, et isegi nimekad kirurgid operatsioonikin-

naste asemel jooditinktuuriga pidid leppima.

Siin ei ole koht tutvustada Zoega von Manteuffeli mitmeid teisi saavutusi, mis talle omakorda arstiteaduse ajaloos püsiva koha on kindlustanud. Sündinud 1857. aastal Määri mõisas Virumaal, olnud pikemat aega Tartu Ülikooli kirurgiaprofessoriks ja võtnud osa Eesti Vabadussõjast, suri ta 1926. aastal Eesti Vabariigi sanitaar-kindralmajorina Tallinnas. Pärast matusetalitust Toomkirikus toimus sõjaväeliste auavalduste saatel tema muldasängitamine Tallinna Kopli surnuaial. Ei ole põrmugi imestada, et primitiivne ning julm Nõukogude Liidu okupatsioonivõim hävitas aastail 1950–1951 jäljetult nii selle Eesti suure kirurgi haua kui ka kogu Kopli surnuaia. Zoega von Manteuffeli kingitus maailma arstiteadusele jääb aga alaliseks püsima.

KIRJANDUS: 1. *Bergmann, E.* Die Behandlung der Schusswunden des Kniegelenkes im Kriege. Stuttgart, 1878. — 2. *Brauwell, F.* Arch. Pathol. Anat. Physiol., 1857, 11, 132–144. — 3. *Buchholtz, L.* Ueber das Verhalten von Bakterien zu einigen Antisepticiis. Inaug. Diss. Dorpat, 1876. — 4. *Garrison, F.* History of Medicine. Springfield — London, 1929, 589–590. — 5. *Garrison, F.* Op. cit. S. 590. — 6. *Hultén, O.* Svenska Läkartidningen, 1960, 57, 2110–2117. — 7. *Kock, W.* Nord. Med., (Särtryck), 1940, 1–14. — 8. *Käbin, I.* Die medizinische Forschung und Lehre an der Universität Dorpat/Tartu 1802–1940. — Diss. Lund, 1986, 247–250. — 9. *Kügelgen, A. von.* Werner Zoega von Manteuffel. Reval, 1931, 138–180. — 10. *Lemaire, F. J.* De l'acide phenique, de son action sur les végétaux, les animaux etc. Paris, 1865. — 11. *Zoega von Manteuffel, W.* Zbl. Chir., 1897, 24, 553–556. — 12. Op. cit. S. 30–47. — 13. *Randers-Pehrson, J.* The Surgeon's Glove. Springfield-III. 1960, 31. — 14. *Randers-Pehrson, J.* Op. cit. S. 58.

MÕTTEVAHETUS

Subjektiivsetelt hinnangutelt objektiivsetele otsustele

Leo Vöhandu Agu Kivilo Mehis Bakhoff

On tervishoiusteami reformimise aeg. Rohkesti võetakse vastu igasuguseid otsuseid. Eri tasandite juhid/otsustajad on pidevalt raskustes, sest sageli puuduvad selged ja objektiivsed andmed, millele otsustades toetuda. Algandmete mitteühesuse kohta toome näitena kõige üldisema majandusindikaatori SKP väärtuse mitmest eriallikast (vt. tabel 1).

Rahandusministeerium prognoosis 1996. aasta SKP-ks 51–52 miljardit krooni, millest üks protsent on 510 miljonit krooni, mis on parajasti Tallinna linna 1997. aasta tervishoiueelarve. Missugune neist tabelis 1 toodud SKP-näitajatest on objektiivne ja missugune subjektiivne? Selguse saamiseks peaks süvenema, millise üldistustaseme ja haaratusega on toodud näitajad. Kas nende arvutamisel on kasutatud püsi- või jooksvaid hindu ja missuguse kroonikursiga? Kuidas on hinnatud varimajanduse osatähtsust ja paljut muud? Selline süvaanalüüs oleks tõsiteaduslik meetodiline tegevus, selleks aga praktiseerival tervishoiujuhil aega ei ole.

Mida objektiivsemad on andmed, seda selgem ja usaldatavam on otsus. Subjek-

Leo Vöhandu — Tallinna Tehnikaülikool
Agu Kivilo, Mehis Bakhoff — Tallinna Diagnostika-keskus

Tabel 1. Tervishoiukulude osatähtsus SKP-protsentides

Asutus	1995	1996	1997
Statistikaameti makroökonomika teenistus (Tervishoiuteenused ilma hüvitiste ja kassatagavarata)	5,0	4,74	4,1
Statistikaameti makroökonomika teenistus (Ravikindlustuseelarve kulud kokku koos toetusega riigieelarvest)	6,1	5,8	5,1
Eesti Sotsiaalministeerium (UNDP 1995 (1))	7,2		
Eesti Sotsiaalministeerium (A. Vask, ettekanne (2))		6,2	
Riigikogu sotsiaalkomisjon (E. Eero, ettekanne (2))			4,1

tiivsetelt hinnangutelt objektiivsetele otustele võimaldab üle minna analüütiliste hierarhiate meetod, mille on loonud Thomas Saaty (USA) ja mis on leidnud edukat rakendamist väga paljudel elualadel. Üks selle artikli autoreid on Tallinna Tehnikaülikoolis juba mitu aastat lugenud kursust "Täppismeetodid otsustuste vastuvõtmisel". Tallinna Diagnostikakeskuse meeskond hakkas Saaty meetodika vastu huvi tundma ja nii korraldatigi mitu Leo Võhandu juhivat seminari, kus diagnostikakeskuse osakonnajuhatajad nimetatud meetodikaga lähemalt tutvusid.

Üritame selle meetodika põhimõtteid lühidalt tutvustada. Saaty arvamus on selgelt välja öeldud paljudes artiklites ja raamatutes (3, 4) ning kõlab järgmiselt: kui meil on tegemist paljudest subjektiivsetest teguritest sõltuva nähtuse järjesutusprobleemiga (olulisuse probleemiga), siis saab seda teha ometigi õige objektiivselt.

Meetodika põhimõtete omandamine kulgeb lihtsalt. Me ei saa seda hinnangu näidet meile ajakirja veergudel eraldatud ruumi piires esitada lõpuni, seetõttu pakume täiendavat informatsiooni meie Interneti lehekülgedel. Meetodikat selgitame igapäevases elus vägagi olulise ja sa-

geli valulise probleemi varal. Nimelt üritame hinnata meditsiinitöötajate headust patsiendi — praegusel juhul L. Võhandu lähtekohtadelt.

Eesmärgiks on meedikute võrdlemine nende kvalifikatsiooni, kollegiaalsuse ja eeskätt patsiendiga suhtlemise järgi. Et midagi hinnata, peab loomulikult kasutama mingeid hinnangukriteeriume. Kriteeriumide valik on suhteliselt vaba. Olu line on muidugi, et kriteeriumid käiksid tõepoolest otsustatava nähtuse kohta. Kriteeriumide valik aga sõltub valija vaatepunktist ja tema kompetentsusest. Me valisime hinnangukriteeriumideks töötaja suhtlusoskuse patsiendiga, erialase võimekuse, kollegiaalsuse, korrektsuse ja arenguvõimelisuse. Eesmärgiks oli hinnata töötaja headust. Järgmise sammuna tuleb meil subjektiivselt mõõta Saaty skaalal iga kriteeriumi olulisust eesmärgi suhtes.

Mõõtmiseks kasutatakse nii meditsiinis, bioloogias kui ka psühholoogias hästi tuntud kriteeriumide paariviisilist võrdlust nende olulisuse järgi eesmärgi suhtes. Skaalapalle hinnatakse subjektiivselt (iga hindaja oma vaatevinklist) ja pallid paiknevad vahemikus 1–9. Kui kaks kriteeriumi on eesmärgi saavutamise suhtes võrdse tähtsusega, siis öeldakse, et nende omavaheline võrdlus lõppes seisuga 1:1. Kui ühel kriteeriumil on teise suhtes väike paremus, siis antakse võitjale 3 palli ja kaotajale 1/3 (pöördväärtus). Tugev paremus annab palle 5 ja 1/5, väga tugev paremus 7 ja 1/7 ning lõpuks ekstreemne paremus 9 ja 1/9. (See viimane tugevus on juba umbes taoline tõde, et päike tõuseb alati idast).

Nende pallide alusel koostab hindaja paaritiste võrdluste tabeli (analoogiline jalgpallitabeliga). Oletame, et meie näite puhul on vastav tabel ühe patsiendi koostatuna järgmine (vt. tabel 2).

Tabel 2. Patsiendi koostatud paaritiste võrdluste tabel

Näitaja	Suhtlus	Kompetentsus	Kollegiaalsus	Korrektus	Arengevõime
Suhtlus	1	1/2	6	1/4	2
Kompetentsus	2	1	4	2	3
Kollegiaalsus	1/6	1/4	1	1/3	1/3
Korrektus	4	1/2	3	1	4
Arengevõime	1/2	1/3	3	1/4	1

Uurime seda tabelit veidi lähemalt, et võrdlustest mingit esialgset ülevaadet saada. Esimene asi, mida me loomulikult märkame, on eespool toodud skaalaväärtustest erinevad paarisarvud 2, 4, 6, 8. Need on kasutusel selleks juhuks, kui hindaja ei oska sisetunde põhjal ütelda, kui palju on üks kriteerium teisest olulisem. Sel juhul võib kasutada vahepealseid väärtusi. See kergendab oluliselt hindaja tööd. Mida me tabelist tervikuna näeme? Kõige tugevam hinnang on palliga 6. See ütleb praegu, et hindaja arvates on palju olulisem hea suhtlemine patsiendiga kui kollegiaalsus. Usutavasti vaidleb sellele vastu teenindava asutuse juhataja, kes ei tohi sallida erimeelsusi kolleegide hulgas. Selleks ongi erineva vaatega mudelid, mida hiljem saab ühtsesse üldmudelisse kokku võtta. Seejuures tuleb ka vaadete erinevat osatähtsust arvesse võtmise jaoks koostada analoogilised võrdlustabelid. Ühelt poolt võimaldab see tuleviku planeerimisel edukalt arvesse võtta soovitavaid prioriteete, teiselt poolt on oluline, et selgelt väljendatud hinnangute korral saab ka parlament või maksumaksja teada, missuguste kriteeriumide alusel neid huvitavat tööd juhitakse ning kas selline juhtimine on maksumaksjale üldse vastu võetav.

Taoliste võrdlustabelitega saavutatav juhtimise avalikkus ja läbinähtavus ongi metoodika üks olulisemaid positiivseid omadusi.

Mida selle võrdlustabeliga peale hakata? Kõigepealt saab arvutada kõigi kriteeriumide jaoks nende olulisuse kaalud.

Laskumata üksikasjadesse (seda tööd teeb lihtne arvutipogramm, rahulikult saaks hakkama ka taskuarvutiga), esitame meie koostatud tabeli jaoks saadud kaalud (prioriteedid). Suhtlusoskus saab kaaluks 0,177; kompetentsus 0,341; kollegiaalsus 0,057; korrektus 0,324 ja arenguvõime 0,101. Kõikide kaalude summa on parajasti 1. Nii saab iga üldhinnangu saamiseks appi võetud kriteerium esialgsest subjektiivsest võrdlustabelist oma kaalu, mida arvestatakse edasises töös. Saadud kaaludest on näha, et patsient hindab kõige kõrgemalt kompetentsust ja korrektust. Suhtlusoskus on juba vähemtähtis ning arenguvõime ja kollegiaalsus on loomulikus järjekorras üsna ebaolulised.

Kuidas sellist kaalude süsteemi kasutada? Praegune tabel on patsiendi koostatud ja on ilmselt kasutatav arsti valikuks. Oletame, et patsiendil on võimalik valida kolme arsti vahel. Keda neist valida? Ta koostab lihtsalt iga kriteeriumi alusel analoogilise võrdlustabeli kõigi valitavate arstide kohta ning saab arstide võrdlusprioriteedid iga kriteeriumi alusel eraldi kätte. Seejärel kasutab patsient enda poolt varem kasutatud prioriteete iga arsti kaalude jaoks (korrutab iga arsti prioriteedid nende kaaludega läbi ning liidab saadud kogukaalud kokku). Kogukaalud näitavadki, missuguse arsti juurde ta peaks minema tema enda koostatud subjektiivsete hinnangute põhjal.

Analoogiline subjektiivse klappivuse mõiste on hästi tuntud näiteks keeleõppes. Õpetaja ja õpilase omavaheline klappivus on vägagi oluline. Näiteks L. V. sai inglise keelt edukalt õppida alles järjekorras kolmanda õpetajaga, kusjuures eelmsed õpetajad olid viimasest hoopis kuulsamad. Sageli loeb just omavaheline sobivus. Kardinaalse tervishoiureformi tõttu seisab enamikul meie elanikkonnast ees perearsti valik. Kirjeldatud metoodika võimaldab leida objektiivsema lahenduse

iga patsiendi (või terve perekonna) poolt seatud kriteeriumide alusel. Seesama meetodika võimaldab ka tervishoiujuhil oma kriteeriumide alusel hinnata alluvate töötajate headust või valida uusi töötajaid. Loomulikult on erinevatel hierarhia nivoodel olevatel juhtidel oma kriteeriumid, see aga ei sega meetodika kasutamist. Kui hinnangute kokkuvõttes osas tekib tõsisemaid mõtete lahkuminekuid, siis tuleb koos aru pidada ja analoogilisel viisil, aga juba ühiste kriteeriumide alusel, asjad lõplikult otsustada.

Saaty koostatud meetodikat ei ole kuigi raske omandada. Piisab ühest õhtupoolikust, et asjadest piisavalt aru saada ja meetod kasutusse võtta. USA valitsus on juba paarkümmend aastat kasutanud seda meetodit edukalt kõikvõimalike konfliktide lahendamiseks üle kogu maailma. Võib-olla olete te isegi märganud, kui võrd paremad on ameeriklastest vahendajad võrreldes eurooplastest vahendajatega.

Sarnaselt toodud näitega võimaldab selle meetodika alusel loodud rakendusprogramm *Expert Choice* (ekspertvalik) käsitleda ka keerukamaid mitmetasandilisi probleeme. Olles kirjeldanud analoogiliselt eeltoodud näitega probleemi hindamise kriteeriumid ja vajaduse korral omakorda nende kriteeriumide hindamise kriteeriumid, on võimalik, kasutades üsna lihtsat graafilist kasutajaliidest, leida toodud kriteeriumide kaalud. Seesama programm annab ka hinnangu hindajate kohta, tuues välja esialgselt sisestatud hinnangute omavahelise sobivuse ning andes ka kohe võimaluse nende sobivuse parandamiseks.

Meetodika paremaks mõistmiseks ja omandamiseks toome interaktiivse näite meditsiini valdkonnast Tallinna Diagnostikakeskuse koduleheküljel aadressiga www.dk.ee/ekspert. Teie poolt autoriseeritult antud hinnangud kajastuvad sellel leheküljel igal nädalal tehtava ümberar-

vutuse alusel, samast kohast on teil võimalus kopeerida ka mõnevõrra piiratud võimalustega *Expert Choice*'i demonstratsiooniversioon. Meie kogemused on näidanud, et juba asjalike kriteeriumide väljamõtlemine ja eriti nende rihtimine klappivasse süsteemi annab probleemi lahenduseks tugeva tõuke. Peale selle on ülioluline, et vastuolude korral ei ole vaja vastaspoolt "maha lüüa", nagu Eesti poliitilisel areenil on kombeks saanud, vaid tuleb lihtsalt kriteeriumide suhtemaatriksis teha vastastikuseid järeleandmisi (kaalude muutmise teel leppelises suunas). See võimaldab saada soodsaid tulemusi ilma hingematvalt suure psüühiliste laipade koormata.

VIITED: 1. Health Care Systems in Transition. Estonia, WHO Regional Office for Europe, M. Jesse. — 2. Konverents "Eraravikindlustuse võimalikkusest Eesti Vabariigis" 22. mai 1997. — 3. Saaty, T. The Analytic Hierarchy Process. New York, 1980. — 4. Saaty, T., Kearns, K. Analytical Planning. The Organization of Systems. M., 1991.

Summary

From subjective estimates to objective decisions. It is often hard to make objective decisions. There are at least two reasons for that. First, the available data are not exact enough and second, our subjective estimates are never exact. How to save the situation? We suggest to use the Method of Analytical Hierarchies created by T. Saaty (3, 4). In our article we give a short description of the method and bring a small example of its use. Anybody who is interested in going more deeply into the field can use demos on Internet www.dk.ee/ekspert.

VÄLISMAALT

Rahuvalvamine arsti pilgu läbi

2. Rahuvalvearstina Lõuna-Liibanonis

Kuulo Kutsar

Eesti Rahuvalvekompanii lendas Norrast Liibanoni pealinna Beirutisse novembri lõpul. Beirutis võtsid meid vastu lõunamaine soojus, okastraadid, kuulipildujapesad ja suurtükipatareid, tankid ja soomukid, mis ümbritsesid rahvusvahelist lennuvälja. Seal algas vaevaline bussireis läbi tintmusta öö teenistuskohhta, Norra pataljoni kontrollalale Lõuna-Liibanoni idanurgas Golani kõrgustiku läänenõlval, kus kohtuvad Liibanoni, Süüria ja Iisraeli piir. ÜRO pataljonid asuvad Iisraeli okupatsiooni- ja puhvertsoonis, mille on loonud Iisrael oma julgeoleku tagamiseks põhjapiiril ning mehitanud kolme hästirelvastatud diviisiga. Eesti kompanii tegevusalal asuvad viis suuremat küla või väikest linnakest: Rachaiya El Foukhar, Kafr Hammam, Hebbariye, Fardiss ja Chebaa. Kompanii staap ja meditsiinipunkt asuvad Rachaiya El Foukharis Golani eelmäestiku läänenõlval.

UNIFIL-i Norra pataljoni (Norbatt) meditsiiniteenistus on lihtne ja ratsionaalne. Pataljoni ülema vahetus alluvuses töötavad pataljoni arst ja veterinaararst. Pataljoni arstile allub 19 inimesest koosnev meditsiinirühm, mille ülem on väljaõppelt meditsiiniõde. Selle koosseisus on ka pataljoni assistent-arst ja üldarst, hambaarst ning ravi-, väljaõppe- ja varustus-

õde ning hügieenihvitser. Ülejäänud koosseisu moodustavad polüfunktsionaalsed parameedikud ja sanitarid, kes on lõpetanud sõjaväe meditsiinkooli erikursused. Meditsiinirühma isikkoosseis kutsutakse rahuvalvemissiooni ajaks tegevteenistusse reservist; kaadri-meditsiiniõhvitseri seal ei olnud. Kompaniis vastutab meditsiinilise teenindamise eest meditsiiniõhvitser, kes Norra pataljonis on meditsiiniõde haridusega, tal on üks meditsiinilise väljaõppe saanud allohvitserist abi. Rühmas tegeleb meditsiinilise teenindamisega meedikust allohvitser. Erandiks on Chebaa rühm, mille meditsiiniteenindust koordineerib ohvitserist meditsiiniõde; seda peetakse vajalikuks linnakauguse ja raske juurdepääsetavuse tõttu. Norbatti Eesti kompanii meditsiiniteenistus põhines osalt Eesti kaitseväge kompanii struktuuril ja seetõttu juhtis kompanii meditsiiniteenistust kompaniisarst (K. Kutsar) ning Chebaa rühma teenindas arst (A. Borkman).

Norbatti meditsiinirühm paikneb eraldi selleks ehitatud ühekorruselises suhteliselt uues hoones. Seal on kaks palatit kokku üheksa voodikohaga. Norra pataljoni meditsiinirühma hoonet ja varustust peetakse koos Soome pataljoni meditsiinirühma omaga UNIFIL-i parimaks. Nende erinevus on selles, et Norra meditsiinirühmas on rohkem ruume, kuid Soome meditsiinirühmas on kõik väga ratsionaalselt paigutatud ja hea kvaliteediga tehtud. Norra meditsiinirühma varustus on küllalt hea, tal on kaks ambulantsautot, vajalikul määral ravimeid ja meditsiinilisi õppevahendeid ning abimaterjale. Põhivarustuse annab UNIFIL, kuid selle tagasihoidlikkuse tõttu toetab meditsiinirühma ka Norra armee meditsiiniteenistus. Arvestades luude-liigestetraumade rohkust, peaksin vajalikuks ka röntgeni-aparaadi olemasolu, kuid norralaste pikaajalise kogemuse alusel ei pea nad seda vältimatult vajalikuks. Heal nüüdisaegsel tasemel on sisustatud hambaravikabinet, kus on ka röntgeniseade. Iga vähegi süga-

Kuulo Kutsar — Kompaniisarst, UNIFIL, Norbatt XXXVIII, Company B/Estcoy

vama kahjustusega hamba ravi algab röntgeniülesvõtte tegemisest.

Väga kaootiline on UNIFIL-i poolne ravimitega varustamine, mis suuresti meenutab praegust Eesti ravimiturgu. Näiteks kasutan ma fenoksümetüülpenitsilliini VK vähemalt viie, tetratsükliini kuue ja III rühma kortikosteroidi beetametasooni nelja firmanimetusega. Küllalt palju preparaate on Iisraeli, Jordaania, Liibanoni, Süüria ja Egiptuse päritoluga, mille usaldusväärsuses Norra armee peafarmatseut kommodoor Jo H. Kvello kahtleb. Vahel on selguseloomine selles kaootilisuses üsna raske, kuid õpetlik, sest sageli ei aita ka Norra ravimiturgu iseloomustav iga aasta uuenev ravimikataloog.

Et Norra pataljoni kompaniid teenindaval meditsiiniõel-ohvitseril on lubatud kasutada piiratud arvul tabelravimeid, siis oma vähegi raskemalt haiged saadab ta meditsiinirühma. Kõrgema etapi raviasutuseks UNIFIL-i süsteemis on Vahemere rannikul paiknev UNIFIL-i hospital, mida praegu teenindab Poola meditsiinkompanii. Sinna saadetakse põhiliselt raskete traumade ja laskevigastustega kannatanud. Tõsisemad kirurgilised haiged toimetatakse aga rahvuslike väeosade arstide poolt edasi Beiruti, Iisraeli või sageli ka kodumaa haiglatesse, sest Poola sõjaväearstide töö kvaliteet jätab paljude väeosade arstide kogemuste alusel tublisti soovida. Raskesti kannatanute operatiivse haiglaravile toimetamise tagab Italairi helikopterirühm, mis asub Naqouras hospitali kõrval. Itaalia lendurid teevad väga oskuslikku tööd, ka UNIFIL-i kõige kaugemast idanurgast Chebaast võivad nad toimetada kannatanu Naqourasse viiekümne minutiga. Helikopterite maandumisväljakud on Norbattis rajatud iga raskesti juurdepääsetava positsiooni kõrvale ning Italairi lendurid treenivad nendele maandumist kaks korda nädalas. Ka meie meditsiinilise evakueerimise treeningud näevad tavaliselt ette kannatanu transportimist helikopteri maandu-

misväljakule. Mägedes on aga kannatanu transportimine soomukiga ja helikopteri maandumine mägede vahele ainult meetrite mäng kõva pinnase ja kuristiku vahel.

Seekordse kontingendi Norra arstid on korduvalt öelnud, et sel korral on nende töö väga kerge, sest Eesti kompanii ravib oma haiged ise. Nii on see olnud, sest vaatamata hospitaliseerimistingimuste puudumisele kompaniis, oleme meditsiinirühma saatnud üksikuid Eesti sõdureid — peamiselt neid, kes elavad kas raskesti ligipääsetavatel positsioonidel, või ka tõesti raske haigusjuhu korral. Eesti kompanii isikkoosseisu arstiabi on hästi tagatud: teises rühmas Chebaas kannab selle eest hoolt A. Borkman ning esimeses rühmas ja Rachaiya El Foukharis paiknevas staabi- ja administratiivrühmas ning kompanii mobiilreservis (CMR) K. Kutsar. CMR on puhtsõjaväeline liikuv üksus, mis kasutab Soome *Sisu*-soomukeid ning Lõuna-Aafrika TFM-soomusautosid.

Sisu-soomuki meeskond on kaheksaliikmeline, kellest norralastel üks ja eestlastel kaks on meedikud. Meeskonna väga tähtsaks ülesandeks on MEDEVAC-i läbiviimine ehk kannatanu evakueerimine mägedest või meditsiinirühma ambulantsautole mittejuurdepääsetavalt maastikualadelt meditsiinirühma või ümbertõstmispunkti. *Sisu*-soomuki alfa meeskond on valves ööpäev läbi ning peab õnnetuskohale välja sõitma viie minuti jooksul (tavaliselt väljume kaks minutit pärast häiret). *Sisu*-soomuki meditsiiniline varustus on küllalt hea ning ta võib peale võtta kuni kolm lamavat kannatanut. Olen teinud *Sisu*-soomukiga korduvalt pikki ja raskeid väljasõite, mis mägedes on vägagi ohtlikud ning kinnitavad, et rahuõduri elukindlustus ei ole asjatult kinni makstud.

Arstina on meil suuremad võimalused haigete ravimiseks kui Norra kompanii õel-meditsiiniohvitseril. Kui temal on iseisvalt lubatud kasutada ainult kümmet tabelravimit, siis kompaniiarstina olen

aktiivselt kasutanud 82 ravimit. Siinne haigete ravimine on suur ambulatoorse ravimise kool: osal isikkoosseisust on kroonilised haigused, mis missiooni rasketes tingimustes ägenevad, erakorralised keskkonnatingimused soodustavad haigestumist, hingamisteede nakkushaiguste tekitajad tuuakse kohalikele elanikele ja puhkuselt saabuvad toovad neid ka Eestist, ei ole välistatud nakatumine ka nende haigusetekitajatega, mida norralased toovad Norrast ja puhkusel viibijad Iisraelist, Liibanonist ja mujalt.

Tähtsa osa rahuvalvearsti tööst moodustab arstiabi andmine kohalikele elanikkonnale. See töö on kahesuunaline. Ühelt poolt tuleb abistada kohaliku ja ümbruskonna linnakeste elanikke ning teiselt poolt sõita välja koos ÜRO sõjaliste vaatlejatega ning anda arstiabi väga vaestes ning täielikult ilma meditsiinilise teenindamiseta piirkondades Iisraeli poolt okupeeritud maa-alal.

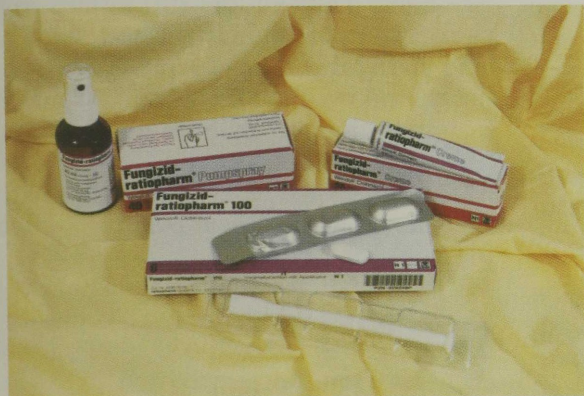
Norbatti on sõjaväearstil lubatud tsiviiliskutele arstiabi anda ainult vältimatu abi vajaduse korral või erakorraliste seisundite puhul. Mitmes teises ÜRO pataljonis (näiteks Iiri, Soome ja Fidži pataljonides) on tsiviiliskute meditsiiniline teenindamine korraldatud ambulatoorse vastuvõtu vormis (üks-kaks tundi päevas); meil seda ei ole ja seetõttu olen tsiviiliskuid käinud abistamas ka öösiti. See ei olegi nii lihtne eeskätt ohutusest lähtudes, sest ka rahuvalvajatele kehtivad öise liiklemise piirangud ja erinõuded (näiteks pimedas peab autos sõitma vähemalt kaks sõjaväelast jne.). Relva pean kandma ka siis, kui lähen kirikusse või imikut ravima. Rachaiya El Foukharis on olemas mingi tsiviilmeditsiini alge: Liibanoni Punase Risti Hasbaya keskuse arst käib nädalas üks kord ja öde kolm korda paari tunni jooksul haigeid vastu võtmas. Lähim piirkonnahaigla asub Marjayoûnis ja erahaigla Hasbayas, kuhu minnakse äärmise vajaduse korral. Mõlemad haiglad asuvad väljaspool Norbatti tegevusala. Sõjaväearsti juurde tullakse peamiselt

kolmel põhjusel — tema abi on kättesaadav ööpäev läbi, ta asub väga lähedal ning saadav abi ja ravimid on tasuta. Ametlikult ei ole ette nähtud tsiviiliskutele ravimite andmist, kuid eetika ei luba vaestele ja abivajajatele ära öelda. Arusaadavalt kasutan haigetega suhtlemisel tõlgi (araabia–inglise) abi, sest mu enda arabia keele oskus piirdub rohkem viisakusavaldustega.

Koos ÜRO sõjaliste vaatlejatega oleme käinud nn. humanitaar-meditiinilistes patrullides üsna kauges ja vaestes asulates, kus igasugune meditsiiniline teenindamine puudub. Küllalt sageli on need muslimite asulad, kus naised on lakanud nagu katmast alles viimastel aastatel ning ülakeha lahtiriietamine arstlikuks läbivaatluseks on lausa traagika. Siiski olen kirjeldamatuid keerdkäike kasutades hakkama saanud. Arsti töö on just muslimitega suhtlemisel lausa fantastiline. Näiteks on tulnud haigeid (peamiselt naisi) vastu võtta suures rahvakogunemise saalis diivanil istudes: haige ja tõlk minu ees, ravimid-riistad ühel pool ja norralasest assistent teisel pool diivanil ning selja taga umbes 50–60 valjuhäälselt muslimit arstitööd vaatlemas ning kommenteerimas või haige vanuse üle vaidlemas. Korduvalt on tulnud töö katkestada selleks, et vaikust paluda, sest auskulteerida on võimatu.

Väga tähtis on haigetega sõbralik suhtlemine ja heatahtlikkuse ülesnäitamine. Kui kristlasest haiget naist võib rahustamiseks käega silitada, siis muslimi naist on parem isegi arstil mitte puudutada. Olen kogenud, et arsti saabumine sellistesse jumalast unustatud linnakestesse on sotsiaalne *show*, mida vajavad umbes 50 haiget ja sündmust tulevad vaatama 100–200 inimest. Omamoodi huvitavad on olnud need väljasõidud, mil meiega on kaasas olnud Norra pataljoni veterinaararst. Näiteks ühes linnakeses, kus vastuvõtu korraldasime, oli majaesine väike plats täis autosid, haigeid naisi ja lapsi, pealtvaatavaid vanu mehi, lehmi, eesleid,

Fungizid-ratiopharm



Toimeaine: klotrimasool —
laia toimespektriga
antimükootikum

Toimemehhanism:
fungistaatiline —
kahjustab
seenerakumembraani
permeaablust

Fungizid-ratiopharm® 100/200

Vaginaaltabletid 100, 1 tbl. sisaldab 100 mg klotrimasooli, pakendis 6 tbl.; aplikaator

Vaginaaltabletid 200, 1 tbl. sisaldab 200 mg klotrimasooli, pakendis 3 tbl.; aplikaator

Näidustused: seentest põhjustatud vaginiit, vulviit

Annustamine: 100 mg — 1 kord päevas (öhtuti) 6 päeva järjest

200 mg — 1 kord päevas (öhtuti) 3 päeva järjest intravaginaalselt.

Vajaduse korral võib kasutada pikemat aega.

Fungizid-ratiopharm® Creme

1%-line kreem (1 grammis 10 mg klotrimasooli)
tuubis 20 g

Fungizid-ratiopharm® Pumpspray

Pumpihusti (1 ml-s 10 mg klotrimasooli)
pudelis 40 ml lahust

Näidustused: dermatofüütidest, pärmseentest
(*Candida*), hallitusseentest
põhjustatud nahamükosid

Annustamine: pumpihusti: kaks korda
päevas nahale pihustada;

kreem: 2–3 korda päevas
nahale määrada ja sisse hõõ-
ruda.

Ravi kestus vähemalt 4 nädalat.

*Pityriasis versicolor*i puhul 1–3 nädalat.

Tootja: ratiopharm GmbH, Saksamaa

Eesti esindus: Sirowa Eesti AS, Põllu 89b, Tallinn
Tel. 6506 149 Faks 6506 169

lambaid ja kitsi, kes ja mis kõik häälitse-
sid — pilt nagu Damaskuse basaaril. Hu-
vitav oli selle päeva tööaruanne, mille
ÜRO sõjalised vaatlejad täitsid: arstiabi
anti 55 inimesele, 8 lehmale, 5 lambale ja
ühele kitsele. Tähtsaim isik, keda olen ra-
vinud, oli Raab ett Talatiine vaimulik või-
mukandja imaam, kes mošees viis korda
päevas Koraani kuulutades oli saanud
kroonilise häälepaelte põletiku.

Veel on silme ees vastuvõtt külmal
veebruarihommikul, mil meie sõjaväe-
laagris oli vesi külmunud, väga vaeses
Ülem-Halta külas. Minu suureks üllatu-
seks kujunes see pediaatriliseks vastuvõ-
tuks, kus kõige noorem oli viiekuune ja
kõige vanem kuueaastane laps. See oli
täielik söda haigete nutvate-karjuvate ti-
tade ja ärritunud emade vahel. Aru-
saadavalt pidin tegelema põhiliselt emade
rahustamisega. Vastuvõtu arvilise
suuruse määras ära üks perekond, kus
pereisal oli nelja naisega kokku 45 last,
kellest kõik omal jalal liikujad olid talvel
paljasjalgsed ning põdesid ebaselge pärit-
oluga hingamisteede viirusnakkust. Vas-
tuvõtu kõige kurvem hetk saabus siis, kui
üks naabrinaine tõi ülevaatusele ja mui-
dugi ravi saamiseks noore ema käest väe-
võimuga ära võetud paariaastase kuivaks
nutetud sügavmustade silmadega tüdru-
kukese, kelle mõlemal labajalal olid ravi-
mata II–III astme põletushaavad. Pilt oli
sedavõrd ahastama panev ja arstlikult
kurjaks tegev, et taotlenud kõrgetelt
UNIFIL-i ametnikelt eriloa sellesse piir-
konda korduvalt sisse sõita, käisin teda
korduvalt ravimas. Minu poolt emale an-
tud soovitusel viia laps kohe haiglasse,
vastas ta — kui mees nõus on. Mehe sõna
on sealmaal jumala omast järgmine —
ja muidugi ei olnud ta nõus tüdrt haig-
lasse viima (arvan, et poisi oleks ta vii-
nud).

Muuseas, muslimite abielu lahutamine
käib väga lihtsalt — mees ütleb naisele
kolm korda, et nüüd on nad lahus ja nai-
ne võib ära minna ning asi on otsustatud.
Lapsed jäävad mehele. Naine võib lahutu-
se saada ainult kohtu kaudu.

Haruldased ei olnud ka sellised juhud,
mil väikesest külast läbi sõitmisel peata-
ti meie auto ja paluti arstilt abi. Ära ei
saanud öelda kellelegi — vastuvõtt algas
maanteel, avatud autouks varjuks kõle-
külma talvetuule eest ning tänutäheks
lahkuva auto tagaaknast paistvad sära-
vad näod. Talvekuudel tuli küllalt sageli
ravida just põletushaavu lastel, mida nad
said mänguhoos kokku puutudes elutoa
keskel seisva madala ja tulikuuma met-
tallpliidi-ahjuga. Selline ahjuke annab
küll palju soojust, kuid kaitsevõre puudu-
mise tõttu on see väikelastele väga ohtlik.
Täiskasvanud põletasid peamiselt kuuma
teeveega oma jalgu.

Üks kord oleme oma arstiabi pakkunud
ka mässuliste poolt rünnatud ja haavatud
Iisraeli armee patrulli sõduritele. Ilmselt
on nendele antud korraldus ÜRO sõduri-
tega mitte suhelda — nad möödusid meist
sõnagi lausumata.

Tervikuna on Eesti sõdurite tervis eba-
harilikkes kliimaatilistes ja harjumatutes
eluolustikulistes tingimustes suhteliselt
hästi vastu pidanud. Tulevikukogemu-
seks on tõsiasi, et rahuvalvemissioonile
saab lubada ainult põhjalikult kontrolli-
tud ning füüsiliselt ja vaimselt täiesti ter-
veid sõjaväelasi, sest missioonistress võib
vallandada täiesti ootamatuid psühhosomaatilisi reaktsioone.

Summary

Peacekeeping as it seen by a physician. 2. As a peacekeeping physician in South Lebanon. The Estonian Peacekeeping Company is located in the most far-east area of the Norbatt area of operation in the Israeli occupation zone. All UNIFIL peacekeeping battalions have the same medical service systems which are often functioned according to their own national traditions. The medical service of Estcoy was headed by the company doctor and occupied treatment, hygiene control and medical education. An important part of the peacekeeping physician's duty was the participation in ICA (Israeli Control Area) humanitarian-medical patrols which were headed by UN Military Observers and giving medical aid to the local residents of five villages in the Estcoy area of operation.

KAADRI ETTEVALMISTAMINE

Meditsiinidoktor Kristina Allikmets



29. jaanuaril 1997. aastal kaitses Tartu Ülikooli arstiteaduskonna magistri- ja doktori-kraadi kaitsmise nõukogu ees oma doktoriväitekirja "Reniinisüsteemi aktiivsus essentsiaalse hüpertensiooni korral. Seosed aterotrombo-geensete kardiovaskulaarsete riskifaktoritega

ning kaltsiumiantagonistravi efektiivsusega" Tartu Ülikooli Kardioloogiakliiniku assistent Kristina Allikmets. Oponendid olid prof. T. Hedner (Göteborgi Ülikool) ja prof. J. Maaros (Tartu Ülikool).

Essentsiaalse hüpertensiooniga (EH) haiged on teadaolevalt väga heterogeenne kontingent. Vastavalt reniinisüsteemi aktiivsusele erinevad defineeritud haigete alarühmad mitme patofüsioloogilise ja biokeemilise näitaja osas, samuti üldise kardiovaskulaarse riski osas. Plasma reniini aktiivsusest sõltuvalt võib erineda hüpertensioonivastaste ravimite vererõhku alandav toime EH-haigetel. Uurimistöö käsitleb EH-haigetel reniinisüsteemi aktiivsuse seoseid südamehaiguste riskiteguritega (nagu häired süsivesikute ja lipiidide ainevahetuses, hemoreoloogilised muutused). Samuti on uuritud kaltsiumiainevahetuse näitajaid ning kaltsiumiantagonistide vererõhku alandavat toimet erineva reniinisüsteemi aktiivsusega EH-haigetel.

Uurimistöö tulemustest on selgunud, et plasma kõrge reniiniaktiivsusega EH-haigetel on võrreldes madala reniinisüsteemi aktiivsusega haigetega enam väljendunud düslipidee-

mia ja hüperinsulineemia. Lisaks ilmnesid plasma kõrge reniiniaktiivsusega haigetel nihked hemoreoloogilistes parameetrites, mis viitavad vere suurenenud tromboogensusele ja kardiovaskulaarsete tüsistuste suurenenud tõenäosusele. Tõenäoliselt seetõttu on kõrge reniiniaktiivsusega EH-haigetel täheldatud sagedamini kardiovaskulaarseid tüsistusi.

Kõrge reniiniaktiivsusega EH-haigetel täheldati suuremat vere kaltsiumi- ja kaltsiitoniisisaldust kui madala reniiniaktiivsusega haigetel, samal ajal oli paratüreoidhormooni tase seerumis kõrge reniiniaktiivsusega haigete rühmas väiksem. Hüpertensioonivastane ravi kaltsiumiantagonisti nifedipiiniga mõjutas paralleelselt nii kaltsiumiainevahetuse näitajaid kui ka reniinisüsteemi aktiivsust, mis viitab reniinisüsteemi ja kaltsiumiainevahetust reguleerivate hormoonide tihedale seosele ning rõhutab nimetatud alarühmade erinevuse patofüsioloogilist, mitte üksnes statistilist olulisust.

Randomiseeritud, topeltpime ja platseebo-kontrollitud uuringu tulemusena leiti, et vererõhku alandav ravi kaltsiumiantagonist isradipiiniga oli efektiivsem madala reniiniaktiivsusega EH-haigete alarühmas. Suurem vererõhu langus ei olnud seotud neerufunktsiooni mõjutusega, mistõttu on võimalik, et kaltsiumiantagonistide suurem aktiivsus selles haigete alarühmas on seotud eeskätt kaltsiumiainevahetuse iseärasustega.

Kristina Allikmets on sündinud 26. detsembril 1965. aastal Tallinnas. 1989. aastal lõpetas ta Tartu Ülikooli arstiteaduskonna ravi-osakonna *cum laude*. Juba ülikooli ajal sai ta eduka uurimistöö eest Eesti Üliõpilaste Teadusliku Ühingu auhinna. Aastail 1989–1991 töötas K. Allikmets TÜ kliinilise füsioloogia laboratooriumis vanemlaborandina. Alates 1991. aastast oli TÜ Kardioloogiakliiniku doktorant. On täiendanud ennast kliinilise füsioloogia alal mitmes Euroopa riigis (Rootsi, Prantsusmaa, Šveits) Euroopa kardioloogia- ja hüpertensiooniseltside stipendiaadina. Aastail 1991–1994 töötas TÜ Kardioloogiakliinikus osalise töökoormusega assistendina. K. Allikmets on esitanud ettekandeid mitmel rahvusvahelisel konverentsil. Tema tööde nimekirja kuulub 47 teaduspublikatsiooni.

Marika Mikelsaar

Profénid

ketoprofeen

- Tõestatud tsentraalne valuvaigistav toime
- Tugev põletikuvastane toime
- Vähe kõrvaltoimeid
- Erinevad ravimivormid

Profenid 50 mg kapslid N 24
Profenid 100 mg suposiidid N 12
Profenid 100 mg ampullid (i/m) N 6
Profenid 2,5%-list geeli 60g




Näidustused: reumaatiliste haiguste pikaajaliseks raviks.

Valude sümptomaatiliseks raviks: liigeseväline reumatism, artriidid, artroosid, radikuliidid, podagra, migreen, hambavalu, düsmenorröa. **Profenidi geeli** kasutatakse tüsistumata traumade korral: spordi- ja olmetraumad, tendiniit, traumajärgsed valud ja paistetud.

Vastunäidustused: mao- või kaksteist-sõrmiksoolehaavand, ülitundlikkus ketoprofeeni, atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete suhtes.

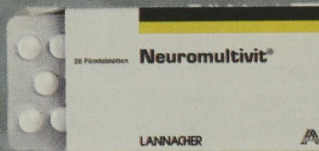
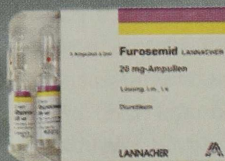
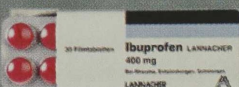
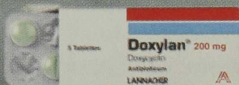
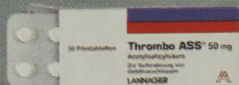
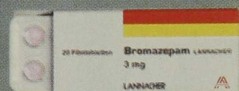
Annustamine:

reumaatiliste haiguste, podagra, trauma- ja operatsioonijärgsete põletike korral manustatakse täiskasvanule 100 mg 2-3 korda ööpäevas. Valu korral on tavaline annus täiskasvanul 100 mg 2-3 korda ööpäevas, lapsel (20-50 kg) 50 mg 2 korda ööpäevas. Migreeni profülaktikaks täiskasvanul 100-200 mg ööpäevas. Primaarse düsmenorröa korral 100-200 mg ööpäevas. Profenidi manustada söögi ajal või pärast sööki. Profenidi geeli määratakse 2-3 korda ööpäevas põletikulisele või valulikule piirkonnale.

 **RHÔNE-POULENC RORER**

UUED RAVIMID EESTI TURUL

ERINEVAD TUNTUD TOIMEAINED VAJADUSELE VASTAVATES RAVIMVORMIDES.



LANNACHER

LANNACHER MÕTLEB PATSIENDILE, PAKKODES KINDLA KVALITEEDI JA SOODSA HINNAGA RAVIMEID.

MAALETOOJA:

SIROWA EESTI AS TALLINN, EE0009 PÕLLU 89b

TEL. (372) 650 6179; (372) 650 6149

FAX (372) 650 6169

Meditsiinidoktor Triin Parik



29. jaanuaril 1997. aastal kaitses Tartu Ülikooli arstiteaduskonna magistri- ja doktori kraadi kaitsmise nõukogu ees oma doktoriväitekirja "Oksüdatiivse stressi näitajad essentsiaalse hüpertensiooni korral: seoses metaboolsete häiretega ja kaltsiumiantagonistravi

mõjutused" Tartu Ülikooli Kardioloogiakliiniku assistent Triin Parik. Oponentid olid prof. T. Hedner (Göteborgi Ülikool) ja prof. J. Maaros (Tartu Ülikool).

Hüpertensioonivastase raviga ei ole saadud südame isheemiatõve riski oodatud vähendamist, seetõttu püütakse leida tegureid, mis lisaks kõrgele vererõhule on olulised ateroskleroosi arengus essentsiaalse hüpertensiooniga (EH) haigetel. Viimastel aastatel on selgunud oksüdatiivse stressi tähtsus aterosklerootiliste muutuste kujunemisel veresoontes, kuid siiani on veel vähe andmeid lipiidse peroksüdatsiooni ja antioksidantse kaitsevõime kohta EH-haigetel. Samuti ei ole välja selgitatud tegureid, mis soodustavad oksüdatiivse stressi avaldumist nendel haigetel.

Uurimistöös on hinnatud oksüdatiivse stressi parameetreid kliiniliselt tüsistumata EH-ga haigetel ja kontrollrühmas. Oksüdatiivse stressi näitajatena määrati seerumis spektrofotomeetriliselt mitmeid lipiidse peroksüdatsiooni produkte ning antioksidantse kaitsevõime näitajatena seerumi antioksidantse mahtuvus ja glutatioonisaldus erütrotsüütides. Tehti kindlaks seosed oksüdatiivse stressi näitajate ja muude riskitegurite (hüperkolesteroleemia, hüperinsulineemia, mikroalbuminuuria) esinemise vahel EH-haigetel ning uuriti dihhüdropüridiinrühma kaltsiumiantagonistide (nifedipiini, isradipiini) mõju oksüdatiivse stressi näitajatele.

Selgus, et oksüdatiivset stressi iseloomustavad näitajad olid EH-haigetel oluliselt muutunud kontrollrühma näitajatega võrreldes. Lipiidse peroksüdatsiooni produktide sisaldus seerumis oli haigetel oluliselt suurenenud, samas seerumi antioksidantse mahtuvus oli haigetel kontrollrühmaga võrreldes vähenenud. Seevastu peamise rakusisese antioksidandi, glutatiooni, sisaldus oli haigete erütrotsüütides suurem kui kontrollrühmas, mis võiks oluliselt suurendada arterosklerootiliste tüsistuste riski nendel haigetel. Selgus, et hüperkolesteroleemia või hüperinsulineemia esinemine EH korral ei mõjutanud oluliselt oksüdatiivse stressi näitajate avaldumist. Seevastu suurenenud albumiini eritumine uriinis (mikroalbuminuuria) oli seotud seerumi kõrgele lipiidse peroksüdatsiooni tasemega ja seerumi vähenenud antioksidantse mahtuvusega uuritud haigetel. Need andmed viitavad sellele, et oksüdatiivne stress kaasneb EH-ga ja võib soodustada EH-haigetel mikroalbuminuuria esinemist, mida omakorda peetakse üheks varajaseks veresoonte endoteeli kahjustuse näitajaks.

Ravi kaltsiumiantagonistidega alandas seerumi lipiidse peroksüdatsiooni produktide taset ja parandas oluliselt seerumi antioksidantset mahtuvust, vähendades oksüdatiivset stressi EH-haigetel. Väitekirjas esitatud haigete uurimisel saadud tulemused kinnitavad varajasemaid eksperimentaalseid andmeid dihhüdropüridiinrühma kaltsiumiantagonistide antioksidantse toime kohta.

Triin Parik on sündinud 14. juulil 1965. aastal Tartus. 1989. aastal lõpetas ta Tartu Ülikooli arstiteaduskonna raviosakonna *cum laude*. Juba ülikoolis õppimise ajal hinnati T. Pariku tööd ja edukust mitme stipendiumi ja autasuga. Aastail 1990–1992 oli ta internatuuris Tartu Kardioloogiakliinikus, Sisekliinikus ja Kopsukliinikus. 1992. aastast oli doktorantuuris, töötades TÜ Kardioloogiakliinikus osalise koormusega assistendina. On esitanud ettekandeid rahvusvahelistel konverentsidel ja avaldanud 47 teaduspublikatsiooni.

Marika Mikelsaar

Meditsiinidoktor Maarike Sallo



26. veebruaril 1997 kaitses Tartu Ülikooli arstiteaduskonna magistri- ja doktorikraadi kaitsmise nõukogu ees oma doktoriväitekirja "4- kuni 10-aastaste laste igapäevane kehaline aktiivsus ja aeroobne võimekus" Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudi assistent **Maari-**

ke Sallo. Oponendid olid professorid Jaak Maaros ja Enn Seppet Tartu Ülikoolist.

Töö eesmärgiks oli välja selgitada alla 10-aastaste laste tervisele sobiv kehalise aktiivsuse tüüp, selle intensiivsus ja sagedus seoses aeroobse võimekusega. Probleem on rahva tervishoiu seisukohalt väga oluline. Mitmed autorid on näidanud, et lapsega kehaline aktiivsus ja kehaline võimekus mõjutavad kehalist aktiivsust täiskasvanuna, see omakorda haigestumust ja suuremat ateroskleroosiliste südame- ja veresoonkonnahaiguste ning teiste krooniliste mittenakkuslike haiguste tagajärjel. Kui oleks võimalik välja selgitada need lapsed, kellel on suur risk kasvada väheaktiivseteks täiskasvanuteks, saaks neile lastele rakendada kehalist aktiivsust suurendavaid programme. Sel moel oleks võimalik vähendada ühe olulise riskiteguri väljakujunemise tõenäosust, arendada lastes harjumust olla kehaliselt aktiivne.

Kokku uuriti 252 last vanuses neli kuni kümme aastat. Kehalise aktiivsuse ja aeroobse võimekuse mõõtmine alla 10-aastastel lastel on võrreldes täiskasvanutega raskem ja dissertandil tuli välja töötada, kohandada ja kontrollida kehalise aktiivsuse ja aeroobse võimekuse meetodeid. Igapäevast kehalist aktiivsust uuriti 62 lapsel paralleelselt kolmel meetodil: autori koostatud laste liikumisaktiivsuse hindamise küsimustiku abil (mida täitsid kasvatajad ja õpetajad), südame löögisageduse hindamiseks kasutatava sporttresti *Polar Electro* abil ja vertikaalsuunaliste liigutuste registreerimiseks ettenähtud aktiseleromeetriga *Caltrac*. Maksimaalset hapnikutarbimist

hinnati 77 lapsel koormuskatsus jooksurajal *Tunturi* otsesel meetodil, mõõtes kopsude ventilatsiooni ja hapnikutarbimist gaasianalüsaatoriga *Oxicon-2*. Anaeroobset läve hinnati 113 lapsel mitteinvasiivselt koormuskatsu ajal.

Kogu päeva kestnud südame löögisageduse monitooring näitas, et valdaval osal (81%) lastealastest ning esimese klassi koolilastest ei esinenud nelja päeva jooksul 20 minuti pikkusi perioode südame löögisagedusega üle 140 löögi minutis, mis arendaks aeroobset võimekust. Nimetatud kestuse ja intensiivsusega kehalist aktiivsust kolmel või enamal korral nädalas on soovitatud tervist tugevdavana üle 11-aastastele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele. M. Sallo tõdes, et 75% intensiivsemast kehalisest aktiivsusest leidis aset õues mängides ja ainult 25% kehalise kasvatusetundides või treeningurühmades. Saadud tulemuste alusel võib oletada, et niisugustes treeningurühmades on intensiivsus sageli väike.

M. Sallo andmetel suurenesid maksimaalsed hapnikutarbimise absoluutväärtused 4- kuni 10-aastastel lastel koos vanusega. Uuring näitas väikelaste märgatavalt väiksemat anaeroobset kehalist töövõimet võrreldes täiskasvanutega. Et objektiivsed kehalise aktiivsuse mõõtmise meetodid toetasid liikumisaktiivsuse küsimustiku valiidsust, võib autori väljatöötatud küsimustikku soovitada 4- kuni 8-aastaste laste mõõduka kuni suure intensiivsusega kehalise aktiivsuse mõõtmiseks.

Maarike Sallo on sündinud 22. detsembril 1960. aastal Tartus. On lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna pediatríaerialal *cum laude*. Aastail 1987–1988 oli internatuuris Tartu Kliinilises Lastehaiglas, ajavahemikul 1989–1991 töötas ta Tartu Kliinilise Lastehaigla Polikliinikus pediatrina. Samal ajal asus ta õpetama üliõpilasi Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudis assistendina. Alates 1990. aastast õppis M. Sallo aspirantuuris, hiljem doktorantuuris Tartu Ülikoolis. Praegu on M. Sallo Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudi assistent. M. Sallo on esitanud paljudel rahvusvahelistel konverentsidel ettekandeid oma uurimistööst ja avaldanud 41 teadustööd.

Marika Mikelsaar

Uus võimalus naha- ja pehmete kudede
infektsioonide raviks

Fucidin®

Fusidiinhape
Salv, kreem, tabletid

- Väga efektiivne nahainfektsioonide puhul 1
- Madal resistentsus 2
- Imendub põletikukoldes 3
- Sobilik manustada 2 korda päevas 4
- Vähetoksiline 5
- Puuduvad süsteemsed kõrvaltoimed 6
- Ei esine ristresistentsust teiste antibiootikumide suhtes 2



Salv, mille 1 g sisaldab 20 mg (2%) fusidiinnaatriumi salvialuses. Kreem, mille 1 g sisaldab 20 mg (2%) fusidiinhapet kreemialuses. Tablett, mis sisaldab 250 mg fusidiinnaatriumi. **Näidustused.** Stafülokokkide, streptokokkide ja teiste fusidiinhappe suhtes tundlike mikroorganismide põhjustatud nahainfektsioonid; tähtsamad näidustused on:

Impetiigo	Kirurgilised haavad	Higinäärpõletik
Erütrasma	Traumajärgne nahapõletik	Põletused
Karbunkulid	Varikoossed haavandid	Acne vulgaris
Küünevallipõletik	Pindmised haavad	Mädapaised

Manustamine. Salv, kreem: manustatakse kahjustatud pinnale 2-3 korda ööpäevas 7 päeva vältel. Kasutatakse katva sidemega või ilma. Tabletid: 1 tablett (250 mg) 2 korda ööpäevas.

Kõrvaltoimed. FUCIDIN on märkimisväärselt hästi talutav, ülitundlikkusreaktsioone täheldatakse väga harva. **Pakend.** Salvi, kreemi 15 tuubis, tabletid 12 tk pakendis.

1. Verblist L. J. Antimicrob. Chemother., 1990, 25, suppl B, 1-6
2. Martindale 30th ed., 1993, p.169
3. Reeves D.S. J. Antimicrob. Chemother., 1987, 20, 467-476
4. Carr W.D., Wall A.R. Eur. J. Clin. Res., 1994, 5, 87-95
5. Meyler's Side Effects of Drugs 12th ed., 1992, 661-662
6. Helgi Silm a.o. Fusidiinsalvi toopiline kasutamine dermatoloogias. Eesti Arst 1995, 1, 50-51

Tootja: Leo Pharmaceutical Products, Taani

Esindaja Eestis:

MediNet International Ltd, Soome

Tallinnas tel/faks 443 575

Minirin® tabletid

(desmopressiinatsetaat)

Primaarse öise enureesi raviks



Tabletid 0,1 ja 0,2 mg. Intranasaalne aerosool 0,1 mg/ml, 10 µg/annuses. ATC-kood. H01BA02.

Koostis. Tabletid 0,1 mg. Iga tablett sisaldab desmopressiinatsetaati 0,1 mg ja ekstsipiente q.s.

Tabletid 0,2 mg. Iga tablett sisaldab desmopressiinatsetaati 0,2 mg ja ekstsipiente q.s. Intranasaalne aerosool 0,1 mg/ml, 2,5 ml. Iga milliliiter lahust sisaldab desmopressiinatsetaati 0,1 mg.

Näidustused. Tsentraalne suhkruhaigus. MINIRIN-i kasutamisel selle diagnoosiga patsientidel väheneb uriini eritumine koos samaaegse uriini osmootsuse tõusu ja plasma osmootsuse langusega. See vähendab urineerimise sagedust ning öist urineerimist. **Primaarne öine enurees** üle viieaastaste lastel.

Vastunäidustused. Harjumuslik ja psühhogeenne polüdüpsia. Südamepuudulikkus ja muud diureetikume vajavad seisundid. **Ettevaatusabinõud.** Liigse vedeliku kogunemise vältimiseks tuleb ravimisel rakendada ettevaatusabinõusid järgmistel juhtudel:

- väga noortel ja eakatel patsientidel
- seisundite puhul, mida iseloomustavad vedeliku ja/või elektrolüütide tasakaalu häired
- intrakraniaalse rõhu tõusust ohustatud patsientide puhul.

Annustamine ja manustamine. MINIRIN-i tablettide optimaalne annus määratakse kindlaks individuaalselt. **Tsentraalne suhkruhaigus:** sobiv esialgne annus lastele ja täiskasvanutele on 0,1 mg kolm korda päevas. Annust korrigeeritakse seejärel vastavalt patsiendi reageeringule. Kliinilised kogemused on näidanud, et päevane annus varieerub 0,2 mg ja 1,2 mg vahel. Optimaalne annus enamiku patsientide jaoks on 0,1–0,2 mg kolm korda päevas. **Primaarne öine enurees:** tavaline esialgne annus on 0,2 mg enne magama heitmist. Annust võib suurendada 0,4 mg-ni, kui väiksem annus ei ole piisavalt efektiivne. Kolme kuu pärast tuleb ravi jätkamise vajalikkuse üle uuesti otsustada, jättes seejuures enne järgmise ravikuuri alustamist vähemalt ühe nädala vahele MINIRIN-ravita. **Säilivus ja säilitamine.** MINIRIN-i tablette tuleb hoida toatemperatuuril (maksimaalselt 25°C) kuivas kohas. **Pakend.** 0,1 mg-sed tabletid, 0,2 mg-sed tabletid: 15 tabletti; 90 tabletti. Intranasaalne aerosool 0,1 mg/ml, 2,5 ml. Pudelikene on varustatud dosaatorpumbaga 10µg/annuses. **Tootja.** Ferring AB, Rootsi. **Retseptiravim.**

Ainuesindaja Eestis

Tallinnas tel/faks 443 575

 **MediNet**
INTERNATIONAL LTD

Eesti Tervisekaitse Selts 30

Paul Krooni

tervisekaitse, keskkaridusega spetsialisti diplomijärgne koolitus, teadusliku kallakuga konverents, tööalane koostöö, järelevalve arendus

10. juunil 1967. aastal asutati Eesti NSV Sanitaar- ja Epidemioloogiateenistuse Keskmeditsiinitöötajate Vabariiklik Selts (praegune Eesti Tervisekaitse Selts), mis ühendas 1965. aastal loodud Lõuna-Eesti ja 1966. aastal loodud Põhja-Eesti vastavad organisatsioonid.

Seltsi asutajate hulka kuulusid tollane peasanitaararst, tervishoiuministri ase-täitja Oku Tamm ning sanitaar- ja epidemioloogiajaamade (praegu tervisekaitsetalitused) paarstid Ursel Vagur (Rakvere), Heino Kreek (Pärnu), Astrid Aava (Tartu), Leonora Laurits (Tartu rajoon) ning velskrid Heino Kirt ja Edgar Saar (Vabariiklik Sanitaar- ja Epidemioloogia-jaam), Juho Matsalu (Tartu rajoon), Johannes Välling (Pärnu), Artur Kivimäe (Paide), Lembit Vink (Jõgeva), Osvald Oberschneider (Rakvere), Kalju Nestrik (Tallinna Desinfektsioonijaam) ja Arseni Saar (Harju rajoon). Seltsi tegevuse arendamisele aitasid tõhusalt kaasa velskrid Aime Antsmäe (Pärnu), Mart Ploom (Valga), Õie Kerner ja Ilse Leiger (Tallinn), Aili Lepik ja Eve Aso (Tartu), Aina Berens (Kuressaare), Aksel Kaarna ja Helgi Luik

(Rakvere), Lidia Semjonova (Narva), Nee-mi Puussaar (Harju), Valve Klein-Anbus (Kohtla-Järve, Kiviõli), Anna Avioja-Merimaa ja Juta Tein (Vabariiklik Sanitaar- ja Epidemioloogiajaam), Evald Timmas (Tallinna Desinfektsioonijaam).

Seltsi konsultantideks on olnud mediti-siini- ja tervisekaitseteenistuste tunnus-tatud arstid Malle Karist, Kaljo Kiili, Hei-no Kreek, Paul Krooni (alates asutamise algusest), Heino Lutsoja, Rein Rannamäe, Väino Vessar ja Raul Vodja.

Kõige olulisemaks on peetud keskeriha-ridusega spetsialistide diplomijärgset täiendamist. Sel eesmärgil on põhilise töövormina korraldatud regulaarselt toi-muvaid teadusliku kallakuga konverent-se. Seni on toimunud 42 konverentsi, kuu-lajaid on olnud üle 6000. Konverentse on peetud igas maakonnas, sagedamini Ida-Viru maakonnas ja Harju maakonnas koos Tallinnaga, kummaski piirkonnas on neid olnud viis. Eeldatakse, et ettekande esitaja on tutvunud erialakirjandusega, uurinud haiguste levikut põhjustavaid as-jaolusid, jälginud muutuste dünaamikat ja hinnanud rakendatud profülaktika-meetmete tulemuslikkust. See õpetab spetsialisti teadvustama probleeme üksikjuhtude üldistamise teel.

Selts on sõlminud koostöösidemeid tei-te riikide sama valdkonna töötajatega. Kõige paremini on koostöö kulgenud Tam-pere Regionaalse Töötervishoiu Instituudiga, kelle tööga on käidud tutvumas Soomes ja kelle ettekandeid on kuulatud Ees-tis. Töölaseid kontakte on olnud Leedu ja Venemaa kolleegidega.

Erinevalt ödede seltsist, kelle töö sub-jektiks on arstiabi vajavad patsiendid, on tervisekaitse seltsi põhisubjektiks prakti-liselt terved inimesed ja tegevuse eesmär-giks on haiguste profülaktika.

Täiendkoolituse raames on peetud vaja-likuks senisest laiemalt tutvustada eri valdkondi esindavate teadlaste, tootjate ning inspeksioonide, samuti tervisekait-

set tagavate institutsioonide esindajate seisukohti. Samuti soovitatakse sagedamini arutada ettekandeid tervisekaitse nüüdisajastamise suundadest ja diplomijärgse täiendkoolituse probleemidest.

Selts on pidanud oluliseks võimaldada oma liikmetele avalikkuse ees esinemise kogemusi ja vahetut suhtlemist kutsekaaslastega. Tervisekaitse Selts on juhatuse kaudu võtnud osa täiendkoolituse kavade koostamisest. Kutseoskuste arendamiseks on korraldatud kutsemeisterlikkuse võistlusi ja tutvutud üksteise tööga. Juhatuse esindaja võtab osa personali atesteerimiskomisjoni tööst.

Kõige eespool mainitu tulemusena on seltsi liikmeskond kujunenud ühtseks teotahteliseks ja töövõimeliseks pereks ning arstkonna heaks koostööpartneriks, mis aitab tagada tervisekaitsealast järelevalvet.

Eesti Perearstide Selts viieaastane

3. detsembril 1991. aastal asutatud Eesti Perearstide Selts on saanud viieaastaseks. Seltsi asutasid esimestel perearstikursustel osalenud 30 arsti eesmärgiga tuua Eesti tervishoidu perearsti eriala, soodustada perearstide tööleasumist ning luua organisatsioon, mis toetaks perearstiteaduse arengut. Esmatasandi arstiabi liigne spetsialiseeritus ja kulukus, (linna)jaoskonnaarstide prestiiži maldalseis, arstide koolituse mittevastavus üldarstiabi vajadustele ühelt poolt ning mitmete entusiastlike esmatasandi arstide huvi perearsti eriala vastu teiselt poolt — need on vaid mõned põhjused, miks Tartu Ülikoolis 1991. aasta märtsis alustati perearstiks spetsialiseerumise kursustega.

Praegu on Eesti Perearstide Seltsil 131 liiget. Viie aastaga on saavutatud kindel koht teiste erialaseltside seas ning ka rahvusvaheline tunnustus: Eesti Perearstide Selts on 1995. aastast alates perearstide maailmaorganisatsiooni WONCA täisliige. Osaletakse mitme perearstiteaduse kitsama valdkonnaga tegeleva Euroopa organisatsiooni töös. Nendeks on EQUIP (kvaliteedi tagamise töörühm), EURACT (perearstide õpetajate organisatsioon) ning EGPRW (teadusliku uurimistöö ühing). Perearstide seltsi liikmed on nii osalejate kui ka korraldajatena olnud aktiivsed rahvusvahelistel konverentsidel (Euroopa konverentsid Estoris, Haagis, Stockholmis ja Strasbourg'is).

Viie aasta jooksul on selts koostöös Tartu Ülikooli polikliiniku ja perearstiteaduse õppetooliga korraldanud mitmeid konverentse Tartus. 1994. aastal toimusid I Eesti perearstide konverents ning koostöös pediaatrite ja günekoloogidega Eesti–Soome ühissümposium "Ema ja laps peremeditsiinis". 1995. aastal korraldati I Baltimaade perearstide konverents, millest kõrvuti kolleegidega Lätist ja Leedust võttis osa perearste Soomest, Rootsist, Inglismaalt, Hollandist ja mujalt. Alates 1995. aastast on koostöös günekoloogidega

korraldatud perearstidele pereplaneerimise kursusi. 1996. aastal toimus õppemetoodiline kursus perearstide õpetajatele, selle viis läbi Norra Arstide Liit. 1996. aasta sügisel peeti koos lastearstidega Eesti–Soome ühissümposium "Isa ja laps peremeditsiinis".

Seltsi liikmetel on olnud võimalus oma teadmisi täiendada Soomes, Norras, Rootsis, USA-s ja Inglismaal. Rahvusvaheline koostöö on see, mis annab uusi ideid ning võimaldab paremini hinnata meie tervishoiusüsteemi tugevaid ja nõrku külgi. On selge, et igas riigis on perearstide tööl oma iseärasused ning ühtki n.-ö. mudelit ei saa (ega ole vajagi) Eestis tervikuna üle võtta. Samas on probleemid, millega Eesti kokku puutub, praegu aktuaalsed paljudes riikides: kuidas pidurdada tervishoiukulutuste kasvu ning tagada arstiabi kättesaadavus kogu elanikkonnale. Ka väljapakutavad lahendused on paljuski sarnased: kallite, tipp tehnoloogiat nõudvate erialade koondamine vähematesse keskustesse ning esmatasandi arstiabi korrastamine perearstide parema töölerakendamise teel. Oluliseks tähi- seks esmatasandi arstiabi korrastamisel on perearstide patsientide nimistute moodustamine ning finantseerimisel nimistu suuruse arvestamine.

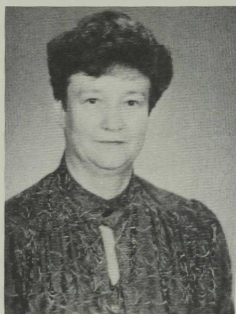
Vaatamata sellele, et paljud probleemid perearstide töölerakendamisel on lahendamata, teevad mitmes Eesti linnas ja maakonnas perearstid ära mahuka osa esmatasandi tööst, näiteks Tartu linnas ja maakonnas, Viljandi ja Võru maakonnas.

Peararstide Seltsi olulisemad ülesanded lähiajal on kvaliteedi tagamine perearsti töös, juhendite koostamine, koolituse võimaluste tagamine ning perearstide tööks paremate eelduste loomine.

11. jaanuaril 1997. aastal valiti seltsi uus juhatus, millesse kuuluvad Tiit Kaasik, Margus Lember (esimees), Marina Lõvi, Heidi-Ingrid Maaros, Eve Mõistus, Maire Treial (aseesimees), Viive Valge, Ahti Virkus ja Pille Öpik.

Siiri Lüdimois, Margus Lember

TÄHTPÄEVAD



LUDMILLA PRIIMÄGI, Profülaktilise Meditsiini Instituudi direktor, bioloogia- doktor, sai 9. juulil 1997 60-aastaseks.

ÕIENDUSEKS

"Eesti Arsti" 3. numbris ilmunud kirjutises "XII rahvusvaheline günekoloogias, sünnitusabis ning uroloogias esinevaid nakkusi käsitlev konverents" palume lk-l 278 3. kärbet lugeda järgmiselt:

"Lastel esineva viirusinfektsiooni *condylomata accuminata* korral ei pruugi alati olla tegemist seksuaalperverssusega. Selle tekitaja võib levida ka tavalise kontaktülekanne teel."

Artikli autor palub vabandust.

Annab Sinu eluks uue võimaluse

Tramadol

süstelahus, kapslid, tilgad, suposiidid



Opiaatide tugevus ilma opiaatide kõrvaltoimeteta

- *tsentraalse toimega valuvaigisti mõõduka ja tugeva valu leevendamiseks*
- *efektiivne, suhteliselt vähe kõrvaltoimeid*
- *FDA poolt heaks kiidetud*

Lühiinfo ravimi väljakirjutamiseks

Näidustused. Mõõdukas ja tugev valu. **Vastunäidustused.** Preparaati ei tohi manustada alla 1 aastasele lapsele. Tramadooli ei tohi manustada ägeda alkoholmürgistuse korral ning samaaegselt uinutite valuvaigistite ning teiste psühhotroopsete ravimitega. **Koostoimed.** Preparaati ei tohi kasutada koos MAO-inhibiitoritega. KNS toimivate ravimite (rahustid, uinutid) ja tramadooli samaaegsel kasutamisel võib esineda sünergistlik toime, mis väljendub suurenenud sedatsioon ja analgeetilise toime tugevnemises. **Ettevaatust.** Üleannustamine võib põhjustada hingamise pärssimist. Opiaatide suhtes ülitundlikule ja eakale patsiendile tuleb ravimit manustada ettevaatlikult. Maksa- ja neerufunktsiooni häirete korral tuleb annust vähendada. Ravi ajal ei tohi juhtida autot ega kasutada masinaid. Raseduse ajal kasutatakse ainult äärmisel vajadusel. Ettevaatust preparaadi kasutamisel imetamise ajal (0,1% tramadoolist eritub rinnapiima). Patsiendil, kellel esinevad tsentraalse etioloogiaga krampid, tuleb ravimit tarvitada ettevaatlikult. **Annustamine ja manustamine.** Täiskasvanud ja üle 14 aastased lapsed. Süstelahus: 50–100 mg 3–4 korda ööpäevas, i.v., i.m., s.c.: intravenoosselt tuleb manustada aeglaselt või lahjendatult infusioonina. Kapslid: 1–2 kapslit 3–4 korda ööpäevas. Tilgad: 20–40 tilka 3–4 korda ööpäevas. Suposiidid: 1 suposiit 3–4 korda ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus kõigi ravimvormide korral ei tohi ületada 400 mg. 1–14 - aastasele lapsele võib manustada 1–2 mg/kg 3–4 korda ööpäevas. **Kõrvaltoimed.** Higistamine, pearinglus, iiveldus, oksendamine, suukuivus ja väsimus. Harva võib esineda palpitatsioon, ortostaatiline hüpotensioon või kardiovaskulaarne kollaps. Väga harva võib esineda krampe. **Pakend.** Ampullid 1 ml (50 mg/ml), 5 tk pakendis; ampullid 2 ml (100 mg/2 ml), 5 tk pakendis; kapslid 50 mg, 20 tk pakendis; lahus 10 ml (100 mg/ml); suposiidid 100 mg, 5 tk pakendis.



Krka esindus Eestis
Pärnu mnt. 232
Tallinn EE0100
Tel.: 26 50 36 48
Fax: 22 52 94 08

IN MEMORIAM

Uno Sibul

Eesti Vabariik kaotas 1. mail 1997. aastal raske haiguse tõttu tunnustatud kirurgi ja õppejõu professor Uno Sibula.



U. Sibul sündis 22. juulil 1927. aastal Viljandimaal Tarvastus. Ta kasvas üles Haapsalus, kus alustas ka kooliteed. Koolipoisina mobiliseeriti ta 1944. aasta suvel Saksa lennuväe abiteenistusse. Sõda lõppes talle 1945. aastal Prahast sõjavangide laagrites. Sealt koju pääsenud, lõpetas ta 1946. aastal Tallinna 2. Keskkooli. Ajavahemikul 1946–1952 õppis U. Sibul Tartu Ülikooli arstiteaduskonnas. Ülikoolis õppimise ajal oli ta kursusevanem ja aktiivne üliõpilaselu korraldaja. Tema eestvedamisel sai alguse purjesport Tartus. Ta organiseeris kohapeal jahikaptenite koolituse ja purjesportlaste väljaõppe.

Aastail 1952–1964 töötas U. Sibul Tallinna Tõnismäe Haiglas kirurgina, 1958–1964 oli sealsamas kirurgiaosakonna juhataja. Ajavahemikul 1964–1989 oli ta Tallinna linna pekirurg. 1984. aastast kuni haigestumiseni oli U. Sibul Tallinna Pedagoogikaülikooli meditsiiniõppetooli juhataja. Aastaid tegutses ta kirurgi ja õpetajana Tallinna Meditsiinikoolis. Koos prof. Väino Rätsepaga kirjutas ta "Kirurgiaõpiku" meditsiinikoolidele, mida on avaldatud kaks trükki. U. Sibul on koostanud kolm monograafiat maokirurgia alal ja trükkis avaldanud 146 teadusartiklit.

1966. aastal kaitses U. Sibul kandidaadiväitekirja "Mao arteriaalse verevarustuse tähtsusest ulatuslike maoreseksioonide korral", 1972. aastal doktoriväitekirja "Mõningad spetsiaalsed operatsiooniaegsed diagnoosimismeetodid ja nende tähtsus elundit säästvate operatsioonide väljatöötamisel mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandtõvega haigetel." Ta töötas välja mao selektiivse vagotoomia modifitseeritud meetodid ja magu säästvad ning säilitavad operatsioonid Eestis. 1975. aastal sai U. Sibul professorikutse.

1967. aastast oli U. Sibul Tallinna Kirurgide Teadusliku Seltsi juhatuse esimees ja ajavahemikul 1992–1995 Eesti Kirurgide Assotsiatsiooni esimene president. Aastail 1978–1984 töötas õppejõuna Tartu Ülikooli arstiteaduskonna topograafilise anatoomia ja operatiivkirurgia kateedris. U. Sibul töötas kirurgina 44 aastat, ta oli kõrgema kategooria kirurg. Ta täiendas oma teadmisi Moskvas ja Leningradis ning Soomes, Saksamaal, Rootsis, Itaalias ja mujal.

Tema elu saatis tegelemine purjespordiga, ta oli üks paremaid Eesti purjesportlasi. 1981. ja 1984. aastal tuli ta Eesti meistriks avameeripurjetamises. Ta oli "Kalevi" Tallinna Jahtklubi president. Ta hindas tervisejooksu ja oli aktiivne kehakultuuri propageerija.

U. Sibul oli Soome Kirurgide Seltsi ja Saaremaa Arstide Seltsi auliige ning Tallinna Kirurgide Seltsi liige.

Professor Uno Sibul oli tähelepanelik, heatahtlik, suure töövõimega ja alati abivalmis kolleeg. Tema filigraanne operatsioonitehnika ja teadustöö väärivad sügavat austust. Professor Uno Sibula osa eesti kirurgia ajaloos on hindamatu.

Eesti Kirurgide Assotsiatsiooni juhatuse

575 aastat Tallinna Raeapteeki

Tallinna Raeapteek on vanimaid pidevalt tegutsevaid apteeke Euroopas ja kogu maailmas. Apteek on tegutsenud vähemalt 1415. aastast alates, kuid kahjuks puuduvad selle kohta kindlad kirjalikud allikad. Esimest korda on Raeapteeki mainitud 1422. aastal, esmaspäeval enne palmipuudepäha, s.o. praeguse kalendri järgi 8. aprillil. Traditsiooniliselt on Raeapteegi juubeleid peetud 23. aprillil — jüripäeval —, mil toimus üldine rendilepingute sõlmimine, uuendamine, katkestamine. Seekord tähistati juubelit 18. aprillil aktusega Tallinna Raekojas.

Juubeliaktusele olid kogunenud apteegi praegused ja endised töötajad, farmaatsiafirmade, Apeekrite Liidu, Riigi Ravimiameti, Tallinna Sotsiaal- ja Tervishoiuameti, Haigekassa ja teiste organisatsioonide esindajad. Auväärses vanuses apteegile ja tema töötajale jagus rohkesi õnnitlusi ja lilli. Kunstiajaloolane Jüri Kuuskemaa rääkis apteegi majas peituvatest arhitektuurilistest väärtustest, ajaloolane Heino Gustavson apteegis aegade jooksul müüdnud eksootilistest ravimitest. Vahepalad olid muusikutelt. Apteegi juhataja Enn Kanter andis lühiülevaate apteegi tänaste tööde ja probleemide kohta.

Apteegi kõige suuremaks mureks on sunni-

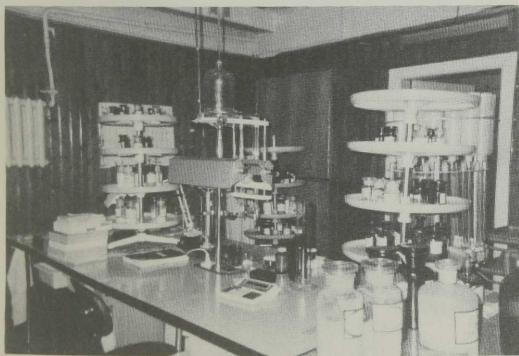


Foto 1. Ravimite valmistamise ruum Pika tänavahoones.



Foto 2. Apteegi müügisaal ja töötajad. Vasakult: Maila Luht, Ülle Noodapera, Mare Teiv, Valentina Taurafeldt, Elve Oha, Hele Tara, Leonti Demidov, Enn Kanter, Liia Vollrat.

tud "asumisel" viibimine ajutistes ruumides Pikk t. 47 ja seda juba 1990. aastast alates. Sellel saatuslikul aastal koliti välja ajaloolisest majast Raekoja plats 11 teadmise, et peatselt algab kapitaalremont ja rekonstrueerimine. Olude muutumise tõttu kadus remondi finantseerimise võimalus, nii et hoone jäi paljudeks aastateks seisma ja edasi lagunema, apteek aga on sunnitud juba üle kuue aasta virolema ebasobivas asukohas ning tööks vähekölblikes ruumides Pikal tänaval. Praeguse asukoha tõttu on apteek kaotanud palju külastajaid, kõrvalise vähekäidava asukoha tõttu on töö maht järsult vähenenud ja apteegi majanduslik olukord küllalt raske.

Alates 1. juulist 1994 on apteek munitsipaaltegevõtte, alludes Tallinna Linnavalitsuse Sotsiaal- ja Tervishoiuametile. 1991. aasta 1. jaanuari seisuga töötas apteegis 37 inimest, praegu on töötajate arv kahanenud 9-ni.

Juubeli tähistamine sai võimalikuks tänu järgmistele firmadele ja organisatsioonidele: *Pharmstar*, *Valvi*, *Gedeon Richter* Eesti esindus, *Berlin-Chemie* Eesti esindus, *Pheizer*, *Oriola*, *Loodustoode*, *Arcanum*, *Eesti Ravim*, Eesti Apeekrite Liit, kellele apteek avaldab sügavaimat tänu.

Enn Kanter

2.–5. juunini 1997 toimus Tallinnas Maailma Tervisedenduse Assotsiatsiooni (*International Union of Health Promotion and Education*) juhatause aastakoosolek, osavõtjaid oli enam kui kümnest riigist. Põhieesmärgiks oli tervisedenduse kvaliteedi ja tõhususe parandamine kogu maailmas. Õppida tuleb nende riikide kogemustest, kes on selles osas juba heal järjel.

**OSTEOARTROOS
REUMATOIDARTRIIT**



Relifex
nabumeton



Suurepärase efektiivsuse osteoartriooni ning reumatoidartriidi korral¹



Märkimisväärselt madalam seedetrakti haavandite, verejooksu ning perforatsiooni esinemissagedus võrreldes teiste NSAID preparaatidega^{2,3}



Sobib hästi pikaajaliseks raviks^{2,3,4}



Sobiv ühekordne annus: 2 tabletti öhtuti

1. Lister BJ et al. Am J Med 1993 95 (Suppl 2A): 2S-9S;
2. Eversmeyer W et al. Am J Med 1993 95 (Suppl 2A): 10S-18S; 3. Tindall EA et al. Proc VIIIth EULAR Symp London 1992; 4. Fleischmann RM, J Rheumatol 1992; 19 (Suppl 36) 32-40



SmithKline Beecham

SmithKline Beecham MTS Ltd.

Pärnu mnt 20-9, EE0001 Tallinn, Eesti, tel: 37 2 631 4398, fax: 37 2 631 4403



CAPOTEN®

Kaptopriil

CAPOTEN® KAITSEB SÜDANT

On üle 100 000 põhjuse, miks valida CAPOTEN®:

♥ CAPOTEN® ja hüpertensioon:

-langetab vererõhku efektiivselt ja ohutult

TAVALINE SÄILITAV ANNUS 25 mg x 2

♥ CAPOTEN® ja südamepuudulikkus:

-parandab elulemust¹

-aeglustab progresseerumist²

ÜHEKORDNE ALGANNUS 6,25 mg

TAVALINE SÄILITAV ANNUS 25 mg x 2

♥ CAPOTEN® ja müokardi infarkt:

-parandab elulemust suurel hulgal MI järgsetel patsientidel.

-SAVE uuring tõestas, et CAPOTEN ravi langetas üldsuremust 19% ja k/v suremust 21%³

SÄILITAV PÄEVANE ANNUS KUNI 150 mg

JAOTATUNA 2-3 KORRALE

♥ CAPOTEN® ja diabeetiline neeruhaigus:

-nefroprotektiivne toime – ennetab diabeetilise nefropaatia teket ning aeglustab progresseerumist

CAPOTEN® – ainuke ravim, mis on kliinilistes uuringutes vähendanud dialüüsi ja neerusiirdamise vajadust ning suremust diabeetilistel haigetel 50%⁴

PÄEVANE ANNUS 75–100 mg

JAOTATUNA 2-3 KORRALE

CAPOTEN® VÕIDAB AASTAID ELULE

1) Kleber FX et al Am J Cardiol 1993; 71; 1237-39.

2) Kleber FX et al. Br Heart J 1992; 67; 289-296

3) Pfeffer MA, et al. N. Eng J Med 1992; 327; 669-677

4) Lewis EJ et al 1993, N Engl J Med; 329; 1456-1462

Bristol-Myers Squibb'i kardiovaskulaar-süsteemi toimivad ravimid on veel:

CAPOZIDE®	kaptopril/hüdrokloortiasiid
SOTALEX®	sotalool
MONOPRIL®	fosinopriil
QUESTRAN®	kolestüramiin
LIPOSTAT®	pravastatiin

Lisainformatsioon:
Bristol-Myers Squibb
Eesti esindus,
Koidula 13A,
Tallinn EE0001
tel. 6 410 554,
fax. 6 410 548

TABLETID:

25 mg 40 tbl

50 mg 30 tbl

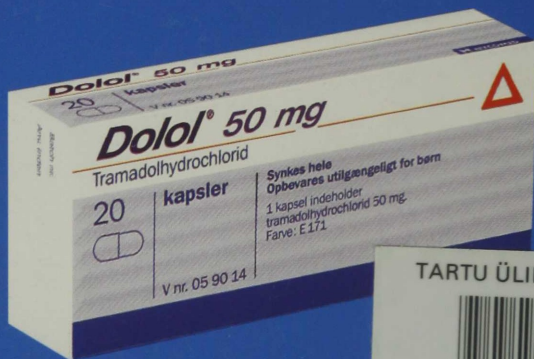


Bristol-Myers Squibb



Dolol®

Mööduka ja tugeva valu tõhus ning ohutu ravi



TARTU ÜLIKOOLI RAAMATUKOGU



- Mööduka ja tugeva valu raviks

- Tsentraalse toimega sünteetiline opioid

- Ilma olulise kõrvalmõjuta hingamis-, vereringe- ja seedesüsteemile

- Ravimharjumuse ja -sõltuvuse oht on väike

Dolol® Tramadolium. Tsentraalse toimega analgeetikum, opiaidireseptorite agonist. **Ravimvorm:** Kapslid. 1 kapsel sisaldab 50 mg tramadoolvesinikkloriidi. **Omadused ja farmakokineetika:** Dolol®i analgeetiline efekt saabub sünapsi retseptorite inhibeerimisel. Suukaudsel manustamisel algab analgeetiline toime 15-30 min. pärast ja kestab 6-8 tundi. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1,6-2 tunni möödudes. Uhekordse suukaudse manustamise korral on biosaadavus ligikaudu 68%. Pikemaajalise manustamise korral ulatub 90-100%-ni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5-6 tundi. Eritub 90% uriiniga ja 10% faecesega. **Näidustused:** möödudus ja tugev valu. **Kasutusala:** postoperatiivne ja -traumaatiline valu. Terapeutiliste või kirurgiliste manipulatsioonidega seotud valud. Vähtkõvest põhjustatud valud. Obstruktsioonist põhjustatud valu. **Annustamine:** annuse suurus sõltub valu intensiivsusest ja haige tundlikkusest. Alates 14. eluaastast 100 mg (s.o. 1-2 kapslit korraga) 3-4 korda ööpäevas. Dolol®i valuvigistav annus on 400-600 mg ööpäevas. Selle annuse ületamisel valuvigistav toime enam ei tugevne. Lastele alates 1. eluaastast 1-2 mg/kg/ ööpäevas. **Vastunäidustused:** Ülitundlikkus preparaadi või morfiini derivaatide suhtes. Agedad mürgistused alkoholi, uinutite, analgeetikumide või psühhofarmakonidega. Manustada ei tohi samaaegselt ja enne 2 nädala (14 päeva) möödumist ravist MAO-inhibiitoritega. **Ettevaatust!** Manustada äärmiselt ettevaatlikult järgmistel juhtudel: kraniaalluude murrud, intrakraniaalne hüpertensioon, neeru- või maksapuudulikkus, krampi- ja sökiseisundid. Alla 1-aastastele lastele ei ole soovitatav manustada. **Töötamisel mehhanismide ja sõidukitega mitte tarvitada!** **Koostained:** Karbamasepiini sarnased ained võivad vähendada Dolol®i kontsentratsiooni plasmas, eliminatsiooni poolväärtusaega, valuvaigistavat toimet. Analgeetikumid ja teised kesknärvisüsteemi

pärssivad vahendid, k.a. alkohol, tugevdavad Dolol®i toimet. Dolol®i ja neuroleptikumide samaaegsel kasutamisel on oht epileptiliste krampide tekkeks. **Kõrvaltoimed:** iiveldus, unisus, treemor, suukuivus, peapööritus, higistamine. Võib esineda oksendamist, kõhukinnisust, mao- ja sooletrakti ärritusnähte, peavalu, sügelust, krampe, rahutust, ortostaatilist hüpertensiooni, tahhükardiat. Harvadel juhtudel eufooniat, düsofooriat või füüsilist/psüühilist sõltuvust. **Rasedus ja rinnaga toimine:** raseduse ja rinnaga toimise ajal ei ole soovitatav manustada. Võib manustada sünnitustegevuse käigus. **Üleannustamine:** mürgistusnäht on sarnased morfiinimürgistusele: miosis, oksendamine, kardiovaskulaarne kollaps, unisus, krampid, kooma, respiratoorne depressioon, mittekardiaalne kopsuturse. Kahtluse korral üleannustamisele haige hospitaliseeritakse. Hingamishäirete likvideerimiseks manustada naloksooni (morfiini antagonist), algannuses 2 mg i/v. Krampide korral kasutada diazepaami. **Säilitamine:** Ravimit säilitatakse toatemperatuuril (15-25° C) **Pakend:** 50 mg kapslid, 20 tk. blisterpakendis.

Tootja: Nycomed Christiaens s.a., 1080 Brussels.



NYCOMED

Nycomed SEFA A/S
Jaama 55B
EE-2600 Põlva

Telefon: 279/98 100
Fax: 279/98 101