



3

1998

EESTI ARST



Computer illustration: J.Purtau

ISSN 0235 – 8026

Sinu südamerahuks

RAVIM TROMBOOSI PROFÜLAKTIKAKS



Üks tablett päevas - piisav annus tromboosi profülaktikaks.

HJERTEMAGNYL
SINU SÜDAMERAHUKS

Atsetüülsalitsüülhape 150 mg
Magneesiumoksiid 21 mg

Hjertemagnyl

Acidum acetylsalicylicum 150 mg
Magnesii oxidum 21 mg

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus.

Poolitusjoonega tablett sisaldab 150 mg atsetüülsalitsüülhapet ja 21 mg magneesiumoksiidi.

Omadused ja farmakokineetika.

Tromboosivastane profülaktiline ravim. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 2 tundi pärast manustamist.

Näidustused.

Tromboosi profülaktika südame isheemiatõve, müokardiinfarkti või ajuinfarkti korral.

Annustamine.

Täiskasvanule 150 mg (1 tablett) ööpäevas.

Vastunäidustused.

Allergilised reaktsioonid, mis on põhjustatud atsetüülsalitsüülhapest või teistest prostaglandiinide sünteesi pärssivatest ainetest. Hiljuti esinenud veritsus seedetraktist. Trombotsütopeenია.

Rasedus ja imetamine.

Suuremaid annuseid tuleb raseduse viimase kolmandiku ja sünnituse ajal vältida. Rinnaga toitmise perioodil võib tarvitada.

Kõrvaltoimed.

Võivad tekkida seedetrakti häired (köhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või -kinnisus).

Säilitamine ja kõlblikusaeg.

Toatemperatuuril, 2 aastat.

Pakend.

Tabletid, 100 tk klaaspudelis.



3 EESTI ARST

Kirjastuse «Perioodika» ja Eesti Arstide Liidu ajakiri

1998

Asutatud 1922. aastal

SISU

TEORIA JA PRAKTIKA

R. Mikelsaar, G. Kudrjavitseva, M. Viikmaa — Kaasasündinud hüpotüreooosi söeluurering Eestis 195

T. Tigane — Bifosfonaadid osteoporoosi ravis 200

V. Bachiulis, A. Sõõt, V. Sander, G. Rosenthals, A. Traat, S. Lindenberga, A. Jankauskiene, V. Jankaitiene — Miniriini- (desmopressiini) tabletid primaarse öise enureesi raviks 202

E. Raukas, T. Krispin, K. Ott, L. Sizemski, M. Ustav — Polümeraasi ahelreaktsioon Eestis isoleeritud B-hepatiidi-viiruse tüvedega. Tingimuste optimeerimine ja kasutamise võimalused 210

ÜLEVAATED

T. Tõruvere — Teise põlvkonna anti-histamiinsete ravimite kardiotoksilisus 215

L. Pilv — Reumatoidartriidi immuunmoduleeriv ravi. Metotreksaat — valikravim reumatoidartriidi varajases agressiivses ravis 221

A. Lilleorg — Rinnavähi prognostilised tegurid. Tuumorsuppressorgeen p53 234

L. Kõiv, E. Merisalu, A.-E. Kaasik — Peaajutrauma ja humoraalse homöostaasi muutused 238

T. Rimmel, V. Salupere — Alkohoolne maksahaigus: vormid, diagnoosimine ja ravi võimalused 247

E. Orlova, A. Viru — Endogeensed opioidid peptiidid, nende osa stressi ja adaptatsiooni puhul 251

KOGEMUSTE VAHETAMINE JA KASUISTIKA

A. Pille — Progresseeruv ossifitseeriv fibrodüsplaasia 259

KAADRI ETTEVALMISTAMINE

Tartu Meditsiinikooli 1998. aasta lõpetajaid 263

ARSTITEADUSE AJALOOST

A. Talihärm — Anestesioloogina Kivimäe Haiglas 264

H. Gustavson — Samariitlased Eestis aastani 1940 267

TERVISHOIUTÖÖ KORRALDUS

Eestis 1997. aastal registreeritud nak-kushaigused 267

MÖTTEVAHETUS

K. Subi — Mõtteid teadustööst meditsiinis 270

TÄHTPÄEVI 274

MITMESUGUST

W. Rutz — Depressiooni preventioonist Gotlandil 276

L. Mehilane — Kommentaar 281

INTERVJUU

T. Veidebaum — Teaduskorralduse ja meditsiiniuringute alane olukord Eestis 283

KROONIKA 288

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 kokkusurutult, mitte üle nelja ja ülevaated 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 uurimisinstiitute töötajad märkigu ka kateedri või osakonna nimetus. — **Resümee** esitatagu inglise keeles (kuni 250 sõna). — **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 eelretsenseerimisele.

«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 või *Medicina* toimetusest Gonsiori 29 (IV korrus, tuba 406).

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. Perioodika AS: Pärnu mnt. 8, Tallinn, telefon 442 484. Ladumisele antud 14. 04. 1998. Trükkimisele antud 13. 05. 1998. Trükipoognaid 6,0. Tingrükipoognaid 7,7. Arvestuspooznaid 9,0. Galerii-brite ofset 70X100/16. Tell. nr. 1594. "Printall". Tatari 64, Tallinn.

1998. aastal — üksikmüügihind 30 krooni, tellijatele 20 krooni. Aastatellimus 120 krooni.

© Perioodika AS
"Eesti Arst"®, 1998
"Estonian Physician"

TEORIA JA PRAKTIKA

Kaasasündinud hüpotüreooosi sõeluuring Eestis

Ruth Mikelsaar Galina Kudrjajtseva
Mart Viikmaa

kaasasündinud hüpotüreooos, sõeluuring, TSH,
DELFA

Hüpotüreooosi puhul esineb kudedes kilpnäärmehormooni (türoksiini) vaegus. Kaasasündinud hüpotüreooosi puhul algab kilpnäärme vaegtalitus juba intrauteriinsel perioodil, põhjustades vastündinutel türeotropiini (TSH) hulga suurenemist ning türoksiini (T₄) ja trijoodtüroniini (T₃) hulga vähenemist organismis. Kaasasündinud hüpotüreooosi etioloogiat ja kliinilist pilti oleme käsitlenud juba varem ilmunud artiklis (7).

Kilpnäärmehormoonid etendavad tähtsat osa vastsündinu kõikide elundite, eriti aju arengus ja küpsemises. Hormoonide vähesus põhjustab aju ontogeneesi pidurdumist: aksonid müeliniseeruvad puudulikult, väheneb dendriitide hargnemine, aeglustub erutuse ülekanne sünapssides ja kahjustub mikrotuubulite moodustumine (2). 3—8 nädala vanuses pidurdub nägemisnärvi müeliini moodustumine ja tekivad ajutüvekeskuste talitluse häired, mis õigeaegse raviga on parandatavad (9). Kui L-türoksiini asendusravi algab aga alles pärast teist elukuud, siis kujunevad nimetatud muutused püsivaks ja põhjustavad pöörduma-

tut vaimset alaarengut. Järelikult tuleb kaasasündinud hüpotüreooosi diagnoosida juba varajasel sünnijärgsel perioodil.

Sel eesmärgil töötasid J. Dussault ja kaastöötajad 1973. aastal välja esimese vastsündinute massilise sõeluuringu programmi (2) ja see võeti kasutusele 1974. aastal Quebecis. Sellest ajast peale on kaasasündinud hüpotüreooosi sõeluuring kasutusel olnud peaaegu kõikides arenenud riikides, mis võimaldab: 1) diagnoosida kaasasündinud hüpotüreooosi juba esimesel elunädalal ja alustada ravi, vaatamata sellele, et haigustunnused sel ajal ei ole spetsiifilised, neid kas esineb harva või puuduvad need täiesti (5, 10); 2) analüüsida kaasasündinud hüpotüreooosi etioloogilisi tegureid ning 3) välja selgitada haiguse esinemissagedus eri rahvustel ja rassidel.

Eestis alustati vastsündinute kaasasündinud hüpotüreooosi sõeluuringut 1. detsembril 1989 koostööna Tartu Ülikooli Üld- ja Molekulaarpatoloogia Instituudi ning Tartu Naistekliiniku vahel. See kujutas endast instituudi teadusteema üht osa, mille eesmärgiks oli välja selgitada kaasasündinud hüpotüreooosi esinemissagedus Eestis ja analüüsida selle tekkepõhjust.

Uuritavad ja uurimismeetodid. Sõeluuringuga uuriti kõiki järjestikku sündinud lapsi ajavahemikul 1989—1997. Vastsündinutelt võeti 3.—5. elupäeval kapillaarverd, mis kuivatati spetsiaalsel filterpaberil (*Schleicher & Schuell* No. 2992). Erandiks olid ainult need üksikud vastsündinud, kes lahkusid haiglast enne kolmandat elupäeva või kes kohe suunati edasi teistesse haiglatesse. Filterpaberid koguti Tartu, Põlva ja Jõgeva sünnitusmajades ning nendele lisati ka andmed lapse soo, rahvuse, sünni ja vereproovivõtu kuupäeva, raseduse kestuse, lapse sünnikaalu ja -pikkuse ning tervisliku seisundi kohta.

Kaasasündinud hüpotüreooosi sõeluuring põhines TSH kontsentratsiooni fluoroimmunoomeetrilisel määramisel ve-

Ruth Mikelsaar, Mart Viikmaa — Tartu Ülikooli
Üld- ja Molekulaarpatoloogia Instituut
Galina Kudrjajtseva — Tartu Ülikooli Naistekliinik

Tabel 1. TSH, T₄ ja T₃ kontsentratsioon vereplekkidest filterpaberil ja seerumis kaasasündinud hüpötüreoosiga lastel ning tervetel vastsündinutel ($\bar{x}\pm SD$ ja piirväärtused) (8)

Uuritud	Vereplekid filterpaberil TSH mU/l	Seerum		
		TSH mU/l	T ₄ nmol/l	T ₃ nmol/l
Kaasasündinud hüpötüreoosi põdejad (n=7)	175±43,7 (112—231)	214±149 (29—448)	52,8±54,3 (10—181)	2,9±2,5 (0,5—8,7)
Tervetel vastsündinutel 3.—5. päeval	3,9±4,3 n=415	7,4±8,0 <15,8 n=235	188±71,7 (116—260) n=242	2,49±0,8 (1,6—3,3) n=213
<i>cut-off</i> i väärtus ($\bar{x}+2SD$)	<12			

Tabel 2. Kaasasündinud hüpötüreoosi (KH) esinemissageduse võrdlus Eestis ja teistes Euroopa riikides (4, 5, 10)

Riik	Uuritud vast- sündinute arv	KH-haigete arv	KH esinemis- sagedus	χ^2 -test	P
Soome (10)	307 000	102	1:3010	0,017	0,8961
Rootsi (5)	46 760	16	1:2920	0,002	0,9620
Norra	43 701	11	1:3970	0,466	0,4947
Leedu (4)	20 172	6	1:3362	0,085	0,7712
Taani	182 023	45	1:4040	0,735	0,3911
Austria	167 400	28	1:5770	3,185	0,0743
Saksamaa	441 201	145	1:3040	0,026	0,8729
Holland	60 000	21	1:2860	0,000	0,9981
Hispaania	111 039	31	1:3582	0,290	0,5899
Inglismaa	168 899	49	1:3310	0,214	0,6437
Eesti	20 021	7	1:2860		

rega immutatud filterpaberil (TR-FIA — *time-resolved fluoro-immunoassay*), mille puhul kasutati DELFIA Neonatal hTSH kitte firmalt Wallac OY (Turku, Finland). DELFIA põhineb otsesel sandwich-meetodil, mille puhul kaks monokloonset antikeha on suunatud kahe erineva antigeense determinandi vastu TSH molekulil. Standardi, kontrolli ja uuritavate vereproovide TSH reageerib üheaegselt nii spetsiifilise antigeense determinandiga hTSH molekuli beeta-ahelal kui ka euroopiumiga (fluorestseeriv lantaniid) märgistatud antikehaga, mis on suunatud hTSH molekuli alfa- ja beeta-ahela ühise antigeense determinandi vastu. Fluoromeetril Arcus (Rootsi firma Pharmacia) mõõdetakse euroopiumi fluorestsentsi, mis on proportsionaalne TSH kontsentratsiooniga uuritavas proovis.

Kaasasündinud hüpötüreoosi sõel-

uuringu test, s.o. TSH määramine vereplekkidest filterpaberil, põhineb TSH piirväärtuse (ingl. k. *cut-off value*) kasutamisel, mis eristab nn. eutüreooidsed vastsündinud hüpötüreooidsetest. Nõutud on, et iga laboratoorium ise määraks oma TSH normi piirväärtused. Alustades sõeluuringuga oligi meie esmane ülesanne määrata TSH, T₄ ja T₃ normi piirväärtused, mis on esitatud tabelis 1. TSH *cut-off*i väärtuseks võtsime meie 415 vastsündinu uuringu tulemuste alusel 12 mU/l, s.o. $\bar{x}+2SD$ (13).

Sõeluuringu tegemine. Sõeluuring tehti kolmes etapis.

I etapp. Filterpaberid koguti ja saadeti keskmiselt kord nädalas instituudi laboratooriumi testimiseks.

II etapp. Lapsed, kellel TSH väärtus oli üle 12 mU/l, kutsuti 2—3 nädalat hiljem

instituti, kus küsitleti ema lisaandmete saamiseks; last uuriti kliiniliselt ja võeti uus vereproov filterpaberile.

III etapp. Kui TSH kontsentratsioon oli filterpaberil korduvalt üle 12 mU/l, siis kutsuti laps edasistele uuringutele ja määrati TSH, T₄ ja T₃ kontsentratsioon seerumis, et kinnitada diagnoosi.

Kui diagnoos kinnitust leidis, siis täide-
ti meie koostatud perfokaart, millesse
kanti sellised andmed nagu lapse vane-
mate tervislik seisund, raseduse ja sünni-
tuse kulg, lapse sünnikaal ning -pikkus,
kliiniline pilt ja uuringute tulemused. Sa-
muti koostati sugupuu, et saada andmeid
kilpnäärmehaiguste esinemise kohta hai-
gete perekondades. Seejärel saadeti laps
TÜ Sisekliiniku Endokrinoloogiahaiglas-
se lasteendokrinoloogi juurde edaspidis-
teks uuringuteks ja raviks. Ravi tulemus-
te kontroll ja kliiniline jälgimine toimusid
nii lasteendokrinoloogi kui ka geneetiku
juures instituudis. Sõeluuringul saadud
tulemuste säilitamiseks ja kiireks analüüsiks
on instituudis välja töötatud arvu-
tiprogramm ja andmepank. Kaasasündi-
nud hüpötüreoosi esinemissageduse riigi-
ti võrdluse statistiliseks analüüsiks
kasutati χ^2 -testi.

Uurimistulemused. Kaasasündinud
hüpötüreoosi sõeluuringuga uuriti 20 021
vastsündinut (52,9% oli poeglapsi ja
47,1% tütarlapsi). Neist 86% olid eestla-
sed ja 12% venelased; 2% lastest oli teis-
test rahvustest. Üle 96% vereproovidest
filterpaberil oli kogutud 3–5 päeva pä-
rast sünni (keskmiselt 3,9±1,0 päeva). Kui
TSH kontsentratsioon oli esmasest filter-
paberist üle *cut-off*i väärtuse, siis kutsu-
ti laps kordusproovile. Uurituid 3,3%
(661 last) vajas kordusproovi, mis tehti
üle 83%-l lastest kolme nädala vältel pä-
rast sünni. Nendest lastest seitsmel jäi
TSH kontsentratsioon kõrgeks ka kor-
dusproovil ja haiguse diagnoos leidis kin-
nitust TSH, T₄ ja T₃ kontsentratsiooni
määramisega seerumis, mille väärtused
on toodud tabelis 1. Kaasasündinud hüpo-
türeoosi esinemissagedus on seega
1:2860. Genealoogilise uuringu tulemuse-

na selgus, et seitsmest haigest (kuus tü-
tarlast ja üks poeglaps) olid neli eestlased
ja kolm mitte-eestlased. Seega haiguse
esinemissagedus eestlastel oli 1:4300.

Kaasasündinud hüpötüreoosiga laste
keskmine sünnikaal oli 3774±444 g ja
-pikkus 50,4±9,2 cm ning nad olid sündi-
nud keskmiselt 40,4. rasedusnädalal
(TSH väärtuse korral alla 12 mU/l oli sün-
nikaal 3530±502 g ja -pikkus 50,2±2,3
cm).

Kaasasündinud hüpötüreoosi põdejaist
on seni TÜ Sisekliiniku Endokrinoloogia-
haiglas sonograafiliselt uuritud kolme
last. Neil oli kilpnääre küll olemas, kuid
normaalsest väiksemate mõõtmetega.

Perekonnauuringu põhjal selgus, et
seitsmest haigest nelja suguvõsa (56,8%)
oli kilpnäärmehaigustega koormatud: kol-
me lapse emal esines hüpötüreoos ja ühe
lapse emal oli opereeritud follikulaarne
kilpnäärme adenokartsinoom. Kontroll-
rühma (27 last, kelle TSH kontsentrat-
sioon oli normis) kuulus 8 last (29,6%),
kelle perekonnas esines hüpertüreoosi-
juhte.

Arutelu. Käesoleva uuringuga oleme
saanud esmased andmed kaasasündinud
hüpötüreoosi esinemissageduse kohta
Eestis. Kuigi see esinemissagedus 1:2860
on üks suuremaid Euroopas, ei ole see
siiski statistiliselt tõepäraselt erinev võr-
reldes teiste Euroopa riikidega (vt. tabel
2). Arvestades suurt kaasasündinud hü-
potüreoosi esinemissagedust Eestis ja
omandatud kogemusi haiguse diagnoosi-
misel, ravi ning ravitulemuste kontrolli
osas, on praeguseks ka Tartu Ülikooli
Lastekliiniku baasil alustatud kaasasün-
dinud hüpötüreoosi sõeluuringuga.

On ilmunud töid, milles on näidatud et-
niliste ja rassiliste tegurite mõju haiguse
esinemissagedusele (3,6). Selle sõeluuri-
gu tulemusena saime kaasasündinud hü-
potüreoosi üldiseks esinemissageduseks
1:2860. Ainult eestlaste seas oli see
1:4300, mis on üldisest esinemissagedu-
sest väiksem, kuid mitte statistiliselt tõe-
päraselt erinev ($P>0,05$). Siiski näitab see
haiguse esinemissageduse hindamisel va-

jadust arvestada uuritava populatsiooni etnilise koostisega.

Seitsmest kaasasündinud hüpötüreoosiga lapsest oli kuus tütarlast ja üks poeglaps (suhe 6:1), kuigi uurituist oli tütarlapsi (47%) ja poeglapsi (53%) peaaegu võrdselt. See näitab, et haigusest on palju sagedamini tabandunud tütarlapsed, mis ühtib kirjanduse andmetega suhte varieeruvuse kohta 2:1 kuni 5:1 (6).

On näidatud, et kaasasündinud hüpötüreoosiga laste sünnikaal on tervete vastsündinute sünnikaalust suurem (10). Ka selle uuringu põhjal oli haigete laste keskmine sünnikaal (3774 g) suurem kui tervetel (3530 g), kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Samuti ei erinevad statistiliselt tõepäraselt laste sünnipikkus (50,4 cm) ja keskmine rasedusnädalate arv (40,4), mis ühtib kirjanduse andmetega.

Kaasasündinud hüpötüreoos on umbes 10%-l juhtudest geneetilise etioloogiaga ja haigete suguvõsades on kilpnäärmehaigusi sagedamini kui kontrollrühmas (2). Haigete perekondades esines kilpnäärmehaigusi ka meie andmeil sagedamini kui kontrollrühmas. Kuigi erinevus ei olnud statistiliselt tõepärane ($P > 0,05$), selgus, et kaasasündinud hüpötüreoosiga haigete suguvõsades oli ülekaalus hüpötüreoos, erinevalt kontrollrühmast, milles esines sageli hüpertüreoosi. See viitab geneetiliste tegurite tähtsusele kaasasündinud hüpötüreoosi etioloogias. Seda on toetanud ka viimasel ajal ilmunud andmed, mille järgi on haigus isegi 30%-l juhtudest pärilik, olles põhjustatud kilpnäärme hormogeneesi häiretest (1).

Järeldused.

1. Kaasasündinud hüpötüreoosi esinemissagedus on Eestis suur, kuid ei erine oluliselt esinemissagedusest teistel Euroopa rahvastel.

2. Haigust esineb ka meil sagedamini tütarlastel kui poeglastel.

3. Kilpnäärmehaigusi, eelkõige hüpötüreoosi, on sagedamini kaasasündinud hüpötüreoosi põdejate perekondades kui tervetel. See viitab geneetiliste tegurite täht-

susele haiguse etioloogias, mis nõuab edaspidist uurimist.

4. Selle uuringu tulemused näitavad kaasasündinud hüpötüreoosi varajase diagnoosimise vajalikkust Eestis.

KIRJANDUS: 1. *Al-Jurayyan, N. A. M., Al-Nuaim, A. A., El-Desouki, M. I. a.o.* Screening, 1996, 4, 4, 213—221. — 2. *Beck-Peccoz, P., Medri, G.* Bailliere's Clin. Endocrinol. Metabolism, 1988, 2, 737—759. — 3. *Brown, A. L., Fernhoff, P. M., Milner, J. a.o.* J. Pediatr., 1981, 99, 6, 934—936. — 4. *Dalia, J.* Med. Genetik, 1995, 2, 223. — 5. *Delange, F., Illig, R., Rochiccioli, P. a.o.* Acta Paediatr. Scand., 1981, 70, 1—2. — 6. *Grant, D. B., Smith, I.* Br. Med. J., 1988, 296, 1355—1358. — 7. *Mikelsaar, R.* Eesti Arst, 1990, 5, 339—342. — 8. *Mikelsaar, R., Mikelsaar, A.-V., Kudrjavitseva, G., Eek, U., Kallas, E., Ploom, M., Salundi, U., Traat, K.* Abstr. of Estonian Endocrinology Conference, Tallinn, 1990, 122—123. — 9. *Norcross-Nechay, K., Richards, G. E., Cavallo, A.* Neuropediatrics, 1989, 20, 158—163. — 10. *Virtanen, M., Mäenpää, J., Pikkarainen, J. a.o.* Acta Paediatr. Scand., 1989, 78, 67—73.

Summary

Screening for congenital hypothyroidism in Estonia. Screening for congenital hypothyroidism (CH) was the first genetic screening program in Estonia started at the end of 1989. The aim of this study was to determine the incidence of CH in Estonia. The screening was based on the measurement of TSH on dried blood spot (cut-off value was 12 mU/l, $\bar{x} + 2SD$), by the time-resolved fluoroimmuno-assay using DELFIA kits. A total of 20 021 infants were screened, and seven cases with CH were detected giving the total incidence of CH in Estonia 1:2860 (female:male ratio 6:1). Family studies showed the higher aggregation of thyroid disease (mainly hypothyroidism) in families of infants with CH than in normal ones. It suggests the role of genetic factors in the etiology of CH.

Uurimistööd on toetanud Eesti Teadusfond (grandid nr-d 1095 ja 3025)

F
I
T

FRACTURE

INTERVENTION

TRIAL

FOSAMAX®

VÄHEM LUUMURDE



Randomiseeritud, multitsentriline, platseebo-kontrolliga kolm aastat kestnud uuring, milles osales 2027 postmenopausis naist, kellel reieluu mineraalne tihedus oli madal ja esines üks vertebraalfraktuur. FOSAMAXi manustati 10 mg päevas (esimese kahe uuringuaasta jooksul 5 mg päevas). Naistele, kelle toit ei sisaldanud piisavalt kaltsiumi, manustati lisaks kaltsiumi ja D-vitamiini.

Palun tutvuge enne ravimi määramist rahvusvahelise ringkirjaga arstidele, kust leiate ka informatsiooni vastunäidustuste ja kõrvaltoimete kohta.



MSD Eesti Filiaal
Peterburi tee 46,
EE0014 Tallinn
Tel (2) 6 139 750

® Registreeritud kaubamärk,
MERCK & Co. Inc.,
Whitehouse Station, N.J., USA
Copyright © MERCK & Co. Inc.,
Whitehouse Station, N.J., USA
Kõik õigused kaitstud.



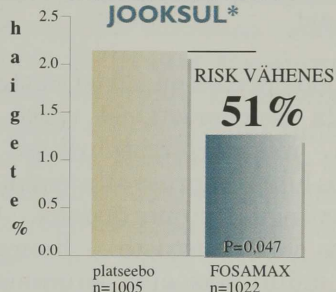
**TAASTAB
LUUKOE
ET SÄILUKS
SÕLTUMATUS**

F
O
S
A
M
A
X

alendronaat-
naatrium

OLULISED TULEMUSED

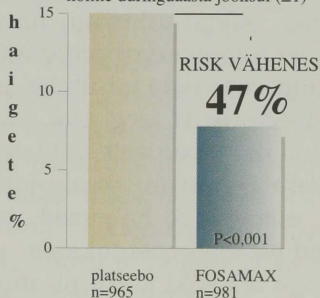
VÄHEM REIELUU FRAKTUURE KOLME UURINGUAASTA JOOKSUL*



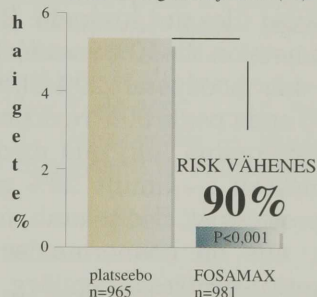
* Reieluu fraktuuriga naiste %
platseebo vs. FOSAMAX
2,2% (22/1005) 1,1% (11/1022)

VÄHEM VERTEBRAALFRAKTUURE KOLME UURINGUAASTA JOOKSUL*

Iga uus vertebraalfraktuur
kolme uuringuaasta jooksul (≥1)



Mitu uut vertebraalfraktuuri
kolme uuringuaasta jooksul (≥2)



*fraktuuriga naiste %
platseebo vs. FOSAMAX

uus vertebraalfraktuur (≥1)	15% (145/965)	8,0% (78/981)
mitu vertebraalfraktuuri (≥2)	4,9% (47/965)	0,5% (5/981)

Bifosfonaadid osteoporoosi ravis

Terje Tigane

osteoporoos, profülaktika, luukude, bifosfonaadid

Osteoporoos on skeletisüsteemi haigus, mida iseloomustavad väike luumass ja luu mikroarhitektuurilised muutused koos luude hapruse suurenemise ning kalduvusega luumurdudeks. Osteoporoos koos oma tüsistuste — luumurdudega — on muutumas aina suuremaks probleemiks, põhjustades inimeste invaliidistumist ning minnes ühiskonnale kalliks maksma. Prognooside kohaselt kahekordistub osteoporoosist tingitud luumurdude arv aastaks 2050 võrreldes 1990. aastaga. Seega on ülim aeg suhtuda osteoporoosi kui haigusesse ja hakata seda ravima. Kõige tähtsam, lihtsam ja odavam on osteoporoosi profülaktika, mis algab lapseas õige toitumise ja piisava liikumisega. Kuid isegi siis, kui need tingimused on ideaalselt täidetud, toimivad inimese organismisse elu jooksul tegurid (iga, menopaus, haigused, ravimid), mis viivad osteoporoosi tekkele.

Nagu teisedki koed, nii uueneb ka luukude pidevalt. Osteoklastid teostavad luu resorptsiooni. Osteoblastid on rakud, mis ehitavad üles uut luukude. Remodelleerimise aste on 2—10% aastas. Spongiosne luu, mis moodustab 20% skeleti massist, võtab enda peale 80% remodelleerimisest, ja kortikaalne luu, mis moodustab 80% luumassist — ainult 20% remodelleerimisprotsessist. See seletab, miks osteoporoos, mis on ebanormaalse ülesehituslammutusprotsessi tagajärg, esineb enne ja põhiliselt spongiosses luus — selgroolülid, roided, toruluude lõpposad.

Üks võimalikke osteoporoosi ravi vahendeid on bifosfonaadid. Bifosfonaadid on endogeense pürofosfaadi sünteetilised analoogid. Omades P-C-sidemeid on nad resistentsed ensümaatilise hüdrolyüsi suhtes ja neil on kõrge afiinsus hüdroksüapatiidi kristallidele. Bifosfonaadid seonduvad kaltsiumfosfaadi kristallidega ja takistavad nende kasvu, agregatsiooni ja lagunemist. Bifosfonaatide afiinsus luu mineraalile on aluseks nende kasutamisel skeletimarkeritena ja ektoopilise kaltsifikatsiooni ning luu resorptsiooni pärssijadena. See on tõestatud nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Normaalse loomade puhul suurendavad bifosfonaadid luude kaltsiumisisalduse tasakaalu. Eksperimentaalselt suurendatud luuresorptsiooni puhul pärssisid bifosfonaadid loomkatsetes esilekutsutud luuresorptsiooni väga edukalt.

Erinevate bifosfonaatide luuresorptsiooni pärssiv võime on erinev. Mineraalidega seonduv omab tähtsust P-C-P ahela olemasolu, kuid antiresorptiivset aktiivsust mõjutavad kõrvalahelad ning eeskätt nende kolmemõõtmeline struktuur. Bifosfonaadid pärssivad otseselt osteoklastide aktiivsust. Samas nad ka stimuleerivad osteoblaste produtseerima osteoklastide uuenemise inhibiitorit — seega mõjuvad nad ka osteoblastidele. Siiani ei ole päris täpselt teada kummal neist mehhanismidest, kas otsesel mõjul osteoklastidele või kaudsel mõjul läbi osteoblastide, on suurem tähtsus *in vivo*.

Bifosfonaadid võivad toimida ka osteoklastide hulka vähendavalt, inhibeerides nende uuenemist või eluvõimet. *In vivo* katsetes on tõestatud, et bifosfonaadid pärssivad eksperimentaalselt esilekutsutud pehmete kudede kaltsifikatsiooni ja ossifikatsiooni, neerukivide ning hambakivide moodustumist. Suurtes annustes antuna takistavad bifosfonaadid normaalse kaltsifitseerunud kudede mineraliseerumist, mis võib olla probleemiks, kui neid kasutada ektoopilise kaltsifikatsioo-

ni ja ossifikatsiooni preventtsioonis, kuid luuresorptsiooni pärssimise eesmärgil kasutatuna ei ole sellel tähtsust. On võimalik, et mõnel juhul bifosfonaadid suurendavad luukoe formeerumist. Bifosfonaadid toimivad luuresorptsiooni pärssivalt kõikide osteoporoositüüpide puhul, sõltumata etioloogilisest tegurist, mis selle esile on kutsunud.

Esimene preparaat, mis kasutusele võeti, oli etidronaat. Etidronaati manustatakse 400 mg päevas kahenädalaste kuuridena kord kvartalis, lisades kindlasti 500 mg kaltsiumi iga päev. Katse tulemused tõestasid, et märgatavalt suurenes selgroolülide tihedus, samuti suurenes luu tihedus reieluu pöörli. Histoloogilised uuringud näitasid, et resorptsiooni-uurised ei olnud nii sügavad, samuti oli suurenenud uue moodustunud luu hulk. Samasuguseid tulemusi saadi, kui kasutati 400 mg klodronaati päevas ühe kuu jooksul kord kvartalis. Leiti, et üheaastase ravikuuri järel püsis luu tihedus piisavana 4—6 aastat.

Alendronaati on katsetatud erinevates annustes 5—40 mg päevas. Parim ravianus on 10 mg päevas, preventtsiooniks piisab 5 mg päevas, võetuna hommikul tühja kõhuga klaasi puhta veega. Söögitoru ärritusnähtude vältimiseks ei ole soovitatav pool tundi pärast ravimi tarvitamist pikali heita. Kolm aastat kestnud uuring näitas, et luu tihedus tõusis 8,8% lülisamba osas, 5,9% reieluukaela osas ja 7,8% pöörli osas. Mingit rakukahjustust ei leitud, moodustunud luu oli lamellaarluu. Alendronaat on esimene ravim, mille puhul on tõestatud, et ta vähendab luumurdude tekke riski. Katses, milles 2027 naisele vanuses 55—80 aastat anti alendronaati esimesel kahel aastal 5 mg päevas ja kolmandal aastal 10 mg päevas, tõestati, et lüliskehamurdude arv kahanes 50%, puusaluumurdude arv 51% ja randmeluumurdude arv 44%. Raviefekt ei olnud sõltuvuses vanusest, algsest luu tihedusest

ega eelnenud luumurdude arvust. Etidronaadi puhul ei ole luumurdude hulka vähendav mõju veel tõestatud.

Bifosfonaatide kõrvaltoimetena võib nimetada gastrointestinaalseid vaevusi, mööduvat proteiinuuriat ning vereplasma PTH, LDH ja alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemist. Erinevatel bifosfonaatidel on väikesed erinevused ka kõrvaltoimes. Alendronaat on väga hästi talutatav annuses kuni 20 mg päevas. Põhilise kõrvalnähtuna täheldati söögitoru ärritust, mis sageli oli tingitud sellest, et ei peetud kinni nõudest mitte pikali heita pärast rohu võtmist. Klodronaadil on esinenud kõrvaltoimena kergeid seedetrakti ärritusnähte. Etidronaat võib samuti esile kutsuda kergeid gastrointestinaalseid häireid, kuid pikaajalisel suurte annuste manustamisel võib põhjustada ka fokaalset või generaliseerunud osteomalaatsiat ja rahhiiti. Seega on bifosfonaatide kasutamine suhteliselt ohutu ning samas väga tõhus vahend võitluses osteoporoosi ja tema tüsistustega. Bifosfonaatide rühma kuuluvad veel ibandronaat, pamidronaat, tiludronaat ja risedronaat. Eestis on registreeritud kaks bifosfonaatide rühma kuuluvat ravimit — alendronaat *Fosmax* firmalt *Merck, Sharp & Dohme* ja klodronaat *Bonefoss* firmalt *Leiras*.

KASUTATUD KIRJANDUS: 1. *Favus, M. J.* Primer of the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism. New York, 1993. — 2. *Fleisch, H. B.* Biphosphonates in Bone Disease. New York, 1997. — 3. *Riggs, B. L., Melton, L.* Osteoporosis — Etiology, Diagnosis and Management. Philadelphia—New York, 1995.

Summary

Biphosphonates in the treatment of osteoporosis. Osteoporosis is a disease characterized by low bone mass and microarchitectural changes in bone that lead to increased bone fragility and disposition to fractures. This health problem is increasing every

day causing disability and great expenses to the society. One of the possibilities to treat osteoporosis is by using biphosphonates. Biphosphonates are synthetic analogues of endogenic pyrophosphate characterized by P-C-P bonds that are resistant to chemical and enzymatic hydrolysis and possess a high-binding affinity for hydroxyapatite crystal. The binding to the mineral appears to be due to the P-C-P structure, while the antiresorptive activity is influenced by the structures of the side-chains and therefore by the three-dimensional structures.

They straightly inhibit osteoclast activity and at the same time they stimulate the secretion of an inhibitor of osteoclast recruitment by the osteoblasts. Therefore their target cell also appears to be the osteoblast. Biphosphonates are effective in all types of osteoporosis, but the potency of different biphosphonates on bone resorption varies. The main adverse events while using them are gastrointestinal disturbances, proteinuria a rise in serum PTH, LDH and alkaline phosphatase, but different biphosphonates also have some slight differences in side-effects. Seven biphosphonates — etidronate, clodronate, pamidronate, alendronate, ibandronate, risedronate and tiludronate have been utilized in clinical practise or in research studies. Two of them are registered in Estonia: alendronate "Fosamax" (Merck, Sharp & Dohme) and clodronate "Bonefoss" (Leiras).

Miniriini- (desmopressiini-) tabletid primaarse öise enureesi raviks

Vytautas Bachiulis Anu Sööt
Valentin Sander Guntis Rosenthals
Aili Traat Sarma Lindenberga
Augustina Jankauskiene
Violeta Jankaitiene

Õine enurees, desmopressiin, lapsed, ravi

Monosümptoomaatilist öist enureesi ka-
jastavad epidemioloogilised andmed viita-
vad enamasti selle häire sagedasele esine-
misele. Selle all kannatab 5–15% lastest
(1, 5, 7, 12, 23, 26), kusjuures täheldata-
kse nimetatud häire kindlat taandumisten-
dentsi kas lapse- või noorukieas. Kuid 2–
3%-l juhtudest esineb voodimärgamist
siiski veel ka varajases täiskasvanueas
(7). Spontaanset paranemist täheldatakse
14–16% ulatuses ühe aasta kohta (5, 7,
10). Enureesi esineb poeglastel sagedami-
ni kui tütarlastel (10, 12).

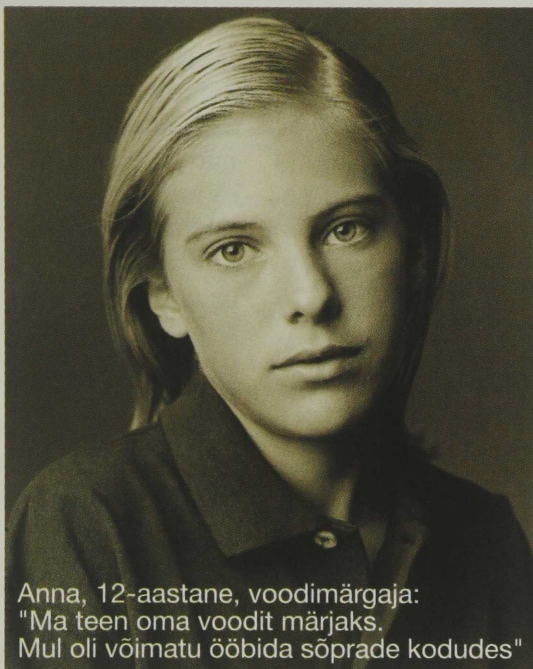
Enureesi primaarne patofüsioloogia on
seni veel teadmata, kuid üks võimalikke
põhjusi arvatakse olevat antidiureetilise
hormooni normaalse ööpäevarütmi puu-
dumine (15, 18, 20). Hiljuti tehtud kliini-
liste (14) ja eksperimentaalsete (19)
uuringute tulemused lubavad oletada, et
vasopressiini sekretsiooni põhjustab hü-
potalamuse neuronaaalse stimulatsiooni
vahendatud kusepõie distensioon. Sellest
järeldatakse, et täitunud põis põhjustab
öö jooksul vasopressiini eritumise suure-
nemist, samal ajal kui põie tühjenemine
voodimärgamise korral kaotab stiimuli
vasopressiini eritumiseks ning tingib enu-

Vytautas Bachiulis, Augustina Jankauskiene, Violeta Jankaitiene — Vilniuse Ülikooli Lastehaigla
Anu Sööt, Aili Traat — Tartu Ülikooli Lastekliinik
Valentin Sander — Tallinna Lastehaigla
Guntis Rosenthals, Sarma Lindenberga — Riia Lastehaigla



Minirin[®]
DESMOPRESSIN

PRIMAARSE ÖISE ENUREESI
RAVIKS
Tabletid
Lastele ja täiskasvanutele



Tabletid 0,1 ja 0,2 mg. 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.

Näidustused. MINIRIN'i kasutamisel selle diagnoosiga patsientidel väheneb uriini eritumine koos samaaegse uriini osmolaalsuse tõusuga ja plasma osmolaalsuse langusega. See vähendab urineerimise sagedust ning öist urineerimist. **Primaarne öine enurees** üle 5-e aastastel lastel. **Vastunäidustused.** Harjumuslik ja psühhogeenne polüdüpsia. Südamepuudulikkus ja teised 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.** Primaarne öine enurees: tavaline esialgne annus on 0,2 mg enne magama heitmist. Annust võib suurendada kuni 0,4 mg-ni, kui väiksem annus ei ole piisavalt efektiivne. Kolme kuu pärast tuleb ravi jätkamise vajalikkust uuesti otsustada, jättes seejuures enne järgmise ravikuuri alustamist vähemalt ühe nädala vahele ilma MINIRIN'i ravita. **Säilivus ja säilitamine.** MINIRINI tablette tuleb hoida toatemperatuuril (maksimaalselt 25°C). **Pakend.** 30 tabletti.

Tootja. Ferring AB, Rootsi. **Retseptiravim.** Lisainformatsioon: *Pharmaca Estica's.*

Ainaesindaja Eestis

Tallinnas tel/faks 443 575



MediNet
INTERNATIONAL LTD
Finland

reesihaigetel öö jooksul madalama vasopressiinisalduse ning polüuuria esinemise.

Enureesi on ravitud mitmeti, alates psühhoteraapiast, põieharjutustest, alarvide kasutamisest, farmakoloogilistest vahenditest, kirurgilistest protseduuridest kuni lihtsalt igapäevaste üleskirjutuste tegemiseni (2, 24, 25). Baltimaades on siiani kasutatud peamiselt tritsükklilisi antidepressante, kuid nende ravimite kasutamine on neist põhjustatud kõrvalnähtude ja üleannustamise ohu tõttu vähenenud. Enureesi raviks on samuti kasutatud vasopressiini analoogi desmopressiini (DDAVP). Arvukate publitseeritud lühemat või pikemat perioodi hõlmanud uuringute andmetel, kusjuures desmopressiini manustati intranasaalselt või peroraalselt, olid tulemused nii laste kui ka täiskasvanute puhul lootustandvad (6, 11, 20, 22).

Käesoleva uuringu eesmärgiks seati suu kaudu manustatud desmopressiini mõjususe ja kahjustuse hindamine primaarse monosümptomaatilise öise enureesi ravimisel uuritavate laste suure arvu põhjal.

Uurimismaterjal ja -metoodika.

Kaks nädalat kestnud jälgimisperioodi alusel piiritleti uurimisrühma kuuluvatiks primaarse öise enureesi all kannatavad lapsed, kellel oli öist voodimürgamist selle aja vältel olnud vähemalt kuuel korral. Patsiendid, kellel esines päevast kuspidamatust, kuseteede põletikulisi haigusi, kuseteede arenguhäireid, samuti need, kes põdesid mõnda muud kliinilist olulise tähtsusega haigust, jäeti uurimisrühmast välja. Kahe kuu jooksul enne uuringute algust ei tohtinud uuritavad kasutada antienureetilisi ravimeid ega ka mehhaanilisi enureesipuhuseid vahendeid. Laste vanematelt võeti nende informeeritust tõendav nõusolek. Uuringu läbiviimiseks saadi heakskiitev kinnitus kohalikul eetikakomisjonilt.

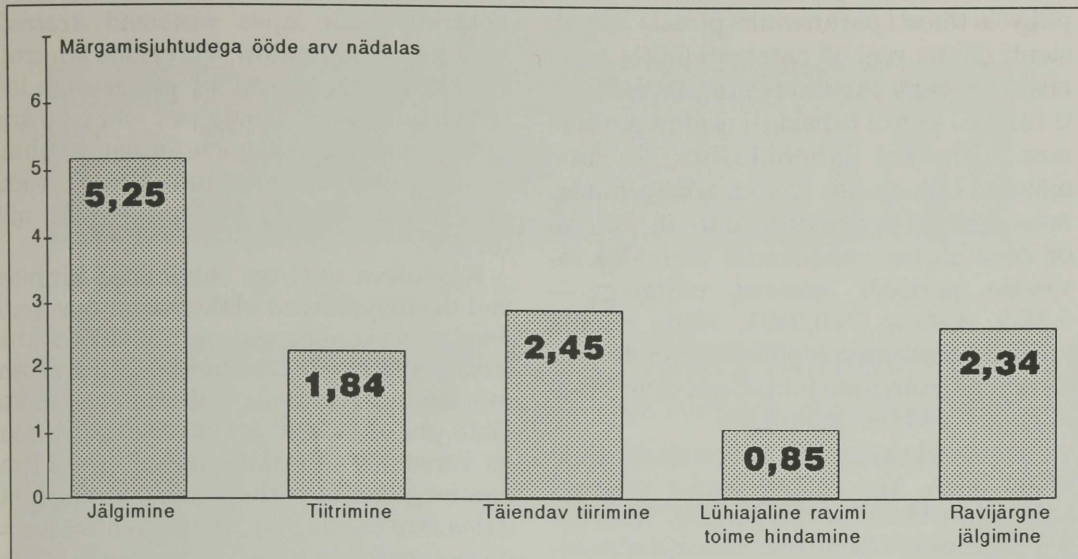
Uurimisaluste rühma kuulumiseks vajalikele nõuetele vastas kokku 112 last.

Nende hulgas oli 66 poeg- ja 46 tütarlast, kelle keskmine vanus oli $9 \pm 2,05$ aastat (vanus vahemikus 6 kuni 14 aastat). Varem oli medikamentooset ravi saanud 45 patsienti (41,3%). Hügieenilisi sidemeid või mähkmeid kasutas 28 patsienti (25,0%) ning laste arv, keda äratati öösi üles, oli 40 (37,5%). Ülejäänud lapsed ei olnud varem mingisugust muud ravi saanud.

Uurimus hõlmas kahe nädalast jälgimisperioodi, kahe kuni neljanädalast tabletiannuse tiitrimise perioodi, kaks nädalat kestnud lühemaajalise ravi tõhususe hindamise perioodi, 10 nädalat väldanud pikemaajalise ravi tõhususe hindamise perioodi ning neljanädalast ravijärgset jälgimisperioodi. Annuse tiitrimist alustati 200 μg desmopressiini- (MINIRIN, Ferring, Malmö, Rootsi) tablettidega. Juhul, kui öine märgamine vähenes 90%, jätkati ravi 200 μg annusega pikaajalise raviperioodi jooksul. Kui patsient ei olnud 200 μg annuse puhul esialgse, ravieelse näitajaga võrreldes 90%-l öödest kuiv, manustati kahe järgmise nädala jooksul 400 μg ravimit.

Need patsiendid, kellel 400 μg annuse puhul vähenes märgamisjuhtudega ööde arv 50% või enam, jätkasid sama annusega ravi kogu pikaajalise ravimi tõhususe hindamise perioodi vältel. Kogu uuringu jooksul võeti miniriinitableti toimele reageerimise hindamisel aluseks märgamisjuhtudega ööde arvu vähenemine ühe nädala jooksul. Kõik ravialused pidid täitma patsiendipäevikut. Nn. märgade ja kuivade ööde arvu registreerisid lapse vanemad. Ravimit andis lapsevanem lapsele üks tund enne magamaminekut.

Patsiendid jaotati nelja kategooriasse: a) lapsed, keda võis pidada praktiliselt täiesti paranenuks, sest ravieelse perioodiga võrreldes vähenes neil märgamisjuhtudega ööde arv lühiajalise ravi tõhususe hindamise perioodi jooksul 90% või enam; b) paranenud, kellel ravieelsega võrreldes



Joonis. Keskmine mürgamisjuhtudega ööde arv nädalas erinevate uurimisperioodide jooksul.

vähenes mürgamisjuhtudega ööde arv 50–90%; c) osaliselt paranenud, kellel ravieelsetega võrreldes vähenes nn. märgade ööde arv alla 50%; d) lapsed, kellele ravim ei mõjunud.

Ravimi ohutuse kindlakstegemisel võeti aluseks uuringu vältel registreeritud kõrvalnähtude esinemissagedus, normist kõrvalekalded organismi talitluses oluliste näitajate osas (vererõhk, südame löögisagedus, kehakaal) ning laboratoorsed näitajad (vereseerumi naatriumisaldus ja uriinianalüüs pärast seda, kui 15 tunni jooksul oli välditud vee tarbimist). Kõik patsiendid läbisid ka täieliku arstliku kontrolli.

Ravimi toime hindamise aluseks võeti keskmiselt vähenenud nn. märgade ööde arv optimaalseks osutunud annuse manustamisel kahenädalase lühema ravimi toime hindamise perioodi jooksul võrreldes sissejuhatava perioodiga. Ravimi ohutuse hindamiseks kaaluti lapsi hommikuti, määrati vererõhk ja südame löögisagedus, määrati ka vereseerumi naatriumisaldus ning tehti uriinianalüüs.

Nn. märgade ööde arvu vähenemist ravimi lühiajalise toime hindamise perioodi

jooksul võrreldes algandmetega analüüsi Studenti t-testi abil. Tulemused keskmise vähenemise kohta on esitatud 95%lise usaldatavusega. Näitajad on väljendatud keskmise väärtusena \pm SD.

Tulemused. 69 patsiendi puhul (58,7%-l) oli öist mürgamist olnud ka perekonnaliikmetel. Suurem osa patsiente — 69 (58,7%) — oli sügava unega. Enamik patsiente ei ärrganud pärast allategemist (86,6%) või selle ajal (87,5%). Enne keskööd esines voodimürgamist 9,8%-l juhtudest, pärast keskööd 37,5%-l, nii enne kui ka pärast keskööd 22,3%-l, varieeruv oli voodimürgamise aeg 30,4%-l juhtudest.

Esialgse jälgimisperioodi jooksul oli nn. märgade ööde keskmine arv nädalas $5,25 \pm 1,64$. Optimaalse annuse väljaselgitamise perioodi kahe esimese nädala jooksul, mil patsientidele anti 200 μ g desmopressiini, oli nn. märgade ööde keskmine arv $1,84 \pm 1,5$ (vt. joonis). Neile patsientidele, kellel 200 μ g annuse korral ei täheldatud paranemist, hakati kahe järgmise nädala vältel manustama 400 μ g suurust annust ning sellel annuse tiitrimise perioodil oli märgade ööde keskmine arv $2,45 \pm 2,23$. Annuse tiitrimise perioodi lõ-

pul võis täiesti paranenuks pidada 36 patsienti (35%), veel 36 patsienti (35%) paranesid peaaegu täielikult ning 22 patsienti (21,4%) puhul täheldati osalist paranemist. Üheksal juhul (8,7%) jäi ravi mõjuta. Lühiajalise ravimi toime hindamise perioodi jooksul täheldati nn. märgade ööde olulist vähenemist võrreldes ravieelse perioodi vastava näitajaga — 5,25-lt 0,85-le; $P < 0,0001$. Nelja nädala jooksul pärast ravi lõppu jälgitud 49 patsiendil oli märgamisjuhtudega ööde keskmine arv nädalas $2,34 \pm 1,99$.

Patsientide kehakaal suurenes uuringu vältel 3,7%. Vee retentsioonist tingitud kehakaalu tõusu ei täheldatud. Keskmised vererõhu väärtused, naatriumisaldus vereplasmas ja uriinianalüüside tulemused jäid kogu uurimisperioodi jooksul normi piiridesse. Tõsiseid kõrvalnähte ei ilmnunud.

Arutelu. Primaarse öise enureesi patofüsioloogiline mehhanism on mitmetahuline. Uurimistulemused on näidanud, et monosümptomaatilise öise enureesi all kannatavatel lastel on põietegevus korras ja ka uni on normaalne (17), kuid enureesi puhul on tegemist vasopressiini liiga madala öise kontsentratsiooniga vereplasmas ning polüuuria olemasoluga perekonnas (20). Lapse kusepõie maht ületatakse ning selle tagajärjeks on voodimärgamine. Varasemate ja hiljutiste uuringute andmed viitavad öise enureesi patofüsioloogia seotusele geneetilise komponendiga ja kromosoomil 13 võib leiduda vastav enureesi geen (4, 5, 13). Tunnustatakse primaarse öise enureesi perekondlikku olemust. Öise enureesi tekke risk oli mitu korda suurem neil lastel, kelle ema või isa oli olnud enureesihaige (13). Primaarse öise enureesi esinemissagedus perekonnaanamneesis kõigub 36%-st kuni 78,5%-ni (8, 22). Meie tehtud uuringus tuli perekonnas esinenud primaarset öist enureesi ette 58,7% patsientide puhul.

Enureesi all kannatavat last on raske äratada (3). 35 enureesihaige lapse ja 36

kontrollrühma lapse vanemad äratasid neid kell 5 hommikul. Võrreldes kontrollrühma 7%-ga, arvas 71% enureesiga laste vanematest, et nende last on raske äratada. Suurem osa meie uurimisrühma patsientidest ei ärganud pärast voodi märgamist (86,6%) või märgamise ajal (87,5%).

Käesoleva uuringu tulemused kinnitavad desmopressiini efektiivsust öise enureesi ravis ja näitavad, et tõhusaks osutus suu kaudu antud ühekordne päevane annus 200 μg või mõne, iseäranis vanemate laste puhul ka 400 μg . Ravieelse näitajaga võrreldes täheldati ravimi toime hindamise lühema perioodi jooksul ühes nädalas ette tulnud nn. märgade ööde keskmine arvu olulist vähenemist — $5,25 \pm 1,64$ -lt kuni $0,85 \pm 1,27$ -ni ($P < 0,0001$).

Ligikaudu 70%-l patsientidest annab öise enureesi desmopressiinravi häid tulemusi (16, 24). Käesoleva uurimuse andmetel paranes annuse tiitrimise perioodi lõpuks praktiliselt täielikult 35% ja peaaegu täiesti samuti 35% patsientidest. Üldse täheldati paranemist 70%-l meie patsientidest, mis on kooskõlas teiste autorite uuringute andmetega. 21,4% meie patsientidest reageeris ravile osalise paranemisega ja 9 patsiendil (8,7%) ravi tulemusi ei andnud.

Pärast ravi lõppu jälgiti nelja nädala jooksul 49 patsienti ning märgamisjuhtudega ööde arv ühes nädalas suurenes $2,34 \pm 1,99$ -ni. Peaaegu kõigil patsientidel täheldatakse retsidiive — märgamise taasteket — pärast desmopressiinravi lõpetamist. Spontaanse paranemise määr arvatakse primaarse öise enureesi puhul olevat 15% aastas, kuid pikemad, 6–24 kuud väldanud uuringud on osutanud, et desmopressiinravi puhul oli paranemise näitaja kaks korda kõrgem ja ulatus 30–32%-ni (11, 21, 22). Pikaajaline desmopressiinravi annab lootust, et lapsel kujuneb välja harjumus voodit mitte märjaks teha.

Patsientide vastuvõtlikkus suu kaudu manustatud desmopressiini suhtes oli ra-

NEW

OCTOSTIM®

D E S M O P R E S S I N

TÄHTIS SAMP EDASI VERITSUSE RAVIS

Lühendab või normaliseerib veritsusaega patsientidel:

- Hemofiilia A ja von Willebrandi tõvega
- Kaasasündinud või ravimitest põhjustatud trombotsüütide düsfunktsiooniga
- Teadmata põhjusel pikenenud veritsusajaga

Süstelahus. INN. *Desmopressinum*; ATC-kood H01BA02; Reg N 145296.

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. Süstelahuse 1 ml sisaldab 15 µg desmopressiini (desmopressiinatsetaadina). **Omadused ja farmakokineetika.** OKTOSTIM sisaldab desmopressiini, mis on struktuurselt sarnane naturaalse hormooniga arginiin vasopressiiniga. Desmopressiini manustamisel on välistatud HIV-nakkuse ja viirushepatiidi nakkuse oht. **Näidustused.** A-hemofiilia ja I tüüpi von Willebrandi tõve ravi. Verejooksu profülaktika A-hemofiilia ja I tüüpi von Willebrandi tõve korral. **Kasutusala.** Pikenenud veritsusaja lühendamiseks või normaliseerimiseks invasiivsete terapeutiliste või diagnostiliste operatsioonide puhul. Patsientide raviks, kellel on veritsusaja pikenedmine kas kaasasündinud või ravimitest tingitud trombotsüütide düsfunktsioonist. Veritsusaja normaliseerimiseks ureemia, maksatsirroosi või ebaselge etioloogiaga veritsusaja pikenedmise puhul. Verejooksu profülaktikaks väikeste kirurgiliste protseduuride puhul A-hemofiilia ja von Willebrandi tõve kergete vormide korral, kui haiged reageerivad testkogusele positiivselt. Vajadusel võib ravida ka haiguse keskmise raskusega vorme. OCTOSTIM'i ei tohi kasutada IIB-tüüpi von Willebrandi tõve puhul. **Vastunäidustused.** Psühhogeenne ja harjumuslik polüdüpsia, ebastabiilne stenokardia, dekompenseeritud südamepuudulikkus, IIB-tüüpi von Willebrandi tõbi. **Ettevaatus!** Desmopressiini tuleb ettevaatlikult kasutada vedeliku retentsiooni ohu korral. Tuleb piirata vedeliku hulka ja kontrollida regulaarselt kehakaalu. **Säilitamine ja kõlblikkusaeg.** Külmpapis temperatuuril 2...8°C, 3 aastat. **Tootja.** FERRING AB, Rootsi. **Lisa informatsioon: Pharmacia Estica's 97.**



Ainuesindaja Eestis: Soome firma
Tallinnas tel/faks 26-443 575

huldav. Kolmekuulise ravikuuri jooksul talusid lapsed 200 ja 400 µg annuseid hästi ja mingeid tõsiseid kõrvalnähte ei keha-kaalu muutuse, vererõhu näitajate ega vereplasma naatriumisalduse osas ei täheldatud.

Kuigi desmopressiini puhul on tegemist substituutsioonteraapiaga primaarse monosümptomaatilise enureesi kõrvaldamiseks, demonstreerib kolmes Balti vabariigis tehtud uurimus uurimisrühma kuulunud laste näitel, et suu kaudu manustatud desmopressiin (MINIRIN) andis primaarse öise enureesi all kannatavate patsientide puhul kliiniliselt olulise efekti ja pikemat aega manustatuna oli ravim ohutu.

KIRJANDUS: 1. *Bower, W. F., Moore, K. H., Shepherd, R. a.o.* International Children's Continenence Society Monograph., 1996, 1, 37-41. — 2. *Butler, R. J.* Nocturnal enuresis: the child's experience. Oxford, 1994, 205. — 3. *Djurhuus, J. C., Norgaard, J. P., Hjälmas, K. a.o.* Scand. J. Urol. Nephrol. (suppl. 143), 1991, 3-29. — 4. *Eiberg, H.* Scand. J. Urol. Nephrol. (suppl. 173), 1995, 15-17. — 5. *Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Shannon, F. T.* Pediatrics, 1986, 78, 884-980. — 6. *Fjellestad-Paulsen, A., Wille, S., Harris, A. S.* Arch. Dis. Child., 1987, 62, 647-677. — 7. *Forsythe, W. I., Redmond, A.* Arch. Dis. Child., 1974, 49, 259-263. — 8. *Graziottin, A., Chiozza, M. L.* Scand. J. Urol. Nephrol. (suppl. 163), 1994, 21-28. — 9. *Hallgren, B.* Acta Psychiatr. Neurol. Scand., 1957, 32, (suppl. 114), 27-40. — 10. *Hellstrom, A. L., Hanson, E., Hansson, S. a.o.* Eur. J. Pediatr., 1990, 149, 434-437. — 11. *Hjalmas, K.* Scand. J. Urol. Nephrol., 1995, (suppl. 173), 89-93. — 12. *de Jonge, G. A.* In: I. Kolvin, R. C. MacKeith a.o. (eds). Bladder Control and Enuresis. London, 1973, 39-46. — 13. *Järvelin, M. R., Vikeväinen-Tervonen, L., Moilanen, I. a.o.* Acta Paediatr. Scand., 1988, 77, 148-153. — 14. *Kawauchi, A., Watanabe, H., Kitamori, T. a.o.* J. Kyoto Pref. Univ. Med., 1993, 102, 747-752. — 15. *Madersbacher, H., Knoll, M., Kiss, G.* International Children's Continenence Society Monograph., 1996, series 1, 73-75. — 16. *Moffatt, M. E. K., Harlos, S., Kirshen, A. J. a.o.* Pediatrics, 1993, 92, 420-425. — 17. *Norgaard, J. P.* Scand. J. Urol. Nephrol., 1993, (suppl. 140), 1-35. — 18. *Norgaard, J. P., Pedersen, E. B.,*

Djurhuus, J. C. J. Urol., 1985, 134, 1029-1031. — 19. *Ohne, T. J.* Kyoto Pref. Univ. Med., 1995, 104, 393-403. — 20. *Ritting, S., Knudsen, U. B., Norgaard, J. P. a.o.* Am. J. Physiol., 1989, 256, 664-671. — 21. *Rittig, S., Knudsen, U. B., Sorensen, S. a.o.* In: S. R. Meadow, (ed.). Desmopressin in nocturnal enuresis. Horus Medical Publications, 1989, 43-54. — 22. *Stenberg, A., Lackgren, G.* Clin. Pediatr., 1993, special edition, 25-27. — 23. *Swithinbank, L. V., Carr, J. C., Abrams, P. H.* Scand. J. Urol. Nephrol., 1994, (suppl. 163), 67-73. — 24. *Terho, P. J.* Urol., 1991, 145, 818-220. — 25. *Terho, P., Kekomäki, M. J.* Urol., 1984, 131, 925-927. — 26. *Watanabe, H., Kawauchi, A.* Scand. J. Urol. Nephrol., 1994, (suppl. 163), 29-38.

Summary

Minirin® (desmopressin) tablets in primary nocturnal enuresis (PNE). The aim of this study was to find out the efficacy and the long-term safety of desmopressin treatment of primary nocturnal enuresis. The study included a 2-week observation period, a 2-4 week tablet dose titration period, a 2-week short-term efficacy period, 10-week long-term efficacy period and a 4-week post treatment observation period. During the titration period the patients were started on 200 µg Minirin® tablets. If they were not 90% dry on 200 µg the dose was increased to 400 µg for the following 2 weeks. The effect of oral desmopressin tablets was investigated in 112 children with PNE (66 males and 46 females 5- to 14-years old). Family members had a history of nocturnal enuresis in 58.7% cases. During the short-term efficacy treatment period a significant reduction of wet nights in comparison with basal line was observed (from 5.25 ± 1.64 to 0.85 ± 1.27 ; $P < 0.0001$). At the end of the titration period 36 patients (35%) were full responders, 36 (35%) responders and 22 (21.4%) partial responders. Nine (8.7%) did not respond to the treatment. No serious adverse events were observed. Oral desmopressin has a clinically significant effect on patients with PNE, and therapy is safe when administered as long-term treatment.

Daivonex®

calcipotriol



Nüüd Daivonex® saadaval ka lastele Eluäegne kontroll psoriaasi üle

Darley C., Cunliff W. et al. Safety and efficacy of calcipotriol ointment in treating children with psoriasis vulgaris.

Br J Dermatol 1996; 135: 390

Oranje A., Svensson A. et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 36:203

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus: Salv, kreem mille 1 g sisaldab 50 µg kaltsipotriooli. Peanahalahus, mille 1 ml sisaldab 50 µg kaltsipotriooli, mis on D-vitamiini derivaat psoriaasi raviks. **Näidustused:** Psoriaas, pea psoriaas. **Annustamine:** Määritakse hommikuti ja õhtuti õhukese kihina psoriaasikolletele. Ravi kestab 6...8 nädalat. Kaltsipotriooli on kasutatud ka kombineeritud raviks koos UVB, PUVA ja tsüklosporiiniga. **Tähelepanu:** Daivonex ei sobi kasutada näonaha raviks. **Vastunäidustused:** Ülitundlikkus Daivonexi komponentide suhtes. **Kõrvaltoimed:** Kasutamisel alla 100 g nädalas, võib tekkida kerge mööduv naha ärritus. Suured annused (üle 100 g/nädalas) võivad põhjustada hüperkaltseemiat. Seerumi kaltsiumisisaldus langeb kiiresti ravi lõpetamisel. **Pakend:** Salv, kreem 30 g tuubis; peanahalahus 60-milliliitristes pudelites. **Lisainformatsioon:** Pharmaca Estica's. Tootja: LEO Pharmaceutical Products, Taani. **Soodusretseptiravim**

Esindaja Eestis:
Tallinnas tel/faks 6-443 575

 **MediNet**
INTERNATIONAL LTD
Soome

Polümeraasi ahelreaktsioon Eestis isoleeritud B-hepatiidi-viiruse tüvedega. Tingimuste optimeerimine ja kasutamise võimalused

Elve Raukas Tõnu Krispin Kristi Ott
Leonid Sizemski Mart Ustav

polümeraasi ahelreaktsioon, B-hepatiidi-viirus, DNA, seroloogilised reaktsioonid, Eesti

Polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) töötas välja Karl Mullis 1985. aastal firmas *Cetus*. See meetod on väga tundlik ja spetsiifiline. Praktilises keeles tähendab see seda, et teatud kindla struktuuriga nukleiinhappe-molekule (kas DNA või RNA) saab uurimismaterjalis määrata ka juhul, kui neid leidub väga vähe (isegi kui üks). Seejuures eristatakse neid teistest nukleiinhappe molekulidest, mis struktuurilt erinevad uuritavaist väga vähe, näiteks punktmutatsiooni puhul ainult ühe nukleotiidi võrra. Reaktsioon seisneb molekuli(de) paljundamises, mille puhul kõrge spetsiifilisuse tagavad praimerid, s.o. 20–25 nukleotiidist koosnevad oligonukleotiidid. Need praimerid, olles võimelised kinnituma vaid neile vastavate komplementaarsete nukleiinhapete lõikudele, on vajalikud paljunemise- ehk amplifikatsioonireaktsiooni alustamiseks.

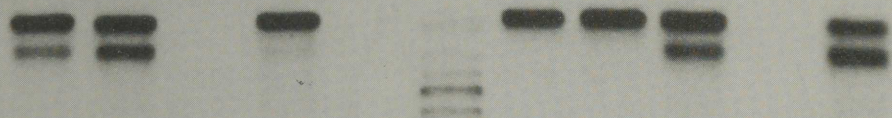
Amplifikatsioon tehakse termostabiilse *Taq*-polümeraasi abil, mis pikendab DNA-ahelat 5'–3' suunas. Tavaliselt vali-

take praimerid paaris, s.t. üks teeb alumise ja teine ülemise ahela amplifikatsioon. Amplifikatsioon toimub geomeetriselises progressioonis tsükliliselt: esialgu kaksikahel denatureeritakse, seejärel kinnituvad praimerid, misjärel toimub ekstensioon, seejärel toimub uus denaturatsioon jne. Selleks ongi vajalik termostabiilne *Taq*-polümeraas. Amplifitseeritud nukleiinhappe lõike on võimalik määrata erinevate meetoditega, näiteks elektroforesiga.

On selge, et nimetatud tingimuste valimine ehk optimeerimine nõuab vähemaid või suuremaid eksperimentaalpingutusi. Sellised pingutused on aga õigustatud, kui arvesse võtta polümeraasi ahelreaktsiooni kasutamise laialdasi võimalusi. Mitme nakkushaiguse, sealhulgas mitme viirushaiguse korral on ahelreaktsioon esmajärgulise tähtsusega otseses diagnostikas, näiteks herpesentsefaliitide, potentsiaalselt onkogeensete papilloomiviiruste, poliümüeliidisarvaste haiguste korral. Teistel juhtudel, näiteks B-hepatiidi-nakkuse korral, ei ole ahelreaktsiooni praegu ega ka lähitulevikus kavandatud olemasolevate (seroloogiliste) rutiinsete meetodite asendamiseks, kuid teadvustamine sellise uurimismeetodi kasutamise võimalikusest on ilmselt oluline.

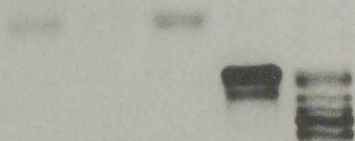
Käesoleva töö eesmärgiks ongi kirjeldada polümeraasi ahelreaktsiooni optimeerimist B-hepatiiti põdejailt võetud seerumites. Arutame ka võimalusi, mida pakub selle reaktsiooni tegemine, sest töö efektiivsus sõltub suurel määral uurimislaboratooriumi ja tegevarstide koostööst. Nagu teada, on B-hepatiidi-viirus (HBV) võimeline esile kutsuma hulgaliselt kliinilisi haigusvorme — ägedat hepatiiti, asümptomaatilist kandlust, mitmesuguse ägedusega kroonilist hepatiiti, maksatsirroosi ja hepatotsellulaarset kartsinoomi (9). Kõigil neil juhtudel võib polümeraasi ahelreaktsiooni kasutamine olla kas oluliseks täienduseks või mõnikord isegi esmajärgulise tähtsusega.

Elve Raukas, Mart Ustav — Tartu Ülikooli Molekulaar- ja Rakubioloogia Instituut
Tõnu Krispin — Tartu Ülikooli Mikrobioloogia Instituut
Kristi Ott — Tallinna Merimetsa Haigla
Leonid Sizemski — Narva Haigla



Mikrofoto 1. Elektroforees PCR-meetodil amplifitseeritud 7 B-hepatiidi-haige vereseerumitest ekstraheeritud HBV DNA-ga (tehtud korduv (*nested*) PCR). Kasutati esimest ekstraktsioonimeetodit (NaOH lisamist seerumile).

Tähistused: 1, 3, 4, 5, 8, 10 ja 11 rida — erinevatelt patsientidelt võetud seerumiproovidest ekstraheeritud DNA-ga tehtud PCR. Selles reaktsioonis NaOH ekstraktsiooniga negatiivseks osutunud patsiendilt (rida 5) osutus võimalikuks HBV DNA amplifitseerida pärast nukleiinhappe fenoolekstraktsiooni; 2, 7 ja 9 rida — kontrollid, milles DNA asemel lisati inkubatsioonisegusse vett; 6 rida — molekulaarmassi marker (plasmiid pBR 322, lõigatud restriktasiga Alu I).



Mikrofoto 2. Korduva (*nested*) PCR tulemused kuue normaalse patsiendi ja ühe hepatiidihaike vereseerumitest ekstraheeritud DNA-preparaatidega HBV DNA juuresoleku väljaselgitamiseks.

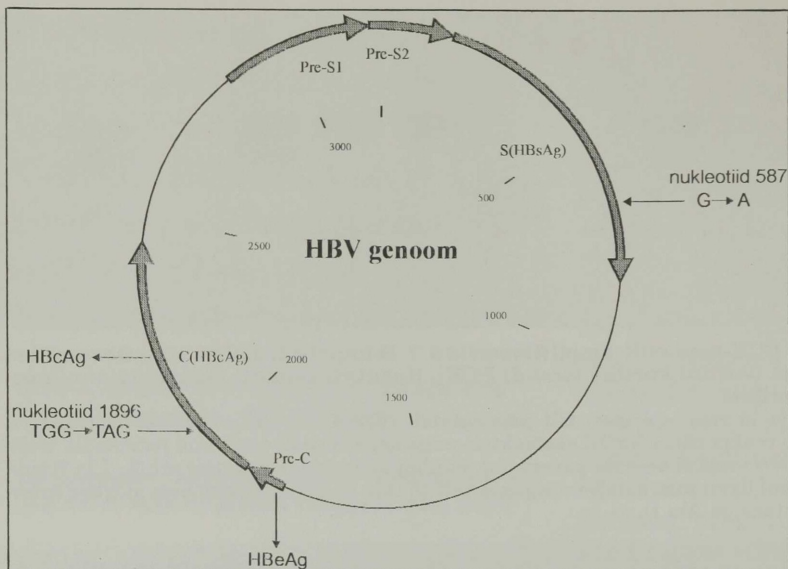
1 rida — kasutamata; 2, 3, 4, 5, 10, 11 rida — normaalsete doonorite seerumitest ekstraheeritud DNA-preparaadiga tehtud PCR; 8 rida — hepatiidihaike vereseerumist ekstraheeritud DNA-preparaadiga tehtud PCR; 6, 9, 12 rida — kontrollid, kus PCR tehti ilma DNA juuresolekuta (asendajaks vesi); 7 rida — molekulaarmassi marker (vt. mikrofoto 1).

Uurimismaterjalid ja -meetodid.

Patsiendid ja vereseerumid. HBV DNA-sisalduse suhtes uuriti 13 inimese seerumeid. Neist seitse olid tüüpilised ägedad B-hepatiiti põdejad (viis Tallinna Merimetsa Haiglast ja kaks Narva Haigla nakkushaiguste osakonnast) ja kuus praktiliselt tervet doonorit. B-hepatiiti põdejail oli seerumites tõestatud HBsAg ja anti-HBc IgM olemasolu ning transaminaaside (ALT, AST) sisalduse märgatav tõus, kusjuures puudusid A- ja C-hepatiidile omased diagnostilised markerid (anti-HAV IgM ja anti-HCV olid vereseerumis

negatiivsed). Kõigi seroloogiliste markerite olemasolu või puudumine oli tõestatud nüüdisaegsete kommertsiaalsete kittide kasutamisega. Normaalsete doonorite vereseerumid olid negatiivsed uuritud HBsAg, anti-HCV ja transaminaatide sisalduse tõusu suhtes.

DNA ekstraktsioon. Esimesel juhul lüüsiiti HBV naatriumhüdroksiidi lisamisega seerumile (4), teisel juhul eraldati DNA samast algmaterjalist pärast esialgset proteinaas K-ga tötlust fenoolekstraktsiooni teel ning nukleiinhape sadestati etanooliga (6, 11).



Joonis 1. B-hepatiidi-viiruse (HBV) genoomi kaart, kus on märgitud *Vaccine escape* (S-geen-vaktsiinile mittetundlikkuse) ja *pre core* (C-geeni eelosa) mutatsioonid.

Praimerid polümeraasi ahelreaktsioonis. Kasutati S-geeni (pinnavalke kodeeriv) ja C-geeni (tuuma – *core* valke kodeeriv) enam konservatiivsete regioonide praimeereid.

C-geeni praimeritena kasutati alumise ahela (nukleotiivid 2267 kuni 2284) praimerit ja ülemise ahela (nukleotiivid 2436 kuni 2419) praimerit. S-geeni praimeritena tehti nii ühestaadiumiline kui ka korduv *nested* kahestaadiumiline ahelreaktsioon. Sellisel juhul kasutati "väliste" praimeritena praimeereid 252 (nukleotiivid 252 kuni 271) ja 687 (nukleotiivid 687 kuni 667) ning "sisemistena" praimerit 409 (nukleotiivid 409 kuni 428) ja praimeerit 656 (nukleotiivid 656 kuni 638).

Pöümeraasi ahelreaktsioon. Reaktsiooniks kasutati erinevaid segusid (50–100 µl mahus ühele proovile), mis sisaldasid Tris-HCl puhvrit pH 8,3 või 8,8, kaalium- ja magneesiumkloriidi, desoksü-nukleosiidtrifosfaate dATP, dCTP, dGTP ja dTTP, *Taq*-polümeraasi ja mõningatel juhtudel ka detergentsi Triton X-100 ning vastavaid praimeereid.

Esialgne seerumi hulk ühe proovi kohta oli 4 µl. Paljudel juhtudel tehti korduv (*nested*) ahelreaktsiooniproovidega, mis ei

osutunud positiivseks esimesel etapil. Selleks uuriti 5 µl esialgse etapi läbinud segu 50 µl mahus korduvas ahelreaktsioonis. Viimase tegemisel on reaktsiooni tundlikkus üle 10 korra suurem. Iga reaktsioonitsükkel (ühikordse ahelreaktsiooni puhul oli neid kuni 40, korduva puhul kuni 25) koosnes esialgsest denaturatsioonist temperatuuril 95°C; seejärel praimeerite kinnitumisest temperatuuril 55°C ja nukleotiidahela pikendamisest temperatuuril 72°C. Kasutati PCR-aparatuuri *Biometra* ja reaktsiooni produkte analüüsi horisontaalsel agarosgelelektrofooresil etiidiumbromiidi juuresolekul.

Tulemused. Mõlemad ekstraktsiooni-meetodid ja inkubeerimissegud osutusid sobivaks DNA amplifikatsiooni tegemiseks polümeraasi ahelreaktsiooni meetodil. Selleks, et saavutada HBV DNA amplifikatsioon kõigis uuritavates haigetelt võetud proovides, osutus vajalikuks teha korduv (*nested*) ahelreaktsioon "välimiste" (252 ja 687) ja seejärel "sisemiste" (409 ja 656) praimeerite juuresolekul. Tulemused on toodud mikrofotodel 1 ja 2.

Kõikidelt B-hepatiiti põdevatelt haigetelt võetud seerumiproovides identifitseeriti HBV DNA olemasolu. Mitmes seeru-

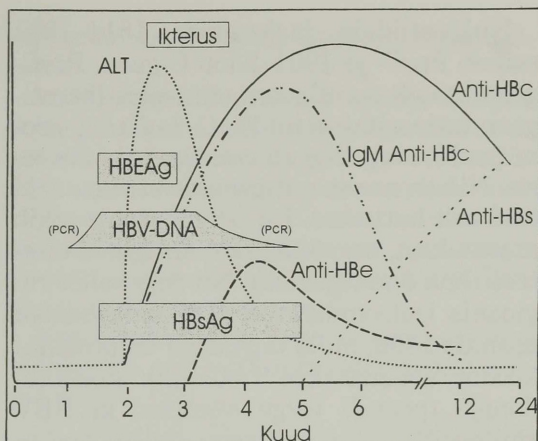
miproovis oli HBV-sisaldus väga suur, mistõttu mõningates eksperimentides moodustusid kahekordsed DNA joned paljudes proovides vastavalt erinevate praimeripaaride abil sünteesitud DNA lõikudele (vt. mikrofoto 1). Nendes proovides oli DNA amplifikatsiooni võimalik testida ka esimese ahelreaktsiooni staadiumi ühekordsel kasutamisel. Mikrofotol 2 on näha, et kuues normaalses vereseerumis HBV DNA puudus või oli see allpool reaktsioonitundlikkust.

Kokkuvõte ja järeldused. Selles töös on esmakordselt kirjeldatud polümeraasi ahelreaktsiooni optimeerimist HBV DNA sedastamiseks Eestis isoleeritud HBV-tüvedel. Kõigil seitsmel juhul, kui samades seerumiproovides oli seroloogiliselt diagnoositud B-hepatiit, õnnestus leida ka HBV DNA olemasolu, ja vastupidi; HBV DNA puudus kuuelt normaalselt doonorilt võetud vereseerumites. Osal juhtudel õnnestus HBV DNA avastada ühekordse reaktsiooniga, ülejäänud juhtudel aga vajati korduvat (*nested*) reaktsiooni. Kasutati nii S- kui ka C-geeni praimereid.

Ajaliselt on ühekordne reaktsioon tehtav 4–5 tunniga, korduva (*nested*) tegemiseks kulub 6–7 tundi. Ühe reaktsiooni (sealhulgas ka korduval meetodil) orienteeriv maksumus on kuni 150 krooni.

Üks olulisi erinevusi, mis polümeraasi ahelreaktsiooni meetodit suurel määral eristab paljudest teistest, on võimalus tõestada ja täpselt kirjeldada geneetilist heterogeensust. HBV on tüüpiline hepadnaviirus, mille genoom koosneb 4200 nukleotiidist ning millel on mittetäielik kaksiahelaline DNA.

Joonisel 1 on kujutatud kaks struktuurset geeni — C ja S —, mille heterogeensusel on põhjust pikemalt peatuda (peale nende on HBV-l veel P- ja X-geen). S-geen koosneb fragmentidest PreS1, PreS2 ja S, mis ongi pinnaantigeeni HBsAg kodeerija. S-geeni heterogeensus väljendub, esi-



Joonis 2. HBV-infektsiooni diagnoosimine eri meetoditega.

teks, HBV subtüüpides ayw, adw, ayr ja adr. S-geeni a-variant on omane peaaegu kõigile HBV-tüvedele, d/y valik sõltub aminohappest 122 (vastavalt kas lüsiin või arginiin) ja w/r valik aminohappest 160 asendis (samuti vastavalt kas lüsiin või arginiin). Subtüpeerimine nimetatud neljaks variandiks võimaldab teha molekulaar-epidemioloogilisi uuringuid (viiruse geograafiline päritolu), samuti uurida viiruste ülekandevõimalusi (näiteks perekonnasisesed).

Subtüpeerimine ja muud molekulaar-epidemioloogilised uuringud on olulised ka praeguse hepatiidide arvu sagenemise korral. Materjaliks subtüpeerimise puhul on ägedat B-hepatiiti põdejate vereseerumid. Selline uuring on näiteks tehtud Rootsis vastavate subtüübispetsiifiliste praimeritega (10).

Peale selle on võimalik eristada kuut genotüüpi — A, B, C, D, E ja F (10). Mitme S-geeni punktmutatsioonide hulgas on ilmselt kõige huvitavam nukleotiidis 587 glütsiini asendamine arginiiniga, mille puhul tekivad HBs-vaktsiini suhtes mitetundlikud tüved. Nimelt on nendel patsientidel võimalik anti-HBs-antikehade juuresolekul sedastada PCR-ga HBV DNA-d mitmesuguste hepatiidivormide korral (3).

Nukleotiidide järjestuses 1814–1901 esineb PreC- ja 1901–2450 C-geen. PreC-geen osaleb e-antigeeni sünteesis (e-antigeen kodeeritakse nii PreC- kui ka C-geeni poolt) ning C-geen c-antigeeni sünteesis. Niisiis nende antigeenide struktuurid osaliselt kattuvad. Kui PreC-geenis tekib mutatsioon, on võimalik c-antigeeni süntees ilma e-antigeenita. Nii ongi selles reioonis iseloomustatud G-A mutatsiooni asendis 1896, mille tagajärjel trüptofaani koodon asendatakse TAG- ehk stop-koodoniga (peatub valgu süntees) ja HBV sünteesib vaid c-antigeeni (mitte aga e-antigeeni). On arvatud, et need mutandid on sagedamad fulminantsete hepatiidide puhul (1).

Peale nimetatute esineb veel hulk mutatsioone, mis võivad tingida viirusvalkude tugevaid struktuurseid muutusi, mille tagajärjel rutiinne seroloogiline vastus mõnikord tegelikult puudub ning HBV-nakkus on sedastatav polümeraasi ahelreaktsioonis (3).

Ka on HBV DNA polümeraasi ahelreaktsioonis määratav varem ja ka väiksema koguse viiruse korral, kui seroloogiline vastus veel puudub: HBsAg määramiseks peab viiruse tiiter olema ligikaudu 10^5 ml (3, 7, 8) (vt. joonis 2). HBsAg võib puududa ka paljudel kroonilise B-hepatiidi juhtudel (3, 11). Ahelreaktsioon võimaldab teha ka kvantitatiivset analüüsi viireemia suhtes (6) ning olla seetõttu heaks vahendiks haiguse dünaamika ja interferoonravi efektiivsuse uurimisel (7). Kõigil neil juhtudel võib polümeraasi ahelreaktsioon olla oluliseks täienduseks rutiinsetele seroloogilistele uuringutele.

Üksikjuhtudel on polümeraasi ahelreaktsioon ainuke diagnoosimeetod, nagu näiteks hepatotsellulaarse kartsinoomi korral, kui HBV-informatsiooni on võimalik leida integreerununa peremeesraku genomist, ka näiteks juhtudel, kui veres puudub HBsAg (4, 5).

Polümeraasi ahelreaktsioon võib osutada oluliseks doonorite vere uuringutel, sest näiteks 4%-l anti-HBc-positiivsetest

ja HBsAg-negatiivsetest patsientidest on HBV DNA avastatud polümeraasi ahelreaktsioonis (2). Selle leiupraktiline tähtsus ei ole veel lõplikult selge. Ja lõpuks, B- ja C-segainfektsioonide korral (praegu esinevad juhud narkomaanidel) võiks polümeraasi ahelreaktsioon olla oluline populatsiooniuuringutel.

KIRJANDUS: 1. Chia-Ming Chu, Chau-Ting Yeh, Cheng-Tang Chiu a.o. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 7, 1815–1818. — 2. Douglas, D. D., Taswell, M. F., Rakela, J. a.o. *Transfusion*, 1993, 33, 212–216. — 3. Dusheiko, G., Xu Jianye, Zuckermann, A. J. In: *Diagnosis of human viruses by polymerase chain reaction technology.* (Becker, Y., Darai, G. eds.). Heidelberg, 1992, 67–85. — 4. Edamoto, Y., Tani, M., Kurata, T. a.o. *Cancer*, 1996, 77, 1787–1791. — 5. Enriquez, J., Fuchs, K., Martinez Cerezo, F. J. *Eur. J. Epidemiol.*, 1994, 10, 189–194. — 6. Erhardt, A., Schaefer, S., Athanassiou, N. a.o. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 8, 1885–1891. — 7. Harrison, T. J. *Eur. J. Gastroenterol.*, 1996, 8, 4, 306–311. — 8. Heimer, R., Knoschwood, K., Jariwala-Freeman, B. J. *Infect. Dis.*, 1996, 173, 997–1000. — 9. Minami, M., Pousin, K., Kew, M. a.o. *Gastroenterology*, 1996, 111, 691–700. — 10. Norder, H. *Genotypes and serotypes of hepatitis B virus assessed by polymerase chain reaction and sequencing.* Stockholm, 1993. — 11. Zaaijer, H. L., ter Brg, F., Cuypers, H. T. M. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 9, 2088–2091.

Summary

Polymerase chain reaction with Estonian B-hepatitis virus strains. Sera from 7 patients with serologically determined HBV acute infection in Estonia and of 6 normal donors were investigated by PCR method for HBV DNA presence. Two various DNA extraction methods and two incubation mixtures were tested. HBV DNA was detected by ordinary and nested PCR in the sera from all of B hepatitis patients and was absent in the sera collected from normal donors.

*Uurimust on toetanud Avatud Eesti Fond
(grant E96-11.09-04)*

ÜLEVAATED

Teise põlvkonna antihistamiinsete ravimite kardiotoksilisus

Tiina Tõruvere

mittesedatiivsed antihistamiinsete ravimid, pikk QT-intervall, *Torsades de Pointes*

Histamiini retseptorite blokaatorid on laialt levinud, efektiivsed ja patsiendile üldjuhul ohutud ravimid. Allergiliste haiguste üha suureneva esinemissageduse ning uute tõhusamate, mittesedatiivsete, teise põlvkonna antihistamiinsete ravimite kasutuselevõtmisega seoses on nende tarbimine järsult suurenenud, seda ka Eestis. Eestis on praegu saadaval järgmised teise põlvkonna antihistamiinsete preparaadid: astemisool, terfenadiin, loratadiin, tsetirisiin, akrivastiin, ketotifeen.

1980-ndatel aastatel, kui mittesedatiivsed H₁-blokaatorid kasutusele võeti, hakasid ilmuma ka esimesed teated nende kardiotoksilise kõrvaltoime kohta. Kõige enam on tõsiseid kardiaalsete kõrvaltoimede registreeritud terfenadiinil, erinevatel andmetel 22—200 juhtu, astemisoolil 20—40 juhtu (1, 21). MTO andmetel on registreeritud kardiaalsete kõrvalnähtude esinemissagedus terfenadiinil 0,15 juhtu miljoni müüdüd päevaannuse kohta, mida hinnatakse väga väikeseks (16). Eesti Ravimiametis ühtegi juhtu registreeritud ei ole.

Et allergilised haigused, nagu näiteks rinokonjunktiviit ja urtikaaria, on iseenesest elule ohutud ja sageli isetaanduvad, on lubamatu nende ravimise tekitada

võimalus eluohtlikeks südame rütmihäireteks.

Kardiotoksilisus ei ole omane kõigile teise põlvkonna antihistamiinsetele ravimitele, vaid on seotud eelkõige terfenadiini ja astemisooliga, tingituna nende keemilisest struktuurist. Nende ravimite kasutamisel üksi või koos teiste ravimitega on täheldatud eluohtliku rütmihäire, *Torsades de Pointes*' esinemist.

Kardiotoksilisuse järgi jaotatakse teise põlvkonna antihistamiinsete ravimid kolme rühma (27).

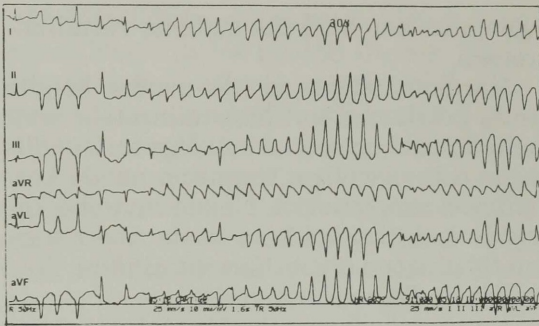
A. Ravimid, millel on kardiotoksiline toime terapeutilises kontsentratsioonis: astemisool, terfenadiin. Nende ravimite kardiotoksiline toimemehhanism on tõestatud nii eksperimentaalselt kui ka kliinilistes katsetes, samuti on teada dokumenteeritud kliinilised juhud (10, 21, 25).

B. Ravimid, mille kardiotoksiline toime avaldub terapeutilisest kontsentratsioonist kõrgemas kontsentratsioonis: ebastiin (kardiotoksiline toime tõestatud vaid eksperimentaalselt) (15, 24, 27).

C. Ravimid, millel ei ole nimetatamisväärt kardiotoksilist toimet: akrivastiin, karebastiin, tsetirisiin, feksofenadiin, loratadiin, ketotifeen.

Eluohtlike rütmihäirete tekemehhanism. *Torsades de Pointes* (TdP, otsetõlkes pöörlevate tippude tahhükardia) on üks polümorfse ventrikulaarse tahhükardia vorme, mis on seotud QTc-intervalli pikenemisega üle 500 ms. Episoodide pikkus on tavaliselt 5—20 lööki, sagedus keskmiselt 220 korda. Esimene TdP-atakk on harva fataalne. TdP võib üle minna vatsakeste fibrillatsiooniks, harva monomorfseks püsivaks ventrikulaarseks tahhükardiaks. Rütmihäire on oma nime saanud QRS-komplekside amplituudi ning telje pideva muutumise järgi (vt. joonis 1). Põhjusi, miks TdP võib tekkida, on palju. Olulisemad neist on toodud tabelis 1.

TdP elektrofüsioloogilised iseärasused ei ole lõplikku selgitust leidnud. Nüüdisaegse seisukoha järgi on see põhjustatud voltaazitundlike K⁺-kanalite (I_K) blokeerimisest, mis viib varaste järeldepolari-



Joonis 1. Torsades de Pointes.

satsioonide (EAD — *early after depolarizations*) tekkele. See omakorda põhjustab QT-intervalli pikenemise ja loob eelduse TdP-ks.

Varasteks järeldepolarisatsioonideks nimetatakse sekundaarseid depolarisatsioone, mis ilmnevad aktsioonipotentsiaali 2. või 3. faasis enne repolarisatsiooni lõppu, tekitades uue aktsioonipotentsiaalide rea juhul, kui saavutatakse lävipotentsiaal.

TdP teket soodustab ka repolarisatsioonifaasi inhomogeensus, mille väljenduseks on QT-dispersiooni (EKG-s kõige pikema ja lühema QT-intervalli vahe eri lülitustes) pikenemine >50 ms. See võib olla tingitud Na^+ -kanalite blokeerimisest, samuti müokardi isheemilisest kahjustusest (vt. joonis 2) (4, 18, 20, 28).

On näidatud, et terfenadiini primaarne ründepunkt võib olla HERG (*human ether-a-go-go-related gene*) geen 7. kromosoomis, mis kannab informatsiooni inimese südamevatsakeses olevate I_K -kanalite kohta, ja selle geeni defektsusest tuleneb kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom (4, 19). Uuringud eksperimentaalsel mudelitel on näidanud, et I_K -kanaleid inhibeerivad kõige enam terfenadiin ja astemisool, kuid ka ebastiin, ning kõige vähem loratadiin (7, 10, 11, 15).

Terfenadiini, astemisooli ning ebastiini arütmogeensed omadused avaldusid annuses, mis vastas 1–4-kordsele terapeutilisele annusele. Nende ravimite antihistamiinse toimega metaboliitidel norastemisoolil, karebastiinil ja terfenadiin-karboksülaadil (feksofenadiinil) ei ole I_K -

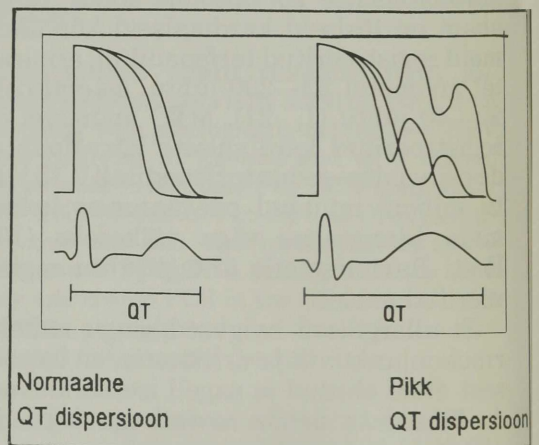
kanaleid blokeerivat toimet täheldatud (11). Küll aga on astemisooli teisel olulisel antihistamiinsete omadustega metaboliidil desmetüülasteremisoolil QT-intervalli pikendav toime (21).

Loratadiin blokeerib samuti K^+ -kanaleid, kuid ülisuures, üle 100 korra terapeutilisest annusest kõrgemas kontsentratsioonis, ka ei ole andmeid QT-intervalli pikenemise kohta kliinilistes uuringutes või praktikas (6, 7, 9, 12, 26). Samuti puuduvad andmed QT-intervalli pikenemise kohta ebastiini kasutamise korral (24).

Arvatakse, et terfenadiini, astemisooli ja ebastiini I_K -blokeeriv toime tuleneb nende keemilisest struktuurist — lipofiilsete lämmastikku sisaldavate külghelate olemasolust (27).

H_1 -blokaatorite farmakokineetilised iseärasused. Terfenadiini ja astemisooli kasutamisel terapeutilises annuses monoterapiiana on tervel inimesel täheldatud rütmihäireid või QT-intervalli pikenedust väga üksikutel juhtudel.

Rütmihäirete teke on olnud seotud kaasnevate haiguste või samaaegse ravimite tarvitamisega, mis põhjustavad antihistamiinsete ravimite normist kõrgema plasmakontsentratsiooni. Ravimi kontsentratsiooni tõus võib tekkida järgmistel asjaoludel (21): 1) üledoseerimine, 2) mak-



Joonis 2. Varased järeldepolarisatsioonid põhjustavad QT-intervalli pikenemise.

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 x 1

Lapsed üle 30 kg 10 ml (10mg) x 1

Lapsed alla 30 kg 5 ml (5mg) x 1

Näidustused:


Allergiline riniit, konjunktiviit, urtikaaria.

Pakend:

10 mg tabletid 10 ja 30 tk

1mg/ml mikstuur 120 ml



 Schering-Plough

Eesindajad: Piret Lepiku (Tartu), tel.: 251-236 693, tel./faks: 27-440 812
Eve Sooba (Tallinn), tel.: 250-74 390, tel./faks: 650 3870

CLARITYN[®]
L O R A T A D I I N

sa düsfunktsioon (hepatiit, tsirroos), 3) ravimi metabolismi inhibeerimine teiste ravimite või toiduainete poolt.

Nagu paljud teised ravimid, nii metaboliseeritakse ka astemisool, terfenadiin, ebastiin ning osaliselt loratadiin maksas tsütokroom450 süsteemi poolt. Astemisool ning terfenadiin metaboliseeritakse 100%-liselt isoensüüm CYP 3A4 poolt, mis moodustab 10–60% inimese CYP 450 aktiivsusest, seega CYP 3A4 metaboolne aktiivsus võib kõikuda väga suurtes piirides. Loratadiin eritub 50% ulatuses uriiniga, 50% metaboliseeritakse maksas CYP 3A4 ja 2D6 poolt. Tsetirisiin ning akrivastiin erituvad neerude kaudu (1, 21).

On teada ka teisi ravimeid, mis mõjutavad CYP 3A4 süsteemi (vt. tabel 2), seega nende ravimite paralleelsel kasutamisel võiks terfenadiini ja astemisooli kontsentratsioon tõusta ohtliku tasemeni (8, 27). Tõenäosus südame rütmihäireid saada suureneb veelgi, kui patsiendil on lisaks veel mingi muu eeldus TdP tekkeks.

Kõige tugevamateks CYP 3A4 inhibiitoriteks peetakse erütromütsiini, ketokonasooli, tsimetidiini, ranitidiini ja naringeniini (flavonoid greibis) (27). Astemisooli ei soovitata lisaks tabelis 2 toodud ravimitele tarvitada ka koos HIV proteaaside inhibiitoritega (22).

Kirjanduses on kõige enam andmeid TdP tekke kohta erütromütsiini või imidasooli tüüpi antimükootikumide (ketokonasool ja itrakonasool) ning terfenadiini samaaegse kasutamise korral (14, 21, 25).

Kliinilistes uuringutes ning ka eksperimentaalsetes mudelites on tõestatud, et terfenadiin koostoimes ketokonasooli või erütromütsiiniga pikendab QT-intervalli, samuti ebastiin koos ketokonasooliga (10, 13). Loratadiinil koos erütromütsiini ja ketokonasooliga seda toimet ei olnud, kuigi need ravimid suurendasid loratadiini plasmakontsentratsiooni (3, 23, 21).

Tervetel inimestel, kes tarvitasid kolme kuu vältel neljakordse terapeutilise annuse loratadiini, ei täheldatud QT-intervalli pikenemist (17). Ka loratadiini 20-kordse üledoosi korral ei tekkinud patsientidel rütmihäireid (26). Samuti ei ole QT-intervalli pikenemist täheldatud kliinilistes

Tabel 1. Olulisemad TdP-d tekitavad ravimid ja seisundid

Ravimid
Arütmiavastased ravimid, mis pikendavad repolarisatsiooni
klass IA (kinidiin, disopüramiid, novokainamiid)
klass IC (propafenoon)
klass III (sotalool, amiodaroon)
Tritsüklilised ja tetratsüklilised antidepressandid (amitrüptiliin, imipramiin, doksepiin, maprotiliin)
Erütromütsiin
Antihistamiinsed ravimid (astemisool, terfenadiin)
Elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia, hüpomagneesemia)
Bradüarütmiaid
Tserebrovaskulaarsed haigused
Hüpötüreoidism
Kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom

Tabel 2. Ravimid, mis võiksid anda koostoimet teise põlvkonna antihistamiinsete ravimitega

CYP 3A4 substraadid	Iseloomustus
imipramiin	antidepressant
alprasolaam	uinuti
triasolaam	uinuti
midasolaam	uinuti
lidokaiin	anesteetikum
bensfetamiin	anorektikum
tsisapriid	peristaltika stimuleerija
karbamasepiin	antikonvulsant
atseetaminofeen	analgeetikum
kinidiin	arütmiavastane ravim
verapamiil	isheemiavastane ravim
diltiasem	isheemiavastane ravim
nifedipiin	hüpertensioonivastane ravim
sotalool	arütmiavastane ravim
erütromütsiin	antibiootikum
tsüklosporiin	immunosuppressant
testosteroon	androgeen
östradiol	östrogeen
androstenediool	antineoplastiline ravim
SYP 3A4 inhibiitorid	
norfluksetiin	antidepressant
sertaliin	antidepressant
desmetüülserталиin	antidepressant
fluvoksamiin	antidepressant
nefazodoon	antidepressant
fluoksetiin	antidepressant
paroksetiin	antidepressant
venlafaksiin	antidepressant
erütromütsiin	antibiootikum
klaritromütsiin	antibiootikum
troleandomütsiin	antibiootikum
ketokonasool	antimükootikum
itrakonasool	antimükootikum
fluikonasool	antimükootikum
tsimetidiin	haavandõveravim
ranitidiin	haavandõveravim
gestodeen	progestiin
etinüülöstradiol	suukaudne kontratseptikum
lovastatiin	kolesteroolisisaldust vähendav ravim
naringeniin	greibis ja apelsinis leiduv flavonoid

uuringutes tsetirisiini ega akrivastiiniga (21).

Astemisooliga seotud TdP dokumenteeritud juhud on tingitud põhiliselt ravimi üledoseerimisest, isegi vaid topeltannuses. 1990-ndate aastate alguses oli ka soovitus alustada kiirema toime saavutamiseks astemisooliga ravi suuremas annuses (1, 17, 21). Astemisoolil on väga pikk poolestusaeg. On andmeid, et ravimi pikaajalise kasutamise järel kulub 12 nädalat metaboliitide täielikuks elimineerimiseks organismist (2).

Kokkuvõte. Teise põlvkonna antihistamiinsed ravimid on üldjuhul ohutud ravimid, mille kasutamisel eluohtlikke kõrvaltoimeid tekib üliharva, kuid mitme asjaolu kokkulangemise korral on see siiski võimalik. Seetõttu on praeguseks Prantsusmaa, Luksemburg ja Kreeka peatanud terfenadiini kasutamise, seda planeeritakse teha ka USA-s (5, 22). Mitmes riigis on astemisool muudetud käsimüügiravimist retseptiravimiks.

Järeldused.

1. Terfenadiini ja astemisooli võiks kasutada eelkõige monoteraapiana. Teiste ravimite samaaegse kasutamise korral kaaluda hoolikalt kõrvaltoimete tekkimise võimalust.

2. Ravimeid ei tohi üleannustada.

3. Patsiendile, kellel esineb südame- või maksahaigusi, on ohutum ordineerida neid antihistamiinseid ravimeid, millel kardiotoksilised kõrvaltoimed puuduvad.

KIRJANDUS: 1. Antihistamine Update Consensus Conference. Proceedings Monograph. University of Massachusetts. September, 1994. — 2. *Botstein, P.* Am. J. Cardiol., 1993, 72, 6, 50B-52B. — 3. *Brannan, M. D., Reidenberg, P., Radwanski, E. a.o.* Clin. Pharmacol. Ther., 1995, 58 (3), 269—278. — 4. *Braunwald, E.* In: Heart Disease. Philadelphia, 1997, 139, 684—685. — 5. *Clark, S.* Lancet, 3, 1997, 349, 1268. — 6. *Delpon, E., Valenzuela, C., Gay, P. a.o.* Cardiovasc. Res., 1997, 35 (2), 341—350. — 7. *Ducic, I., Ko, C. M., Shuba, Y. a.o.* J. Cardiovasc. Pharmacol., 1997, 30 (1), 42—54. — 8. *Harris, R., Tsunoda, S. M.* JAMA, 1996, 275, 6, 445—446. — 9. *Hey, J. A., del Prado, M., Cuss, F. M. a.o.* Clin. Exp. Al-

lergy, 1995, 25 (10), 974—984. — 10. *Hey, J. A., del Prado, M., Kreutner, W. a.o.* Arzneimittelforschung, 1996, 46 (2), 159—163. — 11. *Hey, J. A., del Prado, M., Sherwood, J. a.o.* Arzneimittelforschung, 1996, 46 (2), 153—158. — 12. *Himmel, M. H., Honig, P. K., Worobec, A. S.* Lancet, 1997, 350, 5, 69. — 13. *Honig, P. K., Woosley, R. L., Zamani, K. a.o.* Clin. Pharmacol. Ther., 1992, 52 (3), 231—238. — 14. *Honig, P. K., Wortham, D. C., Zamani, K. a.o.* JAMA, 269, 1513—1518. — 15. *Ko, C. M., Ducic, I., Fan, J. a.o.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 281, (1), 233—244. — 16. *Lindquist, M., Edwards, R.* Lancet, 3, 1997, 349, 1322. — 17. *McCue, J. D.* Arch. Fam. Med., 5, 1996, 464—468. — 18. *More, E. N.* Am. J. Cardiol., 1993, 72, 4B-9B. — 19. *Roy, M., Dumaine, M., Brown, A. M.* Circulation, 1996, 15, 94 (4), 817—823. — 20. *Schwartz, P. J.* In: Camm, A. J. Clinical Approaches to Tachyarrhythmias (Vol. 7), New York, 1997, 12—17. — 21. The Clinical Safety of H₁ Receptor Antagonists. An EAACI position paper. Allergy, 1996, 51, 666—675. — 22. The New York Times, Tuesday, February, 10, 1998. — 23. *Van Peer, A., Crabbe, R.* Allergy, 1993, 48, Suppl. 16, 34. — 24. *Wiseman, L. R., Faulds, D.* Drugs, 1996, 51 (2), 260—277. — 25. *Woosley, R. L., Chen, Y., Freiman, J. P. a.o.* JAMA, 1993, 12, 269, 1532—1536. — 26. *Woosley, R., Darrow, W. R.* Am. J. Cardiol., 1994, 71, 15, 208. — 27. *Zhang, M. Q.* Curr. Med. Chemistry, 1997, 4, 187—200. — 28. *Zipes, D. P., Jalife, J.* In: Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia, 1995, 887—889.

Summary

The cardiotoxicity of second generation antihistamines. A comparative overview of nonsedating antihistamines, their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, interactions with other drugs and conditions responsible for possible serious adverse reaction — life-threatening arrhythmia. Some older antihistamines of this group — astemizole and terfenadine, especially while concomitantly used with antimycotics or overdosed, can lead to QT interval prolongation and induce Torsades de Pointes.

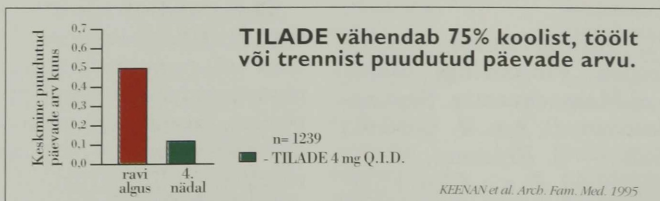
TILADE®

MINT

Samm edasi bronhiaalastma ravis



TILADE - vähendab astmaatilist köha **TILADE** - saavutate kontrolli põletiku ja astma üle **TILADE** - elukvaliteedi tõus **TILADE** - võimaldab alandada bronhodilataatori ja kortikosteroidide annust, hoides samas haigust kontrolli all



Ravimivorm. Annustatud aerosool, 56 või 112 annust
Näidustus. Kerge ja keskmise raskusega bronhiaalastma raviks.
Lapsed alates 6. eluaastast ja täiskasvanud:
1 annus 2 mg nedokromiil - Na 2 või 4 korda ööpäevas.

Reumatoidartriidi immuunmoduleeriv ravi

Metotreksaat — valikravim reumatoidartriidi varajases agressiivses ravis

Liina Pilv

reumatoidartriidi patogenees, varajane immuunmoduleeriv ravi, metotreksaat

Reumatoidartriit (RA) on tundmatu etioloogiaga autoimmuunne haigus, millele on iseloomulikud sümmeetrilised erosiivsed sünoviidid ja mõnel juhul multisüsteemne haaratus. Maailma täiskasvanud elanikkonnast põeb reumatoidartriiti ligikaudu 1%. Enamikul patsientidel kulgeb haigus krooniliselt — fluktupeeruvalt, mis ravimata jäetuna põhjustab progresseeruvaid liigesedestruktioone ja -deformatsioone, funktsiooni langust (*disability*) ning enneaegset surma (2, 15).

Reumatoidartriidi patogenees. Võtmeküsimus etioloogilise teguri olemusest on ikkagi veel lahendamata. Vaatamata arvukatele teadetele eksogeense viraalse või bakteriaalse antigeneeni olemasolu kohta sünoviaalvedelikus ja -koes, pole nende patogeneetilist osatähtsust suudetud veel veenvalt tõestada (20). Samas on ilmunud mõningaid artikleid, mis lubavad oletada Epstein-Barri viiruse osa reumatoidartriidi patogeneesis (21, 33).

Tunnustust on leidnud kaks reumatoidartriidi patogeneesi hüpoteesi, kusjuures ei ole veel ühtset seisukohta, kumb neist on primaarne. Esimese hüpoteesi järgi peetakse haigusprotsessi algatajateks immunokompetentseid rakke, s.t. eelkõige aktiveerunud T-lümfotsüüte, mis koordineerivad sünoviaarakkude kahjustumist. Teise järgi aga arvatakse, et primaarsena tekib teisenemine sünoviaalsetes fibro-

blastides, kusjuures edasises arengus käivitub immuunreaktsioon vastusena kudekahjustumisel tekkinud autoantigeenidele. Väljakujunenud reumatoidsetes liigestes toimivad mõlemad patogeneetilised mehhanismid (15).

Erinevate rakupopulatsioonide omavaheline seos on tugevalt mõjutatud geneetilisest dispositsioonist, millest kindlasti olulisim on HLA-DR II klassi koesobivusantigeenid (22). See määrab haiguse avaldumisvormid ning kulu raskuse, kuid ei ole ise haigestumise initsiaatoriks (20, 24).

T-lümfotsüütide osa on hinnatud mitmeti. Esiteks arvatakse, et peamist osa sünoviidi tekkes ja põletikulise protsessi jätkumises etendavad sünoviaalsed T-lümfotsüüdid nii regulaator- kui ka efektorrakkudena (29). Teisalt väidetakse, et T-lümfotsüütide aktiveerumisaste on madal ning nad produtseerivad ainult tühistes kogustes T-rakkude tsütokiine. On võimalik, et lümfotsütaarne faas on nii varajases reumatoidartriidi staadiumis, et see on selleks ajaks juba möödas, kui haigus oma tunnustatud kriteeriumidega on diagnoositav (15). Tsütokiinide (IL-15, IL-2) poolt aktiveeritud T-lümfotsüüdid kontakteeruvad monotsüütidega ning aktiveerivad neid (24, 34).

Keskne koht sünoviaalkoe kroonilise põletiku arengus on monotsüüdi-makrofaagi real. Aktiveerunud monotsüüdid on võimelised produtseerima proinflammatoorseid ja kataboolseid tsütokiine: IL-1 β , TNF- α ning suurema osa IL-6, mis kutsuvad esile sünoviaalfibroblastide transformatsiooni ning aktiveerumise (1). TNF- α ja IL-1 stimuleerivad fibroblastide GM-CSF, IL-8, adhesioonimolekulide, PGE2 produktsiooni (15). Sünoviaalse päritoluga IL-6, mis läheb vereringesse, kutsub hepatotsüütides esile CRV ja muude põletiku ägeda faasi proteiinide produktsiooni suurenemise. Tsütokiinid, mis on seotud haiguse ägeda faasiga (IL-6, IL-1, TNF- α , TGF- β), inhibeerivad *in vitro* erütroid-

kloonide formeerumist ja erütropoetiini produktsiooni. Kliiniliselt avaldub see paljude malignoomide, krooniliste põletike ja süsteemsete sidekoehaiguste korral tuntud kroonilise haiguse — aneemia-na (4).

Vastukäiv on diskussioon selle üle, kas sünoovia hüperplaasia on tingitud peasjalikult makrofaagide sisserändest või lokaalsete fibroblastide proliferatsioonist. Sünoviaalmembraani pindmine kiht koosneb 50—70% makrofaagisarnastest A-tüüpi sünoviotsüütidest ning 5—10% fibroblastisarnastest B-tüüpi sünoviotsüütidest. Reumatoidsed sünoovia fibroblastid on transformeerunud ning eksprimeerivad mõningaid onkogeene (jun-B, c-fos, ras, myc). Nad produtseerivad kollageenaasi, ensüümi, mida peetakse üheks võtmeensüümiks liigesedestruktsiooni (kõhre ja luu degeneratsiooni) tekkes. Kollageenaasigeeni aktiveerimiseks on essentsiaalne nukleaarsete onkogeenide (c-fos) olemasolu. Vastamata on küsimus, kas fibroblastide transformatsioon on primaarne (näiteks esile kutsutud viirusinfektsiooni poolt) või sekundaarne (näiteks esile kutsutud proinflammatoorsete tsütokiinide poolt) (15).

Vaatamata edukale ravile ning kõikide põletikunäitajate paranemisele, arenevad röntgenoloogilised muutused sageli edasi. Et paljud ravimid pärsivad sünoviaalpõletikku, kuid ei mõjuta erosioonide teket, on avaldatud arvamust, et erosioonide patogenees on sünoviaalpõletikust sõltumatu protsess (26).

Lühidalt kokku võttes võib öelda, et reumatoidartriidi etiopatogeneesis on veel palju segast, seepärast puudub ka kausaalne ravi. Haigetele, kelle haiguse kulgu on kroonilis-agressiivne, destrueriiva potentsiaali ning suurenenud letaalsusega, on näidustatud agressiivne ravi väga varajases haiguse arengu staadiumis (23).

Ravi eesmärk. Reumatoidartriidi ravi ülim eesmärk on täieliku remissiooni — *complete remission* (CR) — indutseerimi-

ne, kuigi see õnnestub vaid väga harvadel juhtudel. CR all mõistetakse ägeda põletikulise liigesevalu (eristama peaks mehaanilisest liigesevalust), hommikuse liigesejäikuse ja väsimuse kadumist, kliiniliselt tuvastatud sünoviidi, röntgenoloogiliselt liigesekahjustuste progressiooni puudumist ning laboris erütrotsüütide settimise reaktsiooni (SR) ja C-reaktiivse valguga (CRV) normväärtuste taastumist. Kui CR-i ei saavutata, on reumatoidartriidi ravi eesmärgiks haiguse aktiivsuse kontroll, valu leevendamine, liigeste funktsiooni säilitamine ning ka elu kvaliteedi tagamine (2). Senini üldtunnustatud reumatoidartriidi ravi printsiipidega ei ole saavutatud haiguse progressiooni aeglustamist, pikaajalist remissiooni ega ka juba tekkinud erosioonide rekortifikatsiooni (23). A. A. M. E. Stengeri ja kaasautorite (1995) uurimuses võrreldi varajast agressiivset metotreksaati (MTX) ja sulfasalasiini (SSZ) ravi klassikalise ravipüramiidiga. Märkimisväärselt aeglustus liigesekahjustuste progresseerumine agressiivselt ravitud haigete rühmas (18).

Reumatoidartriidi ravi printsiibid.

Optimaalne ravitulemus saadakse vaid õigeaegse reumatoidartriidi diagnoosimisega (2). 1996. aastal ilmusid Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumilt (*American College of Rheumatology* — ACR) juhtnõõrid reumatoidartriidi ravimiseks ja monitoorimiseks. Juhtnõõrid on välja töötanud rühm reumatolooge, reumatoloogiaga tegelevaid esmatasandi arste ning liigeseprobleemidega tegelevaid meditsiiniprofessionaale. See konsensusotsus baseerub avaldatud uurimustulemuste andmetel. Haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (DMARD) ravi näidustus on viimastel aastatel läbi teinud selge pöörde. ACR pooldab seisukohata, et varajane agressiivne ravi võib mõjutada soodsalt haiguse kulgu. Neid ravimeid, üldjuhul metotreksaati (18),

ordineeritakse ennekõike haiguse halva prognoosiga patsientidele kohe pärast esmast diagnoosi, et haigusprotsessi võimalikult varakult peatada või vähemalt aeglustada. Vajaduse korral alustatakse nendel patsientidel ka kombineeritud ravi kahe või kolme DMARD-ga varakult, et siis hiljem, pärast edukat aktiivsuse vähendamist jälle monoterapia juurde tagasi pöörduda.

Patsientidel, kellel haigus kulgeb väheaktiivselt, võiks ravi alustada mittesteroidsete antireumaatiliste ravimitega (NSAID), glükokortikoididega (GC) väikestes annustes (peroraalselt), intraartikulaarsete glükokortikoidide või hüdrokloroquiiniga (HCQ).

Kõik patsiendid, kellel vaatamata adekvaatsele ravile NSAID-dega jääb reumatoidartriit aktiivseks, on DMARD-ravi kandidaadid. DMARD-ravi alustamisega ei tohiks viivitada üle kolme kuu pärast reumatoidartriidi diagnoosimist, sest liigeseerosioonid, nagu ka lokaalne ja süsteemne osteoporoos, süvenevad esimesel haigusaastal eriti kiiresti (2, 11). Seda tõestab ka E. Fexi ja kaasautorite uuring 1996. aastast. Jälgiti 113 haiget viie esimese haigusaasta jooksul. Esimese aasta jooksul sedastati kõige kiiremat röntgenoloogilist progressiooni (13). Üle 70%-l aktiivset, polüartikulaarset, RF-positiivset reumatoidartriiti põdevatest haigetest arenevad kahe aasta jooksul pärast haigestumist välja liigesekahjustused või erosioonid (2). DMARD-d on potentsiaalsed ravimid, mis aitavad ära hoida või vähendada liigesekahjustusi, säilitada funktsiooni, liigesetervikkust ja taastada töövõimet ning seeläbi vähendada teravishoiukulutusi. Agressiivset, vajaduse korral ka immunosupressiivset ravi peaks alustama juba enne esimeste luuliste erosioonide teket (23). Nagu skeemilt näha, rõhutatakse eriti haiguse aktiivsuse sagedase kontrolli vajadust, et seejärel ravi korrigeerida.

Immunosupressiivse ravi mudelid.
Tavaliselt ei kasutata DMARD monote-

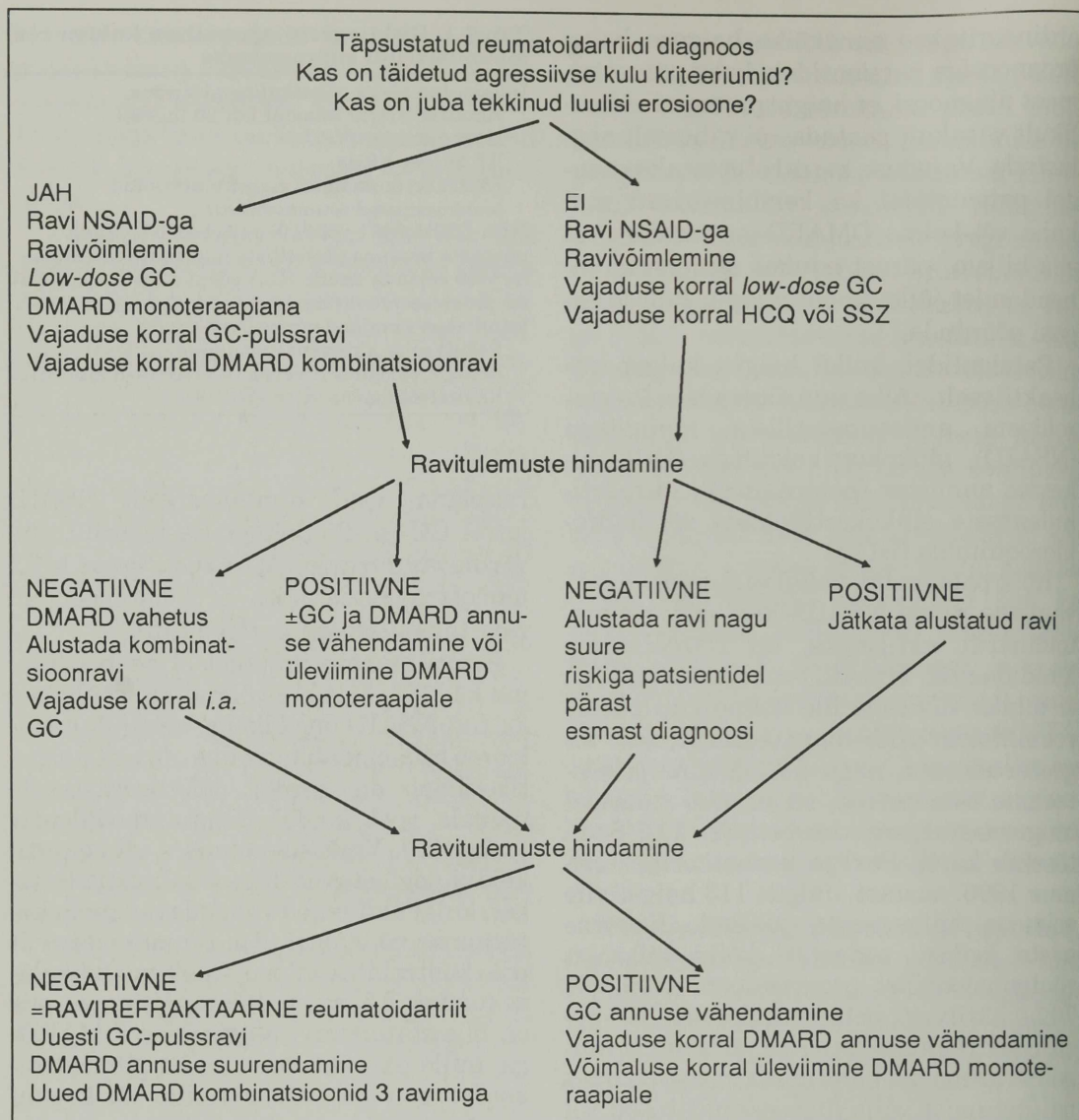
Tabel 1. Riskitegurid agressiivse kuluga reumatoidartriidi kujunemiseks

Initsiaalne kõrge põletikuline aktiivsus Akuutne artriit enamal kui 20 liigesel Noor patsient RF kõrges tiitris Ekstraartikulaarsed manifestatsioonid (subkutaansed reumasõlmed) HLA-DRB1 0401 või 0101 alleel (0404). Kuna uuemate immunogeneetiliste uuringute tulemuse- na võib eeldada nende HLA geeni alleelide kandja- tel progresseeruvat agressiivset kulgu, on näidus- tatud väga varajane agressiivne ravi Põletikulise aktiivsuse püsimine Röntgenoloogiliselt varakult erosivsed muutused Ravirefraktaarne vorm (18, 28)

raapiana, vaid kombineeritult NSAID ja/või GC-ga. C. Bologna ja kaasautorite võrdlevas uuringus MTX+GC *versus* MTX monoterapiana leiti, et kombineeritud ravi tulemused on paremad (5).

Kõrvaltoimete ilmnemisel peab mõtlema ka NSAID-le kui võimalikule põhjusele. Kui NSAID on eelkõige antiinflammatoorse toimemehhanismiga, siis glükokortikoididel on lisaks põletikuvastasele toimele veel kindel immuunmoduleeriv toime (23). Väikeses annuses glükokortikoidid aeglustavad liigesekahjustuste teket, kuigi üldtoimed vähendavad tema kasutamise võimalusi. Kui reumatoidartriit pole kontrollitav allpool Cushingi tekkeläve (umbes 7,5 mg prednisooni päevas), siis on õigustatud ravi alustamine DMARD-ga, mille üks eesmärke on ka glükokortikoidide annuse vähendamine või koguni nende ärajätmine (28). Glükokortikoide soovitatakse kasutada väikestes annustes vähemalt seni, kuni DMARD on saavutanud oma täisefekti (2). Kestusravi puhul, ka koos DMARD-ga, peaks osteoporoosiliste tüsistuste vältimiseks ordineerima kaltsiumi ja D-vitamiine.

Haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid — *Disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs). On kasutusel ka teine termin SAARD (*slow-acting antirheumatic drugs*), see rõhutab kõikide mittebioloogiliste DMARD-de (välja arvatud MTX) iseloomulikku aeg-



Skeem. Reumatoidartriidi astmeline raviskeem (23).

last toime algust. MTX-iga on see kuus nädalat, teistel aga tunduvalt pikem. Asatiopriiniga võib see kesta kuni kuus kuud (2, 23). Ravi hüdrokloroquiini (HCQ) ja muude malaariavastaste vahenditega on näidustatud algstaadiumis, kerge kuluga reumatoidartriidi korral. Neid kasutatakse eelkõige kombinatsioonis NSAID-de ja glükokortikoididega.

Sulfasalasiini (SSZ) soovitatakse aeglaselt progresseeruva, olulise põletikulise

aktiivsusega polüartriitide korral. Reumatoidartriidi kõrval on näidustuseks eelkõige HLA-B27 assotsieeruvad artriidid ja reaktiivsed artriidid varajases staadiumis. Mõlemad ravimid paistavad silma ohutuse, manustamise mugavuse ja odavuse poolest (2).

Kullasooladel on MTX-iga sarnane immuunmoduleeriv toime (23). Edmontonis (Kanada) uuriti retrospektiivselt reumatoloogide eelistusi preparaadi valikul

SOOME RAVIMITOOTJALT
"ORION PHARMA INTERNATIONAL"

TREXAN INN. Metho- trexatum

- Kopsu-, rinnanäärme-, testise-või pöiekartsinoomi raviks;
- Pea ja kaela epidermoidsete kartsinoomide raviks;
- Emakakaela ja munasarja kartsinoomi raviks;
- Osteosarkoomi raviks;
- Ägeda lümfoleukeemia ,neuroleukeemia raviks;
- Tromboplastiliste kasvajate raviks;
- Raskekujulise psoriaasi raviks.

2,5mg tabletid ja 25mg/ml süstelahus



Lisainfo ravimi kohta leiate Pharmaca Esticast '98

immuunmodifitseeriva ravi alustamisel. Leiti, et eelistused on 10 aasta jooksul (1985—1994) suuresti muutunud. Ajavahemikul 1985—1987 ordineeriti reumatoidartriidi algaasis kõige sagedamini parenteraalset kulda, ajavahemikul 1988—1990 sulfasalasiini ning alates 1991. aastast on rohkem kasutama hakatud malaariavastaseid preparaate. Mainitakse suurt erinevust iga üksiku reumatoloogi eelistuste vahel (14). Samasugune on pilt ka kirjanduses. Puudub ühtne seisukoht. R. Jain väidab, et üldiselt kasutatakse parenteraalset kulda sageli (18). H. M. Lorenz aga, et kullasoolasid nagu ka D-penitsillamiini kasutatakse reumatoidartriidi raviks veel vaid harva (23). Mõlemal substantsil on lai palett kõrvaltoimede eelkõige vereloomesse, neerudesse ja nahasse (23).

Asatiopriini kui tsütotoksilist ravimit on aastaid edukalt kasutatud autoimmuunopaatiate ravis. Tema immunosupressiivne toime põhineb kiiresti prolifereruvate immunokompetentsete rakkude DNA sünteesi inhibeerimisel. Sama mehhanismiga põhjendatakse ka tema kõrvaltoimede, sest ta toimib sarnaselt kõigisse kiirelt prolifereruvatesse rakkudesse. Kuigi asatiopriini talutakse suhteliselt hästi, on tema võimalik onkogeensus limiteerivaks teguriks (18). Teda kasutatakse reumatoidartriidi ravis, kui MTX-iga ei saada soovitud tulemust või kui MTX-ravi tuleb katkestada kõrvaltoimete tõttu (23).

Metotreksaat kujutab endast reumatoidartriidi kuldset ravistandardit ning paljud reumatoloogid kasutavad seda initialsaalbaasravimina, eriti **raskemate haigusvormide** korral (23, 28). Tema kõige suuremaks puuduseks on kallidus ja kõrvaltoimete õigeaegseks avastamiseks pideva laborkontrolli vajadus (2). Kui ravi eespool toodud ravimitega jääb tulemusteta, siis tuleb kõne alla tsütostaatikum tsüklofosfamiid või immunofiiliin-ligand tsüklosporiin A (23).

Võrdlevaid uuringutulemusi: MTX *ver-*

sus teised DMARD-d. Et reumatoidartriit on krooniline haigus, siis osutub ravimi valikul tähtsaks tema pikaajalise kasutamise võimalus. Eriti peab seda arvestama keskmise ja raske raskusastmega haiguse korral. DMARD-de võrdlemisel hinnatakse kõrvaltoimete esinemissagedust, ravi katkestamist ning **ravimi kasutamise kestust**. Viimane on selgelt seotud nii ravimi efektiivsuse kui ka toksilisusega. Kindlasti on ravimi kasutamise kestus neist kõige olulisem kriteerium (36).

Analüüsidest erinevate DMARD-de **efektiivsuse ja toksilisuse suhet** (*efficacy-to-toxicity ratio*), on leitud, et MTX ja HCQ on parimad (18). G. Necher lisab nendele kahele eeltoodule veel sulfasalasiini (27). Teised ained on kas vähem toimivamad või rohkem toksilised.

MTX ja glükokortikoidid on ainukesed ravimid, mille kasutamist >50%-l haigetest on saanud jätkata üle viie aasta. Muid ravimeid kasutab nii kaua ainult 20% haigetest (18). Teisiti öeldes: keskmine ravi kestus katkestamiseni oli malaariavastaste vahendite, kullasoolade ja D-penitsillamiiniga F. Wolfe (1990) ja kaasautorite andmeil ligikaudu kaks aastat või veelgi lühem, MTX-i korral aga 4,25 aastat (30). F. Wolfe (1997) vaatles võrdlevas metaanalüüsis kõiki uuringuid, mis on kestnud vähemalt kaks aastat. Ta leidis, et sulfasalasiini keskmine kasutamise kestus on 12 kuud, kuid MTX-i puhul on see üle viie aasta. Oluline on silmas pida, et eluohtlikke kõrvaltoimede esineb aga kõikide DMARD-dega (36).

Tabelis 2 on kokkuvõtvalt toodud uuringutulemused, mille puhul baasravi-preparaate on võrreldud MTX-iga. On leitud, et MTX-ravi korral on nii tulemus kui ka talutavus parem, samas on need enamasti olnud küllalt lühiajalised uuringud. Arvata võib, et pikemaajalistena oleksid vahed veelgi märkimisväärsemad.

D. T. Felsoni ja kaasautorite (1990) tehtud baasravimite-võrdlusuuringute metaanalüüs 3957 patsiendi kohta näitas, et MTX on märkimisväärselt toimivam kui

Tabel 2. MTX versus asatiopriin, auranofiin ja parenteraalne kuld

Autor	Aasta	Preparaat	Tsentrum	N	RA kestus	Ravi kestus	MTX-i annus	MTX-i toime	MTX-i talutus
Weinblatt	1990	MTX/Auran	Multi	281	6 aastat	36 nädalat	7,5–15	Parem	Parem
Williams	1992		Multi	229	5 aastat	48 nädalat	7,5–15	Sama	Parem
Morassaut	1989	MTX/Au	1	35	6 aastat	26 nädalat	12,5	Sama	Parem
Suarez-Almasor	1988		1	40	6 aastat	26 nädalat	10	Sama	Parem
Rau, Herbon	1991		1	57	13 kuud	26 nädalat	15 i.m.	Sama	Parem
Rau, Herbon, Menninger	1992		2	174	13 kuud	2 aastat	15 i.m.	Sama	Parem
Hamdy	1987	MTX/AZA	1	42	8,7 aastat	24 nädalat	10	Sama/parem	Sama
Jeurissen	1991		1	64	10 aastat	48 kuud	7,5–15	Parem	Parem

AZA= Azathioprin; Auran= Auranofin; Au= parenteraalne kuld.

auranofiin, kuld lihasesse süstituna ja D-penitsillamiin (30). A. A. Drosos ja kaasautorid (12) hindasid D-penitsillamiini ja MTX-i mõju reumatoidartriidi röntgenoloogilisele progressioonile. Võrdlus tehti mõlema rühma (á 30 uuritavat) vahel ravi alguses ja viie aasta pärast. Leiti, et D-penitsillamiiniga ravitute rühmas oli halvenemine tunduvalt suurem ($P=0,025$). Röntgenoloogiliselt: 15-l MTX-iga ravitute rühma haigel haigus stabiliseerus, 9-l progresseerus (halvenes) ning 6 haiget paranes; D-penitsillamiini saanute rühmas reumatoidartriit 22 haigel stabiliseerus, 8-l progresseerus ning üks haige ei paranenud (12).

MTX kui kuldne ravistandard aktiivse reumatoidartriidi ravis. Uurimiskohad Kremer ja Phelps (1992), Weinblatt ja kaasautorid (1992), Tishler ja kaasautorid (1993) on avaldanud reumatoidartriidi pikaajalise (3–7,5 aastat) ravi tulemused, kui MTX-i ordineeriti väikestes annustes. Nenditi märkimisväärset kliiniliste parameetrite paranemist. Erinevate uuringute andmeil jätkab ravi viis aastat 31–64% patsientidest. **Ravi katkestamise põhjuseks on ennekõike kõrvaltoimed, mitte aga tulemuseta ravi** (9). Röntgenoloogilise progressiooni suhtes ei olda üksmeelel. Alarcon ja kaasautorid (1992) on leidnud, et haiguse röntgenoloogiline progressioon on samasugune nii MTX-ravi saanutel kui ka kontrollrühmas (9). Ka on mitmed uurijad väitnud, et liigesedestruktioonide progressioon aeglustub või isegi peatub. Eel-

duseks peetakse väga pikka raviperioodi (90 kuud) või suuri annuseid (15 mg nädalas). Juba tekkinud erosioonide paranemist ega muid reparatiivseid nähte ei ole täheldatud (30).

MTX-i häid tulemusi näitab ka C. Bologna ja kaasautorite (7) 456 reumatoidartriiti põdeja pikaajalise (35,2±27,9 kuud) MTX-ravi analüüs. Leiti, et kuus kuud pärast ravi alustamist oli 6,4%-l haigeist saavutatud remissioon. Märkimisväärne oli röntgenoloogiliste muutuste vähenemine ($n=60$). 101 juhul (23,1%) katkestati ravi kõrvaltoimete või haiguse progresseerumise tõttu. Üle viie aasta oli MTX-ravil 73% haigeist (7).

Metotreksaadi (MTX) toime mehhanismid. Esimene teade MTX-i mõjususe kohta reumatoidartriidi ravis ilmus 1951. aastal. Sel ajal põhjendati tema toimet onkoloogiast tuntud tsütotoksilise efektiga. Suurtes annustes inhibeerib ta puriini ja pürimidiini sünteesi. Eeldati, et samasuguselt toimub ka aktiveeritud lümfotsüütide ning muude reumatoidartriidi kahjustustes osalevate rakkude replikatsiooni pärssimine. Ilmselt avaldub nõrk tsütotoksiline toime kiirelt paljunevatesse rakkudesse kõrvaltoimetena, nagu müelosupressioon ning stomatiit. Tõsiasia, et terapeutilist efekti ei ole võimalik foolhappe ravile lisamisega blokeerida, näitab, et tema peamine efekt immunosupressandina ei ole mitte onkoloogias kasutatav foolhappe antagonism.

Arvukates uuringutes on kirjeldatud tervet paletti inhibeerivaid efekte immu-

noloogilistele reaktsioonidele, samas ei ole päris selge, missugune neist osutub reumatoidartriidi puhul *in vivo* juhtivaks. MTX pärsib mitmeid intratsellulaarseid foolhappesest sõltuvaid ensüüme.

1. MTX inhibeerib homotsüsteiini metüleerumist metioniiniks. Metioniini kasutatakse immuunsüsteemi funktsioneerimiseks vajalike bioloogiliselt aktiivsete proteiinide, fosfolipiidide sünteesiks. Pärssuvad ka polüamiinide süntees ja superoksiidide produktsioon granulotsüütides. On teada, et polüamiinid akumulerevad reumatoidartriidi põdejate sünooviumis ning neid seostatakse liigesekehjustuste tekkega. Pärssub IgM-RF produktsioon.

2. Põletiku kohas suureneb fibroblastidest ja endoteelirakkudest adenosüüni vabanemine — see mõjub antiinflammatoorselt. On näidatud, et MTX kallutab tasakaalu põletikku soodustavate ning põletikku pärssivate tsütokiinide vahel viimaste kasuks. See avaldub IL-1 retseptori antagonistide, IL-4 ja IL-10 suurenenud produktsioonis ning IL-1 β , TNF- α , IL-6 ja IL-8 sünteesi inhibeerimises. Samas ei seletu sellega kogu tema toime. Tsütokiinide vabanemist mõjutavad näiteks ka glükokortikoidid, seega pole see toime mitte MTX-spetsiifiline (10). Inhibeeritakse angiogeneesi (28). On näidatud, et MTX inhibeerib reumatoidartriiti põdejatel metalloproteinaasi (kollageenaasi) sünteesi (10).

MTX-ravi. MTX-i võib manustada nii suu kaudu, naha alla, lihasesse kui ka veeni. Keskmine biosaadavus suu kaudu manustamisel on umbes 70%. Patsienditi esineb tuntavaid kõikumisi (24–94%) ning see jääb ravi ajal muutumatuks (1). Biosaadavus on ühtlaselt kõrge nii lihasesse kui ka veeni manustamise korral.

MTX-i poolestusaeg on ligikaudu 7 tundi. Elimineerimine toimub peaaesjalikult glomerulaarse filtratsiooni ning tubulaarse sekretsiooni teel. Individuaalselt erinev osa läheb enterohepaatilisse retsirkulatsiooni. Neerupuudulikkusega on seo-

tud suurem kõrvaltoimete esinemissagedus. MTX võib ka ise mõningal määral vähendada neerufunktsiooni. Kreatiniini-väärtuse vähese tõusu korral vähendada annust (11). Üldiselt ei ole MTX-i toksilisus eakatel patsientidel suurenenud (18). F. Wolfe kaasautoritega ja C. Bologna kaasautoritega on 8 aastat kestnud uurigus leidnud, et MTX-i efektiivsus ning talutavus on noorematel ning üle 65-aastastel patsientidel samasugune (6, 36).

Interaktsioonis medikamentidega, nagu sulfoonamiidid, probenetsiidid ja NSAID, võib MTX-i eritumine neerude kaudu häiruda ning toksilisus (eriti luuüdi) suurened. Foolhappe antagonist trimetoprimi sulfametoksasooli samaaegset kasutamist peab kindlasti vältima. On kirjeldatud raskeid luuüdi ja kopsude tüsistusi (30).

Ameeriklased soovivad MTX-ravi alustada 7,5–10 mg-ga nädalas peroraalselt või intramuskulaarselt. Ravi tulemus peaks ilmema 4–8 nädala jooksul. Kui tulemust ei ilmne, suurendada annust astmeliselt 2,5 mg võrra iga 4–6 nädala tagant kuni optimaalse raviefektini. Maksimaalne annus on 20 mg nädalas (30 mg nädalas) (18). Toime maksimum saabub pärast kuuekuulist ravi, mil saavutatakse platoo aktiivsusnäitajates. R. Rau soovib ravi alustada statsionaarselt, manustades 15–25 mg ravimit nädalas veeni. Sellega saavutatakse kiire toime, mille järel vähendatakse annust vastavalt taluvusele ning ravitulemustele. Standardannuseks on tavaliselt 15 mg nädalas. Ainult väga vähestel patsientidel saavutatakse edu nädalaannusega alla 10 mg (30). A. Schnabeli ja kaasautorite uurimuse andmeil taluti MTX-i annuses 15–25 mg nädalas 30 kuu vältel üldiselt hästi, kuigi suurenes risk haigestuda rasketesse infektsioonhaigustesse, eriti respiratorsetesse (32). Kui on saavutatud täielik remissioon, peab ravi jätkuma veel vähemalt kuus kuud. MTX-i annust võib järk-järgult vähendada, võib manustada ka üle 2 nädala kuni lõpuks ära jätta (35).

Mitmed uuringud on näidanud, et

MTX-i toksilisus väheneb, kui lisada foolhapet või foliinhapet. S. L. Morgani ja kaasautorite (1994) topeltpeueuringus foolhappe lisamisel annuses 5 mg või 2,5 mg nädalas vähenesid MTX-ravi kõrvaltoimed, samas jäi MTX-ravi efektiivsus samaks. Samasuguseid tulemusi on J. M. Shiroky kaasautoritega saanud 1993. aastal 2,5—5 mg kaltsiumfolinaadiga (*leucovorin*) nädalas (18). Transaminaasi tase me tõus, gastrointestinaalsed kõrvaltoimed, limaskestahaavandite esinemisagedus vähenesid poole võrra. Seepärast on soovitatav foolhapet või leukovoriini ordineerida MTX-i manustamisele järgneval päeval.

MTX-i kõrvaltoimed. Ravimi toksilisust hinnates kasutatakse mõisteid: harva (*rare*), mitesage (*uncommon*), sage (*common*); kerge-raske ning reversiibel-irreversiibel. Harva esinev kõrvaltoime ilmneb alla 1%-l, mitesage 1—10%-l ning sage üle 10%-l ravimi tarvitajaist. Kindlasti peab kliinilisel kõrvaltoimete hindamisel arvestama ka kaasnevaid haigusi ning samaaegset medikamentooset ravi (3).

1. Kõige raskem MTX-i kõrvaltoime on harva (1/1000 ravitud patsiendi kohta) esinev **maksafibroos ja maksatsirroos** (18). Raske maksahaiguse tekke riskitegurid on vanus ning ravi kestus, millele lisanduvad rasvtõbi, diabeet, alkoholi liigtarvitamine ning varem põetud B- või C-hepatiit. Maksahaigusi põdejatel tuleks MTX-ravist hoiduda. Patsientidel, kellel kahtlustatakse maksahaigust, peaks enne MTX-iga ravi alustamist tegema maksabiopsia, kuid rutiinset biopsiat ei soovitata. Patsientidel, kellel ravi ajal ilmnevad maksatalitluse kõrvalekalded, mis püsivad pärast MTX-ravi katkestamist, on näidustatud maksabiopsia (3).

2. Raskete, enamasti reversiivsete bronhopulmonaalsete komplikatsioonide esinemisagedus on 2—8%. Riskitegurid ei ole teada (3). Samas on siiski arvatud, et kaasnev kopsuhaigus, eriti interstitsiaalsed infiltraadid röntgenipildil, on seotud pneumoniidi sagenemisega (18).

Pneumoniit võib tekkida ravi vältel igal ajal ning igasuguse ravimiannuse korral. Aasta vältel enne ravi algust tehtud kopsuröntgenipilt olgu uuesti hoolikalt läbi uuritud, et avastada eelnevat kopsuhaigust, ning see jäägu võrdlusmaterjaliks. Kui haigel on raske kopsuhaigus, tuleks veel kord kaaluda MTX-raviga seotud riski (3). P. Hilliquin kaasautoritega (1996) diagnoosis 130 patsiendist 12-l pulmonaalset komplikatsiooni. Riskitegureid ei leitud, kuid pneumoniit ilmnes alati juba esimese viie ravikuu vältel. See näitab, et arstide ja patsientide õpetamine on eriti tähtis. Ravi tuleb katkestada kohe, kui tekivad esimesed talumatuse ilmingud hingamissüsteemis (17).

C. B. Beyeler kaasautoritega (1996) hindas kopsufunktsiooni 96 patsiendil viieaastase MTX-ravi vältel. Järeldustena märgitakse, et MTX-il ei ole olulist mõju kopsufunktsioonile ning eelnevalt kopsuhaigust põdejail ei ole kopsufunktsiooni kiire halvenemise oht suurenenud (8). Monitooring seisneb peaaegselt selliste pneumoniidi kliiniliste sümptomite nagu köha, düspnoe, kehalisel koormusel hingamise lühenemise hindamises igal visiidil (3). Kopsufunktsiooni uuringut soovitatakse teha enne ravi ja ravi ajal ainult siis, kui on eelnev kopsuhaigus, respiratoorne sümptomatoloogia, kliinilised nähud või patoloogiale viitav röntgenipilt kopsust (8).

3. Pantsütopeenia on MTX-i väikeste annuste toimet harva (1,4%) tekkiv raske tüsistus. Müelosupressiooni riskiteguriks on samaaegne antifoolhapete (trimetoprim) kasutamine, foolhappedefitsiit organismis ja neerupuudulikkus. Monitooringuna tuleb teha 4—8-nädalaste vahedega täisvere analüüs leukogrammi ning trombotsüütide arvu määramisega. MCV üle 100 viitab ähvardavale müelosupressioonile. Rutiinne neerufunktsiooni uuring on soovitatav samuti 4—8-nädalaste vahedega (3). S. Gutierrez-Urena ja kaasautorid (1996) analüüsisid 15 aasta jooksul kirjanduses avaldatud ja kirjeldatud 70 MTX-assotsieeritud pantsütopee-

nia juhtu. Neist 12 lõppes surmaga. Enamikul oli neerufunktsioon langenud, hüpoalbumineemia, kaasnev infektsioon, ja/või samal ajal tarvitati veel 5 või rohkemat ravimit. Minimaalseks fataalseks kumulatiivseks annuseks oli 10 mg (16).

4. Sagedad (29—54%), kuid mitte raske on **gastrointestinaalsed** kõrvaltoimed: iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus (3, 11).

5. **Stomatiit** (38%) ja kergekujuline **alopecia** võivad olla tingitud foolhapupuudusest. Neid saab vältida ja ravida foolhappe lisamisega ravile.

6. **Vastuvõtlikkus infektsioonide suhtes** on suurenenud ligikaudu 25%. See avaldub retsidiveerivate tsüstiitide ja bronhiitidena, kuid nende ravi ei osutu tõsiseks probleemiks (11). *Herpes zoster*'i esinemissagedus MTX-iga ravituil on ligikaudu 4,1%, kuid see ei ole eriti ohtlik. Vastupanuvõime languse tõttu infektsioonide suhtes soovitatakse nädal enne ja kaks nädalat pärast operatsiooni MTX ära jätta, kuigi sellega võib kaasneda uus põhihaiguse ägenemine (30). Samuti ei parane MTX-ravi foonil *ulcera cruris*.

7. Et MTX on **teratogeense** toimega, peaks hoiduma rasestumisest, seda ka siis, kui partnerit ravitakse MTX-iga. Meespatsiendid peaksid ootama kolm kuud pärast ravi lõpetamist ning naised vähemalt ühe ovulatoorsükli enne planeeritud rasedust (3).

Mitmed uuringud on näidanud, et reumatoidartriiti põdejail on **hematoloogilistesse malignoomidesse** haigestumise sagedus suurenenud. Osa autoreid seostab seda haiguse raviks kasutatavate DMARD-dega, teine osa haiguse tagajärjel teisenenud immunoloogilise staatusega. K. G. Moderi ja kaasautorite (1995) väga representatiivses retrospektiivses uurimuses on analüüsitud kõiki reumatoidartriidihaikeid, kes olid aastail 1976—1992 registreeritud Mayo kliinikus. Ainult 39-l üle 16 000 haigest arenes hematoloogiline kasvaja ning see moodustas üle 21 000-st samal ajavahemikul registreeritud hematoloogilisest haigest imeväi-

kese osa. 12 neist oli ravitud MTX-iga. Kõige sagedamaks kasvajaliigiks oli mitte-Hodgkini lümfoom. Ei leitud mingit seost kindla kasvajatüübi, MTX-i kumulatiivse või maksimaalse ühekordse annuse ega ravi kestuse vahel.

Kuigi ei uuritud reumatoidartriiti põdejail hematoloogiliste kasvajate tekke sagedust võrreldes üldpopulatsiooniga, saab sellest siiski teha täiesti selgeid järeldusi. Hematoloogilisi kasvajaid esineb DMARD-ga ravitud reumatoidartriidihaigetel väga harva. Selle uurimuse põhjal ei saa täielikult välistada võimalikku seost MTX-i ja hematoloogiliste malignoomide vahel, kuid kui see risk on, siis on see imepisike (25). On kirjeldatud üksikuid haigusjuhte, kus MTX-ravi foonil arenes EBV-assotsieeritud lümfoom. Samas pole kirjeldatud lümfoome MTX-iga ravitud psoriaasihaigetel. See rõhutab veel kord võimalust, et olulist osa hematoloogilise kasvaja tekkes võib etendada haiguse ajal patoloogiliselt muundunud immuunstaatus (19).

MTX-ravi vastunäidustused (30).

Neerupuudulikkus (S-kreatiniin >115 µmol/l)
Ebapiisav kontratseptsioon
Aktiivne maksahaigus
Alkoholism
Leukopeenia või trombopeenia
Raske kaasnev üldhaigestumus, sealhulgas raske infektsioon

Non-compliance

MTX-ravi katkestamise põhjused (30).

S-kreatiniin >115 µmol/l
Transaminaaside sisalduse suurenemine üle kolme korra normväärtusest
Leukopeenia, trombopeenia
Stomatiit
Äge infektsioon
Raske kaasnev haigus
1 nädal enne ja 2 nädalat pärast operatsiooni
Samaaegne ravi sulfoonamiidide või trimetoprim/sulfametoksasooliga
Ravi ajal tekkinud pulmonaalsed sümptomid
Muud kliinilised äratuntavad kõrvaltoimed
MTX-ravi monitooring (3, 30).
Täisvere analüüs koos leukogrammi ja trombotsüütide arvu määramisega
Kreatiniin seerumis
Transaminaasid, albumiin (±g-GT, LGH, alkaalne fosfataas, bilirubiin)
Uriinianalüüs

Esimesel ravikuul igapäevane kontroll; teisel ja kolmandal kuul kontroll iga kahe nädala tagant, edaspidi kord kuus. Kliiniliste viidete esinemisel kõrvaltoimetele kopsudes: kopsufunktsiooni uuring ning vajaduse korral röntgenipilt kopsust.

Maksabiopsia näidustused: 1) viis üheksast ALAT (GPT)-väärtusest on 12 kuu jooksul olnud patoloogilised, s.t. ületavad normväärtusi kolmekordselt (6/12, kui on uuritud reeglipäraselt iga kuul); 2) kui tekib ülemäärane seerumi albumiini-sisalduse vähenemine.

Kombinatsiooniterapia. Siiani käsitletud ravimitest ei ole ükski liigese-destruktsioonide progressiooni suutnud lõplikult peatada. Mõni aasta tagasi tehti algust DMARD kombinatsioonide testimisega. Kombinatsioonravi kogemused on siiski veel suhteliselt limiteeritud. Optimaalsel juhul peaksid kombinatsioonid kasutatavad ravimid erinema nii oma toimemehhanismi kui ka kõrvaltoimete poolest.

1. Kriitilised kombinatsioonid. MTX+kuld ja MTX+AZA, kus ravimitel on samasugune toimemehhanism ning toksilisus. Need peaksid viima komplikatsioonide sagenemisele, samas olulise terapeutilise lisaefektita (28).

2. Võimalikud kombinatsioonid. Oma hea taluvuse ning erineva toimemehhanismi poolest kerkib esile hüdrokloroquiin/kloroquiin. Malaariavastaste preparaatide ainuke raske kõrvaltoime on reti-nopaatia ning toimemehhanismina on neil ainuomane antigeneeni presentatsiooni inhibeerimine. Seepärast on HCQ kombinatsioone soovitatud teiste DMARD-dega, eelkõige MTX-iga. Ka kliinilised uuringud on näidanud, et HCQ+MTX ületab MTX-i monoterapiat. J. R. O'Dell kaasautoritega (1996) on leidnud, et kolmekordsel kombinatsioonil HCQ+MTX+SSZ on samuti parem kliiniline efektiivsus kui MTX-mono või SSZ+HCQ. On teateid HCQ+MTX+Cycloph., CsA+MTX jt. kasu-

tamise kohta, kus kombinatsioonravi hinnatakse MTX-monoterapiast tulemuslikumaks. Tähtis on aga märkida, et järelmõjude jälgimise aeg on nende uuringute puhul olnud siiski liiga lühike, et toksilisust kombinatsioonide pikaajalise kasutamise korral lõplikult hinnata ning nende paremust uute kõhre- ja luerosioonide vältimisel tõestada (23).

Kokkuvõte. Reumatoidartriidi kausaalset ravi veel ei tunta. Tänapäeva meditsiin on võimeline haiguse arengut aeglustama, parimal juhul seda peatama. Eriti soodsaid tulemusi keskmise ja raske reumatoidartriidi puhul on saadud varajase agressiivse immunosupressiivse raviga. Juba pikka aega on metotreksaat oma paremust teiste DMARD-de ees tõestanud. See on võetud võrdluspreparaadiks enamikus kliinilistes uuringutes uute ravimitega. Sealjuures ei ole veenvalt tõestatud ühegi uue preparaadi paremust. MTX-i eeliseks uute ees on aga see, et sellega ravimisel on pikaajaline kliiniline kogemus ning juba tuntud kõrvaltoimed, mis ravi õigeaegse katkestamisega on mööduvad. Seepärast ongi seda tihti kuldstandardiks nimetatud.

KIRJANDUS: 1. Allison, A. C., Waters, R. V. "Long-acting antirheumatic drugs induce differentiation of cells of the monocyte-macrophage lineage and alter the expression of cytokines and IL-1 receptor antagonist." AAS44 Variability in response to anti-rheumatic Drugs ©. Basel, 1993, 113—127. — 2. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1996, May, 39, 5, 713—722. — 3. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1996, May, 39, 5, 723—731. — 4. Bertero, M. T., Caligaris-Cappio, F. *Haematologica*, 1997, May, 82, 3, 375—381. — 5. Bologna, C., Jorgensen, C., Sany, J. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1996, Jul., 14, 4, 401—406. — 6. Bologna, C., Viu, P., Jorgensen, C. a.o. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 453—457. — 7. Bologna, C., Viu, P., Picot, M. C. a.o. *Br. J. Rheumatol.*, 1997,

May, 36, 5, 535—540. — 8. *Beyeler, C., Jordi, B., Gerber, N. J. a.o.* Br. J. Rheumatol., 1996, 35, 446—452. — 9. *Choy, E. H., Scott, D. L.* Drugs, 1997, 53, 3, 337—348. — 10. *Cronstein, B. N.* Arthritis Rheum., 1996, 39, 12, 1951—1960. — 11. Der Arzneimittelbrief. Unabhangiges Informationsblatt., 1996 Okt., Jahrgang 30, Nr. 30. — 12. *Drosos, A. A., Tsifetaki, N., Tsiakou, E. K. a.o.* Clin. Exp. Rheumatol., 1997, May, 15, 3, 263—267. — 13. *Fex, E., Johnson, U., Eberhardt, K.* Br. J. Rheumatol., 1996, 35, 11, 1106—1115. — 14. *Galindo-Rodriguez, G., Avina-Zubieta, J. A., Fitzgerald, A. a.o.* J. Rheumatol., 1997, 24, 4, 633—638. — 15. *Geiler, T., Lorenz, H. M., Kalden, J. R. a.o.* Med. Klin., 1997, 15, 92, 6, 347—353. — 16. *Gutierrez-Ure˜na, S., Molina, J. F., Carcia, C. O. a.o.* Arthritis Rheum., 1996, 39, 272—276. — 17. *Hilliquin, P., Renoux, M., Perrot, S. a.o.* Br. J. Rheumatol., 1996, 35, 441—445. — 18. *Jain, R., Lipsky, P. E.* Adv. in Rheumatol., Med. Clin. North America, 1997, 81, 1. — 19. *Kamel, O. W., van de Rijn, M., Weiss, L. M. a.o.* New Engl. J. Med., 1993, 328, 1317—1321. — 20. *Kingsley, G., Panayi, G. S.* Clin. Exp. Rheumatol., 1997, May, 15, suppl. 17, 3—14. — 21. *Koide, J., Takada, K., Sugiura, M. a.o.* J. Virol., 1997, 71, 3, 2478—2481. — 22. *Lautenschlager, J., Jendro M. C., Mau, W. a.o.* Aktuel. Rheumatol., 1997, Jan., 22, 1—5 G. — 23. *Lorenz, M. H., Geiler, Th., Kalden J. R.* Internist (Berl.), 1997, 38, 6, 532—540. — 24. *McInnes, I. B., Leung, B. P., Sturrock, R. D.* Nat. Med., 1997, 3, 2, 189—195. — 25. *Moder, K. G., Tefferi, A., Cohen, M. D. a.o.* Am. J. Med., 1995, 99, Sept., 276—281. — 26. *Mulherin, D., Fitzgerald, O., Bresnihan, B.* Br. J. Rheumatol., 1996, 35, 12, 1263—1268. — 27. *Nesher, G., Moore, T. L.* Clin. Immunother., 1996, 5/5, 341—450. — 28. *Peter, H. H.* Internist (Berl.), 1997, 38, 6, 514—519. — 29. *Pitzalis, C.* Br. J. Rheumatol., 1996, 35, 12, 1198—1215. — 30. *Rau, R. Z.* Rheumatol., 1994, 53, 199—229. — 31. *Rau, R.* Rheumatol. Eur., 1994, 23/2, 60—65. — 32. *Schnabel, A., Herlyn, K., Burchardi, C. a.o.* Rheumatol. Int., 1996, 15, 5, 195—200. — 33. *Scotet, E., David-Ameline, J., Peyrat, M. A. a.o.* J. Exp. Med., 1996, Nov. 1, 184, 5, 1791—1800. — 34. *Sebbag, M., Parry, S. L., Brennan, F. M. a.o.* Eur. J. Immunol., 1997, 27, 3, 624—632. — 35. *Villiger, P. M., Stucki, G.* Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 1996, Sep., 10, 85, 37, 1102—1107. — 36. *Wolfe, F.* Clin. Exp. Rheumatol., 1997, May, 15, suppl. 17, 75—81.

Summary

Disease-modifying treatment in rheumatoid arthritis. Methotrexate-Golden Standard. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic progressive polyarthritis (with varying systemic features) associated with substantial disability and economic losses. The pathogenesis of RA can be explained through two main hypotheses: the first is focussing on the central role of the T cell and the second on the role of altered synovial fibroblasts. Successful treatment to limit joint damage and functional loss requires early diagnosis and timely initiation of disease-modifying agents. The American College of Rheumatology issued guidelines for the management of rheumatoid arthritis and for monitoring the toxicity of antirheumatic drugs. Nowadays Methotrexate (MTX) has become the agent of choice in patients with RA because of its beneficial efficacy-to-toxicity ratio compared to other disease-modifying antirheumatic drugs. Studies on the action of MTX focussed on two complementary biochemical mechanisms and their effects on cytokines and collagenase. MTX is widely considered to be the most effective agent currently available. It shows one of the most profound effects on the disease activity, with improvement on functional status and slowing of radiological progression of joint destruction. Studies demonstrate both its long-term tolerability and the longer duration of use of this agent as compared to other DMARD. However, serious but rarely occurring complications such as interstitial pneumonitis, hepatic fibrosis and myelosuppression deserve special attention, particular during longterm treatment. The present overview summarizes scientific data and makes practical recommendations on the management of rheumatoid arthritis with weekly low-dose Methotrexate.

ratiopharm

β - BLOKAATORID

Atenolol-ratiopharm[®]

25/50/100 Tabl.

Metoprolol-ratiopharm[®]

50/100 Tabl.

Propra-ratiopharm[®]

10/40/80 Tabl.

lai valik
kõrge kvaliteet
optimaalne hind
kompetentne informatsioon

Rinnavähi prognostilised tegurid.

Tuumorsupressorgeen p53

Aili Lilleorg

rinnavähk, prognostilised tegurid, p53

Rinnavähk naistel on Eestis kõige sagedam pahaloomuline kasvaja. Aastaist 1968–1972 kuni aastateni 1988–1992 on naiste rinnavähihaigestumus Eestis suurenenud 54% ja suremus 42% (28). Viimastel aastatel on peale vähihaigete elulemusmäärade hakatud tähelepanu pöörama ka haigete elukvaliteedile (1). Oluline on vältida nii üle- kui ka alaravimist. Optimaalse ravi määramiseks on vaja teada mitmeid prognostilisi tegureid, mis iseloomustavad kasvaja agressiivsust ja metataseerumisvõimet.

Loetleme olulisemad seni teadaolevad prognostilised tegurid.

1. Morfoloogilised — kasvaja suurus, metastaaside levik, kasvaja histoloogiline tüüp, kasvaja diferentseerumisaste.

2. Kasvaja invasiivsust ja rakkude proliferatsioonikiirust iseloomustavad tegurid — DNA-ploidsus, S-faasi suurus, angiogeneesi stimuleerivad tegurid, proteolüütilised ensüümid, membraanretseptorid.

3. Östrogeeni- ja progesteronireseptorid, mis iseloomustavad kasvaja eeldatavat reageerimist hormoonravile.

4. Onkogeenid ja tuumorsupressorgeenid, mis osalevad rakkude kasvu ja diferentseerumist reguleerivates protsessides (Bcl-2, c-Myc, BRCA1, Rb, p53 jt.).

Nende tegurite abil on enne ravi võimalik eritleda hea või halva prognoosiga rin-

navähki (6). Kahjuks ei ole ühe prognostilise teguri täpsus (*accuracy*) piisav. Seejärel soovitataks kasutada neid komplekselt ja süstemaatiliselt. Ent uurimine jätkub uute informatiivsemate tegurite leidmiseks.

Käesolevas kirjutises peatume pisut pikemalt tuumorsupressorgeenil p53, sest alates 1995. aastast on Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudi kliinilise onkoloogia osakonnas uuritud mutante p53 valgu sisaldust rinnavähihaigete kasvajakoes, et hinnata selle teguri prognostilist tõepärasust. Uurimistulemused avaldame edaspidi.

p53-geeni uuringud algasid 1979. aastal. Algselt kirjeldati seda kui onkogeeni. Uuringute põhjal selgus, et geenil p53 on rakutsükli regulatsioonis oluline osa ja 1992. aastal anti talle nimetus "genoomi valvur" (14). Ajakiri *Science* kuulutas selle geeni 1994. aastal "aasta geeniks".

p53 on 11 eksonist koosnev geen, mis paikneb 17. kromosoomis (17p13.1). p53-geeni produkt on fosfoproteiid, mis koosneb 393 aminohappest. Molekulmass on umbes 53 kD. Geeni p53 valgule on omased viis kõrgelt konserveerunud piirkonda (*highly conserved regions*), kus paiknevad aminohapped 13–19, 117–142, 171–181, 234–258 ja 270–286. Sellest võib järeldada, et nendes valgu piirkondades asuvad funktsionaalselt olulised struktuurid. Mutatsioonide teke nendes piirkondades põhjustab p53 normaalsete funktsioonide kadumist. Seoses lühikese poolestusajaga (6–20 minutit) on normaalse p53 valgusisaldus rakkudes väike. DNA kahjustumise korral suureneb p53 valgusisaldus ja suureneb ka selle transaktiveeriv toime.

Geeni p53 valg osaleb sellistes väga olulistest rakuprotsessides nagu transkriptsioon, genoomi stabiilsuse tagamine, rakutsükli kontroll, apoptoos (programmeeritud rakusurm), raku vananemine, DNA kahjustuste likvideerimine (5, 7, 12, 16).

Aili Lilleorg — Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Mutatsioonide tagajärjel võib valgu pooltusaeg pikeneda kuue tunnini või ülessele, mis omakorda põhjustab valgu kogunemist rakus. See võimaldab muteerunud valgu hulka immunohistokeemiliselt või immunoensümaatilisel määrata (4, 18, 20, 29).

Ultraviolettkiirgus, kiiritus, kantserogeensed ained ja tsütostaatilised ravimid põhjustavad DNA kahjustusi. Need aktiveerivad p53-geeni, mis võib reageerida kolmel viisil: aktiveerib geeni p21; indutseerib apoptoosimehhanisme; aktiveerib transkriptsioonitegureid, mis viivad raku diferentseerumisele. p21-geeni aktiveerimisel sünteesitakse valk molekulmassiga 21 kD, mis inhibeerib tsükliinisoõltuvad kinaasid. Edasises regulatsioonis osaleb retinoblastoomi (Rb) geen. Rb-geen on tuumorsuppressorgeen, mille produktvalk on tuuma fosfoproteiid, mis funktsioneerib kui rakutsükli negatiivne regulaator. Rb-valgu fosforüülitud vorm inhibeerib rakkude üleminekut rakutsükli G₁-faasist S-faasi. p21 võib rakke inhibeerida ka S-faasis, siis toimub see DNA polümeraasi inhibeerimise tagajärjel (15, 23, 25).

Vähihaigete ravi eesmärk on kasvajakude hävitamine. Rakud surevad nekroosi või apoptoosi teel. Nekroos on passiivne, kataboolne degeneratiivne protsess, mis tekib, kui haigetele manustatakse suurtes annustes tsütotoksilisi ravimeid, mis võivad põhjustada mitmeid tüsistusi. Apoptoos on aga aktiivne, ATP energiat nõudev protsess, mille käigus toimuvad rakumembraanide mulistumine ja rakkude kondenseerumine. Tekivad membraanseotud vesiikulid, nn. apoptootilised kehakesed. See on täpselt reguleeritud protsess, mille käigus surevad üksikud rakud, kusjuures puudub põletikuline reaktsioon. Apoptoosi käivitamiseks on vaja väiksemaid ravimi annuseid või kiiritusdoose. Apoptoosi regulatsioonis osalevad mitme geeni (Bcl-2, c-Myc, p53 jt.) produktid.

Praegustel andmetel toimub p53 osalemisel rakutsükli peatamine G₁-faasis, mis annab võimaluse parandada DNA ahelates tekkinud "vead". Need võivad olla tingitud DNA replikatsioonimehhanismi häiretest või vähihaigete raviks kasutatud tsütotoksiliste ravimite või kiirituse toimest. Kui DNA kahjustusi ei suudeta parandada, siis indutseeritakse p53 vahendusel raku apoptoosimehhanismid ja kahjustatud rakk sureb. Seega põhjustab p53-geeni inaktiveerumine väga olulise kontrollmehhanismi väljalülitamist (10, 17, 24).

p53-geeni inaktiveerumine võib toimuda mutatsioonide tõttu. Kui need mutatsioonid on sugurakkudes (*germ line mutations*), siis võib tekkida Li-Fraumeni sündroom (21, 22). Enamasti tekivad aga somaatilised mutatsioonid. p53 võib oma funktsiooni kaotada ka seostumise tõttu erinevate viirusantigeenidega (SV 40, papilloomiviiruse antigeen E6, adenoviiruse antigeen E1B) või MDM2 onkogeeni produktiga (9, 15, 26). Ravimiresistentsuse teket on paljudel vähihaigetel seostatud p53 mutatsioonidega, mis häirivad normaalset apoptoosimehhanismi (19).

Viimaste aastate uuringute põhjal on selgunud, et p53 on prognostilise väärtusega ka paljude muude pahaloomuliste kasvajat puhul, nagu põie-, jämesoole-, munasarja-, eesnäärme- ja maovähk ning sarkoomid (11).

Rinnavähihaigetel, kellel leitakse kasvajakoe mutatsiooni geeni p53 valgu kogunemist, täheldatakse halvemat haiguse prognoosi kui neil, kellel seda ei leita (2, 8, 13, 27). Olenevalt sellest, kas kaenlalalustes lümfisõlmedes on siirdeid (N₊) või neid ei ole (N₀), esinevad mutatsioonid p53 valgu eri piirkondades. N₀-haigete kasvajat on rohkem mutatsioone III ja IV evolutsiooniliselt konserveerunud piirkondades, N₊-haigete kasvajat aga leitakse mutatsioone rohkem II ja V piirkonnas. N₊-haigetel, kellel tuvastati kasvajakoe

p53 mutatsioone, reageerisid adjuvantravile (kiiritamine, tamoksifeen) halvemini kui haiged, kellel p53-geeni mutatsioone ei leitud (3). On arvatud, et mutantse p53-geeni poolt tingitud ravimiresistentsus või haigete erinev tundlikkus kemoterapia suhtes sõltub kasutatavatest ravimpreparaatidest, nende annusest ja ravi skeemist (24). Selles valdkonnas on veel palju ebaselget, kuid juba olemasoleva teabe alusel võib väita, et p53-geeni seisund väihaigetel on oluline prognostiline näitaja, mida tulevikus arvestatakse igapäevases kliinilises praktikas.

KIRJANDUS: 1. *Aareleid, T.* Eesti Arst, 1991, 5, 323–372. — 2. *Allred, D. C., Clark, G. M., Elledge, R. a.o.* J. Nat. Cancer Instit., 1993, 85, 3, 200–206. — 3. *Bergh, J., Norberg, T., Sjögren, S. a.o.* Nat. Med., 1995, 1, 1029–1034. — 4. *Borg, Å., Lennerstand, J., Stenmark-Askelmalm, M. a.o.* Br. J. Cancer, 1995, 71, 1013–1017. — 5. *Chang, F., Syrjänen, S., Tervahauta, A. a.o.* Br. J. Cancer, 1993, 68, 653–661. — 6. *Clark, C. M.* Breast Cancer Res. Treat., 1992, 22, 187–191. — 7. *Donehower, L. A., Bradley, A.* Biochim. Biophys. Acta, 1993, 1155, 181–205. — 8. *Eyfförd, J. E., Thorlacius, S., Steinarsdottir, M.* Cancer Res., 1995, 55, 645–651. — 9. *Frebourg, T., Friend, S. H. J.* Nat. Cancer Inst., 1993, 85, 19, 1554–1557. — 10. *Grignon, D. J., Caplan, R., Sarkar, F. H. a.o.* J. Nat. Cancer Inst., 1997, 89, 2, 158–165. — 11. *Harris, C. C., Hollstein, M.* New Engl. J. Med., 1993, 329, 18, 1318–1327. — 12. *Harris, C. J.* Nat. Cancer Inst., 1996, 88, 20, 1442–1455. — 13. *Kovach, J. S., Hartmann, A., Blaszyk, H. a.o.* Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1996, 93, 1093–1096. — 14. *Lane, D.* Nature, 1992, 358, 15–16. — 15. *Leng, P., Brown, D. R., Shivakumar, C. V. a.o.* Oncogene, 1995, 10, 1275–1282. — 16. *Levine, A. J., Chang, A., Dittmer, D. a.o.* J. Lab. Clin. Med., 1994, 123, 817–823. — 17. *Lichter, A. S., Lawrence, T. S.* New Engl. J. Med., 1995, 332, 6, 371–379. — 18. *Lohmann, D., Ruhri, C., Schmitt, M. a.o.* Diagn. Molecul. Pathol., 1993, 2, 1, 36–41. — 19. *Lowe, S. W., Bodis, S., McClatchey, A. a.o.* Science, 1994, 266, 807–810. — 20. *Maass, J., Gottschlich, S., Goeroegh, T. a.o.* Anticancer Res., 1997, 17, 473–478. — 21. *Malkin, D., Li, F. P., Strong, C. a.o.* Science, 1990, 250, 1233–1238. — 22. *Malkin, D., Jolly, K. W., Barbier,*

N. a.o. New Engl. J. Med., 1992, 326, 20, 1309–1314. — 23. *Momand, J., Zambetti, G. P., Olson, D. C. a.o.* Cell, 1992, 69, 1237–1245. — 24. *Mueller, H., Eppenberger, U.* Anticancer Res., 1996, 16, 3845–3848. — 25. *Norberg, T., Jansson, T., Sjögren, S.* Acta Oncol., 1996, 35, 5, 96–102. — 26. *Scheffner, M., Werness, B. A., Huibregtse, J. M. a.o.* Cell, 1990, 63, 1129–1136. — 27. *Silvestrini, R., Benini, E., Daidone, M. G. a.o.* J. Nat. Cancer Inst., 1993, 85, 12, 965–970. — 28. *Thomson, H., Rahu, M., Aareleid, T., Gormoi, K.* In: Cancer in Estonia 1968–1992. Incidence, mortality, prevalence, survival. Tallinn, 1996, 46–47. — 29. *Voijtsek, B., Fisher, C. J., Barnes, D. M. a.o.* Br. J. Cancer, 1993, 67, 6, 1254–1259.

Summary

Prognostic factors of breast cancer. Tumor suppressor gene p53. Predicting the clinical course of a primary breast cancer is very problematic. It would obviously be useful to be able to identify individual patients who are at high or low risk for relapse in order to plan the appropriate management of the patient's breast cancer. The standard prognostic factors in common use today are tumor size (T), involvement of lymph nodes with metastases (N), distant metastases (M), histologic grade (G), estrogen-receptor and progesterone-receptor status. These factors are not sufficient today. Numerous studies have reported that some biological markers (e.g. tumor cell proliferation rate, epidermal growth factor receptor expression, the extent of cell-surface proteolysis as determined by measuring pro-cathepsin D, oncoproteins, etc.) have prognostic importance for selection of high-risk, node-negative breast cancer patients. In this overview we shortly describe the prognostic factors with major focus on the tumor suppressor gene p53 and its prognostic value and potential predictive value.

Orungal

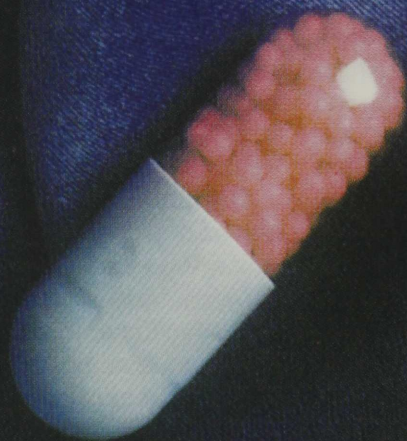
TRADEMARK

ITRANOCONAZOLE —

PULSSTERAAPIA

ONÜHHOMÜKOOSI

RAVIKS



JANSSEN-CILAG

Üks pulss koosneb:

2 kapslit 2x päevas ühe nädala jooksul

	Nädal	1	2	3	4	Nädal	5	6	7	8	Nädal	9	10	11	12	Mükoloogiline tervenemine perioodi lõpul
Ainult sõrmekünte ravi	1.												94%			
Varbakünte ravi ilma või koos sõrmekünte raviga	1.				2.						3.			85%		

Täiendav info: Lembitu 6, Tartu EE2400 Tel. (27) 447637

Peaajutrauma ja humoraalse homöostaasi muutused

Leho Kõiv Eda Merisalu
Ain-Elmar Kaasik

peaajutrauma, sümpatoadrenaalsüsteem, adrenaliin, noradrenaliin, hüpotalamo-hüpopüsaar-adrenokortikaalne süsteem, AKTH, kortisool

Aktuaalsus. Kahjuks on industriaalühiskond endaga kaasa toonud traumatismi märkimisväärse suurenemise. Seoses sellega on peaajutrauma kujunenud nii meditsiiniliseks kui ka sotsiaalseks probleemiks. Põhjuseks on asjaolu, et peaajutraumade osatähtsus traumatismis ja üldhaigestumuses on suur. Tööstusriikides vajab 200—500 elanikust üks aasta jooksul peaajutrauma tõttu statsionaarset abi (7, 9, 12). Et valdavalt kannatavad inimesed vanuses 20—50 eluaastat, s.t. inimesed parimas eas, on ilmne, millist kahju toob traumatism ühiskonnale tervikuna.

Tartu Ülikooli Närvikliinikus tehtud uurimuste tulemused on näidanud, et peaajutraumade esimesesinemus (*incidence rate*) Eestis on suur, moodustades 260—450/100 000. Vastavalt vajab meil arstiabi kuni 6000 inimest aastas (2). Eesti andmete alusel võib lisada, et lisaks industrialiseerumisele sõltub peaajutraumade esinemissagedus ka ühiskonna sotsiaal-psühholoogilisest seisundist ja stabiilsusest.

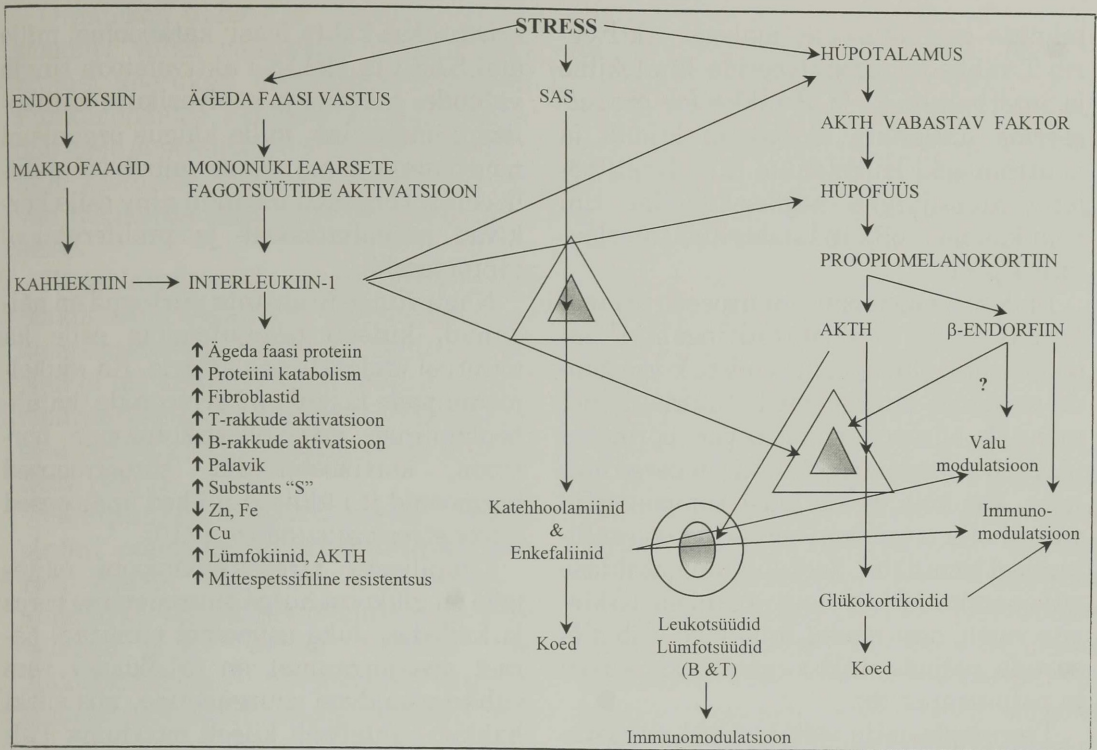
Paljudes riikides on suremus peaajutrauma tagajärjel üle 3% üldsuresmusest. Noorte ja keskealiste hulgas on see näitaja suurem kui suremus kardiovaskulaar-

sete või onkoloogiliste haiguste tagajärjel (12). Pikemaajaliste prognooside põhjal on põhjust karta peaajutraumade esinemissageduse ja kahjustuse raskuse edasist suurenemist. Põhjuseks on transportvahendite arvu suurenemine, liikluskii-ruse tõus, tööprotsesside mehhaniseerimine ja muud urbaniseerumise avaldused.

Peaajutrauma raskusest olenevad aju morfoloogiliste muutuste laad ja mitmekesisus. Kompuutertomograafiline ja magnet-resonantstomograafiline uurimine on suuresti laiendanud peaajutrauma tüüpide ja traumakollete diagnoosimise võimalusi ning aitab omakorda mõista ajus toimuvaid patogeneetilisi protsesse. Kindlaks on tehtud aju traumakolde tüübi ja haiguse kulu, samuti kliiniliste avalduste ja liikvoriruumide (eriti basaalsete ja külgmiste tsisternide) traumaatiliste muutuste vaheline seos. Sama kehtib peaaju traumakolde suuruse ja liikvori-teede kompressiooni ning keskstruktuuri-de nihke ulatuse kohta (15, 29).

On kindlaks tehtud, et olulised funktsionaalsed ja morfoloogilised nihked peaajutrauma korral ei leia aset mitte üksnes peaajus, vaid neist on haaratud kogu organism. Koos lokaalse ajukahjustusega arenevad trauma tagajärjel mitmed organismi üldreaktsioonid, mis kõik on stresskahjustuse komponentideks (6). Ka tänapäeval on Selye teooria (üldisest adaptatsioonisündroomist) aluseks endokriin-elundite tegevuse täpsemal hindamisel organismile ekstreemses situatsioonis (26). Viimaste aastakümnete uurimused viitavad stressireaktsiooni tekkimisel stereotüüpsele sümpatoadrenaalsüsteemi (SAS) ja hüpotalamo-hüpopüsaar-adrenokortikaalse süsteemi (HHAS) osalusele (6, 10, 17). Siiski, stressireaktsiooni teatud iseärasused ajukahjustuse korral on veel vähe arvestamist leidnud. Veelgi enam — teadmised aju eri osade kui adaptatsioonireaktsiooni ühe ahelalüli kahjustuse

Leho Kõiv, Ain-Elmar Kaasik — Tartu Ülikooli Närvikliinik
Eda Merisalu — Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut



Joonis. Organismi vastus stressile ägedas faasis.

raskuse ning endokriinsüsteemi nihete seostest on vasturääkivad.

Vastus ägedas faasis. Mõiste kujutab endast organismi erinevate patoloogiliste stimulatsioonide (trauma, põletik, mikrobaalne invasioon, immunoloogiline reaktsioon) üldnimetust ning hõlmab muutusi ainevahetuses, endokriinnäärmete funktsioonis, immuun- ja närvisüsteemi reaktsioonides (5). Nimetatud muutused ja nendevahelised seosed on summaarselt kujutatud joonisel.

Ägedas faasis on täheldatav maksas sünteesitavate proteiinide sisalduse silmatorkav suurenemine vereseerumis, mis kulgeb koos raua ja tsingi kontsentratsiooni alanemise ning vase ja tseruloplasmiini hulga suurenemisega veres. Samal ajal areneb negatiivne lämmastikubilanss, sageli tõuseb kehatemperatuur, suureneb leukotsüütide arv perifeerses

veres ning avalduvad teised akuutse faasi muutused (5).

Nende muutuste tähtsaimaks mediaatoriks peetakse tsütokiniini interleukiin-1. See aine on produtseeritud fagotsüütide, monotsüütide ja teiste vererakkude, samuti maksa ja põrna fagotsüütide ning kudede makrofaagide ja aju astrotsüütide poolt. Interleukiin-1 produktiooni stimuleerib teine tsütokiniin — kahhektiin (vt. joonis). Interleukiin-1 vallandab nn. ägeda faasi proteiinide transkriptsiooni ja sünteesi. Ta ei mõju mitte üksnes neutrofiilsetele leukotsüütidele ning B- ja T-lümfootsüütidele, vaid ka teistele kudedele. Tema mõju hüpotalamusele tõstab kehatemperatuuri. See põhjustab fibroblastide proliferatsiooni (kollageeni depositsiooni) ja aminohapete vabanemise lihastest. Interleukiin-1 stimuleerib samuti nn. ägeda faasi pro-

teiinide produktsiooni maksas; aktiveerib T-rakke (et produtseerida lümfokiine ja interleukiin-2) ja B-rakke (et produtseerida antikehi); aktiveerib luuüdi ja neutrofiilseid leukotsüüte (27). Isegi (põletus)stressijärgne aeglaselaineline uni võib kaudselt olla indutseeritud interleukiin-1 poolt.

Endokriinsüsteemi muutused trauma ägedas faasis põhjustavad insuliini, vasopressiini, glükagooni ja teiste hormoonide sisalduse suurenemist. Interleukiin-1 mõjutab adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) vabanemist (27). Ei ole kerge hinnata, kas kõik ägeda faasi komponendid võivad olla organismi terviklikkuse säilitamisel kasulikud. Seerumi rauasisalduse vähenemine võib kaitsta organismi bakterite vastu, sest madal raua tase võib alla suruda paljude mikroorganismide kasvu ja paljunemise (5).

Tseruloplasmiin võib kudesid puhastada toksilistest vabadest radikaalidest, mille on tekitanud neutrofiilid (27). Siiski võib juba miljoneid aastaid eksisteeriv ning suhteliselt terviklik ägeda faasi vastus, eriti mõni tema komponentidest, olla liialdatud ning viia seetõttu ebasoovitavale tulemusele.

Peaajutrauma ja nn. postgressiivsed adaptatsioonireaktsioonid. Igasuguse haiguse, sealhulgas trauma korral kulgeb patogenees vastavalt kahjustus- ja kaitsereaktsioonide omavahelisele mõjule ja oleneb adaptatsioonist. Protsessi spetsiifilisus kujuneb välja erinevate üksteisele järgnevate reaktsioonide tagajärjel, millest igaüks on omane vaid kindlale haigusele.

Organismi süsteemseid reaktsioone on kirjandusallikate alusel nimetatud mitmeti: "üldine adaptatsioonisündroom", "vastus traumale", "traumajärgne stresshäire", "süsteemne postgressiivne reaktsioon", "vastus ägedas faasis", "organismi vastus agressioonile" (1, 5, 26).

Organismi stressireaktsiooni kulus

eristatakse kahte faasi: kataboolne, mille ajal SAS-i ja HHAS-i aktivatsioon tingib valkude, rasvade ja süsivesikute katabolismi; anaboolne, mille käigus organismi neurohumoraalne vastus vaibub või stabiliseerub kõrgemal tasandil ning esile keruvad assimilatsiooni- ja proliferatsiooniprotsessid.

Nagu viimaste aastate uuringud on näidanud, kutsub peaajutrauma esile ka muutusi endokriinses sfääris. Ka ajukoljutraumade korral on hormoonide (katehoolamiinid, adrenokortikotroopne hormoon, kortikosteroidid, türeotroopsed hormoonid jt.) üldised nihked analoogsed teiste stressiseisunditega (10).

Tüüpiliseks stressireaktsiooni näitajaks on glükoosi hulga suurenemine veres ja kudedes. Juba esimestel minutitel pärast peaajutraumat on täheldatav vere suhkruisisalduse suurenemine, mis siiski hakkab suhteliselt kiirelt mööduma. Paljud autorid on leidnud väljendunud hüperglükeemia vahetult pärast peaajutraumat (23, 31). Nad pidasid hüperglükeemiat stressireaktsiooniks; mida väljendunum oli hüperglükeemia, seda raskem oli olnud eelnev trauma ning seda halvem võis olla ka prognoos. Siiski tuleb silmas pidada, et peaajutrauma korral kahjustub ka tsentraalne adaptatsioonisüsteem, s.t. kahjustub peaaju.

Kompleksuuringud, mis sisaldavad neuronite ultrastruktuuri ja kudede ensümaatiliste protsesside jälgimise, on näidanud, et vahetult pärast traumad tekivad ajus ka glükoosi metabolismi lokaalsed häired — ensümpaatiat ja laktatsidoos (18). Postgressiivne reaktsioon peaajutraumale on hüperergilist laadi. See tingib ainevahetusprotsesside ümberkõlastuse enam primitiivsemale anaeroobse oksüdatsiooni teele, mille eesmärgiks on säilitada minimaalne energiaga kindlustatus ebaefektiivse verevarustuse, mikrotsirkulatsiooni ja hapnikuga varustatuse tingimustes (8).

Organismi üldiste ja lokaalsete reaktsioonide vahel valitsevad tihedad ning küllalt keerukad omavahelised seosed. Funktsionaalse kahjustuse raskus avaldab mõju süsteemse reaktsiooni tugevusele ja kestusele. Üldised reaktsioonid võivad omakorda mõjutada lokaalseid protsesse.

Kirjeldatud moel on postagressiivsed reaktsioonid organismi mittespetsiifiline kompensatoorne vastus agressioonile. Nad ei ole traumaatilise kahjustuse primaarne olemus, vaid on sageli sekundaarsete patoloogiliste reaktsioonide ja muutuste põhjus.

Sümpatoadrenaalsüsteemi reaktsiooni omapära ajukahjustuste korral. Peaaju akuutsed katastroofid — ajuinfarkt, spontaansed ajusisesed verevalumid ja nende kõrval ka ajukoljutrauma — põhjustavad kogu organismi üldiste funktsioonide häiret. Juhтивaks teguriks, mis määrab adaptatsioonireaktsiooni efektiivsuse, on kesknärvisüsteemi kahjustuse ulatus. Koldelised muutused ajus, näiteks kontusioon, hematoom ja kasvaja, mõjutavad adaptatsiooniparaadi tsentraalset osa ja põhjustavad kogu organismi neurohumoraalsete mehhanismide häireid. Üldist reaktsiooni ajukoe traumaatilisele ja mittetraumaatilisele kahjustusele on juba kaua uuritud (10, 21). Siiski ei ole katehoolamiinide osa haige seisundi halvenemisele või paranemisele veel täielikult selge.

Küll aga on selge, et SAS-i reaktsioon tugevneb ajuinfarkti, spontaanse subarahnoidaalse hemorraagia ja ajusisesed hemorraagia korral. Selle kaudseks tõendiks on samal ajal või veidi hiljem tekkinud muutused südamelihases. Nagu tsebrovaskulaarsete häiretega, nii kaasnevad ka peajutraumaga üldised, SAS-i reaktsioonile viitavad süsteemsed muutused. Viimaste ilminguteks võivad olla arteriaalne hüpertensioon, müokardi nekroos, südame arütmiaid ning pulmokar-

diaalsed häired. Ligikaudu 25—30%-l raske peajutraumaga haigeist on täheldatud traumajärgsel nädalal düspnoed, tahhüspnoed (üle 30 korra minutis), tahhükardiat (üle 120 korra minutis), süstoolset arteriaalset hüpertensiooni (üle 160 mm Hg), kõrgeenenud kehatemperatuuri (üle 39°C). J. E. Millen kaasautoritega on viidanud asjaolule, et beeta-adrenoblokaatorite manustamine pärast peajutraumat ei vähenda mitte ainult hemodünaamika häireid, vaid aitab ära hoida ka "neurogeense" päritoluga kopsutüüsi (20).

Samuti on leitud, et peajutrauma korral esinevad sünkroonselt vere katehoolamiinide sisalduse suurenemisega muutused elektrokardiogrammis, näiteks arütmia, lainetaolised ST-T segmendi muutused; mõnikord ka müokardiinfarktile kaudselt viitavad tunnused (3). Lisaks kaudsetele SAS-i reaktsiooni tõusule viitavatele faktidele on avaldatud mitmeid uurimusi, mis näitavad katehoolamiinide ning nende metaboliitide sisalduse muutusi otseselt peajutraumaga haigete veres, uriinis ja liikvoris. Nii näiteks tegid A. Minegishi ja kaasautorid kindlaks, et spontaanse subarahnoidaalse hemorraagiaga haigete vereplasmas on oluliselt suurenenud katehoolamiinide ja nende metaboliitide (metoksü-oksü-fenüülglükool, vanilliinmandelhape) sisaldus (21). Komatooses seisundis olevatel haigetel on need näitajad statistiliselt usaldusväärsetl kõrgemad võrreldes teadvusel olevate peajutraumaga haigetega (21).

Peajutraumale on omane katehoolamiinide ja tema metaboliitide kontsentratsiooni tõus nii veres kui ka liikvoris. R. W. Hamill ja kaasautorid leidsid, et maksimaalne katehoolamiinide sisalduse suurenemine veres leiab aset esimese 48 tunni jooksul pärast ajutraumat, kusjuures tõus võib ületada normi kuni viiekordselt (10). Kõige kõrgemad katehoolamiinide näitajad leiti ülepiirilises koomas olevail haigeil. Kolmandast haiguspäe-

vast alates hakkas katehholamiinide peegel langema, ehkki rasketel, ebasoodsa kuluga juhtudel jäi vere katehholamiinide sisaldus püsivalt kõrgeks.

E. Š. Matlina ja V. V. Menšikov märgivad, et raske peajutraumaga haigeil on katehholamiinide eritumine uriiniga sageli rohkenenud, kerge ja keskmise raskusega traumade korral domineerib vaid ühe — adrenaliini või noradrenaliini — erituse tõus (19). Autorid järeldavad, et nende leitud adrenaliini- ja/või noradrenaliinisalduse suurenemine uriinis koos samaaegse adrenaliinisarnaste ainete sisalduse suurenemisega viitab kogu sümpatoadrenaaalsüsteemi reaktsiooni tõusule. Adrenaliini ekskretsiooni suurenemine uriiniga koos selle katehholamiini kontsentratsiooni samaaegse tõusuga veres on tõenäoliselt seotud neerupealise kromafiinse aparadi tegevuse aktiveerumisega. Noradrenaliini ekskretsiooni suurenemine uriiniga koos adrenaliinisarnaste ainete sisalduse suurenemisega veres viitab aga närvisüsteemi sümpaatiliste elementide tegevuse intensiivistumisele ja metabolismi aktiveerumisele.

G. L. Clifton kaasautoritega leidis katehholamiinide kontsentratsiooni tõusu vereplasmas alles paar päeva pärast ajutraumat (3). Seejuures olid katehholamiinide väärtused kõrgemad ajutüve kahjustusega haigetel. Nende liikvoris olid piimhappe väärtused kõrgenenud. D. Ratge ja kaasautorid leidsid, et ajukontusioonijärgselt apallilises seisundis olevatel haigetel kadus katehholamiinide verepeegli tavapärase tsirkadiaanrütmi (24). Autorid oletavad, et taolised muutused on seotud ajukoore ja ajutüve vaheliste sidemete-teede kahjustustega. Oletatakse, et selline muutus võib olla prognostiliseks näitajaks, viidates seisundi taaspöördumatusele.

Lahtiseks jääb eelnevalt kirjeldatud adrenergiliste ainete toime peajusse tema kahjustuse korral. Pole täit selgust,

kas SAS-i reaktsioonid on organismi teotavad või patoloogilised. R. J. Wurtman ja N. T. Zervas oletavad, et lokaalne ajuisheemia, mis tekib ajuveresoone tromboosi või vasokonstriktiooni tagajärjel pärast ajutraumat või -hemorraagiat, kahjustab aju monoaminergilisi struktuure (30). Kahjustatud neuronitest või aksonitest vabaneb ekstratsellulaarsesse ruumi monoamiin-neurotransmittereid, mis kontakteeruvad veresoonte retseptoritega. Tulemuseks on sekundaarne vasokonstriktioon, mis võib ajuisheemia tsooni veelgi suurendada.

Ajuinfarkti ägedas staadiumis, juba esimeste sümptomite ilmnemise ajal, on tsirkuleerivas veres täheldatav suurenenud katehholamiinide sisaldus ja ensüümi dopamiin- β -hüdrosülaasi reaktiivsuse tõus. Uuringud, mis on tehtud spontaanses subarahnoidaalse hemorraagiaga haigetel, on samuti esile toonud katehholamiinide peegli tõusu veres, mida on peetud sekundaarse vasospasmi tekitajaks ja sellest tulenevate neuroloogiliste nähtude põhjustajaks. Viimaste aastakümnete kliinilised ja eksperimentaalsed uurimused on toonud esile, et organismi seisundi halvenemine või liiga aeglane paranemine võib olla tingitud neurotransmitteritest, mis süvendavad aju isheemilist protsessi. Üks võimalikke mehhanisme seisneb selles, et katehholamiinid avaldavad mõju ajukoe katehholaminergilistele retseptoritele, põhjustades nende düsfunktsiooni. Teine mehhanism on seotud nn. kohalike monoamiinidega, mis otseselt mõjuvad aju veresoontele, mõjutades aju verevoolu ja seega ka haiguse kulgu.

On kindlaks tehtud, et sekundaarse ajukahjustuse tekkes on oma osa ka katehholamiinide metaboliitidel. Nii loomadel kui ka inimesel pärinevad need metaboliidid kesknärvisüsteemist.

Ajutrauma tekkimise momendil esinevat teadvusekadu seletatakse asjaoluga, et kahjustatud ajukoest vabanevad kateh-

hoolaminergilised ained häirivad närviimpulsside ülekannet (14).

N. A. Svendgaard ja kaasautorid on tõestanud, et ajutüve katehoolaminergilise piirkonna kahjustus hoiab ära vasospasmi (28). Autorid järeldavad, et juhul, kui vasokonstriksioon siiski aset leiab, on see põhjustatud katehoolamiinidest, mis on vabanenud hüpotalamusest. Hüpotalamuse düsfunktsioon on omakorda tihedalt seotud subarahnoidaalse hemorraagia raskusega.

Katehoolamiinid stimuleerivad aju ainevahetust, suurendades tema hapnikuvajadust ja ka glükoosi tarbimist. See tõttu võivad nad β -adrenergiliste retseptorite vahendusel avaldada neuroneid purustavat toimet (28). Seevastu võib noradrenalinergilise süsteemi kurnatus ajuisheemia korral mõjutada paranemist positiivses suunas. Teised uurijad käsitlevad katehoolamiinide osa peaju kahjustusel erinevalt. T. Koide ja kaasautorid järeldavad, et reeglina kaitsevad katehoolamiinid aju isheemia eest (14). See järeldus põhineb järgmistel faktidel.

1. Adrenoblokaator trimetaftaan vähendab vere katehoolamiinide sisaldust ja võib esile kutsuda ajuisheemia.

2. Hiljutised uurimused on näidanud, et noradrenalinergilisi rakke sisaldava *locus coeruleus*'e kahjustus peaju tüves kutsub esile ümbritseva ajukoe kahjustuse. On arvatud, et kahjustamata *locus coeruleus* kaitseb aju isheemilise kahjustuse eest (14).

3. α -metüül-p-türosiini (tühjendab katehoolamiinidest ajukoe ja perifeersed koed) manustamine katseloomadele suurendab ajukoe isheemia riski.

Katehoolamiinid läbivad hematoentsefaalset barjääri halvasti. Ajukahjustuse korral selle barjääri läbilaskvus suureneb. Seoses sellega leidsid O. Lindvall ja kaasuurijad, et hematoentsefaalset barjääri läbivad katehoolamiinid vähendavad ajukahjustuse riski (18). Mõningates

uurimustes on täheldatud, et adrenaliini ja noradrenaliini infusiooniga väikestes annustes väheneb aju isheemilise kahjustuse oht. Traumaatilise ja isheemilise ajukahjustuse korral on noradrenergilise süsteemi toetamiseks manustatud eksperimendis ka amfetamiini ning saadud häid tulemusi (14).

Ka Tartu Ülikooli Närvikliinikus teatud uurimus näitab, et peaju trauma kutsus esile SAS-i aktiveerumise, mis väljendub nii adrenaliini kui ka noradrenaliini hulga suurenemises vereplasmas (16). Mida raskem oli ajutrauma, seda suurem oli katehoolamiinide (eriti adrenaliini) peegli tõus veres. Siiski, osal (üli)raske peaju traumaga haigetel osutus adrenaliini ja noradrenaliini hulk vereplasmas suhteliselt madalaks. Nende haigete eluprognosis oli halb ja lühike. Peaju kompuutertomograafilisel uuringul võis neil täheldada nii ajukoe struktuuri enam väljendunud otsest kahjustust kui ka sekundaarset kaudset mõjutust, eriti ajutüve mesodientsefaalses piirkonnas. Arvestades nende haigete madalat sümptoadrenaalset aktiivsust, on taoliste haigete puhul otstarbekas kasutada katehoolamiini stimuleerivaid või asendavaid preparaate.

Hüpotalamo-hüpopüsaar-adrenokortikaalse süsteemi osa traumaatilise ajukahjustuse korral. Peaju trauma kahjustuse korral tekkivad HHAS-i reaktsiooni iseloomustavad pikaajalisus ja selle süsteemi olulised hormonaalsed nihked trauma raskusest olenemata. Nagu SAS-i reaktsiooni korral, nii tekivad ka siin iseloomulikud kesknärvisüsteemi muutused, mida võib pidada vastuseks kahjustusele (stressireaktsiooniks). N. G. Harkevits ja kaasautorid on formuleerinud neuroendokriinsete kahjustuste faasid (11). Autorid eristavad stressi kulgemise nelja staadiumi: 1) adrenergilis-kortikaalne staadium, 2) kortikoidide sekretsiooni vähenemise staadium, 3)

anaboolne staadium, 4) rasvaressursside taastumise staadium.

Esimene staadium võib kesta 12—22 päeva ning see on sõltuvuses peaaajutrauma raskusest. Sellest olenemata on kõigil haigeil selles staadiumis leitud nii AKTH kui ka glükokortikoidide hulga suurenemist veres, mis pärast esimest staadiumi hakkab haiguse paranemisel järk-järgult vähenema. 1,5—2 kuu möödumisel (neljas staadium) on veres veel täheldatav kortisoolipeegli tõus, ehkki AKTH aktiivsus võib juba 2—3 nädalaga normaliseeruda.

J. Sack ja kaasautorid on leidnud, et raske peaaajutrauma järgselt 164—1320 päeva komatooses seisundis olnud haigeil oli vere kortisoolisisaldus normi piires (25). Ka ööpäevane kortisooli aktiivsuse rütm oli selleks ajaks normaliseerunud.

L. R. King ja kaasautorid näitasid, et peaaajutraumaga haigeil avaldub kortisoolisisalduse suurem tõus veres kui kirurgiliselt ravituil, keda oli opereeritud diskoosse nimme-ristluu radikulopaatia tõttu (13). Samas oli mõlemas uuritud rühmas häiritud ka kortisoolipeegli ööpäevane rütm, ehkki ajutraumaga haigetel oli taoline muutus järsem ja pikaajalisem. Autorid oletavad, et suurem kortisooli sekretsioon ajutrauma puhul võis olla tingitud AKTH sekretsiooni aju traumeerimisest tingitud muutustest. Viimane võib häiruda kolmel moel: 1) puudub side ajukoore ja koorealuste keskuste ning hüpotalamuse vahel; 2) on häiritud hüpotalamuse ja muude integratiivsete keskuste vaheline side; 3) esineb hüpotalamuse või hüpofüüsi otsene kahjustus.

Paljude uurijate andmeil võib väita, et ajutrauma korral suureneb koos kortisoolisisaldusega vereplasmas ka vere glükooisisaldus. Kuigi osa autoreid peab sellist tõusu stressi üldiseks näitajaks, on teised leidnud, et vere glükooisisalduse suure-

nemine seostub hüpotalamuse ja ajutüve struktuuride kahjustusega (18).

I. I. Derjabin ja O. S. Nasonkin leidsid, et kerge ja keskmise raskusega ajutrauma korral, mil olid täheldatavad üksnes ajukoore kahjustusele viitavad tunnused, avaldus HHAS-i pikaajaline aktivatsioon, millele viitab vereseerumi AKTH- ja kortisoolisisalduse suurenemine (4). Erinevalt sellest on raske peaaajutrauma korral, millega sageli kaasneb komatoosne seisund, täheldatav HHAS-i tsentraalse reguleeriva osa reaktiivsuse langus. Vastavalt oli AKTH-sisaldus plasmas esimesel traumajärgsel päeval normi piires, kortisoolisisaldus aga ületas normi kahekordselt. 3.—14. traumajärgsel päeval vähenes AKTH-sisaldus vereseerumis järsult, millele vaatamata kortisoolisisaldus jäab kõrgeks. HHAS-i tegevus normaliseerub alles 21. traumajärgsel päeval. Patsientide puhul, kes pärast traumad hukkuvad, on välja toodud kolm HHAS-i reaktsiooni tüüpi: 1) äärmuslik aktivatsioon, 2) kerge-mõõdukas aktivatsioon, 3) nõrgenenud reaktsioon.

Peaaajutrauma tagajärjel hukkunuil on ajukoe struktuuri kahjustus erinevat laadi. Nõrga HHAS-i aktivatsiooni või nõrgenenud reaktsiooni korral avastati autopsiaal traumaatilise kahjustuse tunnused ajutüves, aju dientsefaalsetes osades, verevalumeid ajuvatsakestes ja ajukelmete vahel, samuti suuraju koes (4).

Ajutrauma korral areneb sageli ka hüpofüüsi verevarustuse häire, mis omakorda võib põhjustada HHAS-i tsentraalosa tegevuse kõrvalekaldeid. Seejuures võib kahjustuse genees olla erinev. Ajukoljupõhimiku kahjustusel ja koos sellega kaasneva basaalse hemorraagia korral võib tekkida hüpofüüsi otsene vigastus. Ajupoolkera ühepoolse suuremahulise kahjustuse korral (näiteks traumaatiline hematoom) võib kahjustada hüpofüüsi jalga — hematoom kutsub esile aju dislokatsiooni koos hüpofüüsi jala traktsiooniga.

Aju kompressioon ajutursest ja eritiaju prolapsist läbi türgi sadula diafragma tingib hüpofüüsi varustavate veresoonte kompressiooni. Hüpofüüsi mahu suuremine tingituna tursest ning paishüpereemiast kutsub esile hüpofüüsi ülemiste arterite verevoolu vähenemise.

Kirjeldata alusel tekivad hüpofüüsis väikesed infarktikolded, mis siiski ei vii alati neuroendokriinsetele häiretele. Vaid üksikjuhtudel võib ajukoljutrauma põhjustada hüpopituitarismi. Seda võib seletada ka asjaoluga, et hüpofüüsil on võime osaliselt regenereruda. Raske ajukoljutrauma korral esineb enam Cushingi tüüpi endokriinseid häireid, kuid nende edasine mõju peaaegule ei ole selge. On teada, et glükokortikoidide liig vähendab transmitteri tagasihaaret sünapisis. Samuti soodustab see serotoniini biosünteesi. Suurtes annustes manustatavad glükokortikoidid vähendavad kiire une faasi, kuid kuidas see mõjutab inimkäitumist, ei ole veel selge (5).

Glükokortikoidide suurenenud hulk ajutrauma korral võib soodustada entsefalopaatia kujunemist, mille üks osa on käitumishäired. Depressioon, mis on traumaatilise entsefalopaatia küllalt sage sümptom, on tavaliselt seotud AKTH produktsiooni tõusuga, patoloogiline eufooria tekib sageli glükokortikoidide liiast veres (4). Pikaajaline steroidide normist suurem sisaldus veres võib viia sügavale hüpokalieemilisele alkaloosile, alkaloosi respiratoorne kompensatsioon võib tõsta pCO_2 ja langetada pO_2 sisaldust veres, mis võivad omakorda mõjutada teadvuse seisundit.

Arvatakse, et kortikosteroidide tõusnud tase veres potentseerib katehoolamiinide veresooni ahendavat toimet ajus. Nii näiteks leidis G. Neil-Dwyer kaasautoritega subarahnoidaalse hemorraagiaga haigeil 14 päeva vältel suurenenud katehoolamiinide ja kortisoolisisalduse veres (22). Angiograafia tõi neil haigeil esile

peaaju veresoonte spasmi. Haigeil, kellel angiograafial spasmi ei leitud, oli ka vastavalt eespool nimetatud hormoonide sisaldus veres väiksem. Stress, sealhulgas peaaajutrauma poolt esilekutsutud glükokortikoidide hüpersekretsioon, võib põhjustada neuronaalseid kahjustusi, eriti hipokampuse piirkonnas, kus paikneb suurem osa glükokortikoidide retseptoreist. Glükokortikoidid võivad soodustada isheemiatsooni laienemist ajus (25). Samas jääb glükokortikoidide toimemehhanism selles protsessis veel ebaselgeks. Rottidega tehtud katsetes on leitud, et glükokortikoidid ei avalda toimet mitte üksnes hipokampusse, vaid ka *corpus stratum*'isse ja *neocortex*'isse.

Oletatakse, et glükokortikoidid kahjustavad neuroneid — nad ümbritsevad rakumembraane ja häirivad raku vedeliku vahetust. Samuti oletatakse, et glükokortikoidid mõjutavad ka kaltsiumi-ainevahetust sünapisis ja ühtlasi kahjustavad ka postsünaptilist neuronit. Mõned kliinilised uurimused on kinnitanud eespool esitatud eksperimentide tulemusi. Järeldatakse, et isheemilise infarkti ja ajuturse ravi glükokortikoididega ei pruugi mõjutada paranemist, mõnel juhul aga võib isegi haige seisundit halvendada (4).

Meie uurimus tõestab samuti, et peaaajutrauma mõjutab HHAS-i reaktsiooni (16). Kerge ja mõõduka trauma korral väljendub see nii AKTH- kui ka kortisoolisisalduse suurenemisena vereplasmas. Raske peaaajutrauma aga põhjustab selle süsteemi tsentraalse ja perifeerse ahelosa erineva vastuse: samaaegselt madala AKTH-sisalduse korral on kortisooli hulk vereplasmas väga kõrge. Suriijate kortisooliväärtused veres on maksimaalsed. Nagu SAS-i, nii on ka HHAS-i muutused seotud ajustruktuuride kompuutertomograafilisel meetodil kindlaks tehtud kahjustustega.

Seega stresshormoonide määramine peajutraumaga haigetel ja nende võrdlemine patsiendi kliinilise seisundi ning kompuutertomograafiliste andmetega aitavad paremini mõista patogeneetilist mehhanismi, mis tekib vastuseks traumale.

KIRJANDUS: 1. Baburin, A. Eesti Arst, 1995, 3, 230—235. — 2. Brashinsky, J., Tikk, A. Acta Comment. Universit. Tartuensis, 1990, 901, 81—92. — 3. Clifton, G. L., Robertson, C. S., Kyper, K. a.o. J. Neurosurg., 1983, 59, 447—454. — 4. Derjabin, I. I., Nasonkin, O. S. (red.). Travmatitsheskaja bolezni. Leningrad, 1987, 304. — 5. Dolecek, R., Brizio-Molteni, L. a.o. (eds.). Endocrinology of Thermal Trauma: Patophysiological Mechanisms and Clinical Interpretation. Philadelphia—London, 1990, 469. — 6. Dunn, A. J. In: Abnormal States of Brain and Mind. Boston, 1989, 108—110. — 7. Edna, T.-H., Cappelen, J. Scand. J. Soc. Med., 1984, 12, 7—14. — 8. Feldman, Z., Conant, C. F., Pahwa, R. a.o. J. Trauma, 1993, 34, 806—816. — 9. Fife, D., Faich, G., Hollinshead, W. a.o. Am. J. Public Health, 1986, 76, 773—778. — 10. Hamill, R. W., Woolf, P. D., McDonald, J. V. a.o. Ann. Neurol., 1987, 21, 438—443. — 11. Harkevits, N. G., Protas, R. N. Vopr. Neirohir., 1980, 3, 27—32. — 12. Jennett, B., MacMillan, R. Br. Med. J., 1981, 282, 101—104. — 13. King, L. R., McLaurin, R. L., Lewis, H. P. a.o. Ann. Surg., 1970, 172, 975—984. — 14. Koide, T., Wieloch, T. W., Siesjö, B. K. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1986, 6, 559—565. — 15. Kõiv, L., Merisalu, E., Zilmer, K., Tomberg, T., Kaasik, A.-E. Acta Comment. Universit. Tartuensis, 1994, 971, 92—101. — 16. Kõiv, L., Merisalu, E., Zilmer, K., Tomberg, T., Kaasik, A.-E. Acta Neurol. Scand., 1997, 96, 52—58. — 17. Lenzen, J., Hildebrand, G., Laun, A. a.o. Neurosurg. Rev., 1993, 16, 183—187. — 18. Lindvall, O., Auer, R. N., Siesjö, B. K. Exp. Brain Res., 1988, 73, 219—223. — 19. Matlina, E. Š., Menšikov, V. V. Klinitšeskaja biohimiija kateholaminov. M., 1967, 304. — 20. Milten, J. E., Glauser, F. L., Zimmerman, M. J. Appl. Physiol., 1980, 49, 856—862. — 21. Minogishi, A., Ishizaki, T., Yoshida, Y. a.o. Arch. Neurol., 1987, 44, 423—428. — 22. Neil-Dwyer, G., Walter, P. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1985, 28, 25—29. — 23. Pentelényi, T. Acta Neurochir., Suppl. (Wien), 1992, 55, 21—24. — 24. Ratge, D., Knoll, E., Diener, U. a.o. Acta En-

docrinol., 1982, 101, 428—435. — 25. Sack, J., Szabon, L., Lunenfeld, B. a.o. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983, 56, 635—638. — 26. Selye, H. The Stress of Life. New York, 1956, 324. — 27. Smith, E., Brosnan, P., Meyer, W. a.o. New Engl. J. Med., 1987, 317, 1266—1269. — 28. Svendgaard, N. A., Brismar, J., Delgado, T. J. a.o. Stroke, 1985, 16, 602—608. — 29. Toutant, S., Klauber, M., Marshall, L. a.o. J. Neurosurg., 1984, 61, 691—694. — 30. Wurtman, R. J., Zervas, N. T. J. Neurosurg., 1974, 40, 34—36. — 31. Yang, S. Y., Zhang, S., Wang, M. L. Surg. Neurol., 1995, 44, 373—377.

Summary

Cerebral injury and the changes of hormonal homeostasis. The literature data on the role of the sympatho-adrenal (SAS) and hypothalamo-pituitary-adrenocortical system (HPAS) after head injury are reviewed. Head injury has attracted a special attention because a main link of the trauma-brain — has been impaired. An important role in the outcome of the patient is played by the changes of SAS and HPAS. Cerebral injury activates the hypothalamo-pituitary adrenocortical axis and SAS. However, in cases with serious involvement of the midbrain area activity of these hormonal systems is attenuated.

Alkohoolne maksahaigus: vormid, diagnoosimine ja ravi võimalused

Triin Remmel Vello Salupere

alkohoolne maksahaigus, steatoos, alkohoolne hepatiit, alkohoolne tsirroos, ravivõimalused

Alkohoolne maksahaigus (AMH) võib esineda kolme vormina: alkohoolne rasvmaks (steatoos), alkohoolne hepatiit (steatonekroos) või alkohoolne maksatsirroos. Histoloogiliselt on sageli tegemist erinevate vormide kombineerumisega. On leitud, et 80%-l alkoholi kaua aega liigselt pruukijatest tekib maksas vähemal või suuremal hulgal üksnes rasva, 10—35%-l alkohoolne hepatiit ja 10—20%-l maksatsirroos (15, 20).

1. Steatoos. Alkoholi liigselt pruukimisel koguneb maksa rasv, sest lipiidide mitokondriaalne oksüdatsioon on häiritud. Alkohol soodustab ka rasvade mobilisatsiooni perifeersetest kudetest ning lipiidide sünteesi (22). Kui algselt koguneb rasv mikrovesikulaarselt, siis peagi toimub rasva laatumine (makrovesiikulid), mis surub hepatotsüütide tuumad perifeeriasse (16).

Kliiniliselt on AMH steatoosi staadium tavaliselt asümptomaatiline või esinevad vähesed mittespetsiifilised sümptomid. Mõnikord võib olla haigel ainult hepatomegalia (11, 32). Kui joomisest loobutakse, kaob rasv maksalt tavaliselt mõne nädala kuni mõne kuu jooksul (12).

Maksa funktsiooni testides olevad muutused on minimaalsed, eelkõige võidakse leida gamma-glutamüültranspeptidaasi aktiivsuse tõusu. Gamma-glutamüültranspeptidaasi aktiivsust indutseerib al-

koholi kõrval ka osa ravimeid (11). Seepärast tuleb silmas pidada valepositiivse tulemuse võimalust. Ka kõik kolestaasiga kulgevad haigused põhjustavad selle ensüümi aktiivsuse tõusu, tavaliselt paralleelselt alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõusuga. Pole täpselt teada, kas gamma-glutamüültranspeptidaasi aktiivsuse tõus näitab alkohoolse maksahaiguse olemasolu või on ta hoopiski alkoholi hiljutise tarbimise näitaja.

Kui gamma-glutamüültranspeptidaasi samaaegselt kindlaks teha erütrotsüütide keskmine korpuskulaarne maht (MCV), siis lubavad saadud tulemused täpsemalt otsustada, kas tegemist on alkohoolse maksahaigusega (5). MCV näitab erütrotsüütide suurust ning on alkoholi liigkasutamise korral folaatide defitsiitsuse tõttu suurenenud.

AMH puhul leitakse seerumis sageli raua ja ferritiini kõrgeid väärtusi ning suur transferriini küllastusprotsent (11). Viimasel ajal on rohkem tähelepanu pööratud süsivesinik-defitsiitsele transferriinile kui alkohoolse maksakahjustuse võimalikule varasele näitajale (14, 28, 36).

2. Alkohoolne hepatiit. Alkohoolne hepatiit võib esineda nii ägeda steatonekroosi kui ka kroonilise kahjustuse kujul. Kroonilise alkohoolse hepatiidi tekkeks on vaja alkoholi liigtarbida näiteks keskmiselt 10—20 aastat (26).

Alkohoolse hepatiidi korral on patsiendil olnud kas tugev joove või on ta pikka aega alkoholi pruukinud ning tal on tsütolüüs ja histoloogiliselt hepatiidile iseloomulikud muutused. Niisugusel haigel võib olla palavik, kõhuvalu, isutus, iiveldus ning ka ikterus (11). Sümptomid on erineva raskusastmega ja tavaliselt raskenevad pärast alkoholi tarbimist. Ka alkohoolne hepatiit võib kulgeda asümptomaatiliselt või isegi isoleeritud hepatomegaliana. Kui steatoosihaiged on sageli ülekaalulised, siis kroonilise hepatiidi

staadiumis võib olla tegemist alatoitunud haigega, mis johtub tavaliselt kaua aega kestnud alkoholismist.

Alkohoolse hepatiidi puhul on aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsus sageli tõusnud rohkem kuialaniinaminotransferaasil (ALAT). ASAT/ALAT suhe võib olla üle kahe. Kui alkohoolse makshaigusega patsiendil leitakse väga kõrgeid transaminaaside aktiivsuse näitajad, siis on tõenäoliselt tegemist teatud lisateguriite mõjuga (näiteks paratsetamool).

Teiseks oluliseks ensüümiks on gamma-glutamültranspeptidaas, mille aktiivsus on sageli suurenenud. Lisaks võib patsiendil leida kõrgeid leukotsütoosi ja bilirubiini väärtusi. Kahjuks ei ole need muutused spetsiifilised ainult alkohoolsele makshaigusele.

Alkohoolne hepatiit on pretsirrootiline kahjustus. Klassikalisest J. T. Galambose tööst (12) selgub, et tsirroos tekkis 38%-l alkohoolse kroonilise hepatiidiga patsientidest, kes jätkasid joomist 2,8 aasta jooksul, alkohoolse hepatiidi staadiumisse jäi 52% ja 10% haigetest paranes. 9%-l haigetest, kes loobusid alkoholist täielikult, tekkis samuti maksatsirroos. Teistest tööddest selgub, et 1—13 aasta jooksul leitakse 24—68%-l alkohoolse hepatiidiga haigetest maksatsirroos (23, 35). Haiguse progresseerumine oleneb suuresti hepatiidi raskusastmest ja alkoholi edasisest pruukimisest. Naistel võib ka abstinentsi tingimustes hepatiit kiiresti tsirroosiks edasi areneda (23).

3. Alkohoolne maksatsirroos. Alkohoolse tsirroosi teke oleneb tõenäoliselt alkoholi kumulatiivsest annusest. W. K. Leibachi tehtud retrospektiivses töös näidati, et 50%-l meestest, kes on joonud võrdvärselt absoluutset alkoholi 160 grammi päevas 20 aastat, tekib maksatsirroos (20).

Osad alkoholi liigtarbijaist võivad üsna varakult tekkida maksa tsentraalne skle-

roos ja perivenulaarne fibroos. Edaspidi tekib Disse ruumi kollagenisatsioon ning arenevad rasked tsirrootilised muutused koos pseudosagarike, regeneratiivsete sõlmede ja maksa normaalse ehituse kaoga (16).

AMH süvenemisel rasvaladestus maksas oluliselt väheneb. Tsirroosi staadiumis, mil maksas on vähe hepatotsüüte ja prevaleerib sidekoe vohamine, võivad muutused maksafunktsiooni testides olla väga tagasihoidlikud. Neil haigetel leitakse aga hüpoalbumineemiat, protrombiinaja pikenemist, kõrget gammaglobuliinide kontsentratsiooni ja sageli kõrgeid bilirubiini väärtusi. Alkohoolse tsirroosi puhul võib haigel olla IgA kontsentratsioon seerumis kõrge.

Nii mõnigi kord on soovitatud tsirroosi kahtluse korral kasutada sidekoe markeeringe määramist (laminiin, prokollageen III N terminaalne propeptiid, hüaluroonhape) maksabiopsia asemel, sest neil on hea korrelatsioon histoloogilise leiuga (30, 39). Eriti tuleb see kõne alla haigete pikaajalisel jälgimisel, raviefekti hindamisel ning juhtudel, kui maksabiopsia on vastunäidustatud (raske hüübimishäire, rohke astsiit).

Kompenseeritud maksatsirroosi puhul võivad sümptomid olla tagasihoidlikud. Alkohoolse maksatsirroosi haigel võib leida ikterust, hepatomegaaliat, teleangiiektaase, palmaarerüteemi, kuid esmaseks haiguse väljenduseks võib olla hoopiski verejooks söögitoru veenikomudest, astsiit või entsefalopaatia (11).

Erinevate uuringute andmetel on alkohoolset maksatsirroosi põdeja ühe aasta elulemus 60—70% ning 5 aasta elulemus 35—50% (6, 13, 33). Abstinents võib osaliselt elulemust pikendada.

Sagedamateks surmapõhjusteks on maksapuudulikkus (27—51%-l), seedetrakti verejooks (9—47%-l), neerupuudulikkus (1—8%-l), maksavähk (5—16%-l) ja

infektsioonid (3—17%-l) alkohoolse mak-
satsirroosiga haigetel (11, 13).

Ravi. Peamine ja mõjuvaim ravivahend on alkoholist loobumine. Glükokortikoid-
hormoonide manustamine võib haiguse
ägenemise puhul kasulik olla (24). Glüko-
kortikoidhormoonid on eriti näidustatud
entsefalopaati korral, sest nende manus-
tamine vähendab oluliselt entsefalopaatia
nähte. Selle ravi vastunäidustusteks pee-
takse infektsioonide, diabeedi, pankreatii-
di, hepatotsellulaarse vähi ja seedetrakti
verejooksu olemasolu. Seega on raviks so-
bivaid patsiente sageli raske leida, sest
enamik hospitaliseerimisi on tingitud just
sellistest komplikatsioonidest.

Veenvalt on näidatud, et neljanädalane
ravi 32 mg metüülprednisolooniga haigu-
se ägenemisel vähendab oluliselt ühe kuu
suremust (31). Steroidide toime realiseer-
ub tõenäoliselt selle kaudu, et nad blo-
keerivad tsütokiine.

On tehtud ka esimesi katsetusi teiste,
tsütokiinide vabanemist vähendavate
(prostaglandiinid, antioksidandid) ja tsü-
tokiinide toimet blokeerivate (lahustuvad
tsütokiinide retseptorid, antitsütokiinan-
tikehad) vahenditega. Tulemused on pal-
julubavad.

Alkoholi liigtarbijatel esineb sageli toit-
ainete defitsiit. Seetõttu on haigete ravi-
plaanis püütud kasutada mitmesuguseid
toitaineid, eriti aminohappeid. Ent saa-
dud tulemused on üsna vastuolulised (1,
9, 25). Viimased uuringud on näidanud, et
kuigi aminohapete veeni manustamine
parandab haigete toitumust ning vähen-
dab bilirubiini kontsentratsiooni, ei oma
ta olulist osa haiguse lühi- ja pikaajalise
kulu kujunemisel (1, 25). Aminohapete
enteraalse manustamisega on saadud
analoogseid tulemusi (4, 17).

Ägeda dekompenseeritud AMH põde-
jaid peab julgustama sööma ning vajadu-
se korral tuleb neile anda lisatoitaineid.

Seni ei ole näidatud, et see suurendaks
entsefalopaati riski. Kuid samal ajal võib
adekvaatne toitainete saamine ära hoida
endogeensete valguvarude mobiliseerimi-
se ja seega entsefalopaati teket põhjus-
tavate substantside vabanemise.

Alkohol pidurdab maksas regeneratiiv-
seid protsesse. Seetõttu on haiguse ägeda
staadiumi ravis püütud kasutada mitme-
suguseid kasvufaktoreid. Katseid on teh-
tud insuliini ja glükagooni infusioonidega
(10, 38). Sellise raviga osa haigete seisund
paraneb (11, 38). Ravi käigus tekkiv hü-
poglükeemia oht piirab aga oluliselt selle
ravi laiemat kasutamist. Katsed anabool-
sete ja androgeensete steroididega on seni
andnud vastuolulisi tulemusi (7, 24).

Alkoholi pruukimine viib hapniku vaja-
duse suurenemisele maksas ja hüpoksili-
se kahjustuse tekkele. On tehtud mitmeid
uuringuid ravimitega, mis vähendavad
oksüdatiivset stressi. Uuringute tulemu-
sed on vastuolulised ja praegu pole võima-
lik täpselt öelda, kas propüül-tiouratsiili
kasutamisel haiguse prognoos oluliselt
paraneb (29). E-vitamiini, beeta-karoteeni
ning seleeniumi kui antioksidantide
manustamine ei ole andnud olulisi tule-
musi (3).

Haiguse hilisstaadiumis muutub oluli-
seks portaalhüpertensiooni sündroomi
ravi, mis aga ei erine muu geneesiga tsir-
rooside puhusest.

Pikaajalisi ravimkatseid AMH-põdeja-
tega on tehtud vähe. On üksikuid and-
meid, et pikaajaline kolhitsiini, propüül-
tiouratsiili või malotilaadi manustamine
võiks pikendada haigete elulemust (18,
19, 29). Esmased uuringud inimestel S-
sulfoadenosüülmetsioniiniga (8) ning loom-
katsed küllastunud rasvhapete ja hulgi-
küllastumata letsitiiniga (21, 27) on and-
nud paljutõotavaid tulemusi.

Veenvalt on näidatud, et maksatrans-
plantatsioon haiguse lõppstaadiumis pi-
kendab haigete elulemust (34, 37). Oluli-

ne on muidugi patsientide õige valik. Tavaliselt eeldatakse pooleaastast abstinentsiperioodi enne patsiendi maksa-transplantatsiooni nimekirja lülitamist.

Prognosis. See on halb juhtudel, kui haigus on dekompensatsioonistaadiumis, eriti kui haigel on seedetrakti verejooks koos entsefalopaatiaga ning ta jätkab joomist (6, 11, 13, 33). Haiguse prognoos on otseselt seotud haige vanusega. Üle 60-aastastel haigetel on haiguse kulg märksa halvem (2). Pikaajalise prognoosi kindlakstegemisel on olulised teiste elundite kahjustuse ulatus ning maksakahjustuse enese raskus (2). Prognoos on halvem naistel, isegi siis, kui nad loobuvad alkoholist täielikult (12).

Kokku võttes võib öelda, et olulisim on AMH tekke ennetamine. See osutub võimalikuks riskigruppide kindlakstegemise abil. Alkoholiga seotud probleemid on suuresti prognoositavad ühiskonnas, sest on olemas seos alkoholi tarbimise ja näiteks tsirroosisuremuse vahel. Näib, et viimastel aastatel on Eestis alkoholitarbimine (seda ka noorte hulgas) suurenenud ning alkoholi liigtarbimisega seotud probleemid tõenäoliselt teravustuvad lähima 5–15 aasta jooksul.

KIRJANDUS: 1. *Bonkowsky, H. L., Fiellin, D. A., Smith, G. S. a.o. Am. J. Gastroenterol.*, 1991, 86, 1200–1208. — 2. *Bouchier, I. A. D., Hislop, W. C., Prescott, R. J. J. Hepatol.*, 1992, 16, 290–297. — 3. *Butcher, G. P., Rhodes, J. M., Walker, R. a.o. J. Hepatol.*, 1993, 19, 105–109. — 4. *Cabre, E., Gonzales-Huiz, F., Abad-Lacruz, A. a.o. Gastroenterology*, 1990, 98, 715–720. — 5. *Chick, J., Kreitman, N., Plant, M. Lancet*, 1981, 1, 1249–1251. — 6. *Christensen, E., Krintel, J. J., Hansen, S. K. a.o. Scand. J. Gastroenterol.*, 1989, 24, 999–1006. — 7. *Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Hepatology*, 1986, 6, 807–815. — 8. *Diaz Belmont, A., Dominguez Henkel, R., Uribe Ancira, F. Ann. Med. Interna*, 1996, 13, 9–15. — 9. *Diehl, A. M., Boitnott, J. K., Herlong, H. F.*

a.o. Hepatology, 1985, 5, 57–63. — 10. *Feher, J., Cornides, A., Romany, A. a.o. J. Hepatol.*, 1987, 5, 224–231. — 11. *Finlayson, N. D. C. Baill. Clin. Gastroenterol.*, 1993, 7, 627–640. — 12. *Galambos, J. T. Gastroenterology*, 1972, 63, 1026–1035. — 13. *Gines, P., Quintero, E., Arroyo, V. a.o. Hepatology*, 1987, 7, 1026–1035. — 14. *Goldberg, D. M., Kapur, B. M. Clin. Chim. Acta*, 1994, 226, 191–209. — 15. *Grant, B. F., Dufour, M. C., Hartford, T. C. Sem. Liv. Dis.*, 1988, 8, 12–25. — 16. *Harrison, D. J., Burt, A. D. Baill. Clin. Gastroenterol.*, 1993, 7, 641–662. — 17. *Kearns, P. J., Young, H., Carcia, G. a.o. Gastroenterology*, 1992, 102, 200–205. — 18. *Keiding, S., Badsberg, J. H., Becker, U. a.o. J. Hepatol.*, 1994, 20, 454–460. — 19. *Kershenovich, D., Vargas, F., Garcia-Tsao, G. a.o. New Engl. J. Med.*, 1988, 318, 1709–1713. — 20. *Lelbach, W. K. Ann. N. Y. Ac. Sci.*, 1975, 252, 85–105. — 21. *Lieber, C. S. Gastroenterology*, 1994, 106, 1085–1105. — 22. *Lieber, C. S. Ann. Med.*, 1994, 26, 325–330. — 23. *Marbet, U. A., Bianchi, L., Meury, U. a.o. J. Hepatol.*, 1987, 4, 364–372. — 24. *Mendenhall, C. L., Anderson, S., Garcia-Pont, P. New Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1464–1470. — 25. *Mezey, E., Caballeria, J., Mitchell, M. C. a.o. Hepatology*, 1991, 14, 1090–1096. — 26. *Morgan, M. Y., Sherlock, S. Br. Med. J.*, 1977, 1, 935–941. — 27. *Nanji, A. A., Sadrzadeh, S. M., Yang, E. K. a.o. Hepatology*, 1995, 10, 509–516. — 28. *Niemelä, O., Sorvajärvi, K., Blake, J. E. a.o. Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1995, 19, 1203–1208. — 29. *Orrego, H., Blake, J. E., Blendis, L. M. a.o. New Engl. J. Med.*, 1987, 317, 1421–1427. — 30. *Pares, A., Deulofeu, R., Gimenez, A. a.o. Hepatology*, 1996, 24, 1399–1403. — 31. *Ramond, M. J., Poynard, T., Rueff, A. a.o. New Engl. J. Med.*, 1992, 326, 507–512. — 32. *Saunders, J. B., Latt, N. Baill. Clin. Gastroenterol.*, 1993, 7, 555–579. — 33. *Saunders, J. B., Walters, J. R. F., Davies, P. a.o. Br. Med. J.*, 1981, 282, 1140–1143. — 34. *Sherman, D., Williams, R. J. Hepatol.*, 1995, 23, 474–479. — 35. *Sorensen, T. I. A., Orholm, M., Bentsen, K. D. a.o. Lancet*, 1984, II, 65–67. — 36. *Stauber, R. E., Stepan, V., Trauner, M. a.o. Alcohol. Alcoholism*, 1995, 30, 171–176. — 37. *Zibari, G. B., Edwin, D., Wall, L. a.o. Clin. Transplant.*, 1996, 10, 676–679. — 38. *Trinchet, J. C., Balkau, B., Poupon, R. E. a.o. Hepatology*, 1992, 15, 76–81. — 39. *Tsutsumi, M., Takase, S., Urashima, S. a.o. Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1996, 20, 1512–1517.

Summary

Alcohol liver disease: forms, diagnostic procedures and possibilities of treatment. Consumption of ethanol is widespread. The clinical features of patients with alcoholic liver disease cover a broad spectrum, ranging from completely asymptomatic to the florid features of advanced parenchymal cell failure and portal hypertension. Diagnostic procedure and treatment possibilities are discussed in this paper.

*Uurimust on toetanud Eesti Teadusfond
(grant nr. 3098)*

Humoraalne immuunsus kroonilise alkoholiintoksikatsiooni korral. Tartu Ülikooli Psühhiaatrikliiniku uurijad L. Toomaspoeg, O. Toomla ja J. Saarma on uurinud vereseerumi immunoglobuliinide taseme muutusi kroonilise alkoholimürgituse korral. Tehti kindlaks vereseerumi IgA kontsentratsiooni tõus, mis sõltus kroonilise alkoholismi kestusest ja raskusastmest. Alkoholi liigtarvitamise algaasis oli mõnevõrra vähenenud IgM kontsentratsioon. IgG kontsentratsioon oli langenud algaasis, kuid tõusnud raskekujulise ja kauakestva intoksikatsiooni korral. Autorid peavad vajalikuks selgitada täiendavalt humoraalse immuunsuse patogeneesi kroonilise alkoholiintoksikatsiooni korral.

Nord. J. Psychiatry, 1997, 51, 6.

Endogeensed opioidsed peptiidid, nende osa stressi ja adaptatsiooni puhul

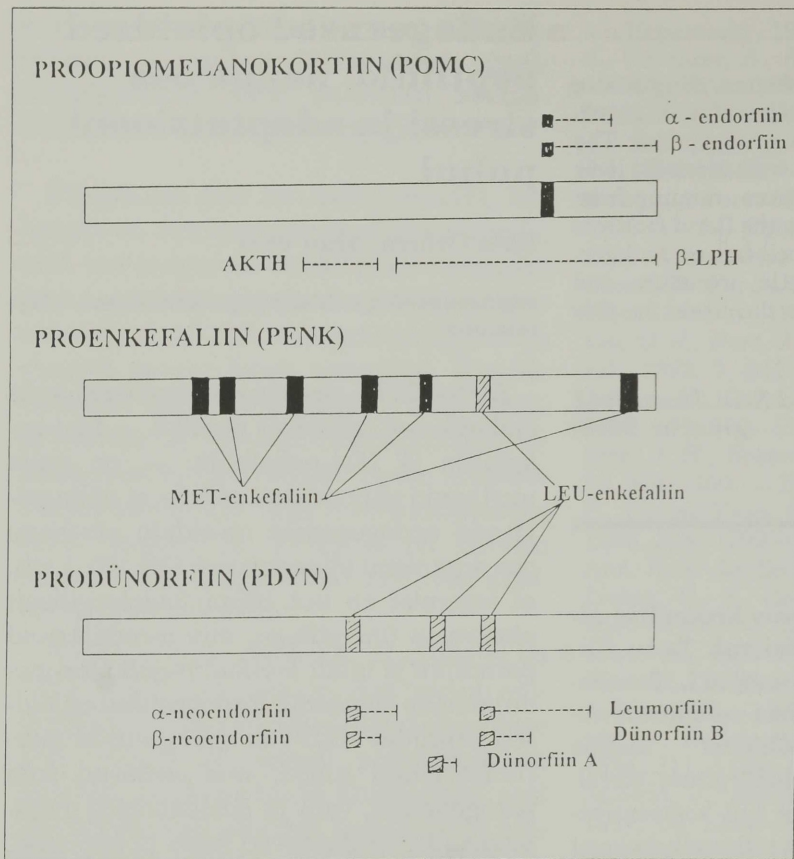
Ehte Orlova Atko Viru

endogeensed opioidsed peptiidid, stress, adaptatsioon

Alates 1975. aastast, mil isoleeriti kaks endogeenset opioidset peptiidi — Leu-enkefaliin ja Met-enkefaliin —, on palju uuringuid pühendatud sellele, et välja selgitada endogeensete opioidide süsteemi osa organismi elutegevuses (18, 23). Leiti, et tegemist on uut tüüpi füsioloogiliselt aktiivsete ühenditega, mis moodustavad paindliku ja laialt levinud regulatoor-modulatoorse süsteemi. Endogeensed opioidsed peptiidid (EOP) on endogeensed morfiinisarnased ained, mis osalevad šoki patogeneesis, valu ja emotsioonide regulatsioonis, soodustavad mälu ja õppimist, reguleerivad toitumist, glükoosi homöostaasi, termoregulatsiooni, südame- ja veresoontesüsteemi, hingamissüsteemi, mao-sooletrakti ja immuunsüsteemi aktiivsust (2, 15, 17, 22, 31).

Üldlevinud on seisukoht, et EOP-süsteemi põhiline funktsioon on neuroendokriinse regulatsiooni modulatsioon kõigil tasandil ja eelkõige tsentraalsel tasemel (26, 27, 30, 35, 42). Endogeensed opioidid osalevad stressireaktsiooni realiseerumises, organismi kohastumuslike reaktsioonide kujunemises ja ka stressireaktsiooni patofüsioloogiliste efektide tsentraalses ja perifeerses limiteerimises (26, 27).

Ehte Orlova — Tartu Ülikooli arstiteaduskond, ÜMPI patoloogilise füsioloogia õppetool
Atko Viru — Tartu Ülikooli kehakultuuriteaduskond, Spordibioloogia Instituut



Joonis 1. Endogeensete opioidsete peptiidide tulenev kolmest lähtepeptiidist: proopiomelanokortiinist (POMC), proenkefaliinist (PENK) ja prodünorfiinist (PDYN).

Endogeensete opioidide süsteemi lokaliseerimine ja funktsioon. Liigitus.

Seni on avastatud umbes 20 endogeenset opioidi. Funktsiooni ühtsuse ja päritolu järgi eristatakse kolme rühma: enkefaliinid (levinumad Leu- ja Met-enkefaliin), endorfiinid (levinenum β-endorfiin ja selle metaboliidid α- ja γ-endorfiin) ja dünorfiinid ehk neoendorfiinid. Rekombinantse DNA tehnoloogia abil on näidatud, et endogeensed opioidid tekivad kolme pikema peptiidahelaga ühendi ensümaatilisel jagunemisel: proenkefaliinist (PENK) tekitavad enkefaliinid, proopiomelanokortiinist (POMC) endorfiinid ja prodünorfiinist (PDYN) dünorfiinid (vt. joonis 1). Seejuures on POMC-i tähtsus regulaatorainete tootmisel laialdasem. Temast tekitavad ka sellised peptiidhormoonid nagu kortikotropiin (AKTH), β-melanotropiin.

Lähtepeptiidi alusel eristatakse kolme endogeensete opioidide süsteemi: PENK-, POMC- ja PDYN-süsteemi.

Lokaliseerimine. Kõik kolm endogeensete opioidide süsteemi on laialdaselt esindatud struktuurides, mille kaudu realiseerub organismi reaktsioon stressorile — hüpotalamuses, hüpofüüsis, limbilises süsteemis, basaalganglionides, seljaajus ja neerupealistes. Ka vegetatiivse närvisüsteemi keskustes ja perifeersetes ganglionides leidub opioidergilisi neuroneid (29, 35, 37). Enam uuritud endogeensete opioidide — β-endorfiini, Leu-enkefaliini, Met-enkefaliini ja dünorfiinide — lokaliseerimine aju struktuurides on väga ebahühtlane ja erinevad EOP-d sisalduvad erinevates neuronites. Nii näiteks on β-endorfiini ja enkefaliinide suhe *corpus striatum*'is 1:1, hüpofüüsis aga 1700:1

Tabel. Opioidide retseptorite tundlikkus erinevate endogeensete opioidide suhtes ja põhilised füsioloogilised efektid

Opioidpeptiidi lähtepeptiidid	Endogeenne opioid (ligand)	Opioidide retseptorite tundlikkus endogeense opioidi suhtes					Põhiline füsioloogiline efekt
		δ	μ	κ	ε	σ	
Proopiomelanokortiin POMC	β-endorfiin	↑	↑	↓	-	↑	Tsentraalne analgeetiline toime
Proenkefaliin (proenkefaliin A) (PENK)	Met-enkefaliin	↑	↓	↓	-	↓	Vistseraalne ja somatosensoorne regulatsioon
Prodünorfiin (proenkefaliin B) PDYN	Leu-enkefaliin Dünorfiin A Dünorfiin B	↑ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↑ ↑	- - -	↓ ↓ ↓	Emotsionaalse käitumise tsentraalne regulatsioon Vistseraalne ja somatosensoorne regulatsioon

↑ — seostub opioidide retseptoriga;
↓ — ei seostu opioidide retseptoriga;
- — toime ei ole ilmnenud.

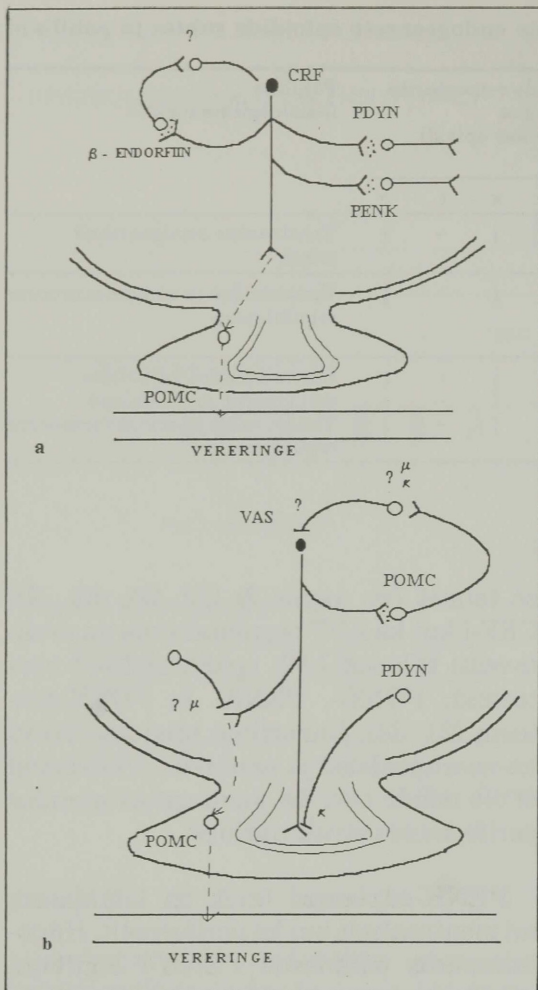
(19). POMC-, PENK- ja PDYN-süsteem paiknevad kesknärvisüsteemis sageli koos klassikaliste neurotransmitteritega (katehoolamiinide, serotoniini, dofamiiniga jne.). Sellega seostatakse endogeensete opioidide modulaarset osa neuroendokriinses regulatsioonis. Viimase suhtes on eriti olulised hüpotalamuses sisalduvad endogeensed opioidid (15).

β-endorfiini sisaldavad rakud lokaliseeruvad ajus põhiliselt kahes piirkonnas: hüpotalamuses *n. arcuatus*'e piirkonnas ja *n. ventromedialis*'e all. *N. arcuatus*'est alguse saavad närvikiud kulgevad paljudesse aju piirkondadesse, mis osalevad stressipuhuses reaktsioonis (25). Hüpofüüsi eessagar sisaldab rikkalikult POMC-i. Seetõttu on hüpofüüs põhiliseks allikaks, millest on pärit veres leiduv β-endorfiin. Hüpofüüsi eessagara kortikotroopsetest rakkudest vabaneb β-endorfiin koos AKTH-ga verre. Erinevates pingeseisundites muutus β-endorfiini ja AKTH tase vereplasmas tugevas omavahelises korrelatsioonis (16). β-endorfiini produktsiooni hüpofüüsis reguleerib hüpotalamusest pärit olev neurohormoon kortikoliberiin (CRF), kuid ka arginiinvasopressiin (AVP), potentseerides teinetei-

se toimet (vt. joonis 2) (22, 24, 40). Nii CRF-i kui ka AVP regulatsioonis on arvatavasti tähtsad kõik opioidergilised süsteemid: POMC-, PENK- ja PDYN-süsteem (21, 34). Endorfiine produtseerivad ka neerupealised ja pankreas. Välistatud ei ole nende teke ka mõningates muudes perifeersetes struktuurides.

PENK-süsteemi levik on laialdasem nii tsentraalselt kui ka perifeerselt. Hüpoalamuses paiknevad PENK-i neuronid põhiliselt *n. arcuatus*'e ja *n. paraventricularis*'e piirkonnas (3). Enkefaliine leidub küllaltki palju limbilises süsteemis, baasaaltuumades, ajukoore sensorsetes piirkondades, valuteede piirkonnas, seljaajus ja neerupealiste säsiolluses (43). Met-enkefaliini ja Leu-enkefaliini lokaliseerimine ajustruktuurides on sarnane, vaatamata sellele, et neid sisaldub siiski erinevates neuronites, kusjuures Met-enkefaliini absoluutne sisaldus on 3–4 korda suurem (9). Rohkelt leidub enkefaliine neerupealistes.

PDYN-süsteem on samuti ajus laialt levinud. Dünorfiine sisaldub hüpotalamuse *n. paraventricularis*'e piirkonnas, kus nad vabanevad koos AVP-ga. Rohkesti on



Joonis 2. Kortikoliberiini (CRF) — a, vasopressiini (VAS) — b ja endogeensete opioidide süsteemi vastastikused mõjudused hüpotalamuse ja hüpofüüsi tasandil. Modifitseeritud Przewlocki järgi (35) (seletus tekstis). | — inhibeerimine, > — aktivatsioon, μ - ja κ -opioidide retseptorid.

dünorfiine ka *n. tractus solitarii* piirkonnas, mis on seotud vegetatiivse närvisüsteemi reaktsioonidega. Seljaajus sisalduvad dünorfiinid moduleerivad koos enkefaliinidega valutundlikkust (17). Dünorfiine on leitud ka neerupeatlistest koorollusest (8). Hüpofüüsist, neerupeatlistest ja teistest sekretoorsetest rakkudest verre sekreteeritud endogeensed opioidid üldjuhul ei läbi hematoentsefaalset barjääri (12), mistõttu eristuvad peri-

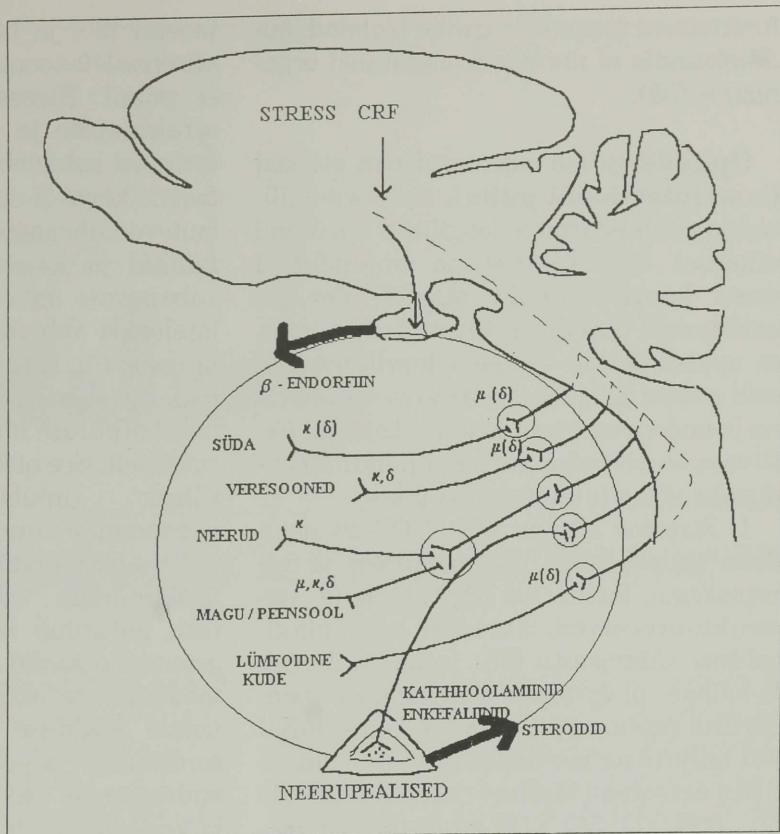
feersete ja tsentraalsete opioidide regulaatiiv-modulaatoorsed efektid. Tõsi, kirjanduses on ka andmeid, et enkefaliinid on väiksemate mõõtmete tõttu võimelised läbima seda barjääri (10). Verre sekreteeritud β -endorfiini võib mõningal hulgal sattuda tsentraalsetesse struktuuridesse tsirkumventrikulaarses piirkonnas (25).

Retseptorid. Opioidide toime realiseerub rakumembraanil olevate spetsiifiliste retseptorvalkude vahendusel. Eksisteerib 3–5 tüüpi opioidide retseptoreid (μ -, δ -, κ -, σ - ja ϵ -retseptorid), mis erinevad üksteisest affiinsuse poolest eri opioidide ja nende antagonistide suhtes. Kindlalt on aktsepteeritud μ -, δ - ja κ -retseptorite olemasolu, kuid ϵ - ja σ -retseptorite olemasolu vajab edaspidiseid uuringuid (19, 22, 33).

Funktsionaal-metaboolseid efekte esilekutsuv spetsiifiline seos kujuneb opioidide retseptoritega erinevalt (vt. tabel). Eristatakse madala (μ -retseptorid) ja kõrge (δ -retseptorid) affiinsusega retseptoreid (45). Kõrge affiinsusega retseptorid erinevalt madala affiinsusega retseptoritest on tundlikud GTP, Na^+ ja kahevalentsete metallide suhtes. Nii on teada, et GTP, Na^+ kontsentratsiooni suurenemisel või kahevalentsete metallide kontsentratsiooni vähenemisel kaotavad kõrge affiinsusega retseptorid võime seostuda agonistidega ja seostuvad antagonistidega (33).

Retseptori tüüp määrab funktsionaal-metaboolse efekti, mis tekib opioidi spetsiifilisel seostumisel retseptoriga (7, 14, 23, 46). Opioidide seostumine μ -retseptoritega annab põhiliselt analgeetilise efekti, δ - ja κ -retseptoriga aga vistseraalsed, emotsionaalsed efektid (vt. tabel). EOP-de sekretsioon toimub neuronite sünaptilistest lõpmetest ja nende sisaldus erinevates struktuurides vastab opioidsete retseptorite topograafia (2). Kesknärvisüsteemis lokaliseeruvad opioidsed retseptorid põhiliselt nii presünaptiliselt

Joonis 3. Stressipuhune kortikoliberiini (CRF) ja endogeensete opioidide süsteemi modulaatorne toime sümpaatilisse närvisüsteemisse. Modifitseeritud Przewlocki järgi (35). μ -, δ - ja κ -opioidide retseptorid.



— aksonite terminaalidel — kui ka post-sünaptiliselt — neuronite kehadel ja dendriitidel. Perifeersetes elundites paiknevad opioidid retseptorid põhiliselt närvi regulatsiooni elementidel, sünaptsides ja ka sekretoorsetel ning efektorelundite rakkudel (14, 23, 41).

Funktsioon. Kõigi endogeensete opioidide regulatiivne toime kokku moodustab organismis endogeensete opioidide süsteemi, mis jaguneb kolmeks alaosaks vastavalt lähtepeptiididele. Endogeensete opioidide toime avaldub valdavalt reguleeritavate protsesside modulatsioonis (muudavad teiste regulaatorite poolt esile kutsutud protsesside kulgu). Kesknärvisüsteemis eristuvad neuronid, mille sünaptsides on endogeensetel opioididel täita mediaatori funktsioon. Vastavalt sellele räägitakse opioidergilis-

test neuronitest või sünaptsidest. Täpsustusena on võimalik liigitus: PENK-ergilised, POMC-ergilised ja PDYN-ergilised neuronid ja sünaptsid.

EOP-süsteemi perifeersed efektid on seotud põhiliselt sümpaatilise närvisüsteemi efektide modulatsiooniga nii pre-ganglionaarselt kui ka postganglionaarselt. Joonisel 3 on toodud stressipuhused seosed CRF-i ja opioidide süsteemi vahel, kusjuures stressiga seotud efektide modulatsioon toimub nii tsirkuleerivate EOP-de kui ka postganglionaarsetest närvilõpmetest vabanevate EOP-de kaudu (35).

Seni on jäänud selgitamata, kas endogeensed opioidid toimivad kui funktsionaal-metaboolsed modulaatorid pidevalt või ainult pingeseisundis. Viimase kasuks räägivad faktid, et 1) endogeensete opioidide aktivatsioon leiab aset peaaegu eksklusiivselt stressi korral, 2) opioidide

funktsiooni farmakoloogiline blokaad jõudeseisundis ei muuda homöostaasi organismis (35).

Opioidergilise süsteemi osa stressi ja adaptatsiooni puhul. Neurokeemilised ja psühhofarmakoloogilised uuringud viimasel aastakümnel on kujundanud uued kontseptsioonid stressi olemuse mõistmisel. Laialt on levinud seisukoht, et opioidergiline süsteem tervikuna toimib stressi kahjustusi pärssiva süsteemina ja endogeensete opioidide süsteemi aktiivsus tõuseb adaptatsiooni puhul. Tõenduseks võiks tuua järgmisi fakte.

1. Stressor kutsub esile EOP-de sisalduse suurenemise neerupealistes ja vereplasmas, kusjuures hüpopüüsis ja ajustruktuurides võib täheldada opioidide sisalduse vähenemist (38). Inimesel ilmneb kehaliste pingutuste sooritamisel β -endorfiini taseme kõrgenemine veres, juhul kui harjutuste intensiivsus nõuab ulatuslikku aeroobse töövõime rakendumist (üle 60–80%) (11, 36). EOP-de sisalduse vähenemist ajustruktuurides ja neerupealistes (28, 29) täheldatakse tugeva stressori, ka kehalise pingutuse toimel (38). Endogeensete opioidide sisalduse suurenemine on seotud: 1) nende moodustumisega vastavatest peptiidsetest ahelatest (POMC, PENK, PDYN), mida võib täiendada vastavate peptiidahelate eneste süntees, 2) EOP-de sisalduse suurenemine ühes koes võib seostuda EOP-de juurdevooluga teistest kudetest (47). EOP-de sisalduse vähenemine on ilmselt seotud opioidide sekretsiooni vähenemise ja katabolismiga (29), kuid enamikul juhtudel on määrav sünteesi intensiivsuse mahajäämus sekretsioonist.

2. Opioidide sisaldavad neuronid paiknevad stressireaktsiooni vahendavate struktuuride piirkonnas ja on funktsionaalselt nendega seotud. Opioidergilised neuronid limiteerivad hüpotalamus-neurohüpopüüsaarsüsteemi (34), sümpatoadrenaalsüs-

teemi (20) ja hüpotalamus-hüpopüüsaaradrenaalsüsteemi (21) aktivatsiooni stressi puhul. Stressipuhusel adrenergiliste struktuuride ja hüpotalamuse keskuste erutusel vabaneb koos ATCH-ga ekvivalaarne kogus β -endorfiini (16). Samuti vabanevad üheaegselt neerupealistest enkefaliinid ja katehhoolamiinid, kusjuures vabanevate enkefaliinide hulk on korrelatsiooniga vabanevate katehhoolamiinide hulgaga (4). Endogeensed opioidid on võimalised efektiivselt pidurdama adrenergilisi struktuure nii tsentraalselt kui ka perifeerselt. See efekt realiseerub presünaptiliselt (inhibeerub noradrenaliini vabanemine sümpaatilistest sünapsidest (13)) ja postsünaptiliselt (pidurdub katehhoolamiinide vabanemine neerupealistest, pidurdub nende toime (5)). Endogeensed opioidid toimivad nn. pidurdusmediaatorite sünergistidena, kusjuures nende sisalduse suurenemine tingib ka serotoniini- ja γ -aminovõihappe-sisalduse suurenemise vastavates ajupiirkondades, ja vastupidi (1, 23, 44).

3. Endogeensete opioidide pre- ja postsünaptiline pidurdav toime realiseerub opioidide retseptorite vahendusel, mõjutades ionide transporti läbi rakumembraani. Presünaptilise toime puhul on opioidide retseptorite aktivatsioon sarnane α_2 -adrenoretseptorite aktivatsiooniga ja postsünaptilise toime puhul m-koliinretseptoritega. Esimesel juhul pärsitakse adenülaattsüklaasi aktiivsust ja sellega seoses ka cAMP-sõltuvat Ca^{++} sisenemist rakku, mille tagajärjel neuron inhibeerub. Teisel juhul on opioidide retseptorite aktivatsioon seotud K^+ -kanalite avanemise ja adenülaattsüklaasi inhibeerimisega, mille tagajärjel K^+ -ioonid väljuvad rakust ja väheneb Ca^{++} sisenemine rakku (1, 23, 44).

4. Adaptatsioonil mittekahjustavale stressormõjutusele suurenevad EOP-de sisaldus ja sekretsioon ajustruktuurides, neerupealistes ja veres. Adaptatsioonil

1324. — 9. *Di Giulia, A. M., Yang, H. Y. T., Lutold, B.* Neuropharmacol., 1985, 17, 989—992. — 10. *Eulie, P. J., Rhee, H. M.* Br. J. Pharmacol., 1984, 83, 783—790. — 11. *Farrell, P. A., Kjaer, M., Bach, F. W. a.o.* Acta Physiol. Scand., 1987, 130, 619—625. — 12. *Foley, K. M., Kourides, I. A., Intuirisi, C. E. a.o.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1979, 76, 5377—5381. — 13. *Fuder, H. J.* Cardiovasc. Pharmacol., 1985, 7, 82—87. — 14. *Goldstein, A.* TIPS, 1987, 8, 456—459. — 15. *Grossman, A., Sutton, J. R.* Med. Sci. Sports Exerc., 1985, 17, 74—81. — 16. *Guillemin, R., Vargo, Th., Rossier, J.* Science. 1977, 197, 1367—1369. — 17. *Herz, A., Millan, M. J.* Physiol. Bohemoslov. Minirev., 1990, 39, 395—401. — 18. *Hughes, J.* Brain Res., 1975, 88, 295—308. — 19. *Höllt, V.* Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1986, 26, 59—77. — 20. *Illes, P.* Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 1989, 112, 140—233. — 21. *Koenig, J. I., Meltzer, H. Y., Devane, G. D. a.o.* Endocrinology, 1986, 118, 2534—2539. — 22. *Lambert, S. M., Childers, S. R.* Neth. J. Med., 1984, 27, 417—420. — 23. *Leslie, F. M.* Pharmacol. Rev., 1987, 39, 197—349. — 24. *Linton, E. A., Tilders, J. H., Hodginson, S. a.o.* Endocrinology, 1985, 116, 966—970. — 25. *Marjanovič, A. T., Poljakov, J. L.* Usp. Fiziol. Nauk., 1991, 22, 33—51. — 26. *Meerson, F. Z.* Adaptatsija, stress i profilaktika. M., 1981. — 27. *Meerson, F. Z., Pshennikova, M. G., Belkina, L. M. i dr.* Him. Farm. Ž., 1989, 23, 1034—1038. — 28. *Millan, M. J., Emrich, H. M.* Psychother. Psychosom., 1981, 36, 51—56. — 29. *Morris, B. J., Höllt, V., Herz, A.* Neurosci. Lett., 1988, 89, 80—84. — 30. *Nakamura, M., Kamata, K., Inoue, H. a.o.* Jpn. J. Pharmacol., 1989, 50, 354—356. — 31. *Olson, G. A., Olson, R. J., Kastin, A. J.* Peptides, 1989, 10, 1253—1280. — 32. *Orlova, E. H., Pshennikova, M. G., Dmitrijev, A. D. i dr.* Bull. Eksp. Biol. Med., 1988, 105, 145—148. — 33. *Pert, C. B., Snyder, S. H.* Mol. Pharmacol., 1974, 10, 868—879. — 34. *Plotsky, P. M.* Regul. Pept., 1986, 16, 235—242. — 35. *Przewlocki, R.* In: Handbook of Experimental Pharmacology. 104/III, Opioids II. 1993, 293—324. — 36. *Rahkila, P., Hakala, E., Alen, M. a.o.* Life Sci., 1988, 43, 551—558. — 37. *Rossier, J., Vargo, T. N., Minick, S.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1977, 74, 5162—5165. — 38. *Tendzegolskis, Z., Viru, A., Orlova, E.* Int. J. Sports Med., 1991, 12, 495—497. — 39. *Thoren, P., Floras, P., Hoffman, P. a.o.* Med. Sci. Sports Exerc., 1990, 22, 417—428. — 40. *Tuomisto, J., Männistö, P.* Pharmacol. Rev., 1985, 37, 249—332. — 41.

Varfolomejev, S. D., Zaitsev, S. V., Mevh, A. T. V. Seria "Biologičeskaja himija". VINITI. M., 1985, 3, 1—160. — 42. *Viru, A.* In: Hormones in Muscular Activity. Vol. 1. Hormonal Ensemble in Exercise. Boca Raton Fl., 1985. — 43. *Viveros, D. H., Diliberto, E. J. Jr., Hazum, E. a.o.* Mol. Pharmacol., 1979, 16, 1101—1108. — 44. *Werling, L. L., Brown, S. R., Cox, B. M.* Neuropharmacol., 1987, 26, 987—996. — 45. *Wuster, M., Schulz, R., Herz, A.* Biochem. Pharmacol., 1981, 30, 1883—1887. — 46. *Zukin, R. S., Tempel, A.* Biochem. Pharmacol., 1986, 35, 1623—1629. — 47. *Young, E. A., Akil, A.* Endocrinology, 1985, 117, 23—30.

Summary

Endogenous opioid peptides. Role in stress and adaptation. Formation, localization and effects of endogenous opioid peptides (EOP) mediated through several types of specific opioid receptors are referenced in the article. Pronounced mobilization and synthesis of EOP take place under stress conditions. Affecting on excitation of the adrenergic system and modifying the activity of hypothalamic neuroendocrine cells, EOP modulate the secretion of pituitary hormones and catecholamines. Adaptations to moderate stress increases power of stress limiting function of the opioidergic system and prevents the development of various damages under strong stress.

KOGEMUSTE VAHETAMINE JA KASUISTIKA

Progresseeruv ossifitseeriv fibrodüsplaasia

Andres Pille

fibrodysplasia ossificans progressiva, ossifitseerunud sõlmed

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), teise nimetusega *myositis ossificans progressiva*, on väga harva esinev autosomaal-dominantne haigus, mida iseloomustavad progresseeruvad ektoopilised ossifikatsioonid ja iseloomulikud skeleti malformatsioonid (anomaaliad). Ossifitseeriv müosiit jaguneb kaheks vormiks. Kõige sagedam vorm on traumaatiline ossifitseeriv müosiit. Esimesena kirjeldas seda haigust, mille nimetus pärineb von Duschilt 1868. aastast, Guy Patin 1692. aastal. Kongenitaalset vormi nimetatakse FOP-iks, mille esinemissagedus on 0,6 juhtu ühe miljoni inimese kohta. Viimati nimetatud vormi on avastaja järgi nimetatud ka de Münchmayeri haiguseks.

Haigus algab tavaliselt varajases lapseas ja progresseerub elu kahel esimesel aastakümnel. Esimese sümptomina tekib pehmete kudede turse, hiljem ilmuvad valutud ossifitseerunud sõlmed. Ägenemist ja remissiooni tuleb haiguse kulus ette korduvalt. Haigus ägeneb sageli trauma tõttu. Haigusest on tabandunud suur-

te jäsemete fibromuskulaarosa. Lahkliha-, keele-, kõri-, diafragma-, silmalihased ja sfinkterid jäävad kahjustamata.

Süda pole kunagi haaratud. Kongenitaalsed anomaaliad võivad esineda suurvarbal ja põialdel. Mikrodaktüülia teiste sõrmede ja varvaste osas on harv leid.

Kõige sagedamini esineb *hallux valgus*. Teised iseloomulikud jooned lastel on reieluukaela laienemine ja laienenud luustumistsentrid epifüüsis. Kõik luuanoomaaliad on kahepoolsed ja sümmeetrilised, välja arvatud ektoopilised luuformatsioonid, mis on asümmeetrilised. Mõnel haigel esineb kaasnevate sümptomitena kuulmise langust, kiilaspäisust, patoloogilisi luumurde ja soolist alaarengut.

Biokeemilised uuringud näitavad normaalset kaltsiumi ja fosfori taset, normaalset fosfori tubulaarset kliirensit ja normaalset vastust paratüreoidstimulatsioonile, samuti on normi piires kõrvalkilpnäärme hormoonid.

Haiguse patofüsioloogia ei ole selge. Arvatakse olevat mitmeid põhjusi.

Skeletilihased on juba abnormsed *a priori* luude ülekasvust.

Primaarne patoloogiline defekt sidekoos lihaste ümber.

Kaltsiumisoolade ladestus resorbeerunud ja armistunud hematoomis.

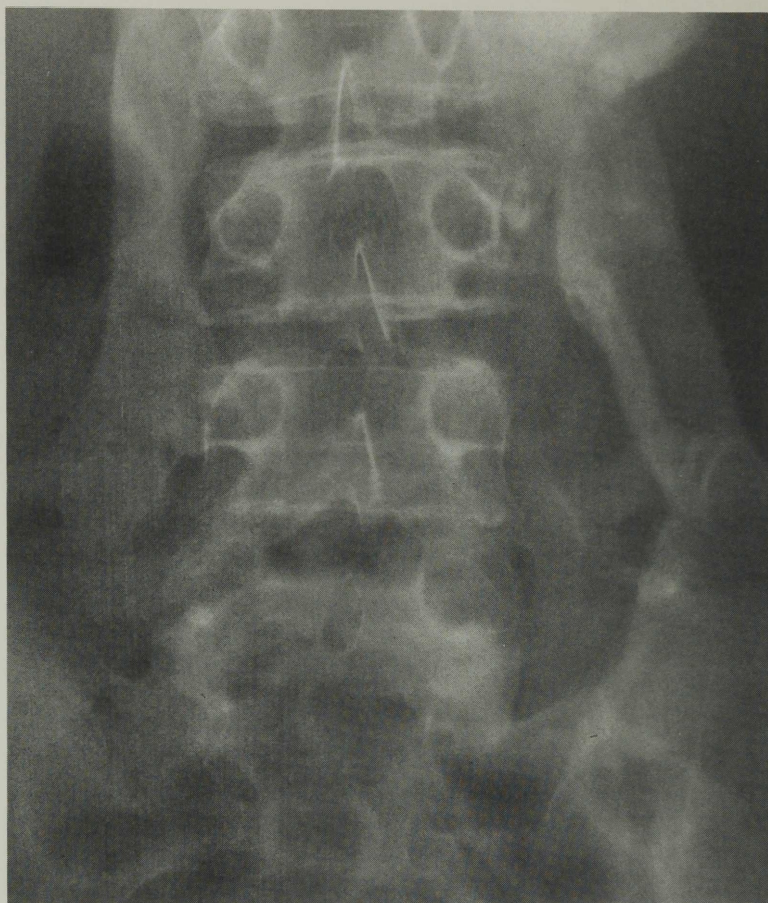
Hematoomi infektsioon respiratoorsete nakkushaiguste korral.

Periosti küljest lahtirebitud kambiumirakkude sattumine hematoomi.

Bioelektriline induktsioon põhjustab rakkude metaplaasia nende kõhreks või luuks muutumisega.

Nekrootilisest koest vabanenud lüsoaalne ensüüm põhjustab lokaalse happesuse muutuse, mis viib kristallilise kaltsiumi deponeerimiseni ja edasi luumoodustumisele.

Progresseeruvat ossifitseerivat fibrodüsplaasiat põdejad invaliidistuvad varakult, täiskasvanuna ei ole nad suutelised enda eest hoolitsema, paljud surevad res-



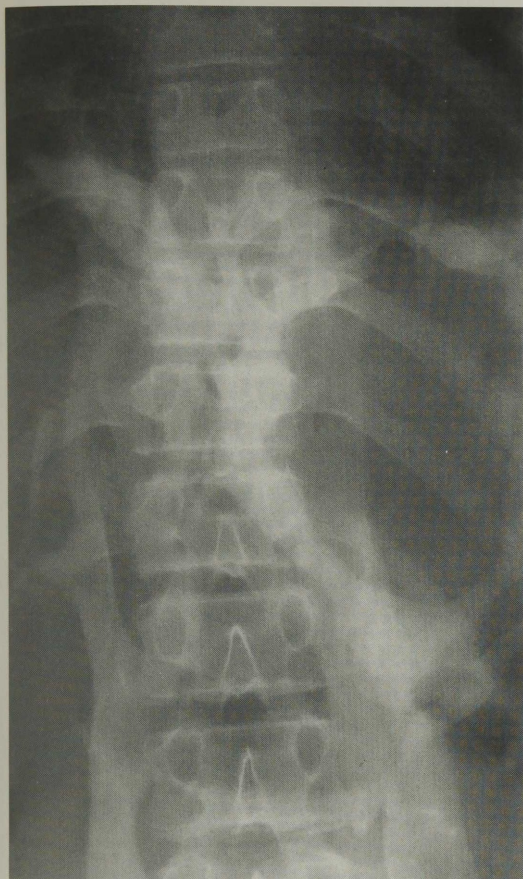
Röntgenogrammid 1 ja 2. A-P projektsioonis röntgeniülesvõte selgroo lumbaal- ja torakaalosas. Selja sirglihaste vahel esinevad tugevad luuvohandid e. eksostooside tüüpi luusillad, mis on lähtunud lüliskaartest ja moodustavad nagu luulise karkassi. Lülisamba torakaalosas esinevad luusillad lülisamba ja roiete vahel.

piratoorsete komplikatsioonide tõttu. Raviks on katsetatud steroide, kaltsifikatsioone blokeerivaid vahendeid (nagu etüleendiamiin-tetratsetaat) ja suurtes annustes A-vitamiini, kuid tulemusteta. Operatsiooni teel on püütud eemaldada luusildu liigeste vahelt, et vabastada ja mobiliseerida liiges, kuid sageli on asemele tekkinud uued "sillad". 1990-ndate aastate algusest on ravis kasutama hakatud *dinatrii ethydronas*'t (etane-1-hydroxy-1,1-diphosphnate ehk EHDP ehk klodroonhape) eesmärgiga ära hoida aktiivse müosiidiga kohtades mineralisatsiooni või remineralisatsiooni pärast ektoopilise luu kirurgilist eemaldamist.

Haigusjuht. Tallinna Keskhaigla haiguslood nr-d 10550/1996 ja 5475/1997.

Laps on sündinud 1981. aastal, ainuke laps perekonnas. Ema ja isa on terved, suguvõsas analoogset haigust ei teata olevat. Lapsel öla-, küünarliigete ja parema hüppeliigese liikuvus piiratud, selja jäikus, seljal abaluude piirkonnas luulised sõlmed. Poisi areng lapsepõlves oli olnud normaalne. 1987. aasta augustis märkas ema poisil paremal säärel väikest esilevõlvumist. Patsient hospitaliseeriti Tartu Kliinilise Haigla lastekirurgiaosakonda, kus 23. märtsil 1988 võeti ette *extirpatio tumoris tibiae dextrae*. Histoloogiline vastus: osteoidne osteoom.

Kaks kuud pärast operatsiooni tekkis parema põveliigese kontraktuur (140°). Laps toimetati uuesti lastekirurgiaosakonda, kus kontraktuurile tehti eksten-sioonravi. Põlveõndlast võeti hulgaliselt



Röntgenogramm 2.

proovitükke, milles leiti perivaskulaarset ümarrakulist infiltratsiooni, mõnes kõõlusetükis oli näha ka lubikoldeid ja luosiiseid. Pahaloomulisi rakke ei leitud. Patsient suunati konsultatsioonile Leningradi Onkoloogia Instituuti, kus diagnoositi ossifitseerunud hematoomi. Ravi jätkati Tartus — elektroforees klooriga ja fonoforees triloon B-ga —, kuid tulemusteta. Analüüsid: kliiniline vereanalüüs ja -valem normis, alkaalne fosfataas 536 nmol/l, ALAT ja ASAT normis.

1992. aasta märtsis raviti last Moskva Traumatoloogia ja Ortopeedia Instituudis, kus parema põlveõndla piirkonnast eemaldati ossifikatsioonid. Pärast operatsiooni põlve liikuvus taastus. Püsima aga jäi parema labajala ekviinseis. 1992. aas-

ta juunis tehti samas uus operatsioon: parempoolne kinnine ahhillotoomia.

1993. aasta juunis kukkus patsient kiikudes seljale, mille järel tekkisid tugev seljalihaste valu, turse ja punetus. Põletik levis algul ühes, hiljem ka teises õlaliigeses. Pärast põletiku vaibumist tekkisid õlaliigeste ning küünarliigeste kontraktuurid, selja jäikus ja nahaalused luulised sõlmed abaluude piirkonnas.

Objektiivne leid 1997. aastal. Täidlase kehaehitusega 16-aastane noormees. Pikkus 171 cm, kaal 65,5 kg. Vähene naha punetus abaluude piirkonnas, samas näha ka nahapinnast kõrgemaid 1 cm läbimõõduga väljavõlvumisi, mis tunduvad palpeerimisel luulise konsistentsiga ja on veidi valulikum; aluskoe suhtes ei ole nad liigutatavad. Parema abaluu piirkonnas on kaks taolist moodustist, vasaku abaluu piirkonnas üks. Kops, süda ja kõht patoloogilise leiuta.

Küünarliigestest on fleksioonkontraktuuris parem enam kui vasak. Parema õlaliigese liikuvus ette 10–20°, taha sama palju, aduksioon 10–20°. Vasaku õlaliigese seisund analoogne paremaga. Lülisamba liikuvus ette ja taha puudub, külgedele 20–30°. Põlveliigestest on vasak normis. Parema põlveliigese ees- ja tagapinnal laialdased operatsiooniarimid, kõõlused palpeerimisel tihked. Hüppeliigesed: parem labajalg plantaarfleksiioonis, paigal seistes kanda maha toetada ei saa. Mõlemad esimesed metatarsofalangeaalliigesed anomaalsed (*hallux valgus*). Sekundaarsed sugutunnused puuduvad. Munandid on laskunud.

Uuringud statsionaaris. Kliiniline vereanalüüs ja -valem normis. Vere biokeemiline analüüs: Na — 140 mmol/l, K — 3,8 mmol/l, Ca — 2,41 mmol/l, P — 1,52 mmol/l, urea 2,8 mmol/l, kreatiniin 55,4 µmol/l, glükoos 5,7 mmol/l, üldbilirubiin 5,18 mmol/l, LDH — 226 IU/l, CK — 102 IU/l, ASAT — 43 IU/l, ALAT — 56 IU/l, ALP — 289 IU/l.



Röntgenogramm 3.
Vasak õlaliiges. Väljendunud luusillad õlavareluu ja abaluu vahel.

Proteinogramm normis. Immunoloogia: tsirkuleerivad immuunkompleksid — 0,22 (norm), reumatoidfaktor <12, ANA — neg., ENA — neg. Hormoonid: kaltsitoniin 21 pq/ml (norm), parathormoon 44,6 pq/ml (norm), testosteroon 8,4 nmol/l (norm täiskasvanul 9,4—59,5), suguhormoone siduv globuliin 54,2 nmol/l (norm meestel 13–71).

Uriinianalüüs patoloogiata. Täielik hemostasiogramm normis. Seega on välistatud keskmise ja raske astmega hemofiiliavormid.

Ultraheliuuring kõhuõõne elunditest patoloogilise leiuta. Ultraheliuuring kilpnäärdest: parem sagar 15 mm, maht 3,4 ml; vasak sagar 13 mm, maht 1,7 ml. Struktuur tavaline.

Röntgenogrammid lüüsisambast, rindkerest, õla- ja põlveliigestest, hüppeliiges-

test: esinevad tugevad luuvohandid ehk eksostooside tüüpi luusillad, mis on lähunud luukaartest, moodustades luulise karkassi. Lüüsisamba torakaalosas luusillad lüüsisamba ja roiete vahel, vasakul õlavareluu ja abaluu vahel. Mõlema sääreluu ülaosas epifüüsist lähtuvad lühemad eksostoosid. Paremal säärel piki Achilleuse kõõlust kaks luulist lisavarju, ossifikatsioonid, ilmselt kõõluse ja lihase vahel.

Patsiendil diagnoositi ossifitseeriva müosiidi kaasasündinud vorm. Diagnoos põhines tüüpilisel kliinilisel ja röntgenoloogilisel leiul. Haigus vallandus pärast operatsiooni ja olmetraumasid. Pärast traumat tekkisid haigel vähene turse ja hüpereemia, mis hiljem muutusid tihkeks, ja järgnevalt ladestusid sellesse piirkonda juba kaltsiumisoolad.

Ravi statsioonaris. Praeguse ni ravi piirdunud ainult ravikehakultuuriga. Abaluude piirkonnas lokaliseeruvate punetavate kollete ümbrusesse süstiti lokaalselt umbes 10 mg *Sol. Kenalog'i*, seejärel punetus taandus, kuid ossifikaadid jäid alles. Haigel soovitati ravikehakultuuri kodus jätkata ja traumadest hoiduda.

Meie patsient on progresseeruva ossifitseeriva fibrodüsplaasia tüüpiliseks näiteks. Ta on aga esimeseks juhaks oma perekonnas, kuigi haigust on määratletud kui pärilikku patoloogiat. Poisi mõlemad vanemad on terved ja nad ei ole teadlikud sellise haiguse olemasolust ka oma suguvõsas. Praegu on see esimeseks juhaks ka meie vabariigis. TÜ Vanas Anatoomikumis oli varem preparaas ossifitseerivast müosiidist, kuid seal oli diagnoositud *myositis ossificans*, mitte aga selle kongenitaalne vorm — FOP.

KASUTATUD KIRJANDUS: 1. *Bruni, L., Giammaria, P., Tozzi, P. a.o. Acta Paediatr. Scand.*, 1990, 79, 994. — 2. *Cucner, F., Morswessel, R. M. Orthopaedic Review*, 1992, 1319–1326. — 3. *Seeder, J. Medicina*, 1995, 21–22.

Summary

Fibrodysplasia ossificans progressiva. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a severe, rare, autosomal dominant, ectopic ossifying condition, with primary involvement in the skeletal muscles associated with skeletal abnormalities. This report concerns an 15-year-boy suffering from FOP, who presented significant modification of the musculoskeletal structure of the back and problems with articular movements. We made diagnosis with roentgenographic and diagnostic techniques. X-rays: typical calcification of the muscular and aponeurotic structures of the truncus, bilateral hallux valgus with brachytelephangia were found. He was the first case in the family although the disease is determined by hereditary factor. In fact, both his parents were normal.

KAADRI ETTEVALMISTAMINE

Tartu Meditsiinikooli 1998. aasta lõpetajaid

Laboratoorse diagnostika erialal

Brita Bluum, Jane Ernits (kiitusega), Piret Jullinen, Kersti Kalda, Karin Kliimand, Agnes Kolk, Ivi Kurm, Inge Meidla, Evelin Mey, Piret Mitt, Hele Mäe, Kristiina Mäe (kiitusega), Pirgi Petolai, Kadi Pärn, Karin Raven (kiitusega), Katrin Siim (kiitusega), Moonika Soots, Kristel Taevere, Merike Tammeleht.

Rahva tervis Venemaal aastail 1984–1994. Suremus langes Venemaal aastail 1984–1987 ning tõusis 1987–1994 eeskätt 40–50-aastaste inimeste seas. Samal ajal ei ole vähisuremus tõusnud. Haigestumus alkoholi pruukimisest tingitud haigestumusse on 30–50-aastaste inimeste seas kümnekordistunud; mitu korda on sagenenud ka haigestumine kopsupõletikku, nakkushaigustesse, südameja veresoonehaigustesse ning mitu korda on suurenenud vägivaldse surma esinemissagedus. Autorid peavad tõenäoliseks, et negatiivse trendi põhjuseks on alkoholi liigtarvitamine.

Lancet, 1997, 350, 383.

ARSTITEADUSE AJALOOST

Anestesioloogina Kivimäe Haiglas*

Artur Talihärm

Demobiliseerusin Nõukogude Liidu sõjalaevastikust 1960. aasta oktoobris, kui olin teeninud sõjalaevaarstina veidi üle kahe aasta. Olin saanud täiendava väljaõppe kirurgia ja tuukrihaiguste erialal. Eesti NSV Tervishoiu Ministeeriumi kaadriosakonnas pakuti võimaliku töökohana Räpina rajooni peaarsti, Jõhvi tervishoiuosakonna juhataja või Kopli Polikliiniku kirurgi ametikohta. Väitsin, et lahkusin sõjaväest, sest tahtsin saada heaks arstiks, kirurgiks, ning seepärast keeldusin administratiivsest töökohast. Tollase Vabariikliku Tuberkuloositõrje Dispanseri peaarsti Endel Kama (1919—1979) nõusolekul suunati mind Tallinna Tuberkuloosihaiгла (praegune Kivimäe Haigla) kopsukirurgiaosakonda ordinاتورiks. Tingimus oli üks: omandada anestesioloogi eriala ning aidata ftisiokirurgia välja ummikseisust. See eriala oli teatud arengu läbi teinud, kuid kaasaegsete narkoosi- ja intensiivravivõtetest oli ta kaotamas oma aktuaalsust. Kirurgilise ravi efektiivsus oli langenud, letaalsus suure-

* Lugeses ajakirjast "Eesti Arst" (1996, nr. 4) professor Lii Jannus-Pruljani artiklit "Kivimäe Haigla 70", tekkis mul tahtmine kirja panna oma meenutusi perioodist, mil võtsime Kivimäe Haiglas kasutusele kaasaegse narkoosi.

Artur Talihärm — Tallinna Mustamäe Haigla

nenud, haiged ei nõustunud suuremahuliste ja traumaatiliste operatsioonidega.

Tollal töötasid Tallinna Tuberkuloosihaiгла ftisiokirurgidena Ursel Kreegimäe, Arkadi Kofkin, Aleksandra Filippova, Aino Männi, EKMI tuberkuloosi sektori teadur meditsiinikandidaat Nils Haug ja sama sektori juhataja meditsiinidoktor Juhan Ennulo (1898—1982). J. Ennulo oli ka haigla teaduslik juhendaja ja konsultant, tal oli leiutisi ja patente ftisiokirurgiliste operatsioonide, nende meetodika modifikatsioonide ja instrumentide alal. J. Ennulo oli suur lokaalse anesteesia pooldaja, kes suhtus skeptiliselt moodsaate narkoosimeetodite kasutuselevõtmisesse. Hiljem võeti tööle pikaajalise üldkirurgiaalase staažiga Alfred Raamat ja tollal dissidendina tuntud ftisiaater Leo Praks.

Esimestel päevadel tutvusin kirurgi-

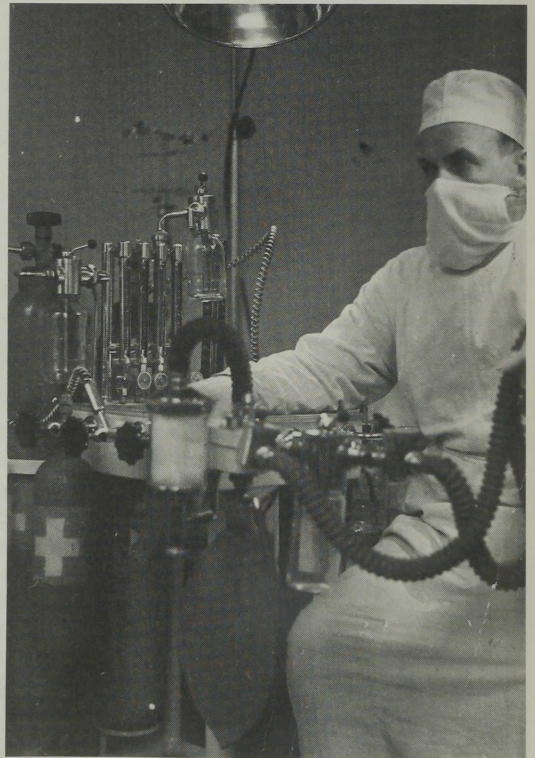


Foto 1. Kopsude kunstlik ventileerimine narkoosiaparaadi hingamiskotti kasutades.

tööga, assisteerisin mõne kerge-
ma operatsiooni juures, kirjuta-
sin haiguslugusid. Ühesõnaga —
pidin end näitama sellest küljest,
mis mingilgi määral oleks kinni-
tanud minu sobivust tööle kirur-
gina. Esimene operatsioon, mis
mulle usaldati, oli apendekto-
omia. Patsient Zapirov, kelle põhi-
diagnoos oli "kahepoolne fibroka-
vernoosne kopsutuberkuloos
BK(+)", oli minu palati haige. As-
sisteerima pandi A. Kofkin, ope-
ratsiooni käiku tulid jälgima kõik
haigla kirurgid. Erutusele vaata-

mata tegin oma esimese operatsiooni ra-
huldavalt, tagantjärele hinnates võib-olla
isegi hästi. Teiste operatsioonide, nagu
kavernotoomia, torakoplastika, ekstra-
pleuraalse pneumolüüsi, mitmesuguste
plastiliste operatsioonide juurde võeti
mind heameelega assisteerima. Kiiresti
omandasin nende operatsioonide tehnika
ja hakkasin ise opereerima. Kohakaaslu-
se alusel läksin poole koormusega valve-
kirurgina tööle Tallinna Vabariiklikusse
Haiglasse.

Seejärel õppisin Tallinna Vabariikliku
Haigla anesthesioloogide Benno Lehepuu
ja Emanuel Millermanni juures kolm
kuud anesthesioloogiat. Sellesse perioodi
kuulub ka minu sõpruse algus Tallinna
Meditiiniraamatukoguga, mis tollal
paiknes Uuel tänaval. Kahjuks juba minu
spetsialiseerumiskursuse algpäevil siir-
dus B. Lehepuu koos teiste kardiokirurgi-
de brigaadi liikmetega (Vladimir Solovjov,
Boris Liberman jt.) Moskvasse kommiss-
urotoomiat õppima, varsti järgnes neile
ka E. Millermann. Mina jäin Tallinna Va-
bariiklikusse Haiglasse nn. vanemaks
anesthesioloogiks, minu juhendada jäid
garnisoni sõjaväehospitali anesthesioloog
Naum Gur-Arje *senior* ja Narva-Jõesuu
Luu- ja Liigesetuberkuloosi Sanatooriumi
arst Anastassia Silašina. On meelde jää-
nud mitu operatsiooni, mille korral nar-



Foto 2. Nils Haug.

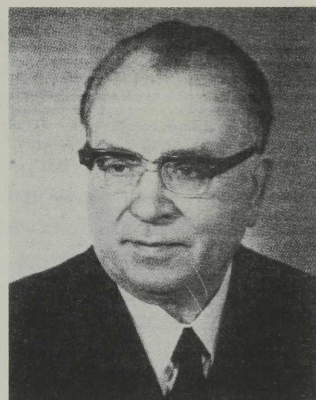


Foto 3. Juhan Ennulo.

koosi andmine oli tekkinud tuisistuste töt-
tu keeruline. Töele au andes peab ütleva,
et Tallinna Vabariikliku Haigla kirurgid,
traumatoloogid, operatsiooniõed ja ane-
stesistid suhtusid nii minusse kui ka teis-
tesse õpipoistesse sõbralikult. Arvasin
neil aegadel, et õpin anesthesioloogia abc
selgeks ja pühendun hiljem kirurgiale.
See unistus siiski ei täitunud — ane-
sioloogia on jäänud südamelähedaseks
erialaks siiani, ehkki olen paralleelselt
töötanud nii üld- kui ka torakaalkirurgi-
na.

Kui tulin tagasi Tallinna Tuberkuloosi-
haiglasse, olid seal käimas "revolutsiooni-
lised" sündmused. Et murda konservatiiv-
selt mõtleva vanema generatsiooni kirur-
gide seisukohti, võttis tollane paarast
Lidia Osminina ajutiselt tööle V. Solovjo-
vi ja E. Millermanni. V. Solovjov oli endi-
ne sõjaväekirurg, ta oli töötanud Kaug-
Idas peahospitali juhtivkirurgina ning tal
oli hulgaliselt kogemusi ka kopsukirurg-
gias. Nii tehtigi 1961. aasta algul esime-
ne kopsuresektioon tiisikushaigel kombi-
neeritud endotrahheaalses narkoosis
(anesthesioloog E. Millermann), mina olin
anesthesioloogi abiline. Opereeris V. Solov-
jov, assisteerisid U. Kreegimäe ja A. Filip-
pova. Operatsioon kulges edukalt, haigel
võeti intubatsioonitoru välja operatsiooni-
laual ning peagi viidi ta üldpalatisse, mis

oli kohandatud intensiivraviks. See oli haiglas suursündmuseks.

Esiialgu tehti selliseid operatsioone kaks korda nädalas. Mõne aja pärast hakkasin tööle iseseisvalt, opereerima hakkasid ka U. Kreegimäe ja N. Haug. J. Ennulo jätkas opereerimist paikset anesteasiat kasutades. On meeles haige, kellel N. Haug sooritas väga traumaatilise pleuropulmonektoomia, mis kestis 6 tundi ja 40 minutit. Kogu operatsiooni jooksul oli hemodünaamika stabiilne, operatsioonijärgne paranemine kulges kiirelt ja komplikatsioonideta.

Kui operatsioon oli lõppenud, tänas midu nii tõsine ja ametlik N. Haug mind kättpidi ja palus mõneks ajaks enda kätte H. C. Churchill-Davidsoni monograafia "Praktiline anestezioloogia". Olin selle raamatu saanud kingituseks oma Inglismaal elavalt sugulaselt ja õppisin sellest intensiivselt. Hiljem kasutasin seda ingliskeelset monograafiat ka võõrkeeleeksami sooritamisel, mis oli vajalik kandidaadikraadi saamiseks.

Esiialgu pidasime kombineeritud endotrahheaalset narkoosi valikmeetodiks ja kasutasime seda kõikide nende rindkereoperatsioonide korral, mil pleuraõõs oli avatud, hiljem aga peaaegu kõikide operatsioonide puhul. Kui 1956. aastal ehk ftisiokirurgia kõrgperioodil tehti haiglas 250 operatsiooni, siis 1960. aastaks oli operatsioonide arv vähenenud saja võrra. Kuid nüüd, seoses uute narkoosimeetodite kasutuselevõtuga, oli opereerimise aktiivsus tunduvalt suurem. Seda tendentsi toetas igati E. Kama.

Ka anestezioloogiaalased kogemused täienesid. Kopsude kunstlik ventilatsioon toimus käsitsi, narkoosiaparaadi hingamiskoti rütmilise vajutamise teel. Uuendusena võtsin kasutusele kopsude kunstliku ventilatsiooniseadme hingamisautomaadi DP-1. Automaat töötas poolavatud meetodil ja oli ühendatud narkoosiaparaadi dosaatoriga (*Chirana, Narkoon, Polynarkoon* jt.). Kasutasime põhiliselt eeternarkoosi, harvemini N₂O-d. Narkoosi aurud ja väljahingatav õhk juhiti jäme-

da vooliku kaudu akna vahele. Sellele ettevaatusabinõule vaatamata ei tohtinud operatsiooni ajal kasutada elektrinuga, operatsioonitoa õhus oli pidevalt tugev eetrilõhn.

Eetrilõhna tõin ka koju kaasa. Abikaasa võis suure täpsusega "diagnoosida", mitu eeternarkoosi olin päeva jooksul andnud ja missuguse kestusega need olid olnud. Ühissõidukis, õhtul teatrisse või kuhugi avalikku kohta minnes oli märgata, et läheduses olivad said kohe aru, kui nende hulka tuli keegi anestezioloogidest. Oli ka juhtumeid, kui koju sõites nõuti meie käest "eukat" ("seda, mida me ise tarvitavat").

Oma esimesed töökogemused võtsin kokku mitmes ettekandes. Näiteks esitasin kombineeritud intratrahheaalset narkoosi käsitlevaid ettekandeid VI vabariiklikul ftisiaatrite konverentsil 1962. aastal Tallinnas.

Varsti möödub 40 aastat ajast, kui asusin tööle arstina. Selle aja jooksul on toimunud suuri muudatusi tervishoiukorralduses, raviprintsiipides ja raviviisides. On muutunud haigused ja loomulikult ka arstid. Heameelega mõtlen arstiteaduse arengule oma tööaastate jooksul.

KASUTATUD KIRJANDUS: 1. *Ennulo, J.* Kirurg meenutab. Tallinn, 1976. — 2. *Haug, N., Talihärm, A.* Nõukogude Eesti Tervishoid, 1962, 47—48. — 3. *Jannus-Pruljan, L.* Eesti Arst, 1996, 4, 338—343. — 4. *Talihärm, A.* Kombineeritud intratrahheaalne narkoos ftisiokirurgiliste operatsioonide puhul. ENSV ftisiaatrite VI konverentsi teesid. Tallinn, 1962, 94—95. — 5. *Talihärm, A.* Mõningatest tui-
mastamise tehnika küsimustest kopsukirurgias. VIII ENSV kirurgide konverentsi ettekannete referaadid. Tartu, 1962, 26—27. — 6. *Wylie, W. D., Churchill-Davidson, H. C.* A Practice of Anaesthesiae. London, 1961.

Summary

Working as anesthetist at Kivimäe Hospital. The author recalls the period in Kivimäe Hospital while contemporary anesthetic methods were introduced during lung operations.

Samariitlased Eestis aastani 1940

Heino Gustavson

Samaariamaaaks nimetati vanasti Paletiina keskosa, kus vähemalt juba 800 aastat e.Kr. asus Samaaria-nimeline linn, nüüdne Sebastije. Elanikke nimetati seal samaritaanideks, hiljem moodustasid mainitud iseseisva uskkonna. Nende püha tempel seisis mäel nimega Garizim. Tänapäevaks on samaritaane vähe järel, kuid keel ja kirjandus on veel püsinud.

Heino Gustavson — meditsiiniajaloolane

Samariitlasteks hakati märksa hiljem nimetama mujal maades esmaabi andvaid inimesi. Ent vastavad organisatsioonid asutati alles XIX sajandi lõpul Saksamaal.

Ja nüüd konkreetsemalt samariitlastest Eestis. Algul küllaltki väikesearvuline organisatsioon kujunes üldtuntuks Vabadussõja puhkemisel. Liituti Eesti Punase Ristiga. Eesmärk oli aidata inimest ja inimesi, kus vaid tarvis on. See tähendab — hoolitseda rahva heaoleku eest. Varsti kujunes organisatsioon Punase Risti juures suureks jõuks. Oma liikmeid õpetati välja esmaabi, vetelpääste, hoolekande, üldtervishoiu ja koguni toitlustamise alal. Iga samariitlane pidi oskama olla ka des-

TERVISHOIUTÖÖ KORRALDUS

Eestis 1997. aastal registreeritud nakkushaigused

Linn, maakond	Salmonelloos	Šigel-loos	<i>Escherichia coli</i> nakkus	Jersinioos	Botulism	Rota-viirusnakkused	Soolenakkuse tekitajad		Diftereria	Diftereria - kandlus (tox +)
							täpsustatud	täpsustamata		
Tallinn	230	127	22	5	2	319	59	883		
Harjumaa	30	64	8	1		60	9	140		1
Hiiumaa	1	—	—			—	1	—		
Ida-Virumaa	79	74	21	31	1	58	108	189	1	4
Narva	45	251	—	3		48	20	387	2	
Jõgevamaa	3	22	1	1		9	4	25		
Järvamaa	15	—	6			34	22	31		
Läänemaa	6	1	2	1		6	2	23		
Lääne-Virumaa	42	40	—	3		14	11	20		
Põlvamaa	21	10	—			1	6	14		
Pärnumaa	4	20	5			92	16	114		
Raplamaa	29	—	—			14	9	49		
Saaremaa	88	8	1			1	1	50		
Tartumaa	25	47	2	2		26	13	219		
Valgamaa	3	14	—			10	1	19		
Viljandimaa	52	4	27	1		34	—	—		
Võrumaa	37	14	3			29	4	39		
Kokku	710	696	98	48	3	755	286	2202	3	5

infektor, desinsektor, degasaator, lapsehoidja ning esmaabi andja. Oli teisigi häid ja vajalikke alasid. Kõigeks selleks moodustati samariitide eriüksused. Esikohale tõsteti riigi ning rahva heaolu arendamine ja toetamine.

Mida veel silmas peeti? Mingit tööd ei tohtinud põlata. Tuli olla kokkuhoidlik, distsiplineeritud, aus, leidlik, taktitundeline, kannatlik, julge ning ennastalgav. Samas aga hoiduti arsti "mängimast", s.t. oma teadmisi-kohustusi ületamast.

Põhikirjast loeme muu hulgas: "Samariitide organisatsioon peab moodustama ühise ja lahkkelideta pere, kus kasvatase ja ühise tööga luuakse tugev sisemine side kõigi liikmete vahel."

Rahuajal anti esma- ja päästeabi, käidi kodudes haigeid põetamas (eriti nakkuste leviku päevil). Propageeriti tervishoiu-

nõudeid, kontrolliti asulate tervishoidliku olukorda. Oldi ka abiks spordi ja võimlemise arendamisel.

Ning taas tsitaat juhendist: "Samariitide üksused moodustavad pesi, kust tervishoiu põhimõtted levivad rahva sekka."

Eraldi oli kirjas nõue selgitada rahvale ja arendada õhu- ja gaasikaitseprobleeme, valmistada või soetada sanitaar- ja muud vajalikku varustust (sealhulgas teha ka nn. beebikomplekte!) jms.

Sõda aga lisanuks hulga lisanõudeid. Nendest siin mõned. Abistada riiki rahva toitlustamisel, desinfektsioonil jne. Moodustada oma õhu- ja gaasikaitsealga, anda esmaabi, toetada sanitaartransporti, võidelda nakkushaigustega jms. Ning seda mitte ainult elanikkonna hulgas, vaid ka sõjaväes.

Samariitlaste organisatsiooni põhimõtted Eestis leidsid ametliku kinnituse 17.

Linn, maakond	Viirushepatiidid				Leptospiroos	Teetanus	Läka-kõha	Paraläka-kõha	Sarlakid
	kokku	A	B	C					
Tallinn	586	51	331	177	2		102	28	183
Harjumaa	77	16	47	14			6		52
Hiiumaa							22		7
Ida-Virumaa	130	9	100	21			53	16	19
Narva	152	38	55	57	2		7		19
Jõgevamaa	1		1			1	4		-
Järvamaa	7	2	5				4	6	27
Läänemaa	1		1				7		5
Lääne-Virumaa	14	11	3				12	2	9
Põlvamaa	2	1	1				13		17
Pärnumaa	12	1	8	2			22	1	24
Raplamaa	5	3	2				2		22
Saaremaa	1			1			7		24
Tartumaa	27	17	7		1	1	49		77
Valgamaa	3	1	2				2		9
Viljandimaa	1		1				6		21
Võrumaa	31	30	1				18	1	2
Kokku	1050	180	565	272	5	2	336	54	517

märtsil 1927. Samal aastal moodustati nn. samariitlaskolonid, alustati Eesti Punase Risti jätkuvaks toetuseks valveteenistust ja korraldati eriõppusi.

Aastal 1928 alustasid samariitlased oma liikmete täiendettevalmistust nii Kaitseliidus kui ka Naiskodukaitses. Üldse kasvas organisatsioon aasta-aastalt, kuigi esines mõningaid raskusi. Kuid 1937. aastaks oli samariitlaste kursuse lõpetajaid juba üle 8000 ja nendest täpsemalt organiseeritud ligikaudu 4000. Peale teiste osutas selleks abi ka Eesti Punase Risti president sanitaarkindralmajor *dr. med.* Hans Leesment. Suurt tunnustust avaldas samuti Eesti Vabariigi Valitsus.

Paraku, nagu võiski arvata, likvideeriti seoses saatusliku muudatusega 1940. aastal ka Samariitide Organisatsioon.

KIRJANDUS: 1. B. Voogas. Esmaabi ja ter-
vishoid. Eesti Punase Risti samariitide, õdede
ja velskrite käsiraamat. II tr. Tallinn, 1938,
482—512.

Menin- gokokk- nakkus	Leet- rid	Tuule- rõuged	Pune- tised	Mumps	Puuk- entse- faliit	Puuk- borre- liosis	Hinga- miselun- dite tuber- kuloos	AIDS	HIV- kandlus	Ägedad ülemiste hingamis- teede nakkused	Gripp
2	8	2122	73	36	80	122	172	3	4	38609	23355
2		317	6	6	28	22	51		2	26131	4488
		125	1	2	—	8	3			2375	358
3		318	5	5	51	16	52		1	23797	3385
1		506	10	4	13	17	27			16986	1934
		349	5	1	16	2	10			7291	1909
2	2	585	22	3	1	1	16			4549	1447
		82	5	2	11	12	9			5108	562
1		371	6	5	15	10	24			11522	2583
		312	4	4	24	16	14			3573	1251
	3	766	48	6	75	40	29		1	11651	2945
		311	11	1	5	10	12			5618	1957
1		474	10	—	14	38	15			4644	1695
	2	1069	46	15	52	40	77			23853	6302
		212	—	3	10	—	10			6065	3334
		299	4	119	9	3	28			10702	842
1	3	291	21	1	—	1	20			8830	651
13	18	8509	277	213	404	358	569	3	9*	211304	58998

1* väljaspool Eestit

MÕTTEVAHETUS

Mõtteid teadustööst meditsiinis

Kiira Subi

Nõukogude perioodil avati Eestis mitu teadusliku uurimise instituuti. Kuid oma nimetusest hoolimata võis instituut olla tihedalt seotud praktilise tervishoiuga, täites just viimasele vajalikke ülesandeid. Teadurite tegevuse hulka kuulusid muu hulgas ka sanitaareeskirjade ja metoodiliste dokumentide koostamine, tervishoiutöötajatele seminaride korraldamine, ministeeriumi käskkirjade projektide ettevalmistamine. Ehk selline teaduri tegevus oli tol ajal põhjendatudki, sest teadurit finantseeriti koha ja kraadi järgi ning ta pidi oma tegevust õigustama eelkõige praktilise tervishoiu tasandil. Nüüd on olukord muutunud, sest finantseeritakse otseselt teadustööd. See panebki mõtteid mõlgutama teadustöö olemuse üle, seda enam, et isegi ühe ja sama asutuse teadurite arvamused võivad olla lahknevad.

Mis on teadus? Teaduse kui spetsiifilise inimtegevuse valdkonna tekkeajaks peetakse XVII sajandit seoses eelkõige Galilei, Baconi ja Newtoni tegevusega (7). Kõige laiemas plaanis on teadustöö eesmärgiks teadmiste tootmine loomaks maailmapilti universumist ja tema koostisosadest. Meditsiinis oleks siis teadus-

töö eesmärgiks teadmiste tootmine pildi loomiseks inimesest, temale mõjuvatest biosfääri teguritest ja nende toimest inimorganismis. Teadmised on üldistatud abstraktsel kujul, nad annavad pildi objektist, sõltumata selle eksisteerimise ajast ja kohast. Seetõttu on teadmised üldkehtivad ning püsiväärtusega.

Teadus on kollektiivne looming, teaduslikku maailmapilti tavatsetakse võrrelda mosaiigiga, mille teadlased kokku laovad. Et maailmapildi koostamisest võtavad osa mitme generatsiooni teadlased, siis teadustööde tulemused otseselt ei aegu. Nad võivad ajapikku vastavalt teaduse arengule osutada puudulikuks, ebaõigeks või ka õigeks. Teadmistest moodustatud maailmapilt eksisteerib mõtlemises, seetõttu on teadustöö mõttetöö. Teadus on vaimse töö vorm ja tulemus (4). Teaduslik maailmapilt ei ole lihtsalt faktide kohta käivate teadmiste kogum, vaid mõtteliste elementide abil loodud teadmiste süsteem. Seega teadustöö objektiks ei ole mitte ainult kõrgtehnoloogiaga kindlaks tehtavad faktid, vaid ka nn. mõttekonstruktsioonid. Uurimise objektiks võivad olla faktide interpretatsioonid, arvamused, seisukohad, ettekujutused. Siit tuleneb, et teadus on ka kriitiline mõtteviis (12).

Mis tähtsus on teadmistel? Teadmiste suurim väärtus ongi teadmistel endil, s.o. nende tunnetuslik funktsioon. Erinevalt mütoloogilistest tarkadest puudub inimesel võime iseeneslikult teada objektiivset tegelikkust, lähteandmete puudumisel teha õigeid järeldusi. Teadmised võimaldavad õigesti mõista meid ümbritsevat maailma ja meid endid, see omakorda võimaldab õigesti otsustada ning kasulikult tegutseda, mis tagabki ühiskonna arengu. Nagu on kujukalt öelnud Alfred Nobel, et teadmiste levitamiseiga levitame heaolu. Teadmistega on seotud tarkus, tõde ja õigus. Kuid huvitav on see, et kui raha, esemete, ka informatsiooni puuduse suu-

Kiira Subi — Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

rusest sõltub puudumise tunnetamine, siis teadmistega näib olukord olevat vastupidine: mida vähem on meil teadmisi, seda vähem neid vajame, mida rohkem neid on, seda rohkem neid hindame. Eks igaüks väärtustab oma eriala teadmisi märksa rohkem kui võõra eriala omi, ehki viimased võivad oma valdkonnas osutada sensatsiooniliseks.

Seetõttu sõltuvad teadustöö ja teadlase väärtustamine eelkõige ühiskonna arengu tasemest. Mida targem on ühiskond, seda rohkem hinnatakse vaimset tööd. Nõukogude perioodil teadmisi eriti ei väärtustatud, teaduslike instituutide tegevuses valitses praktiline suund: teaduri iga tehtav töö pidi olema praktiliselt kasulik, viima otseselt inimese elujärje paranemisele (3).

Arvatakse, et kasutuid teadmisi ei ole. Teadmine sünnitab teadmise ja teatud teadmiste tasemel on paratamatult üheks väljundiks arendustegevus, kusjuures selle realiseerijal on esmarakendaja osa, mis võib osutada materiaalselt kasutoovaks. Tegelikus elus revolutsiooni põhjustanud avastustele on eelnenud abstraktsed "elukauged" teadmised. Nagu tavatsetakse öelda: turba täiustamisel ei saada tuumakütust. Seega, mida elukaugemad näivad olevat teadmised, seda sügavamalt ja täielikumalt võimaldavad nad mõista meid ümbritsevat maailma ja meid endid, seda suuremad on eeldused murranguliseks avastusteks ja leiutisteks.

Teadus on tihedalt seotud haridusega, viimase kaudu on teadust ka iseloomustatud: teadus annab neid teadmisi, mida õpetatakse ülikoolis. Seega arst oma iga-päevatöös realiseeribki teadmisi praktiliseks tegevuseks. Kuid nii nagu arst vajab teadmisi konkreetse haige puhul, nii vajab teadlane konkreetset haiget teadmiste tootmiseks. Seetõttu võivad tegevarstil ja teadlasel olla ühised huviobjektid ning tööetapid, näiteks haiguse identifitseerimine laboratoorsete uuringute abil. Kuid

sellise nn. praktilise tööetapi vajadust teadustööle ei ole alati mõistetud. Nii vastandati nõukogude ajal viroloogias diagnoosimist ja teadustööd niivõrd, et nad ei saanud eksisteerida ühe katuse all (5). Nüüdisaegses viroloogias sellist vastandamist ei toimu, vaid diagnostikalaborid ongi asutatud teadusasutuste ja ülikoolide juurde ja seda eelkõige materiaalsel kaalutlustel (11). Muidugi mõista, haiguste rutiinne laboratoorne diagnoosimine ei kuulu teadustöö hulka, mis lähtub juba kindla diagnoosiga haigetest või haigematerjalist. Pealegi on rutiinsete uuringute tegemine sageli viidud ka laborandi tase-mele (11).

Samuti on lahknevaid seisukohti rakenduslike uurimistööde osas. Nõukogude ajal samastati neid sageli teadustöödega, ometigi on neil mitmeid erinevusi. Teaduskirjanduses peetakse rakenduslike uurimistööde eesmärgiks ülesannete lahendamist (7). Nad ei loo uusi teadmisi, vaid kasutavad olemasolevaid teadmisi ja vahendeid informatsiooni saamiseks mingi olukorra kohta. Et olukord eksisteerib konkreetsetes kohas ja ajas, siis on saadud informatsioon piiratud kehtivusega ning võib vananeda. Informatsioon ei aegu mitte ainult olukorra muutumise tõttu, vaid informatsiooni kasutataksegi eelkõige tervishoiupoliitika väljatöötamisel olukorra muutmiseks. Rakenduslik uurimistöö kulgeb tavaliselt etapiliselt (uurimismaterjali kogumine, uuringute tegemine, tulemuste analüüs), mille tõttu on töö hästi planeeritav ja, peaasi, uurimistöö annab alati tulemusi, kusjuures viimased on teatud määral ette teada.

Rakendusliku uurimistöö kõige mahukam ja aeganõudvam etapp on tavaliselt uuringute tegemine, selle taustal võib tulemus osutada suhteliselt kitsapiiriliseks. Näiteks HIV-iga nakatunute väljaselgitamiseks Eestis oli tehtud sadu tuhandeid uuringuid, avastatud aga oli ainult 57 HIV-positiivset juhtu (9). Sealjuures keh-

tisid need tulemused uurimismaterjali võtmiseni, tulemuste avaldamisel võis olukord olla juba muutunud. Rakenduslike uurimistööde uudsus võib avalduda uurimisobjekti uudsuses (erinev uurimiskoht, erinev aeg, erinevad elanikerühmad), kusjuures ülesanded ja uuringud võivad samaks jääda. Et ülesanne võib olla tellitav, uuringute tegemine õpitav, tulemuste analüüs ja esitamine konsulteeritav, siis võib rakendustöö tegemine olla jõukohane ka äsja ülikooli lõpetanutele või teatud tingimustel ka kõrghariduseta tehnilisele töötajale.

Teadustöö aga on järjepidev otsinguline mõttetöö, kusjuures töö uudsus avaldub eelkõige probleemi uudsuses. Probleemi püstitamist (ideede teket) ei saa ette planeerida, küll aga saab, nii hästi kui halvasti, probleemi lahendamist, kuid katsed võivad ebaõnnestuda. Arvatakse, et teaduses on püstitamata probleeme märksa rohkem kui lahendamata probleeme, sest probleem tekib teadmise ja mitteteadmise piiril ning seega selle püstitamine eeldab ka mitteteadmise või teadmiste puudujäägi teadvustamist. Järelikult ei piisa teadustöök ainult loomingulistest võime-test, vaja on tunda ka maailmapilti, teada kõike põhilist, mis maailma teadlaskond on uuritava objekti või nähtuse kohta talletanud.

Nõukogude perioodil võis kohata veel üht liiki uurimistöid, mis ei tootnud uusi teadmisi, vaid, vastupidi, reprodutseeris olemasolevaid teadmisi uuesti üksikjuh-tude tasandil. Näiteks tõestati mingit nähtust konkreetsetel viirushaigusjuhtu-del, lähtudes teadmisest, et uuritav nähtus esineb selle viirushaiguse puhul. Ka neis töödes võis alati loota tulemusi ning uudsusust saavutada uurimiskontingendi piiramatu varieerimisega sellesama ees-märgi ja meetodika juures.

Eespool toodut arvestades kuuluvad Eesti-kesksed prioriteetsed rahvatervi-sealased uurimused (objektiks imikute

suur suremus, inimeste lühike keskmine eluiga jt.) eelkõige rakenduslike uurimis-tööde valdkonda. Teaduses on prioriteete raske püstitada, sest inimene ise ja teda ümbritsev maailm on niivõrd komplitseeritud, et ei ole võimalik ühte või isegi mõningaid uurimisobjekte prioriteetsena esile tuua. Küll aga võivad teaduses tekkida populaarsed objektid või suunad, kui mingi uus teadmine või uus meetod on avanud rohelise tee nende uurimisele, mille-ga haakuvad siis paljude riikide teadla-sed. Näiteks on selliseks meetodiks tänapäeva viroloogias polümeraasi ahel-reaktsioon.

Seega teadustöö temaatika ja probleemistik on äärmiselt mitmekesine. Võib tekkida küsimus: kui mitmekesine peaks olema teadustöö Eesti-taolises väikeriigis? Tuleb rõhutada, et väikeriik saab eksisteerida iseseisvana ainult siis, kui ta on sama terviklik kui suurriik. Ikka ja jälle ilmutab meil end üks suurriiklikke mõtle-mismalle, mille järgi väikeriigi mitmed inimtegevuse valdkonnad, sealjuures ka teadus, ei ole piisavalt realiseeritavad. See seisukoht on kahjulik väikeriigi sõltu-matusele, arengule ja healole, eriti kui sellega kaasneb andekate inimeste lahku-mine väikeriigist. Eestis peaks teadlasele olema avatud teadustöö kogu temaatika ja probleemistik, kaasa arvatud univer-sum (meenutagem J. Einasto universumi-mudelit). See on reaalne olukord kolmel põhjusel.

Esiteks, erinevalt nn. praktilisest maailmapildist on teaduslik maailmapilt tunduvalt kontsentreeritum, sest paljud nähtused on omavahel seotud või kattuvad. Seetõttu ongi inimeses toimuvate protsesside uurimisel võimalikud loom-katsed. Ühte ja sama objekti võib kasuta-da mudelina erisuguste probleemide la-hendamisel. Näiteks gripiviirust võib kasutada nii gripi kui haiguse tekke ja tekitaja, viiruse kui bioloogilise liigi kui

ka rakubioloogia uurimisel, sest viirus paljuneb rakus leiduvate ainete ja seal toimivate mehhanismide arvel. Nii ongi viirus muutunud asendamatuks mudeliks molekulaargeneetilisel uurimisel, olles klassikalise objekti *Drosophila* tagaplaanile tõrjunud (1, 7). Ja võib olla ka vastupidi, ühte probleemi võib lahendada mitmeti, kaks teadlast võivad jõuda samale järeldusele erineva mõttekäigu kaudu. Mida sügavamalt uuritavat probleemi tunnetatakse, seda lihtsamaid lahendusvõimalusi võib leida. On võimalik jõuda ka probleemi mõttelise lahenduseni, eksperimendil jääb siis ainult eitav või jaatav funktsioon.

Teiseks on teadustöö, põhinedes inimese loome- ja mõtlemisvõimel, isikukeskne tegevus, mille tõttu igal teadlasel peaks olema oma väljund. Siin meenub Harry Moora kunagine ütlus, et väikerahvas peab oma piiratud massi juures oma tugevuse üles ehitama üksikisiku kõigi võimete arendamisele ja rakendamisele, tema võimalikult suurele algatusvõimele ja viljeldud tegevusele. Seetõttu ongi Eesti-taolise riigi väikerahva seas praktiliselt kõik inimtegevuse valdkonnad esindatud, siin oli või on rahvusvahelise mainega kirjanikke, heliloojaid, teadlasi, sportlasi. Suurrahva puhul püütakse ühe ja sama töö tegemisse kaasata rohkem inimesi. Väikerahva puhul, vastupidi, püütakse seda teha võimalikult vähestega, millega töökoormus iga inimese kohta suureneb. Seetõttu ei näita akad. A.-E. Kaasiku ja prof. J. Harro (2) poolt määratud publikatsioonide suhtarv teaduritega mitte ainult teadusproduktiooni teadusasutuses, vaid võib peegeldada ka seal valitsevat mõtlemisviisi ja tööstiili.

Nõukogude ajal võis teadusajakirjanduses leida viroloogiaalaseid publikatsioone, milles puudus vastavus esitatava uurimistöö ulatuse ja autorite arvu vahel, liht-

salt igale autorile ei jätkunud uurimuses tööd. Ometigi peaks ka kollektiivses töös iga teadlase panus kajastuma, kas või probleemi käsitlemise mitmekülgsuses.

Kolmandaks, ökonoomsus teadustöös, sest iga uuring maksab ja aparaatuur on kallid. Meie nappe vahendeid arvestades oleks otstarbekas luua polüfunktsionaalseid kõrgtehnoloogiaga varustatud keskusi, kus toimuks kõik selle eriala või tehnikaga seonduv. Selliseid keskusi on soovitanud meie tippteadlased (2, 6), need funktsioneerivad ka põhjanaabrite juures (10). Viroloogias toimuksid sellises keskses haiguste laboratoorne diagnoosimine, rakenduslikud uurimistööd, teadustööd ja ka spetsialistide väljaõpe. Sellisel juhul oleks optimaalselt ära kasutatud nii tehnika, kaader kui ka uurimismaterjal. Ouline oleks aga keskuste loomine teadusasutuste või ülikooli juurde ning rakenduslike ja teaduslike uurimistööde rahastamine erinevatest allikatest.

Õelduga ei taheta teadustööd kõrgemale tõsta rakenduslikest uurimistöödest, vaid teadustöö olemust ja tulemuslikkust on raskem mõista, mille tõttu ühise nigelahakoti juures silmnähtavat praktilist kasu pakkuv rakenduslik uurimistöö võib jätta teadustöö vaeslapse ossa. Kunagi küsiti ühelt mehelt, mis kasu on tema avastusest. Mees jäi mõttesse ja tunnistas, et seda ta küll ei oska ütelda. Ja lisas kõheldes, et vahest ehk mänguasjade valmistamisel. Mehe nimi oli Michael Faraday ja nähtus, mille ta avastas, oli elektromagnetiline induktsioon. Milline oleks meie elu ilma elektrita?

Lõpetuseks tahaks rõhutada, et need mõtted on lähtunud ikkagi ühe eriala vaatevinklist, teisest vaatevinklist võib mõelda teistviisi ning alles mõttevahetus annab meile ühise arusaama teadustöö kui ühe spetsiifilise inimtegevuse valdkonna kohta tänapäeval.

KIRJANDUS. 1. *Aaver, E., Pavel, Ü., Peterson, K.* Veterinaarne üldmikrobioloogia, -viroloogia ja -immunoloogia. Tallinn, 1986. — 2. Asklepiose Klubis. Eesti arstiteadus: vajadused ja võimalused. Eesti Arst, 1996, 4, 358—370. — 3. *Engelbrecht, J.* Lõputu otsimistee. Sirp nr. 39, 27. aug. 1993, 12. — 4. *Hagelberg, R.* Teadus, ühiskond, progress. Tallinn, 1986. — 5. *Jõks, S.* Eesti Arst, 1993, 1, 50—55. — 6. *Kaasik, A.-E.* Eesti Arst, 1997, 1, 3—12. — 7. *Lauk, E.* Algteadmisi teadustööst. Tartu, 1995. — 8. *Levine, A. J.* In: Field's Virology. Eds. B. N. Fields, P. M. Knipe, Peter, M. Howley. Philadelphia—New York, 1996, 1—14. — 9. *Priimägi, L., Ustina, V. Martin, J., Tammai, L., Malõgin, S., Malõgina, I., Raukas, M., Golovljova, I.* Eesti Arst, 1997, 2, 99—102. — 10. *Subi, K.* Eesti Arst, 1992, 445—446. — 11. Vastuseks S. Jõksi kirjutisele "Ikka viroloogia-le mõeldes". Eesti Arst, 1993, 1, 53—55. — 12. Ühe bioloogi saatesõna (Erast Parmasto). Chalmers A. F. Mis asi see on, mida nimetatakse teaduseks? Tallinn, 1998, 259—266.

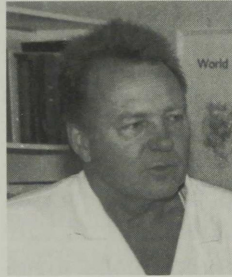
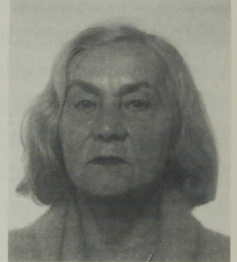
Uurimistöö eetikast. Uurimistöö tegemisel tuleb järgida nelja põhiprintsiipi: sõltumatust, mittekahjustamist, heategemist ja õiglust. Sõltumatuse all mõistetakse õigust otsustada oma elu ja tegevuse üle. Mitekahjustamine tähendab kahju mittetekitamist uurimistööga. Heategemine on kasu toomine ja kahju tekitamise väljalülitamine uurimistööga. Õigluse tagamine tähendab kliinilises uurimistöös kõigi uuritavate võrdset ravimist ning uurimistöö tulemuste ausat ja õiget tõlgitsemist.

Meditšiinalaste uurimistööde üldtunnustatud eetikaprinsiibid on sõnastatud Helsingi deklaratsioonis ja inimeste biomeditsiiniliste uuringute rahvusvahelises eetikajuhendis (CIOMS/WHO, 1993).

Nord. J. Psychiatry, suppl., 1997, 39.

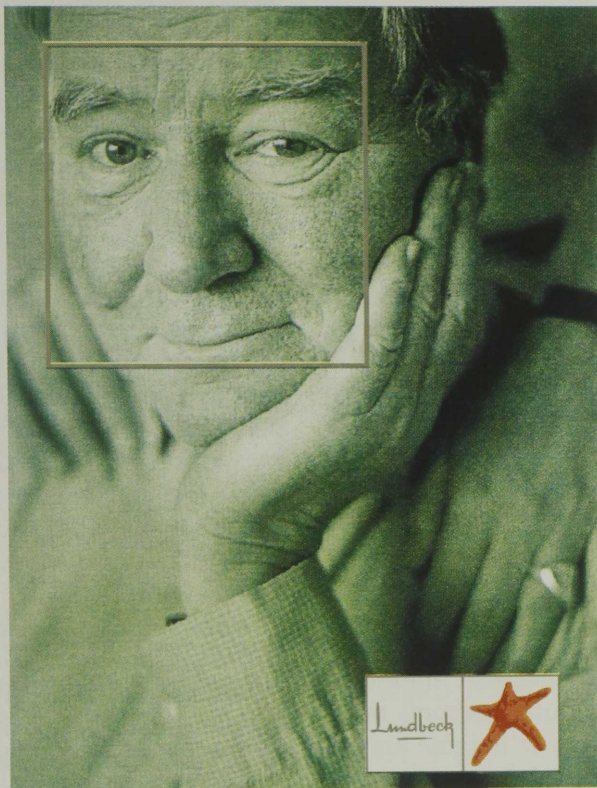
TÄHTPÄEVI

EVI STRIŽ, Tallinna Lasnamäe Polikliiniku statistikakabineti juhataja, kõrgema kategooria administratiivarst, sai 25. veebruaril 1998 70-aastaseks.



ANTS VAAR, Eesti Onkoloogiakeskuse onkokiirurg, sai 9. aprillil 1998 60-aastaseks.

Paul ei tea, mida tähendab
tsitalopraam,



ta teab, et tema arst on
teinud õige valiku.

CIPRAMIL[®] (tsitalopraam) 1 TABLETT PÄEVAS!

Näidustused: Depressioon. Ärevus ja paanikahäired,
foobia, paanikahood agorafobiaga ja ilma.

Pakend: 10 mg x 14, 10 mg x 28
20 mg x 14, 20 mg x 28, 20 mg x 56, 20 mg x 100
40 mg x 28

MITMESUGUST

Depressiooni preventsioonist Gotlandil

Wolfgang Rutz

PRD Committee, depressioonialane koolitus, suitsiidid, depressioon meestel

Sotsiaalsetest muudatustest põhjustatud enesetapu sooritanute suurenenud arv Norras, Ida-Euroopa meeste hulgas, samuti Skandinaaviamaade noorte meeste ja naiste hulgas, selle arvu kümnekordistumine Kanada indiaanlaste ning Taa-ni eskimote rühmades annab põhjust muretsemiseks — kas oleme jõudmas melanhoolsesse enesetappude ajastusse (6, 15).

Depressiooniga kaasneb suur enesetappude arv, mis kirjanduse andmeil moodustab 19% depressiivsete haigete arvust (3, 5). Suitsiid on seotud depressiooniga. Üle 70% kõikidest suitsiidantidest võtab endalt elu depressiooni haigestunult. Suitsiidikatse anamneesis ja alaravitud depressioon on kindlaks enesetapu prognoosiks. Kui korduvalt on esinenud depressiivseid perioode, suitsiidikatseid ja kui on esinenud alanenud serotoniini-metabolismi näitajaid, on suremus ühe aasta jooksul 22%, mis ületab suremusnäitaja enamiku pahaloomuliste haiguste tagajärjel (1).

Oluline osa depressiooni varajasel diagnoosimisel ja ravis ning seega ka suitsii-

di vältimises on üldarstidel (2). Üle 25% Rootsi üldarsti patsientidest kannatab psüühiliste ja tihti ka depressiivsete häirete all ning poole kõikidest depressioonidest ongi diagnoositud üldarstid (8). Suitsidaalsed ja depressiivsed patsiendid kurdavad neile sageli somaatilisi vaevusi ja soovivad neilt abi. Hiljutisest Skandinaaviamaades korraldatud uuringust selgus ühelt poolt üldarsti patsientide suur psühhiaatriline haigestumus ning teisalt üldarstide vähene oskus psühhiaatrilisi ja depressiivseid häireid diagnoosida ning ravida (4).

Ungari uurimusest selgus, et suitsiidi suhtarv oli piirkonniti negatiivses korrelatsioonis depressiooni esinemissagedusega. Seletus esmapilgul paradoksaalsena näivale seosele seisneb selles, et depressiooni on tarvis ära tunda, statistiliselt registreerida ning õigesti ravida. Nähtavasti on need märkamata jäänud depressioonid, mis annavadki suure suremusnäitaja ja mõjutavad suurt suitsiidide suhtarvu Ungaris (9).

Rootsi Jämtlandi maakonna retrospektiivses suitsiidiuurimuses oli enamikku suitsidante ravitud vitamiinide või mittepetsiifiliste rahustitega. Vaid 13%-le oli ordineeritud antidepressiivseid ravimeid. Võrreldes oletusega, et enesetapu sooritanuist olid vähemalt 70—80% olnud depressioonihaiged, näitab see depressiooni aladiagnoosimist ja alaravimist (7).

Gotland on 56 000 elanikuga looduslik valgala Balti meres ning hästi sobilik epidemioloogilisteks uuringuteks. Saarel elavad peamiselt talunikud ning kalurid. Seal on väike keskaegne 20 000 elanikuga pealinn Visby mõne tehase, üldhaigla ja mitme turismirajatisega. Visbys on ka saare ainus psühhiaatrikliinik. Projekti alustamise ajal töötas saarel 19 üldarsti, kelle ametikohad olid üldmeditsiini polikliinikutes ning kes vastutasid somaatilise tervise eest populatsioonis.

1960-ndatel ja 1970-ndatel aastatel oli

Wolfgang Rutz — Visby Hospidali psühhiaatriaosa-kond

Gotlandil enesetappude arv suur, üle 37 juhu 100 000 elaniku kohta, ületades Rootsi keskmise taseme märgatavalt. Antidepressante kirjutati välja poole vähem kui Rootsis keskmiselt. Seevastu ordineeriti rohkesti mittespetsiifilisi rahusteid (11).

Suuri erinevusi ilmnes üldarsti teadmistes ja huvis depressiivsete häiretega haigete vastuvõtul. Oli noori energilisi hea psühhiaatriaalse ettevalmistusega arste, kuid oli ka neid, kes psühhiaatriliste ja depressiivsete seisundite diagnoosimise ja ravi vastu üldse huvi ei tundnud. Ühed nägid depressioone kõikjal kahekordselt, teised ei näinud neid üldsegi.

Vaatamata mõjukatele struktuurilistele ja organisatsioonilistele täiustustele, valitses selline olukord psühhiaatria erialal Gotlandil 1970-ndatel aastatel edasi. Statsionaarne ravi ning patsiendi tahtevastane ravi sealhulgas laienesid ja ambulatoorselt ravitavate depressioonide arv neljakordistus. Antidepressiivsete ravimite kasutus mõnevõrra suurenes ja liitiumipreparaatide väljakirjutamine kahekordistus. Enesetapujuhud psühhiaatrilises statsionaaris kadusid, kuid suitsidaalsus Gotlandil vähenes ainult veidi. 1982. aastal kirjutati antidepressante välja ikka veel poole vähem kui Rootsis keskmiselt. See ning Rootsiiga võrreldes kõrge suitsidaalsus näitasid depressiivsete haiguste aladiagnoosimist ja alaravimist Gotlandil tervikuna. Samas teatasid Gotlandi üldarstid psüühikahäiretega patsientide arvu suurenemisest ja ebakompetentsusest nendele abi andmisel. Tunnistades kogenematust depressiivsete seisundite diagnoosimisel ja ravis, soovisid kolleegid saada koolitust ning juhendust (11, 12). Samal ajal oli Rootsi Depressiooni Preventsiooni ja Ravi Komitee huvitatud depressiooni koolitusprogrammist Gotlandil, mis oleks hõlmanud kõiki üldarste.

Et Gotlandi üldarstidele depressiooni-häirete alases koolituses abi pakkuda, olime valmis sinna saatma oma kliiniliselt kogenud õpetajaid. Koolituse vastu tundsid suurt huvi ka kohalikud psühhiaatrid tõstmaks esmase psühhiaatrilise hoolduse kvaliteeti. Sel ajal ei leidnud me mingeid varajasemaid konkureerivaid üldarstide koolituse programme.

Meie uurimisplaan sisaldas küsimustikku kõikidele üldarstidele diagnoosimise ja terapeutilise kompetentsuse valdkonnas ning baasandmestiku kogumist enne koolitust, mis toimus kahes osas 1983. ja 1984. aastal. Andmeid koguti uuesti pärast kuue kuu möödumist mõlemast koolitusest ja ka 1985. aastal, poolteist aastat pärast viimast kursust. 1988. aastal kogusime veel kord mõningaid andmeid hindamiseks võimalikke ununemise tagajärgi. Koolitus lõppes osavõtjate hinnanguga.

Programmi ideeks oli õpetamise ja õppimise interaktiivne stiil. Loengud vaheldusid rühmatööga, kliiniliste ning isiklike kogemuste saamisega ning haiguslugude ja videolintide aruteluga. Koolitusmaterjali esitamisel lähtuti stressi tundlikkuse mudelist (*stress vulnerability model*) ning terviku vaatlusest. Me rõhutasime fakti, et depressiooni patogenees ja paranemine on kompleksne multifaktoriaalne, psühhosotsiaalsetest, eksistentsiaalsetest ja bioloogilistest teguritest koosneva taustaga protsess, mis nõuab kombineeritud ravi taastamiseks organismi talitlust ning tervist. Otsustasime kursustel esitatu jäädvustada. Selleks jagasime trükitud loengumaterjali koos slaididega kohe pärast kursuse lõppu õpilastele, et nad saaksid õpitut korrata ning oma meeskondi õpetada. Kõik üldarstid osalesid koolituses tööajast. Neile maksti isegi öhtutundi eest ning osavõtt oli kohustuslik. Koolituse õhkkond oli vaba ja õppimist soodustav. Öhtuti diskuteeriti päeva jooksul saadud kogemuste üle, tundes huvi kõige

vastu ja ühist vastutust kõige eest. Pansionaadis viibiti kaks päeva.

Andmete kogumine vajab mõningast kommentaari. Küsimustikud üldarstidele sisaldasid nii küsimusi raskuste kohta hinnatuna hindeskaalal kui ka küsimusi diagnoosimisalaste teadmiste ja rutiinsete ravimenetluste kohta. Ma arvan, et kolleegide jaoks oli tähtis üldise hindamise kaudu mõjutada koolituse sisu pärast mõlemat koolituse etappi, kui me palusime teha omapoolseid ettepanekuid järgmiste koolituste korraldamiseks. Ravile suunamist ja statsionaarset ravi jälgiti kliinikus, kus depressiooni diagnoosi oli pannud vastutav psühhiaater.

Programmi kulutuste ning säästude hindamisel lähtusime kulutustest ravimitele, haiguspuhkuse sagedusest ja kestusest, statsionaarse ravi hulgast ning suitsidaalsusest kolme koolitusjärgse aasta jooksul. Suitsiidide vähenemise tõttu säästetud elude väärtuse (hinna) hindamisel kasutasime Riikliku Liiklusvalitsuse arvutusi liiklusohvrite kohta. Selle järgi saime Gotlandi suitsidante demograafiliselt võrrelda Rootsi liiklusohvritega. Kursuse tulemused näitasid üldarstide oskust depressiivseid seisundeid paremini diagnoosida ja ravida. 1985. aastaks oli vähenenud igat laadi depressioonide hulk 50% ning melanhoolsete, raskete seisundite arv 85%. Depressioonist tingitud haiguspuhkused olid vähenenud 50% ning depressiooni tõttu kohalikus psühhiaatriaiglas ravitud haigete arv 65%.

Enesetappude arv, mida me eelkõige jälgisime, oli aga vähenenud 60%. 1985. aastal oli suitsiidinäitaja Gotlandil kõigi aegade madalaim ning Rootsi selle aja madalaim üldse (13, 17).

Paralleelselt sellega muutus Gotlandil ravimite väljakirjutamine. Antidepressiivsete ravimite väljakirjutamine suurenes, Rootsi 1982. aasta näitaja 50%-lt ligikaudu 80%-le 1985. aastal. Samal ajal

vähenes 25% mittespetsiifiliste rahustite väljakirjutamine.

Ununemise tagajärgede uurimine 1988. aastal näitas, et statsionaarne ravi oli taas suurenenud 80%-ni ravi põhitasemega võrreldes, vähenenud oli antidepressantide ordineerimine. Isegi suitsiidide arv oli 1986. aastal hakanud taas suurenema (18, 19).

Ajavahemikul 1985—1990 lahkusid pooled koolituses osalenud arstid Gotlandilt, jättes oma töökohad uutele, koolituse kolleegidele. Kulude hindamisel selgus, et programmi rakendamise kulud olid ligikaudu 400 000 Rootsi krooni ning vähenenud statsionaarsest ravist, haigestumusest ja suremusest tingitud sääste ühiskonnale oli üle 150 milj. Rootsi krooni kolme aasta vältel.

Kuigi võidakse vaielda nende arvutuste üle, näeme väikesest majanduslikust investeringust tulenevaid maksimaalseid sääste ühiskonnale nii rahalises väljenduses kui ka mittemateriaalse tulemina. Järelikult peaks olema majanduslikult võimalik ja mõttekas koolitust kolme aasta tagant korrata vältimaks õpitu ununemist.

Meie esmased järeldused on, et Gotlandi koolitusel saavutasid arstid depressiivsete haiguste ravimisel ja nende vältimisel suurenenud kompetentsuse ning täpsuse, mille tulemusena vajasid depressiivsed haiged vähem ravi psühhiaatriaiglas ning vähenes haiguspuhkuse sagedus. Vähenes ka suitsiidide arv ning ravimite väljakirjutamine muutus soovitud suunas: mittespetsiifiliste rahustite tarvitamise vähenemine ning spetsiifilise antidepressiivse ravi suurenemine Rootsi keskmise suhtes.

Ununemise tagajärjed 1988. aastal, mis tulenevad koolituses osalenud üldarstide lahkumisest, näivad samuti kõnelevat programmi efektiivsuse kasuks.

Kõigi 25 naise ja 76 mehe enesetapu uurimine Gotlandil ajavahemikul 1980—

1990 andis olukorrast veelgi detailsema pildi. Nende suitsidantide arv, kes olid käinud ainuüksi üldarsti juures, vähenes koolitusprojekti järgsetel aastatel 40%-lt 25%-le suitsidantide üldarvust. 1984. ja 1985. aastal, kui koolituse tulemused olid maksimaalsed, oli suitsiide Gotlandil väga vähe, 7 juhtu 100 000 elaniku kohta.

Siiski üllatas meid see, et ülekaalus olid naiste enesetapud, mille arv pärast koolitust vähenes 85%, kuna meeste enesetapude arv püsis peaaegu muutumatuna, vähenemine vaid 6%. Järelikult naiste ja meeste suhtarv suitsidantide hulgas muutus 1:1,5-lt enne koolitust 1:7-le vahetult pärast koolitust.

Nähtavasti olid Gotlandil koolitusprogrammi läbi säästetud potentsiaalsed suitsidandid naised, kes kannatasid tugevama depressiooni all ning kes olid käinud üldarsti juures, saamata antidepressiivset ravi. Ent suitsidantide arv meeste hulgas ei paistnud olevat mõjutatud üldarstide paranenud oskusest depressioone diagnoosida ja ravida (15).

Miks see nii oli? Üks hüpoteese oleks, et Gotlandi mehed ei küsi abi. Teine võimalus, et nende tervisehädasid ei ole ära kuulatud või ei ole neid tunnistanud depressioonis olevaiks. Gotlandil on kliiniline kogemus, et mehed on aleksitüümselt võimetud abi küsima ja oma muret adekvaatselt kurtma. Tavaliselt on nende suitsiidid äkilised ning drastilised. Nad väljendavad oma kurbust agressiivsel või isegi destruktiivsel moel, mistõttu neil jääb adekvaatne diagnoos panemata ning ravi saamata. Diagnostilised pingutused on sageli suunatud psühhopaatilisele käitumisele, sest ei ole avastatud depressiivsust ega suitsidaalsust ning meeste hoiak ravi suhtes on tõrjuv.

Enamik Gotlandi depressiivseid mehi ei jõua iial psühhiaatri vastuvõtule. Ühes hiljutises vaatluses oli ajavahemikul 1980—1990 tervishoiusüsteemile teada li-

gikaudu 60% kõikidest potentsiaalsetest naissuitsidantidest, kuid vaid 20% kõikidest meessuitsidantidest, mis on teiseks tähtsaks suitsiidijuhtude sagenemise põhjuseks aastail 1986—1990 (10, 12).

Järeldused. Vastavalt tervishoiusüsteemi erinevustele peab lähenemisviis esmatasandi arstide koolitusele olema riigiti erinevalt orienteeritud. Rootsisis on tähtsad üldarstid ja psühhiaatrilised meeskonnad. Põhja-Norras on esimeseks liiniks hooldusõed koos üldarstidega. Arengumaades peaksid nendeks olema ühiskondlikud tervishoiutöötajad. Enamik riikides on suure tähtsusega siiski perearstid.

Gotlandi projekti soodne mõju on kahtlunenud. See on osaliselt tingitud koolitusel õpitu ununemisest ning koolitatud arstide saarelt lahkumisest. Vaja oleks korduskoolitust, et depressiooni tähelepanu all hoida tagamaks kvaliteeti ning koolitamaks uusi arste. Tänu suurtele sotsiaalsetele säästudele peaks see võimalik olema. Gotlandi mudel on muudetav ja kohandatav. Gotlandiga on epidemioloogiliselt võrreldavaid regioone, kus võib korraldada ja hinnata järjekindlaid ning struktureeritud koolitusprogramme. Ka piirkondades, kus erapraksises tegutsevatele arstidele ei ole kättesaadav samaväärne koolitus sissetulekus tekkiva kahjumi tõttu või muudel põhjustel, peaks siiski püüdma korraldada väiksemaid koolitusi. Siin ei kehti "kõik või mitte midagi". Väärt oleksid ka vähem struktureeritud koolitusprogrammid, isegi siis, kui nende tulemused ei ole nii selgelt esile toodavad. Ka Gotlandil oli üks peamisi eesmärke vähendada kannatustega seotud depressiooni.

Tähtis on motiveerida üldarste kokku puutuma psühhiliste seisunditega ja neid ravima. Liialt palju kriitikat üldarsti terapeutilise ning diagnostilise kompetentsuse puuduste aadressil võib lõpptulemusena põhjustada negatiivse hoiaku psüh-

hiaatria suhtes või tõrjuva strateegia, mis depressiooniprobleemi kas kahandab või eitab. Vastavalt oma kogemustele õnnestuvad kõige paremini need koolitusprogrammid, mida on alustatud perearstide endi initsiatiivil. Tähtsat osa etendab ka koolitajate entusiasm.

Meie peamine probleem Gotlandil on vähendada meeste depressiooni ning suitsidaalsust. Leidsime, et Gotlandi meestel on depressiivseid haigusi aladiagnoositud ja alaravitud. See aitab ehk selgust tuua paradoksaalsesse fakti, et Rootsi meeste hulgas, hoolimata depressiooni väikesest esinemissagedusest, on suitsiidijuhte palju rohkem kui naiste hulgas.

Meie ülesandeks on saada depressiivsed ja abitud mehed abi otsima ka siis, kui nad ise ei ole võimelised endas depressiooni nägema, tundma ega sõnastama. Jõupingutusi nende leidmiseks peaksid tegeva alkohoolikute ja sotsiaalselt tõrjutute järelevaatusega tegelevad rühmad või sotsiaalvõrguasutused (14, 16).

Lõpetuseks tahaks rõhutada Gotlandi interventsiooni osa depressiooni ja suitsiidi menetluses. Depressiooni võib põhjustada multifaktoriaalne taust, interaktsioonis psühhosotsiaalsete ja eksistentsiaalsete teguritega, bioloogilise haavatavuse tausta vastu. Siin põrkuvad sotsioloogilise depressiooni ja suitsiidi profülaktikavõrgu lähenemisviisid. Kuid esmane preventatsioon on siiski keerukas.

Gotlandi interventsioon mõjutab hilisemas ravimenetluses olemasolevat depressiooni, mis võib põhjustada suitsidaalsust. Isegi kui Gotlandi depressioonialase õpetamise interventsioon baseerub osaliselt farmakoloogilisel lähenemisel, ei eita see psühhosotsiaalset ega eksistentsiaalset laadi kompleksset multifaktoriaalset tausta depressiooni taga. Seega ei ole Gotlandi mudel antagonistlik, kuid on täiendav teistele olulistele suitsiidi profülaktikalistele lähenemistele, nagu suitsiidikatse-

te püsiv jälgimine, tähelepanu koondamine antidepressiivsele pikaajalisele ravile, koolituslikud lähenemised suitsiidi ajendavate ärevushäirete suhtes, või täienduseks sotsiaalvõrgu haridus- ja toetusasutustele.

KIRJANDUS: 1. *Åsberg, M., Schalling, D., Rydin, E. a.o.* In: J. P. Soubrier, J. Vedrinne (eds.). Depression and suicide. Paris, 1983, 367—404. — 2. Editorial. Iceberg of depression. *Lancet*, 1992, 339, 985. — 3. Depression and suicide: Are they preventable? *Lancet*, 1992, 340, 700—701. — 4. *Fink, P., Munk-Jørgensen, P., Dalgard, C. S. a.o.* Psychiatric morbidity in primary health care. Paper presented of the "WONCA Congress" 1993: Quality of care in family medicine/general practice. The Hague, 1993. — 5. *Goodwin, F. K., Jamison, K. R.* Manic-depressive illness. New York, 1990. — 6. *Hagnell, O.* The incidence of mental illness over a quarter of a century. The Lundby longitudinal study of mental illness in a total population based on 42,000 observation years. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1990. — 7. *Isacsson, G.* Depression, antidepressants and suicide. A study of the role of antidepressants in the prevention of suicide. Stockholm: Karolinska institute. Thesis. 1994. — 8. *Von Knorring, L.* In: Svenska PTD-kommittén: Diagnostik och behandling av depressioner. Goterna, 1987. — 9. *Rihmer, Z., Barsi, J., Veg, K. a.o.* *J. Affect. Disord.*, 1990, 20, 87—91. — 10. *Rutz, W.* *Nord Psychiatr. Tidsskr.*, 1981, 35, 329—337. — 11. *Rutz, W.* *Int. J. Rehabil. Res.*, 1983, 6, 1, 29—42. — 12. *Rutz, W.* *Socialmed. tidskrift.*, 1984, 10, 476—480. — 13. *Rutz, W.* In: Svenska PTD-kommittén: Diagnostik och behandling av depressioner II. Goterna, 1991. — 14. *Rutz, W., Carlsson, P., von Knorring, L. a.o.* *Acta Psychiatr. Scand.*, 1992, 85, 457—464. — 15. *Rutz, W., von Knorring, L., Pihlgren, H. a.o.* An Educational Project on Depression to General Practitioners — Failure in Reaching Males. *Psychiatry in General Practice*, 1. Primary Care Psychiatry, 1995, 1, 1. — 16. *Rutz, W., von Knorring, L., Pihlgren, H. a.o.* *Lancet*, 1995, 345, 524. — 17. *Rutz, W., von Knorring, L., Wålinder, J.* *Acta Psychiatr. Scand.*, 1989, 80, 151—154. — 18. *Rutz, W., von Knorring, L., Wålinder, J. a.o.* *Acta Psychiatr. Scand.*, 1990, 82, 399—403. — 19. *Rutz, W., von Knorring, L., Wålinder, J.* *Acta Psychiatr. Scand.*, 1992, 85, 83—88.

Summary

About prevention of depression in Gotland. The Swedish Committee for Prevention and Treatment of Depression (PTD) organised advanced training on depression for all general practitioners in Gotland, 1983–1984. During the following years the number of suicides, use of tranquilisers, and expenditures related to depression decreased while the use of antidepressants became more effective. The decrease of suicides was almost entirely due to the decline of suicides among women while the number of suicides among men remained high. The putative reasons can be scarce seeking for the psychiatric help in depression and frequent mimicking of depression by aggressive behaviour and alcohol abuse among men in Sweden.

Kommentaar

Depressiivsete ja muude psühhosotsiaalsetest põhjustest tingitud psüühikahäirete suur esinemissagedus tingib vajaduse üld- ja perearstide psühhiaatriaalse täienduskoolituse järele. Gotlandi uurimuse tulemused ja Rootsi Depressiooni Preventsiooni ja Ravi Komitee tegevus tervikuna depressiivsete häirete ning suitsiidide preventsiooni alal on rahvusvaheliselt kõrgelt hinnatud. 1996. aastal oli Rootsi kolleegidelt ettekandeid suitsiidide preventsioonist kõikidel olulistel psühhiaatriakongressidel: psühhiaatrite maailmakongressil Madriidis (Lars von Knorring, Wolfgang Rutz, Jan Wålinder), Euroopa Psühhiaatrite Assotsiatsiooni kongressil Londonis (Wolfgang Rutz) ja Euroopa Psühhofarmakoloogia Assotsiatsiooni kongressil Amsterdams (Lars von Knorring).

Rootsi PTD Komitee asutati 1977. aastal Rootsi kuninganna Silvia protektsioonil. Komitee peamisi eesmärke on depressiooni diagnoosimise, ravi- ja preventsioonialase täienduskoolituse korraldamine Rootsis ja teistes riikides. Eestis on alates 1991. aastast korraldatud viis depressioonialast seminari — Tallinnas, Tartus, Kuressaares, Võrus ja Viljandis.

Rootsi PTD Komitee tegevuse kogemusi on arvestatud üld- ja perearstide psühhiaatriaalse täienduskoolituse korraldamisel Eestis. Rahvatervise Arendusnõukogu toetusel on olnud võimalik korraldada psühhiaatria õppepäevi maakondades: Võrus, Põlvas, Jõgeval, Narvas, Pärnus ja Viljandis. Gotlandi uurimusi tutvustav artikkel süvendab teadmist, et depressiivsete häirete õigeaegsel diagnoosimisel ja depressiooni ränktagajärgede preventsioonil on peamine osa üld- ja perearstidel.

Lembit Mehilane

Psühhiaatriline vältimatu abi. Bergeni psühhiaatrilise vältimatu abi keskuses jälgiti 26 kuu jooksul 1318 patsienti. Põhiline külastajate vanuserühm oli 20–34 aastat. Nende sotsiaalne kuuluvus oli järgmine: töötajaid 26,6%, pensionäre 22,4%, töötuid 17,5%, üliõpilasi ja õpilasi 14,6%, koduperenaisi 7,1%, teisi 12,0%. Nendest 33,1% olid abielus, 3,2% lesed, 16,3% lahutatud, 42,8% üksikud, 4,6% teisi. Arstid olid pannud järgmisi diagnoose: depressioon 40,0%-l, psühhooos 22,8%-l, enesetapumõtted 8,9%-l, alkoholism 8,5%-l, narkomaania 4,4%-l, enesetapukatse 4,1%-l, muud (ängistus, somaatilised kaebused, kriisireaktsioonid) 11,3%-l. Psühhiaatrilise vältimatu abi keskusesse pöördunudest suunati polikliinilisele ravile 37,8%, hospitaliseeriti psühhiaatria-osakonda 19,4% ning saadeti perearsti juurde 19,0%; ravi ei määratud 17,9%-le. 1/3 külastajatest olid probleemid kestnud üle kahe aasta ning 10% olid korduvad külastajad. Autorite arvates on psühhiaatrilise vältimatu abi keskus sellesuunalise ravi esmatasandi andmise asutus, kuhu pöördumine väldib paljudel juhtudel inimese sattumise vaimuhaiglasse.

Nord. J. Psychiatry, 1997, 51, 6.

KIIRE, EFEKTIIVNE JA OHUTU



Budesonide-Astra

Rhinocort®

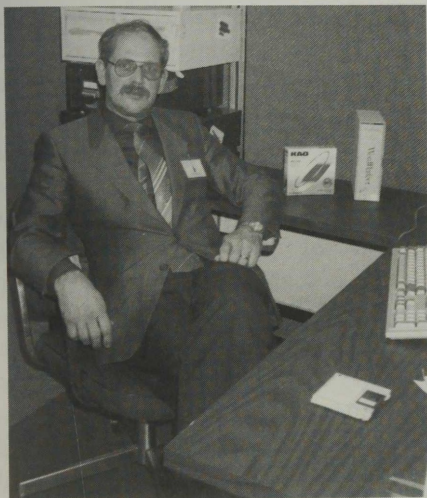
10 ml Nasal spray
Rhinocort® Aqua
Approx.
200 doses
Budesonide 1 mg
constit. to 1 ml

ASTRA

Rhinocort® is a registered trademark owned by Astra AB.

Teadusreform Eestis

"Eesti Arstile" antud intervjuus käsitleb Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudi direktor prof. **Toomas Veidebaum** teaduskorraldust ja meditsiiniuuringute alast olukorda Eestis.



Olete tegev teaduskorralduse valdkonnas. Palun tutvustage oma sellealast tegevust ajakirja lugejatele.

Praktiline teaduskorraldus on Eestis ikka rohkem vastavate ametnike pärusmaa. Küll aga olen ma teaduskorralduses ettevõetud muudatuste arutelude juures olnud ja arsti-teaduse arengu üldkontseptsiooni tegemises osalenud, sest kõik ettepanekud muutusteks Eesti teaduskorralduses on siiki teadlaste endi tehtud. Selles peitub põhjus, miks teadusreform Eestis on toimunud suhteliselt edukalt. Kohe Eesti iseseisvumise järel oli teadlaste

selge, et suurt ja kõrgharidusega nõrgalt seotud teadust, sealhulgas rakendusteadust, ei suudeta üleval hoida piiratud ressursside juures. Oli vaja saada ülevaade teaduse seisust, uurimisrühmade tasemest ja viljeldava teadustemaatika aktuaalsusest. Seepärast organiseeriti kogu eesti teaduse evalveerimine Rootsi Teaduste Akadeemia kaasabil. See näitas üsna hästi teaduse tegelikku hetkeseisu, mis suures plaanis leidis kinnitust nii Eesti enda organiseeritud teadusehindamises mõned aastad hiljem kui ka Teaduskompetentsi Nõukogu antud hinnangutes teadusteamade kaudu rahastamisel tänavu.

On selge, et mitte kõik otsused, mis on tehtud Eesti teaduskorralduses, ei saa meeldida kõigile. Praegused probleemid tulenevad ikka rohkem sellest, et Eestil on liiga palju liiga head teadust rahvusvahelises dimensioonis, mis tegelikult katab ära vaid väga väikese osa Eestile kui iseseisvale riigile vajalikust. Samas on need uurimisrühmad tõesti tasemel. Et riigi üleüldine teaduskontseptsioon puudub, ei ole määratud prioriteete ega vastu võetud riiklikke programme, siis ei saa arendada riigile vajalikke, praegu puuduvaid või nõrku teadusvaldkondi. See on ka põhjuseks, miks teaduskorralduses on tingimata vaja poliitilisi otsuseid — kõike ei saa jätta enam ainult teadlaste otsustada.

**Kas praegune meditsiiniuuringute ala-
ne olukord (hõlmatus, kaader, suunad,
aparatuur, tase ja rahastatus) Eestis on
väikeriigi jaoks optimaalne?**

Kindlasti ei saa praegust olukorda pidada rahuldavaks ega optimaalseks. Kui vaadata rahastamist ja võrrelda seda teiste arenenud riikide omaga, siis arstiteadus Eestis on tervikuna alafinantseeritud. See peaks olema meie praeguste võimaluste juures umbes 20–25% kogu teadusrahast. Leidub hulgaliselt valdkondi, mis puuduvad üldse või on lihtsalt nõrgad, kuid nad on Eestile vajalikud. Samas see, mis praegu olemas, on enamikus heal tasemel. Väga mõttetuid asju enam ei tehta või ei ole see vähemalt riiklikult enam rahastatud. Mis

aparatuuri puutub, siis arvan, et ükski hea idee ei ole seetõttu realiseerimata jäänud, et mingi meetodika või aparaat ei ole igas laboris kättesaadav. Tuleb teha koostööd. Edukad on just need, kes otsivad töötegemise võimalusi, mitte aga ei püüa kogu aeg leida kõikvõimalikke põhjusi töö mittetegemiseks.

Suurem probleem on praegu selles, et arstiteaduse edendamine on suuresti ainult teadlaste mure. Teistes riikides tegeleb teadusega või on kaasatud teadusprojektidesse suur hulk tegevarste. Ja seda mitte ainult kui uurimismaterjali hankijad või protseduuri tegijad, vaid kui täieõiguslikud partnerid alates projekti planeerimisest kuni tulemuste publitseerimiseni. Siit tuleneb tegevarstide oskus mõelda teaduslikult, olla kursis oma eriala nende suundadega, mis ei ole igapäevasesse praktikassee veel jõudnud, hinnata metodoloogiliselt õigesti ravitulemusi ja näha probleeme. Nii oleks ka teadus- ja arendusressursside kasutamine oluliselt parem, kui ta praegu on.

Missugune on iseseisvusperioodil olnud poliitikute roll Eesti tervishoiusüsteemi ja arstiteaduse reformimisel?

Arstiteaduse aspektist võib vist öelda, et see roll on olnud nullilähedane. Ma ei arva, et poliitikutel peaksid väga palju teadusest jagama. Neil on täita oma roll. Mis puutub tervishoiusüsteemi reformi, siis vaevalt midagi erilist oleks üldse toimunud, kui poliitilisi otsuseid polnuks. Tuletame meelde haigekassasüsteemi käivitamist või erameditsiini tekkimist. Kogu probleem on selles, et edasine areng on toimunud ilma reaalse kontseptsioonita. On loodetud, et küll süsteem hakkab ennast ise reguleerima. Tegelikult ei hakka või kui ta seda teeb, siis kas liiga aeglaselt või ettearvamatu tulemiga. Poliitilist otsust saab vaadata vaid eesmärgina, ei ole tähtis kas lähema või kaugemana. Tuleb valida tee eesmärgi saavutamiseks, mis põhineb konkreetsetel situatsioonihinnangutel, võrdlustel teiste riikidega, majanduslikel arvutustel, kaadri planeerimisel jne. Sellise informatsiooni saamine nõuab pidevat tööd ja teaduslikku lähenemist.

Kui meie ametnikkond püüab keerulisi, kogu ühiskonda puudutavaid küsimusi, mille hulka kahtlemata kuulub ka tervishoid, lahendada mõne teise riigi eeskujul või, veelgi hullem, iseoma tarkusest, siis hädad ei lõpe — üksnes suureneb rahulolematuse kõikide osapoolte vahel.

Teadusuuringute planeerimine on Eestis aastaid kulgenud isevooluted, arstiteaduskonnas seda sisuliselt ei õpetata. Kas Eestis on tuntud muret selle viimiseks süsteemsele alusele?

Seda küsimust tuleks ilmselt vaadelda kahest aspektist. Esiteks, teadustöö planeerimine, olenemata teadusalast, käib ikka üldiste, väljakujunenud tavade järgi — peab olema teaduslikult põhjendatud hüpotees, mida me tahame kontrollida, ning ära näidatud see meetodika, kuidas, kellega ja kui pika aja jooksul me saame tulemuse. Vahel on põhiprojekti tegemiseks vaja teha eeluuringuid, et kontrollida, kas planeeritavad meetodid töötavad. Sellise projekti tegemine on kogenud teadurite ülesanne ja vaevalt, et seda ka igale üliõpilasele õpetama peab. Küll aga tuleb seda õpetada magistrantidele ja doktorantidele, sest õigesti koostatud ja planeeritud projekt on edu aluseks rahastamisel ja kindel garantii korraliku tulemuse saamiseks.

Teine küsimus on tervete tegevusvaldkondade planeerimine. Siin on oluline poliitikute ja ametnike osa. Nad peavad suutma ette näha, missugust objektiivset informatsiooni on neil vaja oma otsuste tegemiseks, missuguseid tegevusvaldkondi peab arendama, missuguseid hoidma ja mille peale ei ole mõtet raha kulutada.

Mida arvata eesti meditsiinistatistika olukorrast, usaldusväärsest ja tase-mest?

Ma arvan, et statistika, sealhulgas ka meditsiinistatistika olukord on oluliselt paranenud võrreldes sellega, mis ta varem oli. Andmebaaside kvaliteet sõltub ikka eesmärgist, milleks me andmeid kogume ja missugust ana-

lüüsi teha tahame. Üks asi on riiklik statistika ja igal aastal rutiinselt väljaantavad tabelid, teine on nende andmete kasutamise võimalikkus mingi konkreetse teadustöö jaoks. See, et me mingeid andmeid ei saa teadustöös kasutada, ei tähenda veel, et andmebaasi vaja ei ole või et ta ei ole kvaliteetne. Oluline on, et me analüüsiksime andmeid õigesti, arvestaksime kõiki segavaid tegureid. Siis on võimalik saadud tulemuste alusel teha ka optimaalseid otsuseid.

Mida teie arvate, kas tervishoiureformi aeglase kulgemise põhjused võiksid peituda vääradel statistilistel lähteandmetel ja adekvaatsete epidemioloogiliste uuringute andmete puudumises?

Töenäoliselt ei ole see küll oluline põhjus. Võib-olla mõnel juhul on statistilisi andmeid puütud enda kasuks kallutada, kuid reformi see oluliselt mõjutada ei saa. Reformi kulgemise raskused on objektiivset laadi ja seotud reformimise enda kui protsessi mitteadekvaatsete hindamisega.

Eesti arstide epidemioloogia, sealhulgas nakkushaiguste epidemioloogia alased teadmised on üsna tagasihoidlikud. Näib, et nõrgaks lüliks on siin arstiteaduskond. EKMI-l on vastav osakond olemas. Kas selle baasil oleks võimalik korraldada põhjapanevamat ja süsteemsemat arstide täiendkoolitust, kui seda TK Koolitus teeb?

Olukord on ikka palju paremaks läinud võrreldes nõukogude ajaga ja praegu kuulub epidemioloogia sissejuhatav kursus juba arstiteaduskonna diplomieelsesesse õppekavasse. Me oleme võimaluse korral epidemioloogia täiendõpet korraldanud nii Tartu Ülikooli kui ka Rahvatervise Koolituskeskuse kaudu. Meie uuringuprojektid on siiski nii suuremahulised ja kaader suhteliselt väikesearvuline, et suurt ja süsteemset koolitust me teha ei suuda.

Küll aga oleme korraldanud mitmeid pike-

maajalisi epidemioloogiakursusi, mida on finantseerinud Euroopa Komisjoni Nõukogu või Põhjamaade Nõukogu ning kus on lektoritena esinenud nii meie kui ka juhtivate Euroopa epidemioloogiakeskuste teadlased. Kogu koolituse mõte on anda ülevaade epidemioloogia võimalustest, ressursidest, mida on vaja epidemioloogiliste uuringute tegemiseks, uuringute kavandamisest, andmete töötlemisest ja tulemuste tõlgendamisest. Nakkushaiguste epidemioloogia on paraku moodsast epidemioloogiast erinev distsipliin ja selles valdkonnas meil spetsialiste ei ole.

Lisaks administraatorile olete ka tegevuuriija. Mis on teie teaduslik huviojekt ja missugused on olnud uurimistulemused?

Olen aastaid tegelnud vähiuurimisega nii raku- kui ka molekulaarsel tasandil. Praegu tegelen päris uue ja kiiresti areneva suunaga — vähi molekulaarepidemioloogiaga, mis kasutab epidemioloogilises uuringus erinevaid bioloogilisi markereid nii vähiriski hindamisel populatsioonis kui ka haiguse kulu prognoosimisel. Need markerid on näiteks polümorfised, kantserogeenide suhtes tundlikud genotüübid või mutatsioonid onkogeenides, aga samuti varakult detekteeritavad molekulaarsed või rakulised muutused, mis on põhjuslikult seotud vähitekke mehhanismidega ning teatud tõenäosusega viivad vähkkasvaja tekkele.

Viimastel aastatel oleme intensiivselt uurinud radiatsioonitekkelisi muutusi organismis ja nende stabiilsust, hinnates eksponeeritud inimestel molekulaarsete meetoditega reaalselt bioloogilist doosi. Samuti oleme uurinud teatud vähiriski markereid keemilise ekspositsiooni korral tööstustöölise kohordis. Uurinud oleme ka perekondlikult agregeerunud rinnavähi seost mutatsioonidega spetsiifilistes geenides ning teatud prognostilisi markereid vähihaigetel. Enamik käsilolevaid projekte tehakse koostöös mitme rahvusvahelise Euroopa ja USA uurimisrühmaga, aga samuti Tartu Ülikooli geneetikute ja molekulaarbioloogidega.

Suure üldistusvõimega inimesena olete kindlasti tegelnud ka teaduse filosoofiaga. Missugune valdkond on Teid huvitanud?

Ma olen filosoofiaga tegelnud vaid oma lõbuks, sest see võimaldab teha mitmeid mõttekonstruktsioone, mis reaalses elus ei ole võimalikud või mis ei ole vahetult tajutavad. Olen olnud huvitatud mõtte ja mõtlemise kujunemise küsimustest inimkonna arengus ja antropofiloofiast, millele andsid tõuke juba aspirantuuri aastatel loetud Claude Levi-Straussi raamatud. Nendes on käsitletud keele, mõtlemise ja kultuuri arengut ja seoseid primitiivsete suguharude juures.

Tuntud väite kohaselt võivad teadmised ohtlikuks muutuda. Kuivõrd oluline on teadlasele juhendada eetikaprintsiipidest?

Teadus on valdkond, mis on omane vaid inimühiskonnale. Ei ole mingit kahtlust, et me võlgname oma praeguse arengutaseme sellele, et on tundma õpitud looduses ja ühiskonnas esinevaid objektiivseid seaduspärasusi. Teadmised iseenesest ei ole ohtlikud, vastupidi, mida rohkem me millestki teame, seda väiksem on võimalus juhuslikult midagi halba korda saata. Ilmselt on suurim probleem selles, et mingitel ajaperioodidel astub teadus nii pika sammu edasi, et kogu meie teadmine meid ümbritsevast maailmast oluliselt muutub. Teiselt poolt jääb üha lühemaks ajavahemik teadusliku avastuse ja tema võimaliku juurutamise vahel. Meie mõtlemine, käitumine ja tegevus ei tule sellele aga nii kiiresti järele.

Üks taolistest revolutsioonilistest perioodidest on praegu näiteks inimgenoomi dešifreerimine ja kaardistamine, mis loodetakse lõpetada 2005. aastaks. Paljud märgid näitavad, et see võib toimuda juba varem. Lisaks tunnetuslikule poolele loob see täiesti uued võimalused praktilises meditsiinis nii haiguste ennetamises kui ka ravis. Näiteks diagnoosimine enne viljastamist või selliste geenide tuvastamine indiviidil, mille olemasolu teatud tingimustel või ekspositsiooni juures viib raskete haiguste-

ni. Seda informatsiooni on võimalik saada väga tühisest DNA hulgast ja säilitada seda piiramatu aja.

Veelgi enam, praegune geenitehnoloogia võimaldab genoomiga manipuleerida: seda muuta teatud suunas. See ei ole enam ainult teoreetiline targutamine võimaluse üle, vaid juba täna praktiliselt tehtav protseduur. Loomulikult tekib siin küsimus, kas ühiskond on selleks üldse valmis. Missugusesse hädaohtu me paneme inimese kui bioloogilise liigi ja ühiskondliku olevuse, kuidas tagada inimese põhiõigused, näiteks tema õiguse teada, aga samuti õiguse mitte teada. Kuidas tagada informatsiooni privaatsus, sest informatsioon indiviidi pärilikkuse kohta ei puuduta ju ainult teda, vaid ka tema lapsi ja sugulasi jne.

Et kõik eetilised probleemid on juba oma olemuselt konfliktised, s.t. nad puudutavad kahte erinevatel seisukohtadel olevat osapoolt, moodustub siin oluline küsimusteriing, kuidas ja missugustel alustel toimub konfliktide lahendamine. Eetika, sealhulgas bioeetika küsimused tõusevad üha enam ja enam päevakorda ja nendega tuleb pidevalt töötada. Seda tingib teaduse plahvatuslikult kiire areng.

*Professor Toomas Veidebaumi
on küsitlenud Kuulo Kutsar*

MOVALIS[®]

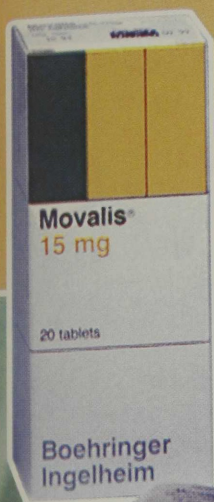
Meloxicam



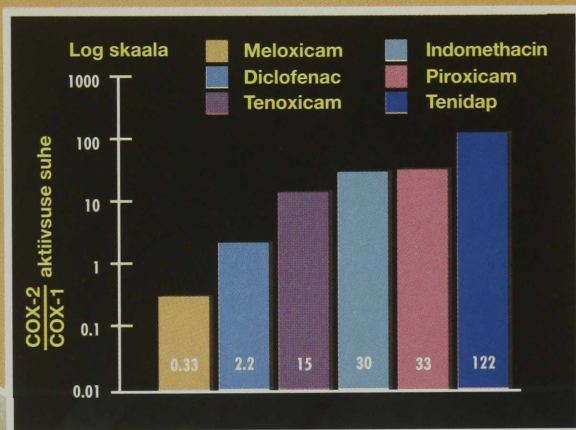
Selektiivne COX-2 inhibiitor

Vähem gastrointestinaalseid ja renalseid kõrvaltoimeid võrreldes senikasutatud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega

7,5 mg või 15 mg ühekordse ööpäevase annusena



Erinevate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite selektiivsus COX-2 ja COX-1 suhtes (COX-2/COX-1 suhtarv)



KIRJANDUS: Engelhardt G. Meloxicam, a potent inhibitor of COX-2. Data presented at the 9th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds. Florence, Italy 1994.

COX - ensüüm tsüklo-oksügenaas, mis vastutab prostaglandiinide sünteesi eest arahhidoonhappest.

COX-1 — tsüklo-oksügenaasi isovorm, mida leidub peaaegu kõikides organismi kudedes ja millel on konstitutiivne e. "majahoidja" funktsioon. COX-1 reguleerib rakkude normaalset aktiivsust, s.h. gastroproteksiooni ja normaalset renaalset perfusiooni.

COX-2 — tsüklo-oksügenaasi indutseeritav isovorm, mis vastutab prostaglandiinide sünteesi eest kudede põletikukolletes.

COX-2/COX-1 — suhe väljendab ravimi võimet inhibeerida ensüüm COX-2 aktiivsust COX-1 aktiivsuse suhtes. Suhte väärtus alla ühe näitab eelistatud toimet ensüümi COX-2.

Kaks aastat kestnud ülemaailmsed multitsentraalsed kliinilised uuringud kinnitasid, et *meloxicam*'i ühekordne ööpäevane annus 7,5 mg või 15 mg on efektiivne nii RA kui ka DOA ravis. Samas põhjustab *meloxicam* ekvivalentses annuses võrreldes teiste MSPVR-tega tunduvalt vähem seedetrakti kõrvaltoimeid.



Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Eesti Esindus

Kaupmehe tn. 8
EE0001 Tallinn
tel. 6 403 112, fax 6 403 114
e-mail: bip@pi.estnet.ee

KROONIKA

21. aprillil toimus Eesti Tervishoiu Muuseumis 9. meditsiiniajaloo päev. Muuseumi direktor Helle Martinson sõnas üritust avades, et neil on hea meel, et tervishoiuorganisatsioonides on veel nii palju ajaloo huvilisi.

Ajaloolase R. Pullati ettekanne oli "75 aastat meditsiiniajaloolase H. Gustavsoni töid ja tegemisi". R. Pullat nentis, et Heino Gustavsoni elu on olnud ajaloo uurimine. Ta on avaldanud kirjutisi Tallinna apteekide, tervishoiuasutuste ajaloo, tervishoiuajaloo üksikküsimuste kohta, temalt on ilmunud ülevaated maakondade tervishoiu alalt. Ühtlasi on H. Gustavson Eesti toiduainetetööstuse ajaloo parim asjatundja, ta on täpsustanud tööstusajalugu. Temalt on ilmunud monograafia Eesti merekindlustuste kohta ning ta on uurinud Tallinna saarestiku ajalugu ja palju muud.

A. Haavel rääkis Saaremaa arstide tegevusest aastail 1956—1991. Saaremaa Arstide Selts on vanim tegutsev arstide selts Eestis, see asutati 4. aprillil 1926. 1956. aastal arstide seltsi tegevus taastati. Seltsis hoiti ülal ka rahvuslikku meelsust.

A. Sarve ettekanne oli 33 aastat Kuuda Leprosooriumis töötanud Arthur Theodor August Kupfferist. Kuuda Leprosooriumisse läks ta tööle 1901. aastal. Ta määrati Eestimaa kubermangu leproloogiks. Temalt on ilmunud üle 30 teadustöö. 1997. aastal korraldati A. Sarve algatusel Märjamaal ajaloo päev ning seati korda A. Kupfferi hauaplats.

I. Eha rääkis ravimist, mida igaüks on pruukinud rohkem kui ühe korra. See ravim on aspiriin, mis möödunud aastal sai 100-aastaseks. Aspiriini eelkäija avastas juba Hippokrates, kes leidis selle aine pajukoorest. Aspiriini on selle sajandi algusest peale kasutatud kogu maailmas. Arvatakse, et seda toodetakse aastas ligikaudu 50 000 tonni.

G. Arro, kes on tuberkuloosi raviga tegelnud 50 aastat, käsitles Tartu tuberkuloosiasutuste ajalugu. Paljudest tuberkuloosiasutustest Tartus on järele jäänud üks.

30 aastat tagasi hakati Mustvees tegelema saunraviga, see oli esimene saunravi saamise koht Eestis. Saunravist Mustvees rääkis R. Markovitš.

H. Gustavson oma ettekandes "Rohukauplustest ja rohupoodnikest" käsitles apteekide ja rohupoodide tegevust, nendevahelisi vaidlusi ja kaebusi. Praegu ilmuvates ajalehtedes on apteeki viimasel ajal nimetatud rohupoeks, ent apteek on ja jääb apteegiks. Juba 1616. aastal andis raad käsu, et rohupoes ei tohi müüa ravimeid.

Oma kolleegist ja sõbrast Uno Sibulast rääkis R. Truve. Praegu on kasutusel palju seesugust, mida rakendas U. Sibul. Õppida oli nii tema operatsioonitehnikast kui ka operatsioonitaktikast.

I. Laan rääkis Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudist, mille asutamisest möödus eelmisel aastal 50 aastat. Instituut rajati selliste valdkondade uurimiseks, millega ei saanud tegelda Tartu Ülikooli arstiteaduskond. Praegu on instituudil 8 allüksust 60 töötajaga.

Jaanuaris möödus 100 aastat *dr. med. Juhann Ennulo* sünnist. Tema elu ja tegevust käsitles M.-A. Aimla. 1976. aastal ilmus J. Ennulo mälestusteraamat "Kirurg meenutab". Temalt on ilmunud 39 teadustööd — üld- ja kopsukirurgiast, aga ka luumurdude ravi alalt.

Ajaloo päeva lõpetades leiti, et Tervishoiu Muuseumi meditsiiniajaloo päeva tuleks rohkem reklaamida.

Anne Tallo

Verakard Verapamiil

120 mg, 180 mg, 240 mg

ööpäevane annus ühes kapslis



Verakard Verapamiil üks kapsel ööpäevas kolmes erinevas annuses

Paindlik ravi

Uus võimalus

Verakard Verapamiil ööpäevane toime rinnaangiini raviks

Vererõhk on kontrolli all 24 tundi ööpäevas

Neelata tervelt

NYCOMED

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

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

Verakard Verapamiil hydrochloridum RAVIMVORM JA TOIMEAINE SISALDUS. Retardkapsel sisaldab 120 mg, 180 mg või 240 mg verapamiilvesinikkloriidi; abiaineid.

OMADUSED JA FARMAKOKINEETIKA. Kaltsiumikanalite blokaatorid inhibeerivad selektiivselt kaltsiumi sisenemist müokardi rakkudesse. Nii vähendab verapamiil müokardi rakkude erutuvust ja pikendab löögastusperioodi kontraktsioonide vahel. Silelihastes on tulemuseks lihastoonuse vähenemine, veresoonte laienemine ning vererõhu langus. Verevoolu suurenemisel koronaararterites suureneb müokardi hapnikuga varustatus. Verapamiilvesinikkloriid metaboliseerub peamiselt maksas, kusjuures kardioaktiivset toimet omab tema metaboliit norverapamiil. **NÄIDUSTUSED.** Arteriaalne hüpertensioon. Stenokardia. Supraventrikulaarsed tahhüarütmiaid.

ANNUSTAMINE. Hüpertensioon. Täiskasvanutele 120 mg ööpäevas, annust võib suurendada 240 mg-ni ja vajadusel 480 mg-ni ööpäevas. Ravim võetakse sisse hommikul. Maksafunktsiooni häire korral verapamiili toime tugevneb ja toimeaeg pikeneb, sest ravimi metabolism on aeglustunud. **Stenokardia.** Täiskasvanutele 360 mg ööpäevas, vajadusel võib annust suurendada 480 mg-ni ööpäevas. Preparaat sobib arteriaalse hüpertensiooni ja stenokardia pikaajaliseks raviks. **Südame rütmihäired.** Ravimi ööpäevane annus on 240...480 mg. Üldjuhul manustatakse ööpäevane annus kahes osas.

VASTUNÄIDUSTUSED. Tugevalt väjendunud bradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, kardiovaskulaarne sokk, komplitseeritud värske müokardiinfarkt (bradükardia, hüpotoonia, südame vasaku poole puudulikkus). Ülitundlikkus verapamiili suhtes.

RASEDUS JA IMETAMINE. Verapamiil läbib platsentaarbarjääri. Soovitav on vältida preparaadi kasutamist raseduse esimesel kolmandikul. Kuigi verapamiil eritub rinnapiima, on tema kontsentratsioon terapeutiliste annuste manustamisel nii väike, et oht imikule on ebatõenäoline.

KÕRVALTOIMED. Köhukinnisus, nahapunetus. Üksikjuhtudel võib esineda peavalu, pearinglus, liiveldus ja oksendamine, näopunetus.

KOOSTOIMED. Samaaegne verapamiil ja digoksiini manustamine võib suurendada digoksiini kontsentratsiooni vereplasmas (digoksiini intoksikatsiooni oht) β-adrenoblokaatorite ning verapamiili kooskasutamine nõuab erilist tähelepanu, soovitatav on β-adrenoblokaatorite kasutamine ajutiselt katkestada ja pida lühiajaline vahe enne verapamiili kasutamist, sest β-adrenoblokaatorid võivad vähendada südame kontraktiilsust.

ÜLEANNUSTAMINE. Sümptomid. Hüpotensioon, sokk, teadvuskadu. I või II astme AV-blokaad (sageli esineb Wenckebach'i perioodika kas galopprütmiga või ilma), totaalne AV-blokaad koos totaalse AV dissotsiatsiooniga, galopprütm, asustoolia, siinusbradükardia, siinussõlme seisuk.

SÄILITAMINE JA KÕLBLIKUSAEG. Jahedas ja niiskuse eest kaitstult, 3 aastat. **PAKEND.** Retardkapslid 120 mg, 180 mg või 240 mg, 30 tk klaaspudelis.

CAPOTEN®

Kaptopriil

CAPOTEN® KAITSEB SÜ

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 kardiovaskulaarsüsteemi toimivad ravimid on veel:

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

Lisainformatsioon:

TARTU ÜLIKOOLI RAAMATUKOGU



020004845

TABLETID:

25 mg 40 tbl

50 mg 30 tbl



Bristol-Myers Squibb

