



# EESTI ARST

Nr 2

Veebruar 2001

Depressioon,

ärevus,

paanikahäired.

**EFEKTIIVNE JA OHUTU  
LAHENDUS**

**Seroxat**<sup>®</sup>  
paroxetine

Seroxat on retseptiravim.

Lisainformatsioon: SmithKline Beecham Rävåla pst. 2 / Kivisilla 8, 10145 Tallinn. Tel. 6676 900, faks 6676 901

amoxicillinum+ac.clavulanicum

# AUGMENTIN



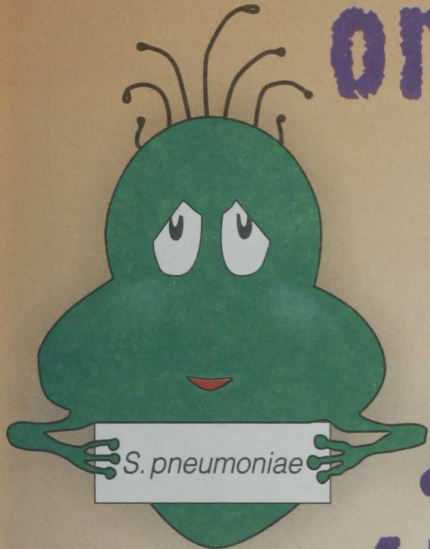
## ESIMENE kui on infektsioon

Peamised näidustused: otiit, sinusiit, pneumoonia.

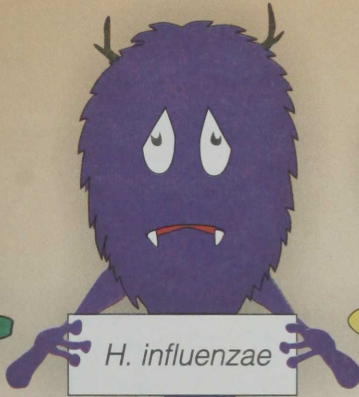
**SB**  
SmithKline Beecham

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

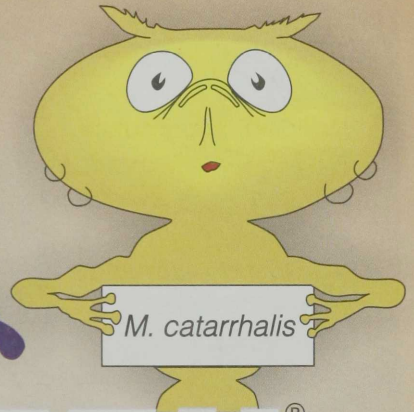
# Kui kahtlusalused on...



*S. pneumoniae*



*H. influenzae*



*M. catarrhalis*

...või **CEFZIL**<sup>®</sup>  
C E F P R O Z I L U M

Annustamine täiskasvanutele:

Pneumoonia	500 mg x 2
Kroonilise bronhiidi ägenemine	500 mg x 2
Sinusiit	250... 500 mg x 2

Annustamine lastele:

Otiit	15... 20 mg/kg x 2
Sinusiit	7,5... 15 mg/kg x 2

TABL: 250 mg N10  
500 mg N10  
SUSP GRAN: 250 mg/5 ml  
60 ml; 100 ml

Täielik ravimiinfo: Pharmaca Estica 1999, lk 239-240  
Ravim väljastatakse ainult retsepti alusel.



**Bristol-Myers Squibb**

Bristol-Myers Squibb Eesti AS  
Sepise 18, 11415 Tallinn  
Tel. 6401 301 Faks 6401302



Ta

Elaguuu...

**INSIGHT** uurimuse<sup>1</sup>  
tulemused näitavad, et  
Adalat Orose kasutamine  
vähendab  
kardiovaskulaarsete  
tüsistuste riski  
50%<sup>2</sup> võrra.

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

Näidustused:  
Stabiilne stenokardia.  
Arteriaalne hüpertensioon.

Adalat® Oros on  
retseptiravim.

Adalat® Oros  
nifedipiin

Bayer



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

Bayer

1) Brown MJ et al. Lancet. 2000. 356: 366-372

2) Riski muutus on arvutatud põhinedes Framinghami uurimuse tulemustele. kasutades Birtli Hüpertensiooni Uuringu riski-hindamise programmi. ( Interneti aadressil: www.hyp.ac.uk/ehs/tek\_als\_kasutatud\_20.07.2000 )

# UUS VÕIMALUS!

**ZYBAN** tabletid - abiks suitsetamise mahajätmisel

- leevenevad ärajäämanähud
- ei kaasne olulist kaalutõusu
- väheneb suitsuhimu
- ei sisalda nikotiini



## F17 - Tubaka tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäired(1) Zyban koos motivatsioonilise toetusega on efektiivseim meetod suitsetamise mahajätmiseks(2)

**Näidustused.** Abistava vahendina suitsetamisest loobumisel koos motivatsioonilise toetusega nikotiinsõltuvatel patsientidel.

**Annustamine.** Määratakse kindlaks suitsetamisest loobumise päev. Enne seda (1-2 nädalat, tavaliselt 8 päeva) alustatakse ravi. Esimesel kolmel päeval manustatakse 1 tablett ööpäevas järgnevatel päevadel 2 tabletti ööpäevas. Kindlaksmääratud päeval lõpetatakse suitsetamine ja jätkatakse ravi, kokku vähemalt 7 nädala vältel.

**Vastunäidustused.** Ülitundlikkus bupropiooni või preparaadi abiainetega suhtes. Krambiseisundid. *Bulimia* või *Anorexia nervosa*. Maksatsirroos. Bipolaarne meeleoluhäire, kasutamine koos MAO-inhibiitoritega. Ettevaatust kliiniliste seisundite puhul, mis on seotud suurenenud krambiriskiga, nt alkoholi kuritarvitamine, alkoholi või rahustite järsk ärajätmine, hüpoglükeemiliste preparaatide või insuliiniga ravitav suhkurtõbi ja stimuleeriva või söögiisu pärssivate preparaatide kasutamine.

**Rasedus ja imetamine.** ZYBANI kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Rasedatel naistel on soovitatav suitsetamisest loobuda ilma farmakoterapia abita. Kuna bupropioon ja tema metaboliidid erituvad rinnapiima, soovatakse ZYBAN-ravi ajal imetamine katkestada.

**Kõrvaltoimed.** Peamiselt unetus, suukuivus, nahalööbed. Kõrvaltoimed on kerged ja mööduvad ravi lõpetamisel.

**Pakend.** 150 mg retardtabletid, 30 tk pakendis.

Müügiloa hoidja Glaxo Wellcome Export Ltd, tel 6 313 274,  
Zyban on retseptiravim.

Lisainfo Pharmacia Estica 2001 või [www.suitsetamine.ee](http://www.suitsetamine.ee)

Viited: 1. RHK 10. 2. Krisitin J., et al „Bupropion - A Review of its use in the Management of Smoking Cessation”, Drugs 2000 Apr; 59 (4): 1007-1024



EAP

EESTI  
ARSTIDE  
PÄEVAD

5. ja 6. APRILLIL  
TALLINNAS  
SAKALA KESKUSES



### ARSTIDE KONVERENTS

Allergoloogia ja immunoloogia päevaprobleemid  
Rasedus ja sünnitus interdistsiplinaarses käsitluses

### FARMAATSIATOODETE JA MEDITSIINITEHNIKA NÄITUS

5. 04. kell 9.00 - 18.00    6. 04. kell 9.00 - 17.00

**NÄITUSEL OSALEVATE FIRMADE REGISTREERIMINE KUNI 05.03.2001**

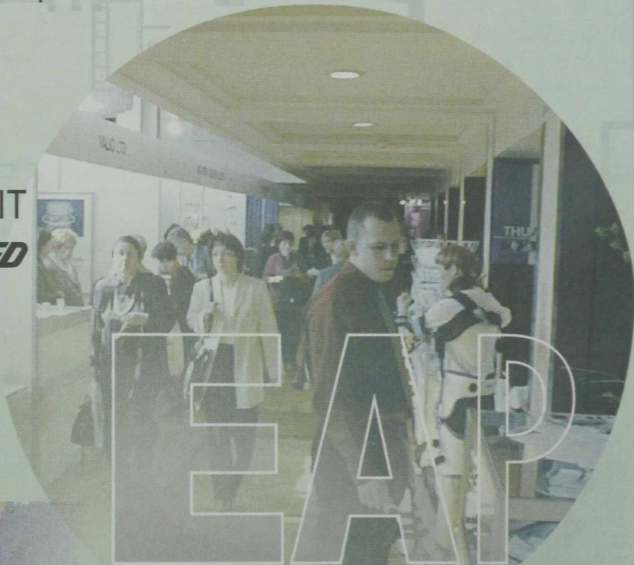
Eesti Arstide Liidus  
Pepleri 32, Tartu 51010  
tel/faks 27 430 029  
e-post: eal@arstideliit.ee

#### KORRALDAJAD



EESTI ARSTIDE LIIT

EESTI NÄITUSED



Täpsemalt lk 111

Vaata ka EAL koduleheküljel internetis [www.arstideliit.ee](http://www.arstideliit.ee)

# EESTI ARST

ILMUB ALATES 1922. AASTAST 80. AASTAKÄIK

TARTU ÜLIKOOLI  
RAAMATUKOGU  
SUNDEKSEMPLAR

## SISUKORD

### UURIMUSED

Kvaliteedi tagamine residentuuri korraldamisel baastervishoiuasutustes

**H. Gil, H.-I. Maaros**

63

*Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi ravi uus kontseptsioon

**H.-I. Maaros, R. Keevallik, H. Kolk, I. Kull, K. Labotkin, K. Suurmaa, R. Tammur**

68

### ÜLEVAATED

Südamepuudulikkuse ravimine reniin-angiotensiin-aldosteron-süsteemi (RAAS)

mõjustamise kaudu **R. Teesalu, T. Ristimäe, A. Kaasik**

75

Mõningaid aspekte hematopoeetiliste rakkude programmeeritud rakusurmast

**H.-E. Simovart, E. Rajavee**

80

Aju isheemilise kahjustuse molekulaarsed mehhanismid **A. Kalda**

85

10 aastat Eesti Assotsiatsiooni Anti-AIDS ja HIV-nakkus Eestis 2000. aastal

**L. Priimägi**

91

Töötasustamine tervishoius **K Sihver, T Leoško**

94

### HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Süfilistilised ektüümid teisese süüfilise haigel **H. Rajangu, K. Hussar**

97

Primaarne amüloidoos kliinilises praktikas **A. Kork, V. Valdes**

100

### MEDITSIINIUUDISED

103

### MÕELGE KAASA

107

### EESTI ARSTIDE LIIDUS

109

### MITMESUGUST

Residentuuri rahastamisest 2001. aastal **R.-A. Kiivet**

113

Avalik kiri

114

### ÕNNITLEME!

Peeter Laane 60

115

Aita Graft 60

115

### TEATED

116

### IN MEMORIAM

Prof Jüri Saarma

117

# AUTOREILE

Eesti Arst on interdistsiplinaarne teaduslik meditsiinaajakiri, mille eesmärgiks on aidata kaasa arstide kvalifikatsiooni tõstmisele ja silmaringi avardamisele. Ajakiri võimaldab arstidel publitseerida oma teadustöö tulemusi, tutvustada kaasaegseid diagnostika- ja ravimeetodeid ning käsitleda mitmesuguseid meditsiinilisi ja tervishoiukorralduslikke probleeme, samuti Eesti Arstide Liidu tegevust.

Ajakiri avaldab originaalsete teaduslike tööde tulemusi, ülevaateartikleid, referatiivseid ülevaateid erinevatest erialaajakirjadest, kasuistiliste haigusjuhtude kirjeldusi ja arstidele vajalikku informatsiooni.

**Käsikirjad** esitatakse trükituna 2 eksemplaris 1,5-intervallise reavahega ning arvutikettal Wordi formaadis. Leheküljed peavad olema nummerdatud.

Artikli maht (kaasa arvatud kirjanduse loetelu) on järgmine:

- ülevaateartikkel mitte üle 10 lehekülje,
- teaduslik töö mitte üle 8 lehekülje,
- haigusjuhu kirjeldus 1–2 lehekülge.

Käsikiri peab olema keeleliselt korrektne, terminid, lühendid, mõõtühikud, valemid, tsitaadid, nimed, initsiaalid kontrollitud.

**Titellehel** peab olema

- pealkiri,
- autori(te) ees- ja perekonnanimi, asutus(ed),
- 3–5 võtmesõna,
- ingliskeelne lühikokkuvõte pealkirjaga (kuni 250 sõna),
- korrespondeeriva autori nimi, aadress, e-posti aadress, töökoha ja kodune telefon, faksinumber.

**Artikkel** koosneb järgmistest pealkirjastatud osadest:

- sissejuhatus ja töö eesmärk,
- uurimismaterjal ja -meetodid,
- tulemused,
- arutelu,
- kokkuvõte või järeldused,
- kirjanduse loetelu (ülevaate puhul kuni 20 nimetust, teadusliku artikli puhul kuni 10 nimetust),
  - tänuavaldused (vajadusel märkida töö finantseerimise allikas).

**Tabelid, joonised ja fotod** järjestada numbriliselt ning varustada pealkirja või selgitava tekstiga. Joonised esitada arvutikettal eraldi failina. Fotod esitada kahes eksemplaris, tagaküljele märkida selle järje-korranumber, autori nimi ja ülemine serv.

**Kirjanduse loetelu** koostatakse tekstis esinemise järjekorras, kasutades Vancouveri viitamissüsteemi. Venekeelsed kirjandusallikad translitereeritakse ladina tähtedega. Tekstis märkida kirjanduse viited sulgudes olevate araabia numbritega.

- Raamatutel märgitakse autori perekonnanimi, initsiaalid, pealkiri, väljaandmise koht, kirjastus ja ilmumise aasta.

- Kogumike puhul märgitakse peatüki autori perekonnanimi, initsiaalid, peatüki pealkiri, toimetajate nimed, kogumiku pealkiri, väljaandmise koht, kirjastus, ilmumise aasta ning peatüki algus- ja lõppnumbrid.

- Ajakirjade puhul tuuakse kuni kuue autori perekonnanimi ja initsiaalid, artikli pealkiri, ajakirja nimetus lühendatult vastavalt Index Medicuse süsteemile, ilmumisaasta, köide, anne või number, artikli lehekülgedes algus- ja lõppnumbrid.

- Konverentsi teeside korral esitatakse autori perekonnanimi, initsiaalid, teesi pealkiri, kogumiku toimetajad, pealkiri, konverentsi nimetus, toimumisaeg, koht, kogumiku ilmumise koht, kirjastus, ilmumise aasta, teesi algus- ja lõppnumbrid.

Kirjanduse esitamise näidiseid:

1. Hynd GW, Grant Willis W. Pediatric neuropsychology. Tokyo: Grund & Stratton; 1988.
2. Gersham GE. Rehabilitation of the stroke survivor. In: Barnett HJN, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1992. p. 1189–201.
3. Liang P, Pardee AB. Differential display of eukaryotic messenger RNA by means of the polymerase chain reaction. Science 1992;257:967–71.
4. Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degouler P, Piemme TE, Rienhoff O, eds. MEDINFO 92. Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6–10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561–5.

Käsikirjal peavad olema autorite allkirjad. Toimetus ei tagasta fotosid, jooniseid ega avaldamisele tulevate artiklite käsikirju. Ajakirjas avaldatavad artiklid kuuluvad retsenseerimisele.

Kaastööd saata  
toimetuse aadressil:

**Eesti Arst**  
Pepleri 32  
51010 Tartu

Kontaktivõimalus:

eestiars@arstideliit.ee  
Telefon: 07 427 825 (toimetus)  
051 64 584 (peatoimetaja)  
Faks: 07 427 825

Eesti Arst ilmub 12 korda aastas. Tellimusi on võimalik vormistada ajakirja toimetuses (telefonil: 07 427 825 või internetis: [www.arstideliit.ee](http://www.arstideliit.ee)).

Peatoimetaja: Väino Sinisalu  
Toimetajad: Tiit Tomberg, Ülla Linnamägi, Kuulo Kutsar  
Keeletoimetajad: Urve Pirso, Ester Jaigma  
Reklaamitoimetaja: Maie Keerma  
Toimetussekreter: Kai Tamm  
Sekreter: Külli Kuus

Toimetuskolleegium: Andres Ellamaa, Vello Ilmoja, Ain-Elmar Kaasik, Margus Lember, Eero Vasar

Väljaandja: Eesti Arsti OÜ  
Kujundus: Joon Stúdio; Trükikoda: ETPV Trükikoja AS

# Kvaliteedi tagamine residentuuri korraldamisel baastervishoiuasutustes

Heidi Gil, Heidi-Ingrid Maaros – TÜ arstiteaduskond

## eriarstide koolitus, residendid, baastervishoiuasutused, residentide juhendamine

Arstide erialakoolituse kvaliteedi tagamiseks on mitmetes maades kindlad nõuded eriarste koolitavatele raviasutustele (1, 2, 3). Koolituse kvaliteedi peamiseks tagajateks on patsientide arv haiglas ja ambulatoorse vastuvõtu maht, kogunud meditsiinipersonali ja juhendajate olemasolu, samuti kaasaegse tehnilise varustuse ning raamatukogu olemasolu raviasutuses. Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida vastavaid näitajaid residentuuri baasasutustes Eestis.

Arstide erialakoolitus Eestis toimub residentuuris, mis on korraldatud vastavalt ülikooli seadusele ja Tartu Ülikooli õppekavale ning sisaldab nii praktilist kui ka teoreetilist õpet (4, 5, 6). Enamiku residentuuri õppemahust moodustab eriala omandamine praktilise tegevuse kaudu, millele lisandub väiksemas matus teoreetiline koolitus. Üldtunnustatult saab kvaliteetset praktilist õpet korraldada raviasutustes, kus on kvalifitseeritud arstid, kes võiksid olla erialajuhendajateks, piisavalt patsiente ja ambulatoorseid visiite, erialaliseks tegevuseks vajalik varustus, õppematerjalid, raamatukogu, soovitatavalt arvutid ja Interneti-ühendus.

Residentuuri baasid kinnitab Tartu Ülikooli ettepanekul Sotsiaalministeerium. Baasasutus peab kindlustama residendile vastavalt erialaprogrammile praktikakoha ja -koormuse, samuti kompetentse juhendaja. 1999. a tegime uuringu residentuuri baastervishoiuasutustes, et saada teada, millised on õppetingimused, ja hinnata, kas Eestis on tagatud eriarstide kvaliteetne praktiline õpe.

### Uurimismaterjal ja -metoodika

1. Kirja teel kogutud andmed 47-st residentuuri

baasasutusest (sh 15 perearstikeskusest) sisaldasid teavet raviasutuse töökorralduse, juhendajate kvalifikatsiooni ja õppetingimuste kohta.

2. Juhendajatele ja residentidele koostati küsimustikud, millele vastati anonüümselt. Nii juhendajatelt kui ka residentidelt küsiti arvamusi residentuuri korralduse ja selles osalemise motivatsiooni kohta ning paluti teha ettepanekuid residentuuri korralduse parandamiseks.

### Tulemused

Andmed residentuuri baasasutuste kohta 1999. aastal on esitatud tabelites 1, 2 ja 3. Tabelis 1 on toodud baastervishoiuasutuste nimetused, voodikohtade arv, ambulatoorse vastuvõtu iseloomustus, arstide, residentide ja juhendajate arv ning juhendajate kvalifikatsioon erinevates baasides. Peremeditsiini baastervishoiuasutused on esitatud tabelis 2 ja andmed residentuuri baaside omandivormide kohta tabelis 3.

65% residentidest (315) ja 60% residentide juhendajatest (404) olid Tartu baastervishoiuasutustes. Heatasemelise praktilise õppe kindlustavad kompetentsed juhendajad. Meie kogutud andmed kinnitavad, et juhendajate kvalifikatsioon on praegustes baasides hea – 76,9%-l juhendajatest oli kõrgem või esimene kategooria. Psühhiaatriaeriala juhendajatele on vastavalt psühhiaatrie spetsialiseerumise ja atesteerimise juhendile omistatud psühhiaatri pädevustase.

Ambulatoorne vastuvõtt toimus kõikides kliinilistes õppebaasides. Peremeditsiini baastervishoiuasutustes oli 1100–2700 patsienti ühe perearsti kohta. Ajavahemikul 2000–2003

**Tabel 1. Residentuuri baastervihoiuasutused, nende suurus, ambulatoorne vastuvõtt, arstide, residentide ja juhendajate arv ning kvalifikatsioon 1999. a**

Nimetus	Suurus (voodikohti)	Ambulatoorne vastuvõtt	Arstide arv	Residentide arv 1999. a	Juhendajate arv	Juhendajate kvalifikatsioon
1. Mustamäe Haigla	610	112 868 visiiti 1998. a	174 + 5 provisorit	18	41	23 - kõrgem, 15 - I, 3 - II
2. Tallinna Keskhaigla	500	Olemas	169	18	38	20 - kõrgem, 14 - I, 4 - II
3. Tallinna Lastehaigla	273 + 9 kohta päevastats.	16 000 vastuvõttu aastas	102 (32 Mustamäe Lastepoliklinikus)	6	15	11 - kõrgem, 4 - I
4. Tallinna Pelgulinna Haigla	360	Olemas	190	3	4	2 - kõrgem, 2 - I
5. Tallinna Pelgulinna Haigla sünnitusmaja	139	Olemas	34	4	7	4 - kõrgem, 3 - I
6. Tallinna Psühhiaatriahaigla	520	Olemas	67	8	8	8 - psühhiaatri pädevus
7. Tallinna Merimetsa Haigla	135	9738 (infektsionist), 42 261 (Kopli lastepoliklinikus)	20 + 18 (Kopli lastepoliklinikus)	5	2	2 - II
8. Eesti Onkoloogiakeskus	220	91 092	60	3	11	9 - kõrgem, 2 - I
9. Tallinna Nahahaiguste Haigla	80	200 külastust päevas	10	7	3	2 - kõrgem, 1 - I
10. Tallinna Magdaleena Haigla	134	Olemas	27	1	6	-
11. Kivimäe Haigla	309	-	40	6	5	2 - kõrgem, 3 - I
12. Tervisekaitseinspeksioon	-	-	139	2	2	2 - kõrgem
13. Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut	-	-	36	2	3	3 - kõrgem
14. Tallinna Hambapolikliinik	-	Hambaravi, proteesimine	-	1	2	1 - kõrgem, 1 - I
15. Pärnu Haigla	470	Polikliinik	128	2	2	1 - kõrgem, 1 - I
16. Üld- ja molekularpatoloogia instituut	-	Olemas	4	1	2	2 - kõrgem
17. Eesti Kohtuarstliku Ekspertiisibüroo Tartu osakond	-	662 lahangut aastas	4	1	3	-
18. Eesti Kohtuarstliku Ekspertiisibüroo Tallinna osakond	-	1120 lahangut aastas	9	2	2	2 - kõrgem
19. Tartu Hambaproteesikeskus	-	35 000 visiiti, 8000 proteesitud inimest	12 kohta, 15 isikut	2	1	1 - kõrgem
20. Tervishoiu Instituut	-	-	-	11	3	*juhendaja kategooria ei ole oluline
21. TÜ kopsukliinik	120	9203 visiiti aastas	28	15	13	5 - kõrgem, 2 - I, 4 - II, 2 - -
22. TÜK onkoloogiakliinik	89	24 056	37	18	16	8 - kõrgem, 5 - I, 3 - II
23. TÜK lastehaigla	118	14 896 stacionaaris, 36 128 polikliinikus	90	12	32	18 - kõrgem, 11 - I, 1 - II
24. TÜK ühendlabor	-	17 + 7 kõrgharidusega laborispetsialisti	7	3	11	1 - kõrgem, 5 - I, 3 - II
25. TÜK psühhiaatriahaigla	140	17 000 visiiti aastas	19,5	22	15	15 - psühhiaatripädevus, 3 - I lisapädevus lastepsühhiaatrias
26. TÜ spordimeditsiini ja taastusravi kliinik	5000 haiget a	10 000 haiget	14	6	3	3 - kõrgem
27. TÜ nakkushaiguste kliinik	76	Olemas	4	3	3	1 - kõrgem, 2 - I
28. TÜ nahahaiguste kliinik	50	4 haiget tunnis	8 + 4 õppejõudu	6	8	4 - kõrgem, 1 - I, 3 - II
29. TÜK endokrinoloogiahaigla	35	20 256	13	4	9	3 - kõrgem, 2 - I, 3 - II, 1 - -
30. Tartu Naistekliinik	92	5 kabinetti naistenõuandlas	48	8	15	6 - kõrgem, 6 - I, 3 - II
31. TÜ stomatoloogia polikliinik	-	Ainult ambulatoorne vastuvõtt	52	6	3	3 - kõrgem
32. TÜK Maarjamõisa haigla	-	Olemas	246	85	100	64 - kõrgem, 26 - I, 6 - II

- andmed puuduvad

saab 65-aastaseks kokku 172 arsti. Aastatel 1994-1998 Tartu Ülikoolis üksnes internatuuri lõpetanud ja baasidesse põhitöökohaga tööle võetud arste oli 98. Arvuti kasutamise võimalus oli olemas kõikides baasides ja raamatukogu 19 raviasutuses.

Küsimustikule vastas 61% - 126 juhendajat ja 99 residentide (52 riiklikku ja 47 lepingulist residentide).

Juhendajate vastustest selgus, et eriarsti väljaõpet residentuuris peeti vajalikuks ja eriti rõhutati iseseisva töötamise nõuet residentuuri ajal. 67% residentide juhendajatest arvas, et noorte arstidega suhtlemine on arendav ja stimuleerib ennast täiendama; 42%-le vastanutest oli residentide juhendamise meeldiv koormus, kuid samas

**Tabel 2. Peremeditsiini baastervishoiuasutused, nimistu suurus, residentide arv, juhendajate arv ja kvalifikatsioon**

Nimetus	Nimistu suurus	Arstide arv	Residentide praegune arv	Juhendajate arv	Kvalifikatsioon
1. OÜ Perearst Siiri Lüdimois (Viljandi)	2700	1	1	1	I - I
2. FIE Perearst Tiiu Kaasik (Tartumaa)	1869	1	1	1	I - I
3. AS PMA (Võru)	3633	2	1	1	I - II
4. OÜ Laagri Tervisekeskus (Harjumaa)	6100	3	1	2	2 - II
5. OÜ Kesklinna Perearstikeskus (Võru)	6945	3	1	3	I - I, 2 - II
6. OÜ Eve Mõistuse Perearstikeskus (Viljandimaa)	1100	1	1	1	I - I
7. MTÜ Perearstipraksis TANEKO (Tartu)	4956	3	1	1	I - I
8. MTÜ Maarjamõisa Perearstide Praksis (Tartu)	10810	6	1	1	I - I
9. MTÜ Nõlvaku Perearstikeskus (Tartu)	6300	3	1	3	I - I, 2 - II
10. MTÜ Ropka Perearstikeskus (Tartu)	4750	3	1	3	3 - II
11. FIE Juta Kandimaa (Tartumaa)	1612	1	1	1	I - II
12. OÜ Kuusalu Tervisekeskus (Harjumaa)	4745	3	1	1	I - II
13. FIE Urmas Takkeri (Tartu)	2150	2	1	2	I - I, I - II
14. FIE Perearst Pille Ööpik (Tallinn)	1600	1	1	1	I - II
15. MTÜ Mõisavahe Perearstikeskus (Tartu)	11804	5	2	5	I - II

FIE - füüsilisest isikust ettevõtja, OÜ - osäühing, AS - aktsiaselts, MTÜ - mittetulundusühing

**Tabel 3. Residentuuri baastervishoiuasutuste jaotus omandivormi järgi**

Omandivorm	Õppebaaside arv
Munitsipaalasutus	8
Riigiasutus	8
Sihtasutus	12
Avalik-õiguslik	2
Füüsilisest isikust ettevõtja	5
Osäühing	4
Mittetulundusühing	5
Aktsiaselts	1

lisakohustus. Vaid ühele juhendajale oli residentide juhendamine ebameeldiv lisatöö. Esitati ka arvamusi, et juhendamine on suur vastutus ning seostub pigem missioonitundega kui võimalusega raha teenida. Enamik juhendajaid leidsid, et suudavad tagada residentidele piisava töökoormuse. 35,7% juhendajatest sooviks korrigeerida juhendada ainult ühte, 36,5% kahte residentide. Kolme või enama residentide juhendamiseks peaksid residentid olema eriti heade arstieeldustega ja head suhtlejad. 46% vastanutest juhendaksid residentide pidevalt, ülejäänud eelistaksid olla juhendajad vaid osa aega aastast.

Juhendajad arvasid, et õppekava ajagraafik tuleks planeerida võimalikult täpselt; residentid peaks olema vähemalt 3–6-kuuline õpe väljaspool Eestit rahvusvaheliselt tunnustatud keskustes; resident peaks osa võtma kliinilisest uurimistööst; residentid peaks olema üks kindel juhendaja kogu residentuuri vältel; residentuuri viimasel aastal võiks resident töötada mõned kuud oma planeeritava töökohal; resident võiks vabalt valida endale juhendaja; resident peaks oskama kasutada arvutit ja valdama vähemalt ühte võõrkeelt; juhendaja peaks andma juhendatava kohta objektiivse hinnangu; juhendustasu kättesaamisega on organisatoorseid probleeme; riiklikule residentidele peaks olema tagatud töökoht. Juhendajate arvates on viimaste aastate residentid olnud väga tublid.

Residentide vastustest selgus, et motivatsioon eriala valikuks oli mitmesugune: huvi, tihe kokkupuude valitud erialaga ülikooli ajal, juhus, eneseteostus, meeldiv kollektiiv, sponsorhaigla vajadus spetsialisti järele, eeskujud, hea õpetaja, lootus leida tulevikus tööd, teaduslik huvi, hea palk jne. Tulevast töökohta teadis vaid 13% riiklikest ja

38% lepingulistest residentidest. Need, kes veel ei teadnud tulevast töökohta, eelistasid töötamist suuremates haiglates linnades.

90% vastanuist hindasid residentuuribaasis pakutavaid tingimusi eriala omandamiseks sobivaiks. 62 residentil oli isiklik õppeplan kogu residentuuri aja kohta, 21 residentil oli plan osaks ajaks ja 16-l ei olnud individuaalplani. Töökorraldus ravisutuses võimaldas 85%-l residentidest järgida isiklikku õppeplani.

Erialakirjanduse leiab Internetist 70 vastanut, 66 residentit kasutab ravisutuse raamatukogu. 55 residentit tellib kirjandust Tartu Ülikooli raamatukogust, kuid märgiti ka, et uut kirjandust seal sageli ei saa.

Üheks probleemiks on vähene kontakt teiste residentidega, sest teiste erialade residente ei tunta. Residentide senine omavaheline suhtlemine on kollegiaalne, soovitakse teha ühisseminare ja teadustööd. Koostöö juhendajaga sõltub residentide arvates temast endast, probleemide lahendamisel tunnetatakse juhendaja abi ja vanema kolleegi juuresolek annab kindluse igapäevatoös. Residentid tegid rea ettepanekuid residentuuri kohta: võiks olla rohkem täienduskoolitust ja seminare; iga pikem õppetsükkel võiks alata nn raamatukogunädalaga; juhendaja juhendustasu võiks olla 1500–2000 ja residentide palk 6500–7000 krooni kuus; juhendustasu väljamaksmisel võiks arvestada residentide arvamus; vajalik oleks õppida välismaal (vähemalt 1–2 kuud); ühes õppetsükklis ei tohiks korraga osaleda liiga palju residente; tuleks teha rohkem koostööd teiste erialade residentidega; resident võiks olla baasasutusega seotud töölepingu kaudu; oleks vaja selgitada spetsialistide vajadust ravisutustes ja vahendada tööpakkumisi; teise aasta residentil võiks olla õigus töötada ja vastutada võrdsetel alustel oma eriala spetsialistidega (nt õigus kirjutada soodusravimeid).

### Arutelu

Pikka aega on valitsenud arvamus, et ravisutuse riiklik omandisuhe on ravi- ja õppetöö

kvaliteedi tagatiseks. Eestis toimub residentuur erinevates ravisutustes, kus on erinevad omandisuhted, samaväärsel tasemel. Seega ei olene erialaõpe ravisutuse omandisuhetest, vaid eelkõige seal töötavate arstide kvalifikatsioonist ning patsientide arvust. Analüüsist selgus, et mõnes baasasutuses on residente vähe võrreldes nendes töötavate potentsiaalsete juhendajate ning ravitavate patsientide arvuga. Seega oleks võimalik mõningates õppebaasides avada rohkem kohti residentidele, kusjuures see hajutaks õppekoormust erinevate tervishoiuasutuste vahel. Küsitlusest selgus, et need haiglad (nt Mustamäe Haigla, Pärnu Haigla) olid ka ise valmis vastu võtma rohkem residente, kui seal praegu oli.

Aastatel 1989–1996 Rootsisis tehtud samalaadses uuringus toodi välja residentuuribaaside oluliste kvaliteedinäitajatena kliinilises ravisutuses ambulatoorse vastuvõtu, kogunud meditsiinipersonali ja juhendajate, aga ka hea tehnilise varustuse ning raamatukogu olemasolu. Arvestades eeltoodut, on meie baastervishoiuasutustes olemas rahuldavad võimalused eriala- arsti väljaõppeks. Oluline ja tähtis erinevus on, et Rootsisis töötab resident spetsialiseeruva arstina tähtajalise lepinguga arsti ametikohal ning see suurendab ka residentide vastutust oma töö eest (2). Eestis sõlmivad residentuuri baastervishoiuasutused heal juhul residentidega praktikalepingu, kuigi residentid moodustavad baasides 19% arstkonnast. Perearstide väljaõpe perearstikeskustes on erinev teiste erialade residentuurist paljudes Euroopa maades (3), sest erinevalt kollektiivsest haiglatööst suhtleb perearst-resident patsiendiga üksi ning juhendamine toimub omavaheliste aruteludena. Eestis on peremeditsiini residentuur korraldatud mitmete kvalifitseeritud perearstide osalusel ning neis baasides on vaja tagada residentidele vajalikud tingimused (oma tööruum arvatiga, patsiendid).

### Kokkuvõte

Eestis toimub arstide erialaõpe mitmete tervishoiuasutuste baasil. Erialaõppeks on Eestis

piisaval arvul kvalifitseeritud juhendajaid. Peamiseks probleemiks on eriala omandavale arstile küllaldase erialalise kogemuse saamine. Seepärast peaks residentuur toimuma nende

raviasutuste baasil, kus on iga residendi jaoks residendi koormusele vastav patsientide arv ning tööks vajalikud vahendid.

### Kirjandus

1. Advisory Committee on Medical Training. Fourth report and recommendation on the conditions for specialist training. Brussels; 1997. p.51-5.

2. Quality Assurance in Specialist Training. The Swedish Experience on Site Visits 1989-1996. Sveriges läkarförbund Svenska Läkaresällskapet; 1996. p.3-11.

3. Martens FMJG, Root MH. Practical medical education in general practice. Med Educ 1992;26:213-7.

4. Tartu Ülikooli seadus. RT I 1995;23:333.

5. Ülikooliseaduse, Ülikooliseaduse ja sellega seonduvate seaduste muutmise seaduse, Tartu Ülikooli seaduse, Rakenduskõrgkooli seaduse ja Eesti Vabariigi Haridusseaduse muutmise seadus. RT I 1999;102:908.

6. Maarooos H-I. Arstide erialakoolitus Eestis aastal 1998: põhimõtted, korraldus, erialad, finantseerimine. Eesti Arst 1998;(6):558-63.

### Summary

#### Quality indicators in healthcare establishments for residency training

The speciality study in residency for doctors in Estonia is legalized by the Law of the University of Tartu and its amendments. The speciality study in Estonia is conducted by training in estonian healthcare establishments. Healthcare establishments in which the residency training takes place guarantees a working place and workload for resident according to speciality program. Generally recognized conditions for quality of residency training in healthcare establishments are:

qualified doctors who can be speciality tutors, sufficient number of patients and outpatient visits, equipment needed for speciality training, learning materials, library, computers, internet connection. A study made in 1999 in 47 healthcare establishments showed that there are sufficient manpower and facilities to train specialized doctors in Estonia.

heidigil@sm.ee

## Puu- ja aedvilja söömine ei vähenda jäme- ega pärasoolevähi riski

Hollandis korraldatud kohorturing ei kinnitanud arvamust, et rohke puu- ja aedvilja söömine vähendab üldiselt jäme- või pärasoolevähi kujunemise riski. Töös kasutati 150-punktilist toidutarbimise küsimustikku, uurimiseluseid jälgiti 6,3 aastat. Siiski leiti, et naissoost vaatlusalustel ilmnes teatud positiivne tendents: rohkelt puu- ja

aedvilja tarvitaval täheldati uuritava vähipaikme esmashaigestumuse vähenemist.

Hauschildt E. Vegetable and fruit consumption of colon and rectal cancer in a prospective cohort: South Netherlands cohort study on diet and cancer. Amer J Epidemiol 2000;152:1081-90.

# ***Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi ravi uus kontseptsioon**

**Heidi-Ingrid Maaros<sup>1</sup>, Rein Keevallik<sup>2</sup>, Helgi Kolk<sup>3</sup>, Ingrid Kull<sup>3</sup>, Katrin Labotkin<sup>3</sup>, Külliki Suurmaa<sup>4</sup>, Rein Tammur<sup>5</sup>** – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduskonna polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool, <sup>2</sup>Eesti Meremeeste Haigla, <sup>3</sup>TÜK sisekliinik, <sup>4</sup>Tallinna Pelgulinna Haigla, <sup>5</sup>Kuressaare Haigla

## **peptiline haavand, *Helicobacter pylori*, ravi, haavandi retsidiveerumine**

Peptilise haavandi ravi on viimasel aastakümnel muutunud: klassikaline, vaid mao sekretsiooni vähendamisele suunatud ravi on kombineeritud *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) kolonisatsiooni mõjutava antibakteriaalse raviga. Paljude uuringute tulemused kinnitavad sellise ravi efektiivsust ja retsidiive vähendavat toimet nii kaksteistsõrmiku- kui ka maohaavandi korral (1, 2, 3). Ravi edukuse kriteeriumiks peetakse *H. pylori* infektsiooni kadumist ning uute ravimikombinatsioonide määramisel on põhieesmärgiks parandada *H. pylori* eradikatsiooni efektiivsust. Lisaks *H. pylori* leiule on peptilise haavandi paranemise üle otsustamiseks oluline hinnata patsiendi tegelikku paranemist, s.t vaevuste möödumist, haavandi remissioonifaasi pikenemist ja retsidiivide vähenemist. Haavandi paranemist kombineeritud ravi järel tõestatakse endoskoopilise uuringuga ning patsiendi paranemist elukvaliteediuuringuga. Selliselt toimides on leitud, et uut tüüpi ravi mõjub peptilise haavandi retsidiive vähendavalt ka juhtudel, mil saavutatakse *H. pylori* kolonisatsiooni vähenemine, kuid täielikku eradikatsiooni ei saavutata (4, 5). Seega on patsiendi ravitulemused antibakteriaalse raviga tunduvalt paremad, kui arvati, hinnates vaid *H. pylori* edukat eradikatsiooni.

Käesoleva uuringu eesmärgiks oli jälgida prootonpumba inhibiitori (PPI) antisekretoorse ja antibakteriaalse ravi koosmõju peptilise haavandiga patsientide vahetule paranemisele ja haavandi retsidiveerumisele ühe aasta jooksul. Uuringu pikemaegseks eesmärgiks on jälgida nende patsientide elukvaliteeti ja *H. pylori*

reinfektsiooni peptilise haavandi kombineeritud ravi järel.

### **Patsiendid**

Uuringus osalesid järjestikused ambulatoorsed patsiendid peptilise haavandiga (nii kaksteistsõrmiku- kui ka maohaavandiga) aastatel 1995–1996. Uuring toimus mitmes Eesti raviasutuses ja sai teoks tänu koostööle perearstide ja gastroenteroloogide vahel. Tööd koordineeris Tartu Ülikooli polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool. Uuringus osalesid Maarjamõisa Polikliiniku gastroenteroloogia kabineti, Kuressaare Haigla, Eesti Meremeeste Haigla polikliiniku ja Tallinna Pelgulinna Haigla polikliiniku gastroenteroloogid.

Järjestikku endoskoopiakabinetti suunatud haigetest arvati uuringurühma need haiged, kes olid nõus vastava ravi, edasiste uuringute ja jälgimisega. Uuringugruppi kuulusid Tartust 75 patsienti (1. grupp, arstid H.-I. Maaros, K. Labotkin, I. Kull, H. Kolk), Kuressaarest 30 patsienti (2. grupp, arst R. Tammur) ja Tallinnast 29 patsienti (3. grupp, arstid R. Keevallik, K. Suurmaa), kokku 134 patsienti. Perearst oli patsiendid suunanud gastroenteroloogi juurde uuringuteks haavandile iseloomulike vaevuste pärast või olid nad jälgimisel gastroenteroloogide juures haiguse korduvate ägenemiste tõttu. Ravi määrati 134 haigele. Vahetult pärast ravi uuriti endoskoopiliselt 127 haiget 134-st, viis haiget ei nõustunud kordusuuringuga ravitulemuste hindamiseks, tuues põhjuseks vaevuste puudumise ning hea enesetunde ravi järel ning endoskoopilise uuringu ebameeldivuse. Kaks haiget katkestasid ravikuuri kõrvalnähtude tõttu.

**Tabel 1. Pärast ravi korduvalt uuritud peptilise haavandiga patsientide andmed erinevates keskustes**

Keskus	Korduvalt uuritud haigeid (M/N)	Diagnoos / haigete arv		Haavandi kestus: esmane / < 5 a / 5-10 a / > 10 a	Ägenemisi üle ühe korra aastas
		UD	UV		
1. Tartu	71 (39/32)	58	13	29/19/10/13	37
2. Kuressaare	28 (18/8)	22	6	12/8/3/5	7
3. Tallinn	28 (12/16)	27	1	4/15/5/4	5
Kokku	127	107	20	45/42/18/22	49

M - mehed, N - naised, UD - duodenaalhaavand, UV - maohaavand

Ravitud patsientidest olid kaksteistsõrmikuhaavandiga 107 ja maohaavandiga 20 patsienti. Esmakordselt diagnoositi peptiline haavand 45 patsiendil (35%); 42 patsiendil (33%) oli haavand diagnoositud endoskoopiliselt vähem kui 5 aastat tagasi; 18 patsiendil (14%) 5–10 aastat tagasi ning rohkem kui 10-aastase kestusega haavand esines 22 patsiendil (17%) (vt tabel 1). Haavandi ägenemist mitmel korral aasta jooksul esines 49 patsiendil 82-st (60%) korduva haavandiga patsiendist.

### Meetodid

Peptilist haavandit diagnoositi ja jälgiti kindla plaani kohaselt. Peptilise haavandi nimetust on kasutatud artiklis üldnimena kaksteistsõrmiksoole ja maohaavandi tähistamiseks. Peptilist haavandit diagnoositi kindlate kliiniliste ja endoskoopiliste tunnuste alusel, mis vastavad Eestis tunnustatud gastroenteroloogia heale praktikale ning mille põhimõtted uurijad omavahel kooskõlastasid. Maohaavandiks peeti haavandit, mis asetses angulusevoldil või kõrgemal, kaksteistsõrmikuhaavandi diagnoosiga tähistati haavandit lokaliseerimise antrumis, prepüloorsees piirkonnas, pülooruse kanalis või *bulbus duodeni's*. Kaksteistsõrmikuhaavandile kaasuvad erosioonid, limaskesta punetust ja turset diagnoositi kaasuva duodeniidina. Haavand arvati endoskoopiliselt paranenuks neil juhtudel, kui ei esinenud haavandit ega kaasuvat duodeniiti.

**Patsientide küsitlus.** Kõikide patsientide kohta koguti andmeid vaevuste iseloomu, haavandi kestuse, varasema ravi ning ägenemiste kohta.

**Endoskoopiline uuring.** Igal haigel tehti haavand kindlaks endoskoopiliselt esimesel viisiidil

enne ravi alustamist. Maohaavandi korral tõestati enne ravi alustamist haavandi vallist võetud proovitükkide alusel haavandi healoomulisus. Patsientidele tehti korduv endoskoopiline uuring 4–6 nädalat pärast ravi ning ühe aasta möödumisel. Endoskoopilised uuringud tehti Olympus GIF Q endoskoopidega rutiinmeetodil.

**Histoloogiline uuring.** Endoskoopilise uuringu käigus võeti tangidega 2 proovitükki antrumi ja 2 korpuse limaskestast. Valgusmikroskoobiga hinnati hematoksüliin-eosiiniga värvitud proovitükkides gastriiti Sydney klassifikatsiooni järgi ning Giemsa meetodil värvitud proovitükkides hinnati *H. pylori* kolonisatsiooni astet.

***H. pylori* antikehade uuring.** *H. pylori* antikehi diagnoositi kapillaarverest Helisal kiirtestiga. Helisal test võimaldab antikehade diagnoosimist 91%-lise spetsiifilisuse ja 82%-lise sensitiivsusega (6). Enne ravi leiti Helisal testiga *H. pylori* antikehi 120 haigel, 7 haigel Helisal testi ei tehtud, sest neil oli *H. pylori* infektsioon diagnoositud eelnevalt 13C hingamistestiga.

***H. pylori* infektsiooni diagnoosimine.** *H. pylori* infektsiooni esinemist määrati 13C urea hingamistestiga 4–6 nädalat ja üks aasta pärast ravi. 13C hingamistesti meetodika ja tulemused on kirjeldatud varem (7). 13C urea hingamistestide mass-spektromeetiline analüüs tehti Helsingi Ülikooli haiglas Soomes ja Karolinska Instituudi haiglas Rootsis. Vastav uuring võimaldas diagnoosida *H. pylori* infektsiooni 94%-lise tundlikkuse ja 100%-lise spetsiifilisusega.

**Peptilise haavandi ravi.** Kõikidele patsientidele määrati ühenädalane ravikuur, mille

jooksul kasutati samaaegselt järgmisi preparaate: Losec, 20 mg kaks korda päevas; Amoxicillin, 1000 mg kaks korda päevas; Metronidazol, 500 mg kaks korda päevas. Pärast ühenädalast kompleksravi edasist ravimite võtmist jätkata ei soovitatud. Hilisema küsitlusega selgus, et 14 patsienti olid kasutanud järgneva aasta jooksul ebaregulaarselt histamiinireseptorite blokaatoreid. Koostöö parandamiseks ravimite võtmisel registreerisid patsiendid ravimite võtmise ja kõrvaltoimete esinemise päevade kaupa spetsiaalsele lehele.

**Statistiliseks analüüsiks** kasutati INSTAD paketti ja Fisheri testi.

**Uuringu eetika.** Haiged andsid eelnevalt kirjaliku nõusoleku ravi ja uuringute teostamiseks. Uuringu oli heaks kiitnud Tartu Ülikooli eetikakomitee.

#### **Tulemused**

##### **Uuringurühma iseloomustus**

Uuringurühma kuulunud 127 patsiendist olid 107 endoskoopiliselt tõestatud kaksteistsõrmikuhaavandi ning 20 healoomulise maohaavandiga. Kõikidel patsientidel leiti *H. pylori* seropositiivsus Helisal testiga. Uuringurühma patsientidest ei kasutanud keegi pidevalt mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid.

##### **Ravimite taluvus**

Patsiendid registreerisid kõik ravimite võtmise ajal tekkinud kõrvaltoimed. Ravimite (omeprasooli 20 mg hommikul ja öhtul, amokitsiliini 1000 mg hommikul ja öhtul, metronidasooli 500 mg hommikul ja öhtul seitse päeva) võtmisel tekkis kõrvalnähte 32 juhul 134-st (24%). 30 patsiendil olid vaevusteks pearinglus ja uimasus, mõru maitse suus ja katt keelel, maitsetundlikkushäired või diarröa; kõik vaevused möödusid iseenesest ning ükski neist patsientidest ei katkestanud ravi. Ühel haigel esines tõsisem tüsistus – soor kogu seedekanali ulatuses, mis vajas 22-nädalast ravi nüstatiiniga, ning peptilise haavandi ravikuur tuli katkestada. Ühel haigel tekkisid ravikuuri ajal kõrvaltoimena allergilised nahanähud, mille tõttu ta katkestas ravikuuri.

Koostöö patsientidega ravimite võtmise osas oli hea – kõik 127 uuringurühma püsima jäänud patsienti võtsid ravimeid ettekirjutuse kohaselt.

##### **Ravitulemused 4 nädalat pärast ravi**

**Kaebuste möödumine.** Peptilise haavandiga seotud vaevused kadusid enamikul patsientidest juba esimestel päevadel pärast ravi alustamist ning vaid kahel haigel püsisid vaevused kauem, ühe nädala kestel.

##### **Endoskoopilise uuringu tulemused.**

Pärast 4–6 nädalat kestnud ravi korraldi endoskoopilist uuringut 127 haigel. Haavand oli paranenud täielikult või oli nähtav vastne arm ning üksikud erosioonid 108 patsiendil 127-st. Peptiline haavand ei olnud raviga paranenud 19 patsiendil (5 haiget mao- ja 14 kaksteistsõrmikuhaavandiga;  $p = 0,1802$ , olulist erinevust ei olnud).

***H. pylori* infektsiooni** kadumist hinnati pärast ravi 13C hingamistestiga kõigil 127 patsiendil. Hingamistest osutus negatiivseks 70 patsiendil (55%) ning 57 patsiendil (45%) püsis *H. pylori* infektsioon ka 4–6 nädalat pärast ravi. Hingamistesti tulemuste järgi jaotusid patsiendid kahte rühma: *H. pylori* negatiivseteks ja *H. pylori* positiivseteks (vt tabel 2). 13C hingamistesti tulemused ei erinenud mees- ega naispatsientidel ( $p = 0,1052$ ) ning tulemusi ei mõjutanud haavandi eelnev kestus ega haavandi asukoht maos või kaksteistsõrmikus.

Haavandi vahetu ravijärgne paranemine seostus *H. pylori* eradikatsiooni tulemustega: haavand ei paranenud statistiliselt tõenäoliselt sagedamini patsientidel, kellel püsis *H. pylori* infektsioon ( $p = 0,0020$ ; OR = 5,893) (vt tabel 3).

##### **Patsientide kordusuuringu tulemused ühe aasta möödumisel**

Kordusuuringule kutsuti kõik ravi saanud patsiendid. Patsientide kohta täideti andmestik, mis sisaldas aasta jooksul esinenud vaevusi, arstide poole pöördumisi, kasutatud ravimeid. Kõikidele patsientidele tehti korduv endoskoopiline uuring ning 13C hingamistestiga hinnati *H. pylori* infektsiooni.

**Tabel 2. *H. pylori* positiivse ja negatiivse rühma iseloomustus vahetult pärast ravi**

Näitaja	<i>H. pylori</i> negatiivne	<i>H. pylori</i> positiivne
Patsientide arv	70	57
Sugu (M/N)	45/25	28/29
Haavandi kestus:		
esmane	24	22
alla 5 aasta	24	17
5-10 aastat	10	8
üle 10 aasta	12	10
Ägenemised üle ühe korra aastas	26	23
Haavand ei paranenud vahetult pärast ravi	4/70	15/57
Kaksteistsörmikuhaavand	57	50
Maohaavand	13	7
Ravimite kõrvalnähud	17/70	17/57

**Tabel 3. Peptilise haavandi paranemine vahetult pärast ravi ja *H. pylori* infektsioon**

	<i>H. pylori</i> negatiivne	<i>H. pylori</i> positiivne	Kokku
Haavand paranes	66	42	108
Haavand ei paranenud	4	15	19
Kokku	70	57	127

$p = 0,0020$ ; OR = 5,893

### Ravitulemused ühe aasta möödumisel

Ühe aasta pärast kutsuti korduvale uuringule 118 patsienti 127-st ravitud patsiendist (93%). Arsti täienduskursuste tõttu väljaspool Eestit jäi 9 patsienti välja kutsumata. Neist 118 patsiendist tulid kohale ning olid endoskoopilise uuringuga nõus 107 patsienti (91%). Korduva endoskoopilise uuringuga ei nõustunud 11 patsienti, kes väitsid, et neil pole vaevusi ning et nad on paranenud. 8 patsienti 107-st jäid edasisest analüüsist välja puuduva 13C testi tõttu, endoskoopiliselt oli neil haavand paranenud. Seega saime aasta pärast ravi täielikult kõikide meetoditega uurida 99 patsienti 118-st uuringule palutud patsiendist (84%).

### Kliiniline leid

Aasta jooksul ei tundnud vaevusi 102 patsienti 118-st (86%). 33-l vaevusteta patsiendil oli varasematel aastatel sagedasti (rohkem kui üks kord aastas) esinenud retsidiveeruv haavand ning

tüüpilised haavandivaevused. Üheaastase jälgimisperioodi jooksul esines haavandile iseloomulikke vaevusi 16 patsiendil 118-st (14%).

Endoskoopiline uuring tehti ühe aasta pärast 107 patsiendile. Neist 94-l (88%) oli leid normis ning haavandit ega duodeniiti ei leitud. Kolmel normaalse endoskoopilise leiuga patsiendil esinesid ülakõhuvalud mõnel korral aasta jooksul. Endoskoopilisel uuringul leiti haavand kaksteistsörmiksoole bulbuse osas 13 patsiendil 107-st (12%), neil kõigil esinesid ka haavandile iseloomulikud vaevused.

### 13C hingamistesti tulemused

Aasta pärast ravi tehti 13C hingamistest 99 patsiendile. Neist 51 patsiendil (52%) oli 13C hingamistest negatiivne ja 48-l (48%) positiivne. Seega esines *H. pylori* infektsioon aasta pärast ravi 48 patsiendil 99 uuritust (48%). Peptiline haavand ei ägenenud ühelgi *H. pylori*

negatiivsetest patsientidest, seevastu 48 patsiendist, kellel *H. pylori* infektsioon püsis, leiti haavandi ägenemine 13-l ( $p = 0,0001$ ;  $OR = 39,169$ ).

*H. pylori* infektsiooni ja haavandi

retsidiveerumise vähenemisena, takistab bakteri püsimine ka haavandi vahetut paranemist.

Aastase jälgimise jooksul ei esinenud enamikul patsientidest vaevusi ning varem sageli ägenenud haavand püsis remissioonifaasis. Haavand

**Tabel 4. *H. pylori* infektsioon ja peptilise haavandi retsidiveerumine ühe aasta jooksul pärast ravi**

	<i>H. pylori</i> negatiivne	<i>H. pylori</i> positiivne	Kokku
Haavand remissioonis	51	35	86
Haavand retsidiveerunud	0	13	13
Kokku	51	48	99

$P = 0,0001$ ;  $OR = 39,169$

retsidiveerumise vastavus on esitatud tabelis 4.

Patsientidest, kellel saavutati *H. pylori* eradikatsioon vahetult pärast ravi, oli aasta pärast kuuel patsiendil 13C hingamistest muutunud positiivseks. Ühelgi neist patsientidest ei leitud aasta möödumisel haavandi retsidiivi, kuigi kahel patsiendil esinesid vaevused.

### Arutelu

Uuringurühma kuulusid patsiendid, kellel peptilise haavandi etioloogiliseks faktoriks oli *H. pylori* ning patsientidele määratud ravi oli suunatud eelkõige bakteri eradikatsioonile. Valitud ravimikombinatsioon – PPI, amoksiitsilliin ja metronidasool – on küllaltki laialdaselt kasutatav ning see on sobiv ka nii hinna kui ravimite taluvuse poolest. Ravikuurid on soovitatavalt ühenädalased (8). Kõik nimetatud ravimid mõjuvad *H. pylori* kolonisatsioonile ning põhjustavad bakteri hävimist. Patsiendid talusid ravi küllaltki hästi ning koostöö patsientidega oli hea. Vaid kahel patsiendil tekkis tõsisemaid kõrvalnähte, mistõttu nad katkestasid ravimite võtmise. Peptilise haavandi kombineeritud ravi head taluvust kinnitavad ka teiste uurimisrühmade tulemused (9).

Patsientide vaevused kadusid raviga kiiresti ning peptiline haavand paranes vahetult pärast ravi 85%-l juhtudest. Haavand ei paranenud enamasti neil patsientidel, kellel ei õnnestunud saavutada *H. pylori* eradikatsiooni. Kuigi raviefekti oodatakse eelkõige pikema aja jooksul haavandi

retsidiveerumise väga vähestel patsientidel võrreldes ravieelse perioodiga. Peptilise haavandi retsidiveerumine seostus *H. pylori* infektsiooni püsimisega. Seos *H. pylori* infektsiooni ning haavandi retsidiivide vahel oli väga tugev – ühelgi *H. pylori* negatiivsetest patsientidest ei ägenenud haavand aasta jooksul, kuigi varasematel aastatel oli paljudel neist sagedasti retsidiveeruv haavand. Samas ei ägenenud pärast ravi varem sagedasti retsidiveeruv haavand ka neil patsientidel, kellel ei saavutatud *H. pylori* eradikatsiooni. Paljud uurijad on hinnanud ravitulemust ainult *H. pylori* eradikatsiooni õnnestumise järgi: mida suurem on eradikatsiooni protsent, seda paremaks peetakse ravitulemust (9). Käesoleva uuringu *H. pylori* eradikatsiooni tulemus pärast ühenädalast ravikuuri omeprasooli, amoksiitsilliini ja metronidasooliga oli vahetult pärast ravi 55% ja ühe aasta möödudes 52%. Kuigi tundub, et *H. pylori* eradikatsioon ei olnud piisav, ei erine see paljude teiste autorite tulemustest. Näiteks kirjeldas Powell kaasautoritega (10) 1994. a 175 peptilise haavandiga patsiendi ravitulemusi 3,2 aasta jooksul, kusjuures 40%-l *H. pylori* infektsioon säilis. Eradikatsiooni ebaõnnestumise põhjuseks peetakse kas patsientide poolt ravimi võtmise eiramist või metronidasoolresistentsete *H. pylori* tüvede esinemist (9). Käesolevas uuringus registreeriti ravimite võtmist spetsiaalsele lehele ning patsiendid võtsid ravimeid vastavalt skeemile. Arvesse tuleb metronidasoolresistentsete *H. pylori* tüvede

esinemine, sest K. Löivukese ja kaasautorite (11) tehtud uuringud *H. pylori* metronidasool-resistentsuse kohta Eestis tõestasid, et 46%-l patsientidest esineb metronidasoolresistentseid tüvesid. Neid tulemusi arvesse võttes ongi Eestis vastu võetud *H. pylori*infektsiooni ravijuhend (12), milles on soovitatud metronidasool asendada klaritromüsiiniga, kombineerides seda amoksitsilliini ja PPIga. Meie uurimistulemused kinnitavad peptilise haavandi kombineeritud ravi vajalikkust, sest kliinilised ravitulemused ületasid oluliselt *H. pylori* eradikatsiooni tulemust. On oluline märkida, et peptiline haavand ei parane ning haavandi jätkuv ägenemine toimub pärast ravi vaid patsientidel, kellel *H. pylori*eradikatsioon ei õnnestu. Samas on aga uut tüüpi ravi tulemuseks peptilise haavandi retsidiveerumise vähenemine isegi neil patsientidel, kellel ei õnnestu *H. pylori*infektsiooni välja ravida. Võimalik, et antibakteriaalse raviga mõjutatakse *H. pylori* kolonisatsiooni astet ning väiksem bakterite kontsentratsioon limaskestas mõjub soodsalt haavandi paranemisele ning püsimisele remissioonifaasis. Tartus tehtud uuringutega (13) ja ka teiste autorite poolt (14) on tõestatud, et mao limaskesta mikrobialne kooslus on rikkam kui vaid *H. pylori* ning kasutatud ravi võis mõjutada mao limaskesta mikroökoloogiat, mikroobide omavahelise koosluse muutus aga omakorda soodustab haavandi paranemist. Väidame, et ravitulemuste hindamise aluseks peaks olema mitte ainult *H. pylori* eradikatsiooni protsent, vaid

arvestama peab ka haiguse edasist kliinilist kulgu ning püsimist remissioonifaasis.

*H. pylori* reinfektsiooni pärast ravi on peetud harvaks (15). Meie leidsime reinfektsiooni 14%-l juhtudest. *H. pylori* tüvede täpsem uuring võimaldaks välja selgitada, kas on tegemist infektsiooni püsimise või tõelise reinfektsiooniga. Millised on 1996.-1997. a ravitud patsientide pikaajased ravitulemused, näitavad selle rühma edasine jälgimine ning uued uuringud.

### Kokkuvõte

Peptilise haavandi paranemine ja retsidiveerumine on seotud *H. pylori* infektsiooni püsimisega pärast antibakteriaalset ravi ja ravi omeprasooliga. Seepärast oleks vaja kasutada efektiivseid *H. pylori* infektsiooni mõjutavaid ravikuure. Antibakteriaalne kombineeritud ravi mõjub peptilise haavandi kliinilisele kulule ja haavandi paranemisele ning püsimisele remissioonifaasis positiivselt ka siis, kui *H. pylori* eradikatsiooni ei toimu ja raviga saavutatakse vaid kolonisatsiooni supressioon. Seepärast peaks alati kõikidele peptilise haavandiga haigetele määrama kombineeritud ravi PPI ja antibakteriaalsete preparaatidega, et tagada patsientide kliinilist paranemist ning retsidiivide vähenemist.

### Tänuavaldus

Keskhaigekassa finantseeris profülaktika-projektide kaudu 105 patsiendi uuringuid ja ravi Tartus ning Kuressaares. Uurimust toetas ETF (grant nr 1924 ja 4383).

### Kirjandus

1. Bell GD, Powell KU. Eradication of *H. pylori* and its effect in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;196:7-11.
2. Hopkins RJ, Giardi LS, Turney EA. Relationship between *H. pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:124-5.

3. Lam SK, Ching CK, Lai CL, Chan CK, Ong L. Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer? *Gut* 1997;41:43-8.
4. Blaser MJ. Science, medicine and the future - *H. pylori* and gastric diseases. *BMJ* 1998;316:1507-10.
5. Bell GD, Bate CM, Axon AT, Tildesley G, Martin JL, Taylor MD, et al. Symptomatic and endoscopic duodenal

ulcer relapse rates 12 months following *H. pylori* eradication treatment with omeprazole and amoxicillin with or without metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:637-44.

6. Borody TJ, Andrews P, Shortis NP. Evaluation of whole blood antibody kit to detect active *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2509-12.

7. Kolk H, Maaroos HI. Uurea hingamistestid *H. pylori* määramiseks. *Eesti Arst* 1996;(6):483-6.

8. Bell GD, Powell KU, Burridge SM, Bowden AF, Atoyebi W, Bolton GH, et al. Rapid eradication of *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:41-6.

9. Graham DY. Antibiotic resistance in *H. pylori*: implication for therapy. *Gastroenterology* 1998;115:1272-7.

10. Powell KU, Bell GD, Bolton GH, Burridge SM, Bowden AF, Rameh B, et al. *H. pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: clinical consequences

and financial implications. *Q J Med* 1994;87(5):283-90.

11. Lõivukene K, Kolk H, Maaroos HI, Kasenõmm P, Aro H, Ustav M, Mikelsaar M. Metronidazole and Clarithromycin susceptibility and the subtypes of VacA of *H. pylori* isolates in Estonia. *Scand J Infect Dis* 2000;32:59-62.

12. Labotkin K, Maaroos HI, Salupere R. *H. pylori* infektsiooni ravi juhend. *Eesti Arst* 1999;(3):280-2.

13. Mikelsaar M, Kolts K, Maaroos HI. Microbial ecology of *H. pylori* in antral gastritis and peptic ulcer disease. *Microbiol Ecol Health Disease* 1990;3:245-50.

14. Blaser MJ. *Helicobacter* are indigenous to the human stomach - duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut* 1998;43:721-7.

15. Bell GD, Powell KU. *H. pylori* reinfection after apparent eradication - the Ipswich experience. *Scand J Gastroenterol* 1996;215:96-104.

## Summary

### *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer treatment

**Background:** Treatment with proton pump inhibitors (PPI) and antimicrobials cures *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and avoids recurrences of peptic ulcer (PU). This is the first multi-center study of combined treatment in Estonia, aiming to evaluate not only *H. pylori* eradication rate but also healing and recurrences of PU during one year after therapy.

**Methods:** We treated 134 *H. pylori* positive PU patients. Triple therapy (Losec 20 mg, amoxicillin 1000 mg and metronidazole 500 mg, all twice a day) was used during one week. Healing of PU and eradication on *H. pylori* were determined four weeks after treatment in 127 cases and one year after treatment in 107 cases. PU healing was evaluated endoscopically and *H. pylori* infection was established by 13C breath test. **Results:** Patients' compliance with was good and all 127 patients took drugs during one week. PU healed

4 weeks after treatment in 85% of cases. *Helicobacter pylori* eradication was achieved in 55% of cases. PU did not heal in 15% of cases and nonhealing was statistically significantly correlated with *H. pylori* positivity. One-year follow-up showed low rate of PU recurrences (12%). All PU relapses revealed statistically significant correlation with *H. pylori* infection. *H. pylori* reinfection was found in 14% of cases followed up during a year. **Conclusion:** In this study, PPI and antimicrobial treatment ensure peptic ulcer healing and avoid relapses of PU. All relapses occurring during one year were related to *H. pylori* positivity. Our study shows the benefit of combined PPI and antimicrobial therapy for PU patients even in cases where complete eradication of *H. pylori* infection was not achieved.

Heidi-Ingrid.Maaroos@kliinikum.ee

## Südamepuudulikkuse ravimine reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) mõjustamise kaudu

Rein Teesalu, Tiina Ristimäe, Alar Kaasik – TÜ kardioloogiakliinik

Südamepuudulikkusega (SP) haige ravi eesmärgiks oli kaua aega suurendada südamelihase kontraktsioonijõudu (digitaalis) ja vähendada vedelikukoormust (diureetikumid) (1). Tänu SP patofüsioloogia paremale mõistmisele on kasutusele võetud uued ravimeetodid (2). On teada, et neurohormonaalse aktiivsuse, eeskätt RAASi ja sümpatoadrenaalse süsteemi aktiivsuse kasv on üks neid faktoreid, mille tõttu SP süveneb (3). See nn neurohormonaalne hüpotees on saanud teoreetiliseks aluseks SP nüüdisaegsele ravile  $\beta$ -blokaatoritega ja RAASi mõjustamise kaudu (1).

Esimene uurimus (*Captopril Multicentre Trial*), mis näitas **angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite** efektiivsust SP haigetel, avaldati 1983. a (4). Alates sellest ajast on AKE inhibiitorite kasutamist SP haigetel uuritud väga ulatuslikult. AKE inhibiitorite lisamisel diureetikumidele SP sümptomid vähenevad, koormustaluvus suureneb, elulemus paraneb ja vajadus patsiendi hospitaliseerimiseks SP tõttu väheneb. AKE inhibiitorite efektiivsus raske SPga haigete elulemuse parandamisel leidis esimesena kinnitust CONSENSUS-1 (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study-1*) tulemuste alusel (5). AKE inhibiitorite soodne toime avaldub nii kerge kui mõõduka SPga haigetel (6). AKE inhibiitorid on efektiivsed ka haigetel, kel on asümptomaatiliselt kulgev vasaku vatsakese düsfunktsioon (7). Suured uurimused ramipriiliga (*The Acute Infarction Ramipril Efficacy Study, AIRE*) (8), kaptopriiliga (*The Survival And Ventricular Enlargement Study, SAVE*) (9) ja trandolapriiliga (*The Trandolapril Cardiac Evaluation Study, TRACE*) (10) on näidanud, et tänu AKE inhibiitoritele väheneb suremus müokardiinfarktijärgse vasaku vatsakese düsfunktsiooniga haigetel. Süsteemaatilise ülevaate alusel AKE inhibiitorite

kasutamise kohta 12 763 haigel jõudsid Flather ja kaasautorid (11) järeldusele, et AKE inhibiitorid peaksid olema nii SP haigete kui vasaku vatsakese düsfunktsiooniga haigete rutiinse ravi koostisosana.

ATLAS-uurimus, kus jälgiti 3164 haiget üle 4 aasta, näitas, et AKE inhibiitori lisinopriili suur doos (32,5–35 mg üks kord päevas) vähendas SP haigete (II, III ja IV klass NYHA järgi) haigestumust ja suremust tunduvalt rohkem kui väike doos (2,5–5 mg üks kord päevas) (12). AKE inhibiitorite kasutamisel suuremates annustes on võimalik saavutada optimaalne neuroendokriinne supressioon (13).

AKE inhibiitorite ja aspiriini samaaegne kasutamine ei halvenda SP haigete elulemust (14). Ravi alustamine AKE inhibiitoritega esimese 24 tunni jooksul pärast müokardiinfarkti parandab ravitulemust nii suhkurtõvega kui ilma suhkurtõvega haigetel, kusjuures AKE inhibiitorite toime efekt ei sõltu aspiriini ja  $\beta$ -blokaatorite eelnevast tarvitamisest. Niisuguse tulemuse andis Ameerika Ühendriikide müokardiinfarkti registri alusel tehtud analüüs 115 696 haigel (15).

Vaatamata sellele et AKE inhibiitorite kasutamine ägeda koronaarpatoloogia ravis on viimase aasta-kümneni jooksul arenenud maades kahekordistunud, on nende tarvitamine praegu ikka veel rohkem kui poole võrra väiksem sellest, mida on peetud ideaalseks GUSTO ja PURSUIT uurimuste tulemuste alusel (16).

HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) uurimuse alusel on AKE inhibiitorid (selles uurimuses kasutati ramipriili) efektiivsed südamepuudulikkuse väljakujunemise vältimisel suure riskiga haigetel (17).

Põhjused, miks arstid ei kasuta suurtest kliinilistest uurimustest saadud teadmisi AKE inhibiitorite kohta (s.t ei praktiseeri tõenduspõhist meditsiini), on järgmised: 1) arstid ei teadvusta endale selgesti, et SP on tervisehäire, mis vajab ravi (uurimused on

näidanud, et arstid alahindavad SP mõju elukvaliteedile, haigestumisele ja suremusele); 2) alahinnatakse AKE inhibiitorite efektiivsust SP ravimisel; 3) ei mõisteta, et AKE inhibiitorite kasutamisel saadav kliiniline tulemus õigustab täielikult ravile tehtavad kulutused; 4) kardetakse, et AKE inhibiitorite ebasoovitavad kõrvaltoimed põhjustavad komplikatsioone, nullides sellega positiivse raviefekti; 5) arvatakse, et kliinilistes uurimustes täheldatud efektiivsus ei ilmne igapäevases kliinilises praktikas (18).

#### AKE inhibiitorite **sagedasemad kõrvaltoimed**

1. Hüpotensioon esineb eriti haigetel, kellel on stimuleeritud reniini vabanemine, ja selle sagedasemad põhjused on: 1) raske SP; 2) eelnev ravi diureetikumidega; 3) tsirkuleeriva verehulga vähenemine või keedusoola tarbimise tunduv piiramine.

2. Asoteemia esineb eriti haigetel, kellel

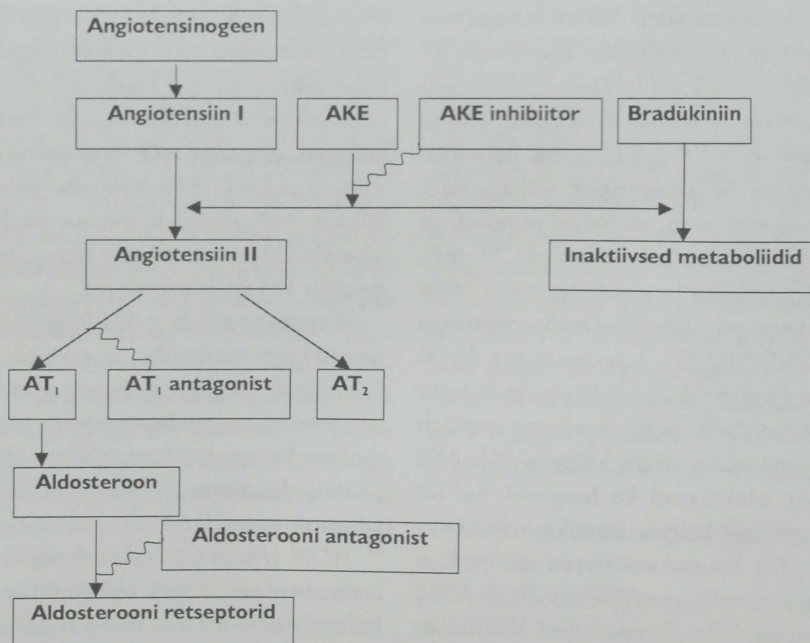
neerude perfusioon on reniin-sõltuv, ja selle sagedasemad põhjused on: 1) neeruarteri stenoos ühe neeruga haigetel; 2) neeruarteri stenoos siiratud neerus; 3) bilateraalne neeruarteri stenoos.

3. Hüperkaleemia tekkimist soodustavad 1) kaaliumi manustamine; 2) suhkurdiabeet; 3) uriinipeetus; 4) interstitsiaalne nefriit; 5) beetablokaatorid.

4. Köha esineb 1) umbes 20%-l ravialustest; 2) sagedamini AKE DD genotüübiga inimestel (19).

#### AKE inhibiitorite **raskemad kõrvaltoimed**

1) angioödeem - esineb sagedamini naistel; 2) agranulotsütoos - esineb sagedamini veresoonte kollageenhaigustega patsientidel; 3) rasked dermatoloogilised komplikatsioonid - esinevad harva; 4) membranoosne nefropaatia nefrootilise sündroomiga haigetel AKE inhibiitori väga suure doosi kasutamisel; praegu soovitatavate dooside kasutamisel ei ole seda kõrvaltoimet täheldatud.



~~~~~ näitab mõjustamiskohta

Joonis 1. RAASI mõjustamine angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori, angiotensiin II esimest tüüpi retseptori (AT<sub>1</sub>) antagonistiga ja aldosterooni antagonistiga

**Angiotensiin II esimest tüüpi retseptorite (AT<sub>1</sub>) antagonistide** kasutamine on perspektiivne, sest RAASi aktiveerimise ebasoodsad tagajärjed tulenevad angiotensiin II nendest toimetest, mis realiseeruvad AT<sub>1</sub> kaudu südames, veresoontes, neerudes ja neerupealistes (vt jn 1 ja 2) (20). Angiotensiin II suurendab oksüdatiivset stressi, stimuleerides inimese arterite seinas superoksiidi produtseerimist, mis omakorda LDL oksüdatsiooni ja NO inaktivsiooni kaudu soodustab ateroskleroosi arenemist (21).

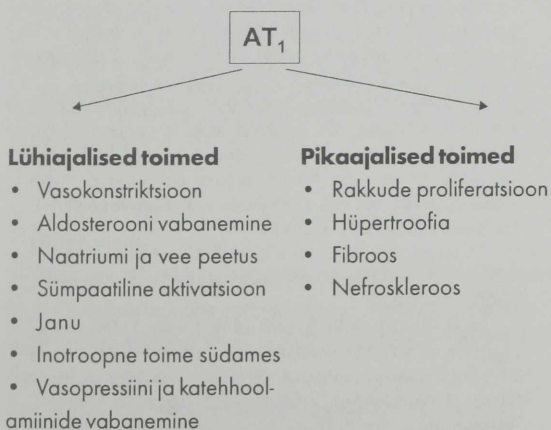
AKE inhibiitorite ja AT<sub>1</sub> antagonistide efektiivsust võrdlevad uurimused on andnud erinevaid tulemusi: ELITE-uurimuses (22) losartaaniga (võrreldes kaptopriiliga) saadud hea tulemus ei leidnud kinnitust ELITE II uurimuses (23); RESOLVD-uurimuses (24) oli kandesartaaniga ravitud rühmas rohkem surmajuhumeid ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimisi kui enalapriiliga ravitud grupis, aga vaatlusaluste vähesuse ja lühiaegse (8 nädalat) jälgimisperioodi tõttu tuleb järelduste tegemisel olla ettevaatlik. Pikaajaline ravi losartaaniga ei anna paremaid tulemusi kui ravi kaptopriiliga (25). AT<sub>1</sub> antagonistide üheks eeliseks AKE inhibiitorite ees võib kujuneda pärssiva toime puudumine erütropoietiini sekretsiooni, mistõttu erinevalt AKE inhibiitoritest takistavad nad aneemia progresseerumist (26). Losartaan parandab endoteeli düsfunktsiooni kroonilise südamepuudulikkusega haigetel (27). Katsega on

näidatud, et AT<sub>1</sub> antagonistid vähendavad angiotensiin II poolt indutseeritud kardiomüotsüütide apoptoosi (28). AT<sub>1</sub> antagonistid võivad AKE inhibiitoritest efektiivsemaks osutada südamepuudulikkusega haigetel, kellel vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on normaalne, s.t haigetel, kellel südamepuudulikkus on tingitud diastoolsest düsfunktsioonist (20).

AT<sub>1</sub> antagonistidega on südamepuudulikkusega haigetel saadud nii äge kui krooniline soodne hemodünaamiline toime sõltumata sellest, kas neil haigetel kasutati AKE inhibiitoreid või mitte (29). Kuigi AKE inhibiitorite ja AT<sub>1</sub> antagonistide aditiivset toimet võib eeldada ka teoreetiliselt (kuna siis on olemas nii angiotensiin II täielik blokaad kui ka toime bradükiniini kaudu), ei ole see kombinatsioon kliinilisse praktikasse veel juurdunud. Käimasolevad (nt *The Valsartan Heart Failure Trial*, Val-HeFT) ja tulevased uurimused peavad siin selguse tooma (30). Väga oluliseks kujunevad kindlasti VALIANT-uurimuse (*Valsartan In Acute Myocardial Infarction*) tulemused. Selles uurimuses hinnatakse 14 500 müokardiinfarktijärgse SPga haigel valsartaani (AT<sub>1</sub> antagonist), valsartaani ja kaptopriili kombinatsiooni ning kaptopriili mõju haigestumusele ja suremusele (31).

Ravi RAASi pärssijatega (nii AKE inhibiitorid kui AT<sub>1</sub> antagonistid) kahandab oksüdatiivset stressi superoksiidi produtseerimise vähendamise kaudu südame isheemiatõvega haige arterite seinas (21). See on üks võimalik mehhanism, mille kaudu AKE inhibiitorid ja AT<sub>1</sub> antagonistid vähendavad aterosklerootilise geneesiga vaskulaarse patoloogia riski.

**Aldosteron** on neurohormonaalse süsteemi oluline komponent. Aldosterooni retseptorid ei ole mitte ainult neeru kogumistoruketes (nagu varem arvati), vaid ka mujal neerus, südames, veresoontes ja ajus (32). Aldosterooni ebasoodsad toimed on järgmised: arteriaalne hüpertensioon, fibroosi arenemine südamelihases ja veresoontes, katehoolamiinide toime potentseerimine, naatriumi peetus, kaaliumi ning magneesiumi kadu, endoteeli düsfunktsioon ja ventrikulaarsed rütmihäired (32). Aldosteroonil on leitud olevat tsentraalne hüpertensiooni tekitav toime (33). Kõigi nimetatud



**Joonis 2. Angiotensiin II toimed, mis realiseeruvad angiotensiin II esimest tüüpi retseptori (AT<sub>1</sub>) vahendusel**

toimete kaudu osaleb aldosteroon vatsakeste düsfunktsiooni, südamepuudulikkuse, neerupuudulikkuse ning ajukahjustuse tekkimises ja süvenemises.

Spirolaktooni antifibrootiline toime ilmnes katsetega juba mõni aeg tagasi (34). Topeltpimedat 2-aastast randomiseeritud uurimust (*The Randomized Aldactone Evaluation Study*, RALES) alusel 1663-l kroonilise SPga (III ja IV klass NYHA järgi) haigel sai selgeks, et **aldosterooni retseptori antagonist** (spironolaktooni) lisamine tavaravile annab kliinilise tulemuse märkimisväärse paranemise (35). Selles uurimuses vähenes nii rütmihäiretest kui südamepuudulikkuse progresseerumisest tingitud suremus. Spirolaktooni soodsa toime realiseerumise mehhanismid ei ole praegu täpselt teada. Lisaks eespool mainitud fibroosi arenemise pidurdumisele tulevad arvesse hüpokalieemia vältimine ja muutused naatriumikanalikestes (35). Selle uurimuse alusel ilmneb, et hüperkalieemia oht on AKE inhibiitori ja aldoste-

rooni retseptori antagonistiga kaasutamisel varem arvatust väiksem, kuigi kaaliumi kontsentratsiooni jälgimine ravimite niisuguse kombinatsiooni kasutamise puhul on vajalik.

### Kokkuvõte

AKE inhibiitorit tuleks kasutada igal vasaku vatsakese süstoolsest düsfunktsioonist tingitud südamepuudulikkusega haigel, kellel ei esine AKE inhibiitori talumatust ega ole vastunäidustusi AKE inhibiitori kasutamisel. AT<sub>1</sub> antagonist on näidustatud neil südamepuudulikkusega haigetel, kellel AKE inhibiitorit ei saa kõrvaltoime tõttu kasutada. Praegu ei ole veenvaid andmeid selle kohta, et AKE inhibiitori ja AT<sub>1</sub> antagonistiga kombinatsioon annaks paremaid tulemusi kui AKE inhibiitori ja AT<sub>1</sub> antagonistiga ühenda kasutamine. Aldosterooni antagonistiga lisamine diureetikumile, AKE inhibiitorile ja digoksiinile vähendab raske südamepuudulikkusega haigete suremust ja hospitaliseerimist südamepuudulikkuse süvenemise tõttu.

### Kirjandus

1. Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:490-8.
2. Feldman AM, on behalf of the Heart Failure Society of America. Heart Failure Society of America (HFSA) Practice Guidelines. *J Card Fail* 1999;5:357-82.
3. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-1008.
4. Captopril Multicentre Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:755-63.
5. Consensus Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
6. The Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
7. The Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
8. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. On behalf of the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
10. Kober I, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. For the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
11. Flather MD, Yusuf S, Kober I, Pfeffer M, Murray G, Torp-Pedersen C, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
12. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Parker M, Poole-Wilson, on behalf of the ATLAS Study Group. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2000;21:1967-78.
13. Swedberg K. Is more better? About dose levels of ACE inhibitors in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1902-3.
14. Harjai KJ, Solis S, Prasad A, Loupe J. The use of aspirin in conjunction with angiotensin converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. AHA meeting; 2000 Nov 12-15; New Orleans, Louisiana. Abs. No 2011.
15. Barsness GW, Gersh BJ, Barron HV, Parsons LS, Every NR. Early ACE inhibitor treatment is associated

with improved hospital outcome in both diabetics and non-diabetics after acute myocardial infarction. AHA meeting; 2000 Nov 12–15; New Orleans, Louisiana. Abs. No 3839.

16. McGuire DK, Roe DNC, Bastos EM, Joski PJ, Harrington RA, Simoons ML, White HD. The frequency of ACE inhibitor use following acute coronary syndromes doubled over the past decade, but remains less than half of ideal – results from GUSTO and PURSUIT trials. AHA meeting; 2000 Nov 12–15; New Orleans, Louisiana, Abs. No 2120.

17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.

18. McMurray JJ. Failure to practice evidence-based medicine: why do physicians not treat patients with heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Eur Heart J* 1998; 19(suppl I): L15–L21.

19. Sobel BJ, Bakris GL. Hypertension. A clinician's guide to diagnosis and treatment. Hanley & Belfus, Inc; 1999. p.46–7.

20. Massie BM. Inhibition of the renin-angiotensin system in the treatment of heart failure: Rationale, results, and current recommendations. In: Hosenpud JD, Greenberg BH, eds. *Congestive Heart Failure*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. p. 455–72.

21. Colin B, Anderson N, Hamilton CA, Pathi V, Kirk AJB, McMurray JJ, Dominiczak AF. Renin-angiotensin system inhibition reduces free radical concentration in arteries of patients with coronary heart disease. AHA meeting; 2000 Nov 12–15; New Orleans, Louisiana. Abs. No 593.

22. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747–52.

23. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm A. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE-II. *Lancet* 2000;355:1582–7.

24. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:1056–64.

25. Konstam MA, Poole-Wilson PA, Pitt B, Segal R,

Sharma D, Dasbach E, et al. Comparison of long-term losartan vs captopril therapy on heart failure related clinical outcomes and improvement in symptomatology and quality-of-life: ELITE II. AHA meeting; 2000 Nov 12–15; New Orleans, Louisiana. Abs. No 2611.

26. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE/inhibitors or AT<sub>1</sub> antagonists. *Eur Heart J* 2000;2:393–8.

27. Watanabe H, Kakahana M, Nakagawa K. Losartan improves endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. AHA meeting; 2000 Nov 12–15; New Orleans, Louisiana. Abs. No 2870.

28. Kajstura J, Andreoli AM, Beltrami A, Anversa P, Quaini F, Nadal-Ginard B, et al. Oxidative stress is responsible for ang II-mediated apoptosis in adult mouse left ventricular myocytes. AHA meeting; 2000 Nov 12–15; New Orleans, Louisiana. Abs. No 597.

29. Willenheimer R, Dahlöf B, Rydberg E, Erhardt L. AT<sub>1</sub>-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur Heart J*, 1999;20:997–1008.

30. Cohn JN, Tognoni G, Glazer R, Spormann D, on behalf of the Val-HeFT Investigators. Baseline demographics of the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Failure* 2000; 2:439–46.

31. Dickstein K, Kjeshus J, for the OPTIMAAL study group. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients following acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Trial in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 1999;83:825–81.

32. Delyani JA. Anti-aldosterone therapy in the treatment of heart failure: new thoughts on an old hormone. *Exp Opin Invest Drugs* 1998;7:753–9.

33. Gümez-sanchez EP. Central hypertensive effects of aldosterone. *Frontiers in Neuroendocrinology* 1997;18:440–62.

34. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;71:12A–16A.

35. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.

## Summary

### Heart failure treatment via influencing renin-angiotensin-aldosterone system

ACE inhibitors are recommended for every patient with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction unless intolerance or contraindication to the use of this class of drugs is present. AT<sub>1</sub>-receptor blockers are as an alternative for patients intolerant to ACE inhibitors. The usefulness of the combination of ACE inhibitors and AT<sub>1</sub>-receptor blockers is not well

established at present. Aldosterone antagonist used in addition to conventional therapy with diuretics, ACE inhibitors, and digitalis causes a reduction in all-cause mortality and in hospitalization from cardiac causes and heart failure.

Rein.Teesalu@kliinikum.ee

# Mõningaid aspekte hematopoeetiliste rakkude programmeeritud rakusurmast

Helle-Evi Simovart, Eleonora Rajavee – TÜ anatoomia instituut

## apoptoos, molekulaarsed mehhanismid, leukotsüüdid

Viimasel ajal on saanud selgeks, et raku surm on palju komplitseeritum, kui arvati, ja kuni käesoleva ajani ei ole suudetud programmeeritud rakusurma (PRS) protsessi olemust täielikult välja selgitada. Esimestena täheldasid programmeeritud rakusurma arengubioloogid, kelle seisukoha järgi on PRS loomulik protsess, kus spetsiifiline rakupopulatsioon kustub juba embrüonaalse arengu jooksul. Seda kontseptsiooni täiendasid immunoloogid, kes olid arvamisel, et igal rakul on kindel geen, mis viib raku surmale, sõltumata talle saadetud normaalsetest või patoloogilistest signaalidest. Y. Onishi kaasautoritega (1) on kirjeldanud programmeeritud rakusurma e apoptoosi kui protsessi, mis on seotud eriliste morfoloogiliste, biokeemiliste ja molekulaarsete iseärasustega organismis ja millel on suur osa embrüogeneesis ning raku ja koe homeostaasis. Samad autorid on käsitlenud apoptoosi molekulaarset regulatsiooni järgmiselt:

- 1) apoptoosi signaalteede retseptioon;
- 2) apoptoosiprotsessi käivitumine;
- 3) geneetiline kontroll apoptoosiprotsessi täideviimise üle;
- 4) molekulid, mis takistavad või moduleerivad apoptoosi.

Arengulise rakusurma põhjustajateks on enamasti tsüsteiinproteasid perekonnda kuuluvad kaspasid. On teada, et imetajatel on ligi tosin kaspasi, mis esinevad raku inaktiivse sümgeenina. Juhul kui kaspasid on aktiveeritud, lõhustavad nad raku paljusid valke ning kaspasidest poolt vahendatud valgu lõhustamine viib raku DNA fragmentatsioonile (2). Kaspasidest aktivatsiooni tingivad adaptorvalgud. Adaptorite kaspasid

reguleeriv toime on aga reguleeritud teiste proteiinide poolt.

Paljudel selgroogsetel on rakke, kus apoptoos toimub sõltumatult kaspasidest (nt kanade erütrotsüüdid, spermarakud) (3). Samuti võivad raku surma põhjustada toksiidid ja selgroogsetel tsütotoksilised tappurakud T-lümfotsüüdid (4).

## Apoptoosi reguleerivad signaalrajad

Apoptoosi suhtes on määravaks signaalrajad. Raku surm vallandatakse kas rakuväliste signaalide ilmumise või puudumise tõttu, mis viivad rakusise surmaprogrammi aktiveerumisele (4). Signaaltransduktsioonirajad hõlmavad nii transkriptsioonilisi kui ka posttranslatsioonilisi mehhanisme. Imetajatel nõuab osa apoptoosiradasid uue geeni transkriptsiooni (nt lümfotsüütide surm deksametasooniga), teised rajad aga mitte, nagu CD95 poolt indutseeritud apoptoos (2).

Rakuvälisest signaalidest on olulised lahustuvad kasvufaktorid ja tsütokiinid ning nende keemiline loomus, millest olenevalt võivad nad anda nii ellujäämissignaale, seostades raku retseptoreid ja pidurdades apoptoosi aktivatsiooni, kui ka apoptoosi indutseerivad signaale, nagu enamik TNF-retseptori perekonna liikmeid, mis aktiveerivad surmaradasid (5).

Osa retseptoreid, nagu steroidretseptorid, annavad mõnele rakkudele surma-, teiste aga ellujäämissignaale, kuna intratsellulaarsed signaaltransduktsiooniteed, mis ühendavad retseptoreid efektor-mehhanismidega, erinevad rakutüübist (2). Nii näiteks on rakud, millel puudub polüpeptiid FADD või kaspas 8, resistentsed TNF-retseptor 1 ja CD95 surmafaktori suhtes (6).

**NORVASC**<sup>®</sup>  
amlodipiin

# SÜNDINUD LIIDRIKS



UNIKAALNE RAVIM  
HÜPERTOONIA JA STENOKARDIA RAVIKS

**5 mg ÜKS KORD ÖÖPÄEVAS\***

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



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



# Esmavaliku ravim vaginaalkandidooside korral

**DIFLUCAN**®  
flukonasool



Üks kapsel 150 mg  
ühekordse suukaudse annusena\*

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



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



**DAIVONEX®**  
Salv/Kreem/Peanahalalus.INN:  
Calcipotriolum. Kaltsipotriool.

**Farmakoterapeutiline grupp:**  
psoriaasi ravim.

**Ravimvorm ja toimeaine sisaldus.**

1g salvi/1g kreemi/1ml peanahalalust sisaldab 0,05mg kaltsipotriooli, abiainetena salv ja kreem naatriummedaataati, naatriumvesinikfosfaati, vedelat parafiini vett, vaseliini, salv lisaks tokoferooli, propüleenglükooli, kreem lisaks glütserooli, ketomakrogaoli, tsetüülsteaerüülalkoholi, peanahalalushüdroksüpropüültselluloosi, isopropaanooli, levomentooli, naatriumsitraati, propüleenglükooli ja destilleeritud vett.

**Näidustused.** Salv ja kreem: Psoriaas. Peanahalalus: Peanaha psoriaas.

**Omadused.** Kaltsipotriool normaliseerib naharakkude kasvu psoriaasikalletes.

Ravim blokeerib D-vitamiini retseptoreid ning takistab naharakkude liigset jagunemist ja stimuleerib nende diferentseerumist. Terapeutilistes annustes ei mõjuta ravim kaltsiumi ainevahetust. Lahus on lõhnatu. Ei määri ega värvi juukseid, nahka ega kasutaja riietusesemeid.

**Vastunäidustused.** Ülitundlikkus ravimi koostisainete suhtes. Kaltsiumisisalduse suurenemine veres, või

kui samaaegselt manustatakse vere kaltsiumisisaldust suurendavaid ravimeid, ei soovitata kasutada.

**Etevaatust.** Salvi näole mitte määrada, võib põhjustada lokaalset ärritust. Peale kasutamist on soovitatav käsi hoolikalt pesta. Peanahalalust ei tohi kasutada üle 60 ml nädalas, et vältida hüperkaltsemia teket. Tuleb vältida lahuse valgumist näole või silma. Lahust ei tohi kasutada lahtise tule lähedal, kuna lahus on tuleohtlik ning võib süttida. Vältida lahuse sattumist prillidele või teistele plastikust esemetele.

**Rasedus ja imetamine.** Raseduse ja imetamise ajal ei soovitata kasutada. **Kõrvaltoimed.** Mõnikord esineb mööduv nahaärritus. Suured annused (üle 100 g/nädalas) võivad põhjustada hüperkaltsemiaid. Seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerub kiiresti ravi lõpetamisel.

**Koostained.** Ei ole teada. **Annustamine.** Salvi ja kreemi määratakse õhukese kihina hommikuti ja õhtuti psoriaasikalletele. Nädalas kasutatud salvi kogus ei tohi ületada 50g. Peanahalaluse nädala jooksul kasutatav annus ei tohi ületada 60 ml ning lisaks 30 g DAIVONEX -kreemi või -salvi. Samuti on lubatud vajadusel nädala jooksul kasutada 30 ml DAIVONEXi peanahalalust ning lisaks 60 g DAIVONEX-kreemi või -salvi.

**Üleannustamine.** Võib põhjustada kaltsiumisisalduse tõusu seerumis.

**Säilitamine.** Säilitada temperatuuril kuni 25°C. Lahust ei tohi säilitada lahtise tule lähedal tema tuleohtlike omaduste tõttu. Pärast pakendile märgitud kõlblikkusaja lõppu mitte kasutada. **Pakend.** Salv, kreem 30g tuubis; peanahalalus 60 ml plastikpudelis Soodusretseptiravim. Hoida lastele kättesaamatus kohas.

**Tootja:** Leo Pharmaceuticals Products, Taani

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**9**

**0**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**9**

**0**

**Daivonex® raviga oled  
meeleldi tähelepanu  
keskpunktis**



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



**Daivonex®**  
calcipotriol

**Nähtavalt efektiivne psoriaasi ravi**



**SURlid**<sup>®</sup>  
roksitromütsiin

**Uue põlvkonna makroliid**

## **Kui hea taluvus ja kliiniline toime on määravad**

- Efektiivne
- Ohutu, hästi talutav

Ravi katkestatud kõrvaltoimete tõttu  
1% patsientidest \*

**Näidustused:** roksitromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: farüngiit ja tonsilliit, otiit (v.a. < 4a. lapsed), sinusiit, bronhiit, pneumoonia, naha- ja pehmete kudede infektsioonid, erütrasm, legionelloos, klamüdioos, mükoplasmooos, läkaköha, difteeria, kampülobakterioos.

---

\* Marsac J H: Roxithromycin: The Way Ahead in Community-Acquired Infections Proceedings of 17th ICC Berlin 1991

### **Täiendav info:**

Pharmaca Estica' 2000 lk. 1033  
või Aventis Pharma Eesti esindusest  
Olevimägi 16, 10123 Tallinn  
tel. 6273488 / faks 6273481



**Nüüd  
25%  
odavam**

Apoptoosi indutseerivatest signaalteedest ongi tuntumad tuumori nekroosifaktor (TNF) ja APO-1 ning FAS-antigeenid. APO-1 ja FAS-antigeenid on samal ajal ka raku pinnaretseptoriks ja neid tähistatakse CD95-ga. (6). Praeguseks on leitud veel 3 uut polüpeptiidi FADD, TRADD ja RIP, mis soodustavad rakkude apoptoosi.

Rakuväliste faktorite kõrval omavad olulist tähtsust apoptoosi geneetilised regulaatorid. On teada, et Bcl-2 perekonna proteiinid aktiveerivad nn ellujäämisradasid ja et inimese Bcl-2 proto-onkogeen pärsib apoptoosi (7, 8, 9).

### **Apoptoosi staadiumid**

Y. Furuya kaasautoritega (10) on jaganud apoptoosiprotsessi neljaks staadiumiks.

I staadiumis saavad puhkavad rakud füsioloogilise või patoloogilise signaali, mille vahendajaks on signaaltransduktsioonisüsteem. Immuunrakkudest võivad sellesse protsessi olla kaasatud TNF-retseptor, FAS/APO-1 antigeen, interleukiin (IL)-10, IL-2, glükokortikoidid, endotoksiinid ja prostaglandiinid (11, 12). Ekstratsellulaarsete mediaatorite puudumine, mis on põhjustatud spetsiifiliste kasvufaktorite IL-2 ja IL-4 ning kolooniaid stimuleeriva faktori (CSF) puudumisest, vallandab samuti apoptoosiprotsessi (12). Uurimised on näidanud, et apoptoosi varases staadiumis muutub fosfataasi aktiivsus ja ilmub CD45. Selles staadiumis esinevad ka transkriptsioonifaktori regulatsiooni modifikatsioonid ning aluselise fosfataas-1 (AP-1) suurenenud aktivatsioon (13).

II staadium kujutab endast raku suitsiidi - geneetilise reprogrammeerimise induktsiooni. Suurenenud on FAS/APO-1 antigeeni, interleukiin-1 $\beta$  konverteeriva ensüümi (ICE) ning stressproteiini HSP-27 produktsioon (10). Vastandina sellele on vähenenud Bcl-2 ja polüamiini süntees (6) ning suurenenud intratsellulaarne tsükliline adenosiinmonofosfaat (cAMP) ja intratsellulaarne Ca<sup>2+</sup> (14).

Apoptoosi III staadiumis toimub DNA fragmentatsioon nukleosoomideks. See on tingitud endonukleaaside aktivatsioonist ja on hästi jälgitav

elektroforeesi abil.

Apoptoosi IV staadiumi e morfoloogilist staadiumi iseloomustavad nähtavad patoloogilised muutused rakus. Toimub proteiinide ühinemine tingituna transglutaminaaside aktiivsusest, tuumade kondenseerumine, kromatiini normaalse struktuuri kadumine, raku plasmamembraani mullistumine, apoptootiliste kehade tekkimine ning DNA fragmentatsioon (10).

Apoptoosi I ja II staadiumi peetakse tagasi-pöörduvaks, III ja IV staadium on pöördumatud. Apoptoos erineb oluliselt nekroosist, mis on tingitud raku elujõu vähenemisest. Nekroosi korral leiab aset raku pundumine ning lüüsumine koos plasmamembraani kahjustusega, millele järgneb tsütoplasma koostise kadu (15). Erinevus on veel apoptoosi- ja nekroosiprotsessi kestuses. Nimelt on nekroos kiire protsess ja kestab minutitest tundideni, apoptoosi kestuseks võib olla aeg tundidest päevadeni (vahel ka lühem kui 24 tundi). Raku vananemine aga kestab päevadest aastateni.

### **Hematopoeetilised rakud apoptoosiprotsessis**

Hematopoeetilised rakud on oma küpsemise protsessis väga tundlikud apoptoosi suhtes. Nad diferentseeruvad luuüdis ja perifeersetes organites, kus autoreaktiivsed ja mitesobivad rakud elimineeritakse apoptoosi teel (1). Kasvufaktoritel, nagu CSF, ja tsütokiinidel on oluline osa apoptoosis, samuti hematopoeetiliste rakkude proliferatsioonis ja diferentseerumises (1). Apoptoos kujutab hematopoeetilises koes protsessi, millega potentsiaalsed autoreaktiivsed T- ja B- lümfotsüüdid välja selekteeritakse (16). Alternatiivselt puhkav küps rakk ei allu apoptoosile niikaua, kuni teda ei ole aktiveeritud.

Kuna apoptoosi mõjutavad signaalrajad, siis küpseid T-rakke käsitlevates uurimustes on eelistatud arvamust, et raku surm on tasakaalustamata signalisatsiooni tulemus ja et küpsed T-rakud vajavad raku tsüklilis kahte signaali. Neist üks on vallandatud T-raku retseptori (TCR) okupeerimisest, mis aktiveerib Ca<sup>2+</sup> / cAMP signaali, ja teine on

vahendatud aktsessor-molekuli poolt, nagu IL-1, mis vallandab proteiinkinaasi aktiveerumise. Apoptoosi indutseeriva tasakaalustamata signalisatsiooni ideed on kasutatud ka rakutsükli düsfunktsioonide ja DNAd lõhustavate agensite toime seletamiseks (6).

Mittespetsiifiliste T- ja B-rakkude antigeen-spetsiifiline stimulatsioon, samuti T- ja B-rakkude stimulaatorite, nagu forboolestri ja kaltsium ionofoori lisamine kiirendavad **lümfootsüütide** apoptoosi. Sarnaselt toimivad IL-2 ja TNF, mis nii *in vitro* kui *in vivo* indutseerivad küpsete ja mitte küpsete lümfootsüütide apoptoosi ja aktiveerivad lümfootsüütide liini rakke (5, 15, 17).

Lümfootsüüdid, olles moodustanud kloone, pöörduvad tagasi puhkeseisundisse, et vältida tsütokiinide kahjulike hulkade moodustumist. Sellist immuunvastuse pärssimist juhib aktiivsete immuunrakkude apoptoos. Aktiveeritud rakkude elimineerimine seisneb raku eluvõimeliste faktorite vähendamises. Nii näiteks IL-2-st sõltuvad T-raku liinid alluvad apoptoosile, kuni IL-2 on eemaldatud (18). TNF on aga oluline osa perifeersetes T-rakkude surmas.

FAS ja FAS L interaktsioon on kriitiline just B-liini rakkude jaoks (19). Tsütokiinid IL-3 ja IL-4 annavad aga signaale lümfootsüütide populatsioonide ellujäämiseks. Kõige iseloomulikum lümfootsüütide ellujäämise faktor on antiapoptootiline geen bcl-xl ja kõik Bcl-2 perekonna proteiinid (8).

**Neutrofiilide** püevane produktsioon kudedes on organismi tasakaaluseisundite korral tasakaalus nende eemaldamisega. Neutrofiilid, olles migreerunud kopsu, suuõõnde, gastrointestinaaltrakti, maksa ja põrna, eemaldatakse vananedes apoptoosi teel või nad surevad makrofaagide poolt esilekutsutud lõhustumise tagajärjel. Neutrofiilide eluiga kudedes kestab 1–2 päeva, kusjuures polümorfteemseid neutrofiile (arengu lõppstaadium) on kõige rohkem, kuid nad on kõige lühema eaga. Aktiveeritud neutrofiilid eritavad tabandunud kudedes ensüüme, hapnikuradikaale, tsütokiine ja põletikumediaatoreid ning nende pideva kuhjumisega kaasneb rakkude maatriksi

lõhustumine (20). Bakteriaalsed produktid ja mõned tsütokiinid moduleerivad polümorfteemsete neutrofiilide (PTN) eluvõimet ja tsütokiinid, nagu IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, interferoon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), granuloötsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (G-CSF), granuloötsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor (GM-CSF) ning lipopolüsahhariidid (LPS), aeglustavad oluliselt polümorfteemsete neutrofiilide surma kultuuris. Tsütokiinide ja LPS poolt indutseeritud PTNid säilitavad hapniku metaboliitide produtseerimise võime, seega seostub PTN suurenenud eluvõime kultuuris PTN apoptoosi vähenemisega (21).

**Eosinofiilidel** on oluline osa just põletikuliste ja allergiliste haiguste paranemise protsessis. Tsütokiinid ning kasvaja raku kasvufaktorid  $\alpha$  ja  $\beta$  indutseerivad, IL-5 aga vähendab eosinofiilide apoptoosi (22).

Immuunvastuses infektsioonile ja kasvajatele on **monotsüüdid** organismis peamisteks põletiku- ja kasvutsütokiinide allikaks. Monotsüüdid tsirkuleerivad veres 12–72 tundi ja pärast seda nende saatus varieerub. Mõned monotsüüdid emigreeruvad kudedesse ja diferentseeruvad makrofaagideks. Monotsüüdid rändavad põletikukoldesse, mõjutatuna keemiliste agensite poolt nagu tuumori kasvufaktor (TGF- $\beta$ ) jt. Need muundavad nad makrofaagideks, mis eemaldavad bakterirakkude jäänused ja akumuleeruvad neutrofiilid. Põletikutsütokiinid, nagu GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ja IFN $\gamma$ , mõjutavad märgatavalt monotsüütide muundumist makrofaagideks, mis on võimelised apoptootiliste neutrofiilide fagotsütoosiks. Tsütokiinid kas stimuleerivad neutrofiilide migreerumist põletikukoldesse või valmistavad neid ette elimineerimiseks makrofaagide poolt (1). Monotsüüdid ja makrofaagid ei allu nii hõlpsalt spontaansele apoptoosile kui neutrofiilid ja lümfootsüüdid. *In vitro* katsed on näidanud, et sellised mediaatorid nagu LPS, lämmastikoksiid (NO), IFN $\gamma$ , TNF ja IL-1 $\beta$  on tavaliselt seotud põletikulise protsessiga ja neil on erinev toime nende rakkude populatsioonidele ning et IL-1 $\beta$ , prostaglandiinid ja reaktiivne hapnik/läm-

mastik kutsuvad esile makrofaagide apoptoosi (23).

Paljude bakterite poolt produtseeritud toksiinid lõhustavad eukarüootsete rakkude membraane. Nii näiteks *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae* ja *Pseudomonas aeruginosa* toodavad toksiine, mis rakkudesse tungides pidurdavad proteiini sünteesi, kutsuvad rakkudes esile füsioloogilisi muutusi ja tapavad nad (24). Gramnegatiivse bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*'i poolt produtseeritud leukotoksiin kutsub esile polümorfsete neutrofiilide, T-lümfotsüütide ja makrofaagide apoptoosi. Samuti *E. coli* poolt produtseeritav hemolüsiin on tsütotoksiin, mis võib tappa raku nii apoptoosi kui ka nekroosi teel (24).

Seega on palju agenseid ja mediaatoreid, mis mõjutavad raku surma akuutse põletiku protsessis. Lümfotsüüdid, monotsüüdid, neutrofiilid ja eosofiilid

toimivad aga põletikulises protsessis kui kahjulikud rakud, juhul kui nad on aktiveeritud ja eritavad tsütotoksilisi ensüüme. Apoptoosil on tähtis osa põletikulises protsessis just tänu kahjulike rakkude elimineerimisele.

### Kokkuvõte

Käsitletud kirjandusallikate alusel võime järeldada, et programmeeritud rakusurm e apoptoos on füsioloogiline enesetapumehhanism, mis säilitab homeostaasi ning millel on oluline osa paljudes füsioloogilistes protsessides, kaasa arvatud embrüonaalne areng ja immuunsüsteemi küpsemine. Erinevad patoloogilised protsessid organismis ja agensid, mis vabanevad patoloogilise protsessi vastusena, tekitavad rakkude ebaõige regulatsiooni, kutsudes neis esile muutused, mis viivad apoptoosini.

### Kirjandus

1. Onishi Y, Tanimoto Y, Kizaki H. Inflammation and apoptosis. Bull Tokyo Dent Coll 1997;38(12):65-76.
2. Vaux DL, Korsmeyer SJ. Cell death in development. Cell 1999;96:245-54.
3. Weil M, Jacobson MD, Raff MC. Are caspases involved in the death of cells with a transcriptionally inactive nucleus? Sperm and chicken erythrocytes. J Cell Sci 1998;111:2707-15.
4. Schwartz LM, Osborne BA. Programmed cell death, apoptosis and killer genes. Immunol Today 1993;14(12):582-90.
5. Hernandez-Caselles T, Stutman O. Immune functions of tumornecrosis factor. 1. Tumor necrosis factor induces apoptosis of mouse thymocytes and can also stimulate inhibitor IL-6 induced proliferation depending on the concentration of mitogenic co-stimulation. J Immunol 1993;151:3999-4012.
6. Fraser A, McCarthy N, Evan G. Biochemistry of cell death. Curr Opin Neurobiol 1996;6:71-80.
7. Chittenden T, Harrington EA, O'Connor R, Flemington C, Lutz RJ, Evan GL, et al. Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bak. Nature 1995;374:733-6.
8. Farrow SN, Brown R. New members of the Bcl-2 family and their protein partners. Curr Opin Gen Devel 1996;6:45-9.
9. Yin XM, Oltvai Z, Korsmeyer S. BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhibition of apoptosis and heterodimerization with bax. Nature 1994;369:321-3.
10. Furuya Y, Berges R, Lundmo P, Isaacs JT. Cell proliferation p.53. Gene expression and intracellular calcium in programmed cell death. Prostate model. In: Inglis J, Witkowski JA (eds). Apoptosis II. The molecular basis of apoptosis in disease. Planview, NY: Cold Spring Harbor Lab Press 1994. p.231-52.
11. Lotem J, Sachs L. Hematopoietic cytokines inhibit apoptosis induced by transforming growth factor  $\beta$ 1 and cancer chemotherapy compounds in myeloid leukemic cells. Blood 1992;80:1750-7.
12. Migliorati G, Nicoletti I, Pagliacci MC, D'Adamo L, Riccardi C. Interleukin-4 protects double-negative and CD<sup>4</sup> single positive thymocytes from dexamethasone-induced apoptosis. Blood 1993;81:1352-8.
13. Ong CJ, Chui D, Teh HS, Marth JD. Thymic CD<sup>45</sup> tyrosine phosphatase regulates apoptosis and MHC-restricted negative selection. J Immunol 1994;152:3793-805.
14. McConkey DJ, Nicotera P, Hartzell P, Bellomo G, Wyllie AH, Orrenius S. Glucocorticoids activate a suicide process in thymocytes through an elevation of cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration. Arch Biochem Biophys 1989;269:365-70.
15. Arends MJ, Wyllie AH. Apoptosis mechanisms and roles in pathology. Int Rev Exp Path 1991;32:223-54.
16. Ayala A, Chaudry IH. Immune dysfunction in murine polymicrobial sepsis: mediators, macrophages, lymphocytes and apoptosis. Shock 1996;6:27-38.
17. Allen PD, Bustin AA, Newland AC. The role of apoptosis (programmed cell death) in haematopoiesis

and immune system. *Blood Rev* 1993;81:63-73.

18. Duke RC, Cohen JJ. IL-2 addition: withdrawal of growth factor activates a suicide program in dependent T cells. *Lymphokine Res* 1986;5:289-99.

19. Watanabe D, Suda T, Nagata S. Expression of Fas in B cells of the mouse germinal center and Fas - dependent killing of activated B cells. *Int Immunol* 1995;7:1949-56.

20. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;329:365-76.

21. Colotta FRcF, Polentrautti N, Sozzani S, Mantovani A. Modulation of granulocyte survival and programmed

cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 1992;80(8):2012-20.

22. Yamaguchi Y, Suda T, Ohta S, Tominaga K, Miura Y, Kasahara T. Analysis of the survival of mature eosinophils: Interleukin-5 prevents apoptosis in mature human eosinophils. *Blood* 1991;78:2542-7.

23. Williams TE, Ayala A, Chaudry IH. Inducible macrophage apoptosis following sepsis mediated by cysteine protease activation and nitric oxide release. *J Surg Res* 1997;70:113-8.

24. Chen I, Zychlinsky A. Apoptosis induced by bacterial pathogens. *Microbial Pathogenesis* 1994;17:203-12.

## Summary

### Some aspects of programmed cell death of hematopoietic cells

Apoptosis or programmed cell death is defined by morphological and biochemical characteristics. It plays an important role in embryogenesis and tissue homeostasis. The triggers that initiate apoptosis are normal physiological signals which are themselves non-lethal. The molecular regulation of apoptosis can be classified as follows: 1) initiating signalling pathway of apoptosis, 2) processing machinery of apoptotic process, 3) genetic control of progression of apoptosis, 4) molecules that inhibit or modulate apoptosis. Cell death is triggered by the appearance or loss of an external signal, leading to the activation of an internal cell death program.

Physiological apoptosis inducing factors are glucocorticoids, FAS/FAS-ligand interactions, cytokines, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , autoantigens. In FAS- and TNF-mediated apoptosis, ICE family proteases play an important role. Accidental factors that induce apoptosis are toxins, drugs,

irradiation, nitric oxide, bacterial and viral infections.

Apoptosis is genetically controlled by two genetic systems, one involved in initiation and progression, the other in prevention of apoptosis. The members of the gene family including Bcl-2 are involved in the control of apoptosis by forming complexes in a range of different cell types.

Hematopoietic cells involved in inflammation are differentiated in bone marrow and in peripheral organs in specific microenvironments where autoreactive and unwanted cells are eliminated by apoptosis. Growth factors such as colony stimulating factors and cytokines play an important role in apoptosis as well as in the proliferation and differentiation of these hematopoietic cells.

simovart@ut.ee

# Aju isheemilise kahjustuse molekulaarsed mehhanismid

Anti Kalda – Tartu Ülikooli farmakoloogia instituut

eksitotoksilisus, oksüdatiivne stress, põletik, apoptoos

Ajuveresoonte haigused on tänapäeval oluliseks meditsiiniliseks probleemiks. Eestis registreeritakse keskmiselt 250 insuldijuhtu 100 000 inimese kohta aastas (1) ning surmapõhjuste pingereas on insult südame- ja veresoontehaiguste ning pahaloomuliste kasvaja järel kolmandal kohal.

Sagedamini esinevaks peaju patoloogiliseks protsessiks on isheemia. Ajuisheemia põhjuseks võib olla süsteemne hüpoperfusioon ning ekstravõi intrakraniaalsete arterite ummistus trombi või emboliga. Isheemiline kahjustus võib kaasneda ka traumatilise hematoomi, ajusisese hemorraagia ja pahaloomulise ajutursega. Aju isheemilise kahjustuse tekkemehhanisme ning selle patoloogiaga kaasnevaid sotsiaalseid aspekte on varem ülevaateartiklites põhjalikult käsitletud A.-E. Kaasik ja J. Kõrv (2, 3). Käesoleva artikli eesmärgiks on tuua uuemaid andmeid ajuisheemia molekulaarsete ja geneetiliste mehhanismide kohta.

Isheemilises ajus ei ole verevarustuse ega ainevahetuse muutused ühtlased. Kahjustatud piirkonna suuruse ja patoloogiliste muutuste iseloomu alusel võib aju isheemilise kahjustuse jaotada fokaalseks ning globaalseks.

**Fokaalne isheemiline kahjustus** tekib pärast ajuarteri ahenemist või sulgust selle veresoone varustusosalal. Täielikult lakanud verevarustusega piirkonnas surevad rakud kiiresti ning kujuneb kompaktne infarktikolle. Normaalse ajukoe ja infarktikolde vahele jääb osaliselt säilinud verevarustuse ja ainevahetusega piirkond (penumbra), kus neuronid on kaotanud oma füsioloogilise aktiivsuse, aga säilitanud eluvõime (4). Ajuisheemia püsides või süvenedes võib infarktikolle laieneda ka penumbraalale. Kuigi

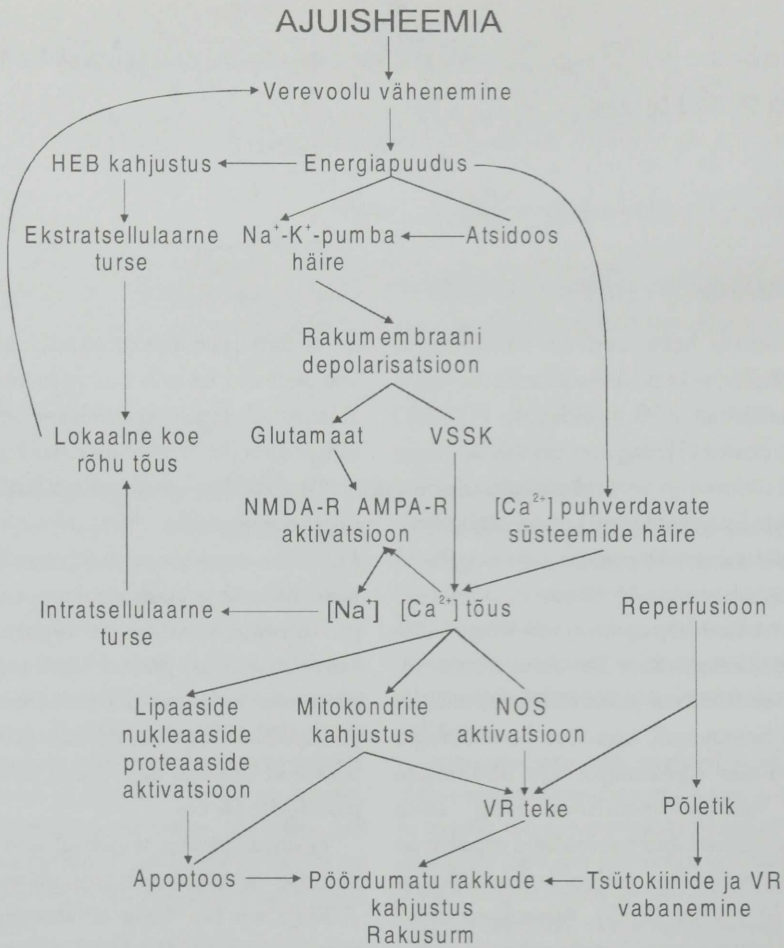
penumbra esinemise kohta insuldihaigetel on piisavalt andmeid, on selle suurus ja esinemisaega vähe kirjeldatud ning seega võib see inimestel olla väiksem ja esineda lühemat aega kui katseloomadel (5).

**Globaalse isheemilise kahjustuse** korral (nt südameseisak) ühtset infarktikollet ei kujune. Kiiresti surevad isheemia suhtes kõige tundlikumad närvirakkude grupid hipokampus, sabatumas ja talamuse retikulaartumas. Samas on katseloomadel pärast lühiajalist globaalset isheemiat kirjeldatud ka neuronite hilist surma (*delayed neuronal death*), mille puhul hipokampuse neuronid surevad alles mõne päeva kuni nädala möödudes (4, 6).

Füsioloogilistes tingimustes on täiskasvanud inimese ajuverevoolu mahtkiirus 50–56 ml / 100 g/min (7). Selle vähenemine alla kriitilise nivoo (31 ml / 100 g/min) põhjustab glükoosi ja hapniku transpordi häireid ning neuronites tekib energiadefitsiit (vt jn 1) (4). Kuna ajus puuduvad energeetiliste substraatide tagavarad, on närvirakud väga tundlikud muutuste suhtes, mis häirivad normaalset oksüdatiivset fosforüülimist.

Hapnikupuuduse tõttu lakkab mitokondriaalne hingamine ning raku energiatootmine lülitub ümber anaeroobsele glükolüüsile. Vesinikioonide ja mitmete metaboliitide (laktaat, püruvaat) kuhjumise tagajärjel muutub nii rakusisene kui rakuväline keskkond happelisemaks, pidurdades rakkudele oluliste ensüümide aktiivsust (4, 6, 7).

Energiapuuduse süvenedes halvatakse ionipumpade funktsioon ja neuronite rakumembraanid depolariseeruvad (8). Selle tulemusena avanevad neuronite kehadel, dendriitidel ja presünapsites asuvad voltaaž-sõltuvad  $Ca^{2+}$ -kanalid ning



Joonis 1. Aju isheemilise kahjustuse molekulaarsed mehhanismid

AMPA-R –  $\alpha$ -amino-3-hüdroksü-5metüül-4-isooksasoolpropionaadi retseptor; HEB – hematoentsefaalne barjäär; NMDA-R – N-metüül-D-aspartaadi retseptor; NOS – lämmastikoksiidi süntetaas; VR – vabad radikaalid; VSSK – voltaaz-sõltuvad  $Ca^{2+}$ -kanalid.

suureneb intratsellulaarse  $Ca^{2+}$  kontsentratsioon. Viimane on omakorda oluliseks teguriks, mis vabastab erutusmediaatori glutamaadi presünapsist (5). Samal ajal on energiapuuduse tõttu häiritud nii neuronitel kui ka gliarakudel asuvad glutamaadi tagasihaarde mehhanismid, mistõttu glutamaadi ekstratsellulaarne kontsentratsioon suureneb veelgi (5).

Glutamaat seondub mitme retseptori alatüübiga, millest olulisemad isheemia patogeneesis on N-metüül-D-aspartaat (NMDA) ja  $\alpha$ -amino-3-hüdroksü-5-metüül-4-isooksasoolpropionaat (AMPA) (9, 10).

### Eksitotoksilisus

1971. aastal võttis J. Olney juhitud teadlaste rühm kasutusele termini eksitotoksilisus (*excitotoxicity*), kirjeldades sellega olukorda, kus erutusmediaator glutamaadi kontsentratsiooni patoloogiline suurenemine ekstratsellulaarses vedelikus kutsus esile neuronite kahjustuse (11). Viimasel aastakümnel rakukultuuridel ja katseloomadel tehtud eksperimentide tulemused näitavad, et eksitotoksilisus on oluline aju isheemilise kahjustuse mehhanism, mis võib põhjustada nii nekroosi kui ka aktiveerida molekulaarseid protsesse, mis osalevad

programmeeritud rakusurma (apoptoosi) tekkes. Samuti mõjutab eksitotoksilisus nende geenide avaldumist (ekspressiooni), mis osalevad isheemiajärgses põletikuprotsessis (5).

Intratserebraalse mikrodialüüsi meetodi abil on näidatud, et 20-minutiline ajuisheemia rotil põhjustab ekstratsellulaarse glutamaadi kontsentratsiooni seitsmekordse suurenemise (12). Esmalt reageerivad glutamaadile AMPA-retseptorid, millega seotud ionikanali kaudu sisenevad raku  $\text{Na}^+$ -ioonid, soodustades rakumembraani depolariseerumist. Viimane omakorda kõrvaldab NMDA-retseptori ionikanalis  $\text{Mg}^{2+}$ -iooni blokaadi ning võimaldab raku siseneda  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ - ja väljuda  $\text{K}^+$ -ioonidel (13, 14).

Monovalentsete ionide ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) rakusise kontsentratsiooni suurenemise tulemusena tõuseb intratsellulaarse vedeliku osmootne rõhk ja rakkudesse liigub passiivselt vesi (13). Kujunev lokaalne koeturse halvendab veelgi isheemilise piirkonna verevarustust ja omab patoloogilist rolli ka pikemas perspektiivis, suurendades koljusisest rõhku, vaskulaarset kompressiooni ja herniatsiooni (5).

Ajuturse on kompuuter- ja magnetresonants-tomograafilistel uuringutel kõige varajasemaks isheemilise kahjustuse tunnuseks ja peamiseks teguriks, mis määrab patsientide elulemuse esimestel ajuinfarktijärgsetel tundidel (5).

Nüüdisajal peetakse üheks olulisemaks isheemilise kahjustuse mehhanismiks vaba intratsellulaarse  $\text{Ca}^{2+}$  kontsentratsiooni patoloogilist suurenemist (14, 15).  $\text{Ca}^{2+}$  on kesknärvisüsteemis universaalne sekundaarne mediaator, mille kontsentratsioon ekstratsellulaarses vedelikus on vahemikus 1,3–1,8 mM. Samas on vaba intratsellulaarse  $\text{Ca}^{2+}$  kontsentratsioon ligikaudu 100 nM. Sellise kontsentratsioonigradiendi säilitamiseks eksisteerivad rakumembraanis ATPd kasutavad  $\text{Ca}^{2+}$ -pumbad. Raku sees aga seovad vaba  $\text{Ca}^{2+}$  endoplasmaatiline retiikulum, mitokondrid ja rakutuum, toimides kaltsiumidepoodena (16). Neuronites võib vaba intratsellulaarse  $\text{Ca}^{2+}$  homeostaasi häire põhjuseks olla:

1) suurenenud  $\text{Ca}^{2+}$  sisenemine raku nii voltaaz-sõltuvate  $\text{Ca}^{2+}$ -kanalite kui glutamaadi retseptorite (NMDA, AMPA) kaudu; 2)  $\text{Ca}^{2+}$  väljaviivate mehhanismide pärssimine, 3)  $\text{Ca}^{2+}$  vabanemine rakusisestest depoodest (16).

Uuringute tulemused näitavad, et suurenenud vaba intratsellulaarne  $\text{Ca}^{2+}$  kontsentratsioon aktiveerib mitmeid hüdrofüütilisi ensüüme, nagu proteaasid, nukleasid ja lipaasid. Valke lõhustavatest ensüümidest – proteaasidest – on kõige rohkem uuritud kalpaine (*calpain*), mis põhjustavad struktuursete ja reguleerivate valkude lõhustumist. Nende aktivatsiooni on leitud nii nekrootilise kui ka apoptootilise rakusurma korral (17).  $\text{Ca}^{2+}$ -sõltuvad nukleasid põhjustavad DNA fragmentatsiooni, mida seostatakse eelkõige apoptoosiga (5). Lipaasidest on neuronite kahjustusega seotud fosfolipiid A<sub>2</sub>, mille aktivatsioon kutsub rakumembraanides esile fosfolipiidide lagunemise ning arahhidoonhappe ja teiste polüküllastamata rasvhapete vabanemise. Arahhidoonhappe omakorda on võimeline vallandama biokeemiliste reaktsioonide ahela, mille üheks tulemuseks on suure reaktiivsusega vabade radikaalide (VR) moodustumine (15, 16, 18). Samuti inhibeerib arahhidoonhappe neuronite ja gliiarakkude membraanis asuvaid glutamaadi tagasihaarde mehhanisme ning suurendab selliselt veelgi glutamaadi neurotoksilisust (19).

Vaba intratsellulaarse  $\text{Ca}^{2+}$  kontsentratsiooni patoloogiline suurenemine mõjutab nii valkude fosforüülimist kui polümerisatsiooni (valkude liitumist supramolekulaarseteks kompleksideks), avaldades selle kaudu toimet rakuskeleti struktuurile. Lisaks aktiveerib  $\text{Ca}^{2+}$  proteaase, mis lõikavad rakuskeleti komponente ja valke, mille abil on rakuskelett kinnitatud rakumembraani külge. Rakuskeleti kahjustuse tagajärjel häiritakse nii rakumembraaniga seotud ionikanalite kui retseptorite funktsiooni (16).

### Oksüdatiivne stress

Ajuisheemia ajal suureneb VR teke, samal ajal on häiritud endogeensete antioksidatiivsete

mehhanismide funktsioon. Sellist tasakaaluhäiret VR kasuks nimetatakse oksüdatiivseks stressiks (18). VR võivad kahjustada kõiki biomolekule, samas funktsioneerivad VR ka signaalmolekulidena, vallandades põletiku- ja apoptoosiprotsesse (5). Üheks oluliseks VR allikaks ajuisheemia ajal on intratsellulaarse  $Ca^{2+}$  kontsentratsiooni kasvust põhjustatud ksantiini oksüdaasi aktivatsioon, mille tulemusena neuronis suureneb superoksiidi radikaali hulk (20). Viimane, reageerides lämmastikoksiidiga (NO), tekitab peroksünitriti, mis omakorda metaboliseerub väga toksiliseks hüdroksüülradikaaliks. VR võivad närvikoes põhjustada taaspöördumatuid kahjustusi, vallandades rakumembraanides lagunemise ahelreaktsioone (lipiidide peroksüdatsioon) ning kahjustada nii nukleiinhappeid kui valke (18).

Üha rohkem koguneb andmeid NO osaluse kohta ajuisheemia patogeneesis. NO sünteesitakse ajus kolme isoensüümi - neuronalse, indutseeritava ja endoteeliaalse lämmastikoksiidi süntetaasi poolt (vastavalt nNOS, iNOS ja eNOS) (21). nNOS ja eNOS on pidevalt ekspresseeritud ning nende aktiivsust reguleerib rakusisese  $Ca^{2+}$  kontsentratsioon. nNOS on leitud peamiselt neuronites. Isheemia ajal suureneb nNOS aktiivsus ja hulk kiiresti, mistõttu arvatakse, et ta etendab olulist rolli neuronite varajases isheemilises kahjustuses (22). eNOS lokaliseerub peamiselt endoteelirakkudes ning tema sünteesitud NO toimet võib pidada protektiivseks, sest ta laiendab veresoone, parandades verevarustust isheemiapiirkonnas (21). iNOS indutseeritakse ajuisheemia järel leukotsüütides, gliia- ja vaskulaarsetes rakkudes ning tema aktiivsus saavutab maksimumi teisel ööpäeval. iNOS aktiivsus möödub 7 päeva jooksul ning tema sünteesitav NO võib olla rakkudele toksiline (21).

Mitokondrid etendavad kesket reguleerivat rolli neuronite elulemuses. Ühelt poolt aitavad mitokondrid kaasa intratsellulaarse  $Ca^{2+}$  homeostaasi säilitamisele. Teiselt poolt võib aga patoloogiliselt suurenenud  $Ca^{2+}$  mitokondriaalne kontsentratsioon ja oksüdatiivne stress põhjustada mitokondri

membraanides asuva megakanali (*permeability transition pore*) avanemise (15). Selle tulemusena mitokondrite membraanipotentsiaal kaob ning energia tootmine lakkab. Mitokondritest vabaneb  $Ca^{2+}$ , genereeritakse VR ja vabanevad apoptoosi vallandavad tegurid (vt allpool). Seega võib mitokondreid vaadelda kui raku struktuure, mis toimivad "selektoritena", aidates rakul kas taastuda või võimendades tema kahjustust (16).

## Põletik

Ajuisheemia ja reperfusioon indutseerivad põletikuprotsessis osalevate geenide avaldumise. Selle tulemusena suureneb neuronites selliste põletikumediaatorite nagu tuumorinekroositeguri (*tumor necrosis factor*), trombotsüüte aktiveeriva teguri (*platelet-activating factor*) ja interleukiin-1 $\beta$  kontsentratsioon (5). Samuti ekspresseeritakse isheemilistes neuronites tsüklooksügenaas-2, mille tulemusena suureneb superoksiidradikaali ja toksiliste tsütokiinide teke. Isheemiapiirkonda jäävate veresoonte endoteelirakkude pinnal indutseeritakse adhesioonimolekulide süntees. Veres tsirkuleerivad neutrofiilsed granulotsüüdid seostuvad nendega, läbivad veresoone seina ja sisenevad ajukoosse. Makrofaagid ja monotsüüdid järgnevad neutrofiilsetele granulotsüütidele maksimaalselt 5–7 päeva järel pärast isheemilise kahjustuse algust (23). Perifeersest verest pärinevate põletikurakkude migratsiooni kahjustuspiirkonda suunavad ajus sünteesitavad kemokiinid (5). Ka gliiarakud osalevad põletikulises reaktsioonis. Neli kuni kuus tundi pärast ajuisheemia algust muutuvad astrotsüüdid hüpertroofilisteks, samal ajal lühenevad mikrogliiarakkude jätked, omandades amööbse morfoloogia, mis on iseloomulik aktiveeritud mikrogliiale (23). Eksperimentaalsed andmed viitavad, et 24 tundi pärast keskmise ajuarteri sulgust on mikrogliia reaktsioon hästi väljendunud, eriti penumbra-piirkonnas (5).

Põletik võib süvendada isheemilist kahjustust erinevate mehhanismide abil. Näiteks võib leukotsüütide adhesioon mikroveresoonte

endoteelirakkudega ummistada ajuveresooni, vähendades veelgi mikrotsirkulatsiooni isheemia-piirkonnas. Infiltrerunud neutrofiilsed granulotsüüdid indutseerivad iNOS (vt eespool). Aktiveeritud mikrogliaist vabanevad neurotoksilised ühendid, sealhulgas NO, VR ja tsütokiinid (5, 22).

## Apoptoos

Isheemia tõttu kahjustatud rakud võivad surra nii nekroosi kui apoptoosi teel. Nekroos on spetsiifiliste patomorfoloogiliste muutustega raku lagunemine (raku ja rakuorganellide turse), mis tekib intensiivse kahjustava teguri tagajärjel. Nekrootilistest rakkudest vabanevad rakuosad kutsuvad esile põletikureaktsiooni, mis võib kahjustada ka terveid naaberrakke. Apoptoos on geneetiliselt determineeritud, energiat vajav protsess, mille aktivatsiooniga kaasnevad raku pöördumatud biokeemilised ja morfoloogilised muutused (raku ja rakuorganellide püknoos). Apoptootilised rakud fagotsüteeritakse kiiresti makrofaagide või elujõuliste naaberrakkude poolt ja selle tulemusena ei teki põletikulist reaktsiooni. Tartu Ülikooli farmakoloogia instituudis tehtud *in vitro* uuringud närvirakkude kultuuridel näitasid, et raku surma viis võib sõltuda isheemilise kahjustuse tugevusest. Nekroos domineerib pärast tugevat isheemilist kahjustust, kuid mõõduka ja nõrga kahjustuse korral surevad neuronid valdavalt apoptoosi teel (24). Samuti kinnitasid meie uuringud hüpoteesi, et isheemia võib vallandada paralleelselt nii nekroosi kui apoptoosi (25). *In vivo* katsed roti ajufarkti mudelis näitasid, et nekrootilist raku surma esines peamiselt infarktkoldes, samal ajal kui apoptootilisi rakke leiti penumbra-piirkonnas (26).

Juba ajuisheemia varajases perioodis avalduvad geenid, mis pärsivad (nt Bcl-2) või võimendavad (nt Bax, p53) apoptoosi. Samuti indutseeritakse apoptoosimehhanismides osalevate kaspasid (*caspase*) geenid (5). Kaspasid on proteaasid, mis füsioloogilistes tingimustes on raku inaktiivsete prokaspasidena ning aktiveeritakse lõikamise teel sageli teiste kaspasid poolt (27). Eksperimentaalsed

uuringud näitavad, et aju isheemilise kahjustuse korral etendavad olulisemat rolli kaspasid 1 ja 3 (5). Üheks oluliseks kaspasid kaskaadi aktiveerivaks teguriks peetakse mitokondritest vabanevat tsütokroom C, mis moodustab kompleksi apoptoosi aktiveeriva tegur 1 (*apoptosis-activating factor 1*) ja prokaspas 9-ga. Tekkinud kompleks aktiveerib omakorda proteolüütilise kaspas 3 (28).

Aktiveeritud kaspasid aitavad kiiresti ja efektiivselt raku lagundada. Uuringute tulemused näitavad, et kaspasid lõikavad raku spetsiifilisi valke, inaktiveerides selliselt nende funktsioone (näiteks valke, mis hoiavad DNAd lõikavaid ensüüme inaktiivsel kujul, tuumamembraani ja raku skeleti valke). Kaspasid inaktiveerivad ka DNAd parandava ensüümi – polü-ADP-riboosi-polümeraasi ja spetsiifilisi antiapoptootilisi valke (nt Bcl-2) (27, 28).

## Kokkuvõte

Isheemiline ajukahjustus on patoloogiliste mehhanismide kompleks, kus peamist rolli etendavad eksitotoksilisus, oksüdatiivne stress, põletik ja apoptoos. Viimase aastakümne uurimistulemused sisendavad optimismi ajuisheemiast tingitud kahjustuse terapeutilise mõjutamise suhtes. Kuna aju isheemiline kahjustus, vähemalt alguses, on põhjustatud aju verevarustuse häiretest ning varajane reperfusioon vähendab kahjustuse ulatust, võib oletada, et isheemilise kahjustuse ravi tulevikustrateegiaks on tagada võimalikult varajane reperfusioon ja kiire neuroprotektiivsete ainete manustamine.

## Kirjandus

1. Kõrv J, Roose M, Kaasik A-E. Changed incidence and case-fatality rates of first-ever stroke between 1970 and 1993 in Tartu, Estonia. *Stroke* 1996;27:199-203.
2. Kaasik A-E, Asser T. Peaaju isheemiline kahjustus, selle põhjuste ja tekkemehhanism. *Nõukogude Eesti Tervishoid* 1985;(4):271-6.
3. Kõrv J, Roose M, Kaasik A-E. Ajuinsult - meditsiiniline ja sotsiaalne probleem. *Eesti Arst* 1995;(6):515-21.
4. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia, I: pathophysiology. *J Neurosurg* 1992;77:169-84.
5. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *TINS* 1999;9:391-7.
6. Budd SL. Mechanisms of neuronal damage in brain hypoxia/ischemia: focus on the role of mitochondrial calcium accumulation. *Pharmacol Ther* 1998;2:203-29.
7. Kaasik A-E, Zupping R. Peaaju veresoonte haigused. Tallinn: Valgus; 1982.
8. Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev* 1985;65:101-48.
9. Gasic GP, Hollmann M. Molecular neurobiology of glutamate receptors. *Ann Rev Physiol* 1992;54:507-36.
10. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acid as a final common pathway for neurologic disorders. *New Engl J Med* 1994;330:613-22.
11. Olney JW. Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus. An electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971;30:75-90.
12. Globus MYT, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of ischemia on *in vivo* release of striatal dopamine, glutamate and gammaaminobutyric acid studies by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 1988;51:1455-65.
13. Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *TINS* 1988;11:465-9.
14. Lee J-M, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. *Nature* 1999; Suppl 24: A7-A14.
15. Kristian T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998;29:705-18.
16. Leist M, Nicotera P. Calcium and cell death. In: Koliatis VE, Ratan RR, eds. *Cell death and diseases of the nervous system*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 1998. p.69-90.
17. Linnik MD. Apoptosis. In: Hsu CY ed. *Ischemic stroke: from basic mechanisms to new drug development*. Monogr Clin Neurosci; Basel: Karger; 1998. p. 89-115.
18. Zilmer M, Zilmer K. Oksüdatiivne stress ja antioksidantravi. Tartu: Tartu Ülikool; 1994.
19. Volterra A, Trotti D, Cassuti P, Tromba C, Salvaggio A, Melcangi RC, et al. High sensitivity of glutamate uptake to extracellular free arachidonic acid levels in rat cortical synaptosomes and astrocytes. *J Neurochem* 1992;59:600-6.
20. Olanow CW. A radical hypothesis for neurodegeneration. *TINS* 1993;11:439-44.
21. Samdani AF, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke* 1997;28:1283-8.
22. Dawson VL, Dawson TM, London ED, Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6368-71.
23. Del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, Iadecola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathol* 2000;1:95-112.
24. Kalda A, Eriste E, Vassiljev V, Zharkovsky A. Medium transitory oxygen-glucose deprivation induced both apoptosis and necrosis in cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1998;240:21-4.
25. Kaasik A, Vassiljev V, Põldoja E, Kalda A, Zharkovsky A. Does nuclear condensation or fragmentation and DNA fragmentation reflect the mode of neuronal death? *Neuroreport* 1999;10:1-6.
26. Charriaut-Marlangue C, Margill I, Plotkine M, Ben-Ari Y. Early endonuclease activation following reversible focal ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:385-8.
27. Thornberry NA, Lazebnik YA. Caspases: enemies within. *Science* 1998;281:1312-6.
28. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998;281:1309-12.

## Summary

### Molecular mechanisms of ischemic brain injury

Stroke is the most common life-threatening neurological disease and the third most frequent cause of death after heart disease and cancer. Brain injury following focal or global cerebral ischaemia (stroke) develops from a complex series of pathophysiological

events that evolve in time and space. In this article, the relevance of excitotoxicity, free radical production, inflammation and apoptosis are discussed.

antik@ut.ee

## 10 aastat Eesti Assotsiatsiooni Anti-AIDS ja HIV-nakkus Eestis 2000. aastal

Ludmilla Priimägi – Eesti Assotsiatsioon Anti-AIDS

2000. aasta sügisel Narvas alanud HIV-nakkuse puhang (31. detsembriks oli nakatunud 302 inimest) ei tulnud spetsialistidele, sealhulgas ka Eesti Assotsiatsioonile Anti-AIDS, ootamatult.

Eesti Assotsiatsioon Anti-AIDS loodi ühiskondliku organisatsioonina septembris 1990. aastal. Sellel ajal tundus AIDSi-probleem Eestis paljudele tühine: 1988. aastal oli registreeritud esimene viirusekandja. Tol ajal oli maailmas HIV-viiruse kandjaid 8–10 miljonit inimest ja asjatundjad mõistsid, et kauaks ei saa Eesti selliseks heaolusaareks jääda. Loodud Eesti Assotsiatsioon Anti-AIDS ühendas arste, teadustöötajaid, pedagooge, kultuuriinimesi, erinevate usuorganisatsioonide esindajaid, noorteorganisatsioone jt.

AIDSi-ohut nõudis inimeste, eriti noorte kiiret ja tõhusat teavitamist sellest, mis on HIV ja AIDS, mismoodi nakkus levib ja kuidas seda ära hoida.

Tervishoiuministerium moodustas Tallinna Linna Nakkushaigla baasil AIDSi Keskuse, mis 1. maist 1992 on Merimetsa Haigla koosseisus. Profülaktilise Meditsiini Instituudis loodi 1993. aastal AIDSi terviseõpetuse grupp. Asutati ka riiklik HIV-nakkuse ja AIDSi Diagnostika Kontroll-labor.

Mitteriiklik assotsiatsioon Anti-AIDS koos AIDSi keskusega hakkas tegema intensiivset tööd HIV-nakkuse ennetamiseks. Töötati välja ennetustöö strateegia. Selle alusel koostati ka riiklik programm, mille Vabariigi Valitsus 8. mail 1992 vastu võttis.

Esimestel aastatel raskendas tööd asjaolu, et Nõukogude Liidus ei olnud harjutud avalikult kõnelema seksist. Tolleaegset ideoloogiat iseloomustab Nõukogude Liidu – USA telesillas ühe venelanna öeldud ja kohe laialt tuntuks saanud lause: Nõukogude Liidus seksi ei ole. Kooli-programmides puudus seksuaalkasvatus ning õpetajatel polnud oskusi seksuaalteemade käsit-

lemiseks. Assotsiatsioon Anti-AIDS koos Tallinna Pedagoogikaülikooli ning õpetajate täiendus-teaduskonnaga hakkasid korraldama AIDSi ennetuse ja terve seksuaalkäitumise koolitust. Assotsiatsioon korraldas korduvalt loengupäevi õpetajatele ja koolimeedikutele koostöös AIDSi keskuse ja Maailma Tervishoiuorganisatsiooniga.

Et jõuda võimalikult suure kuulajaskonnani, kasutati meedia abi. Viimane oli aldis kajastama seksuaalsuse ja AIDSi teemat. Avaldati palju artikleid ja intervjuusid, TVs näidati AIDSi-teemalisi filme ja kümneid videoklippe, muuhulgas kaht Eesti toodetut.

Kuni 1993. aastani, kui riik veel AIDSi ennetustööd ei rahastanud, kasutati vaid sponsorite abi. Kui tegijate entusiasm ja töö tulemuslikkus mõjutasid juba avalikku arvamust, laienes assotsiatsiooni abistavate organisatsioonide ring. Septembrist 1993 hakkas riik rahastama assotsiatsioonis tehtavat ennetustööd vastava riikliku programmi kaudu. Assotsiatsiooni töö oli kõige intensiivsem aastatel 1994 ja 1995, kui AIDSi profülaktika riikliku programmi vahendite ning Maailma Tervishoiuorganisatsiooni ja Avatud Eesti Fondi humanitaarabi toel andis assotsiatsioon välja üle 30 erineva plakati, bukleti, infolehe, kalendri, kaardi vms trükise, kus oli käsitletud AIDSi, suguhaiguseid ja turvaseksi. Enamasti oli kolmandik tiraažist vene keeles. Lisaks anti välja eraldi trükiseid õpilastele, õpetajatele, lapsevanematele, turistidele, sportlastele, meremeestele jne. Palju trükiseid, kondoomi, kleebiseid, videoklippe saadi välismaalt: Rootsist, Soomest, Saksamaalt, Šveitsist, Venemaalt.

Alates 1993. aastast kuni praeguseni osaleb assotsiatsioon paljudes rahvusvahelistes kampaniates, nt ülemaailmne AIDSi-vastane päev

(1. dets) ja AIDSi-ohvrite mälestamise päev (maikuu); 1994. ja 1995. a osaleti ka kampaanias Euroopa AIDSi vastu.

Kogu tegutsemise 10 aasta vältel on assotsiatsiooni peatähelepanu olnud pööratud noortele, eriti teismelistele kui kõige ohustatumale ning samas suurele ja mõjustatavale rühmale. Noortega on tegeletud nii koolides kui ka väljaspool kooli. Viimastel aastatel ongi põhirõhk tavaliselt 4-16-tunnise aktiivõppe korraldamisel koolides õpilastele, aga ka õpetajatele. Samasugust koolitust tehti ka kaitseväge ajateenijatele 1998. aastal spetsiaalse projekti raames.

Aktiivõpe põhineb Maailma Tervishoiu-organisatsiooni, UNESCO ning Madalmaade Terviseedendamise ja Haiguste Ennetamise Instituudi soovitusel. See sisaldab arutelusid erineva suurusega rühmades, rollimänge, ajurünnakuid, individuaaltööd, videote vaatamist, joonistamist, luuletuste kirjutamist jm. Need harjutused arendavad vastutustunnet, õpetavad oma tundeid mõistma, kujundavad käitumisharjumusi, mis on eriti olulised liigse riskiga seksuaalkäitumise, aga ka alkoholi ja narkootikumide tarvitamise ennetamiseks. On koostatud meetodiliste materjalide kogumik õpetajatele ning eakaaslaste õpetamisest huvitatud noortele eraldi eesti ja vene keeles ning on korraldatud koolitusi meetodika tutvustamiseks.

Koolivälisest üritusest oli edukaim tuntud lauljate ja näitlejate kontsert Raekoja platsil 23. mail 1993, kus väga emotsionaalse avasõnavõtuga esines värskelt assotsiatsiooni esimeheks valitud Siiri Oviir. Korduvalt on osaletud Rock Summeritel, diskodel, spordivõistlustel, suvelaagrites. Aastatel 1994-1995 olid noorte hulgas populaarsed AIDSi-teemaliste kirjandite ja plakatite võistlused. Võitjad said autasud. Õpilase Mirjam Kongi plakati trükkis assotsiatsioon 4000 eksemplaris, selle trükkis ka Linnaleht ning plakat võeti Harvardi Ülikooli AIDSi teemaliste plakatite rahvusvahelisse kogusse.

Vanalinna Studio lavastas Bengt Ahlforsi ja

Johan Bargumi AIDSi-teemalise näidendi "Kas Kongos on Tiigreid?", mida assotsiatsiooni toel mängiti koolides ja klubides 150 korda umbes 20 000 vaatajale. Selle eest suur tänu andekatele näitlejatele Jüri Karindile ja Peeter Tedrele.

Oluline osa nii asjatundjate, avalikkuse kui ka otsustajate teavitamisel oli teabelehel Anti-AIDSi Uudised, mis ilmus 1993. a detsembrist 1996. a jaanuarini. Meedikutele oli mõeldud Kuulo Kutsari monograafia "HIV-nakkus ja AIDS".

1996. a reorganiseeriti senine AIDSi Keskus AIDSi Ennetuskeskuseks ja seega lõppes assotsiatsiooni rahastamine AIDSi profülaktika riikliku programmi rahadest ning tegevust tuli oluliselt piirata. Viimastel aastatel on rahastanud ennetusprojekte Euroopa Liidu PHARE programm, Avatud Eesti Fond, üks kord ka AIDSi Ennetuskeskus ja Hasartmängumaksu Nõukogu.

Eesti inimeste AIDSi-alane teadlikkus on 10 aasta jooksul oluliselt kasvanud, seda kinnitavad uuringud. Kuigi Eesti Assotsiatsioon Anti-AIDS oli esimene, kes alustas sihikindla ennetustööga, on nüüd neid organisatsioone ja inimesi rohkem: AIDSi Ennetuskeskus, AIDSi Tugikeskus ja Tervishoiu-museum.

13 aasta jooksul, mil Eestis on toimunud HIV-nakkuse ja AIDSi seire, oleme me kuulunud Euroopas vähese nakkuse levikuga riikide hulka, see tähendab et ajavahemikul 1987. aastast kuni 2000. aasta puhangueni registreeriti alla 10 uut HIV-nakatamise juhu aastas ühe miljoni inimese kohta. Nakatuti homo- ja heteroseksuaalsel teel. Nende aastate jooksul registreeriti kokku 96 HIV-nakkuse juhtu, neist 22 juhul pandi AIDSi diagnoos, 19 inimest on surnud (1).

Situatsioon hakkas muutma alates 2000. aasta augustikuust, mil avastati 8 HIV-nakatunut. Septembris avastati 90, oktoobris 106, novembris 86 ja detsembris 93 uut nakkuse juhtu, seega on 2000. aastal registreeritud 390 uut HIV-nakatamise juhtu (2).

HIV-nakkuse / AIDSi-spetsialistid nägid sellist sündmuste käiku ette ning hoiatasid korduvalt valitsust ja üldsust (3, 4). Aastatel 1994-95 hakkas

eriti Kirde-Eestis ja Tallinnas laiemalt levima narkomaania. Kontrollimatu ja pidurdamatu veeni süstitavate narkootikumide tarvitamine noorte hulgas viis järsule B- ja C-hepatiidi juhtude kasvule 1997.-1998. aastatel (5). Kuna Narva narkomaanidel on kombeks tarvitada sageli mitme peale ühte süstalt, levis ka inimese immuunpuudulikkuse viirus kiiresti. Pärast seda kui Narvas suri sünnitusel 17-aastane HIV-positiivne naine, tormasid Narva narkomaanid paanikas anonüümsesse kabinetti ennast HIV-i suhtes testima. Lühikese aja jooksul avastati suur hulk nakatunuid.

Miks see juhtus Narvas? Esiteks on see piirilinn Venemaaga, kus HIV-nakkuse levik narkomaanide hulgas võtab epideemia mõõtmeid. Teiseks soodustavad Kirde-Eesti noorte töötus ja sotsiaalne kindlusetus pöördumist narkootikumide poole, reaalsest maailmast illusoorseesse "pilve"-maailma püüdlemist. Kolmandaks ei ole riigivõim suutnud toime tulla narkootikumide sisseveo ja transiidiga, nii et praegu teab Narvas iga lapski, kust saab osta "doosi". Narva alkohoolikute ja narkomaanide rehabilitatsioonikeskuse andmetel tarvitab 77% 16-17-aastasi õpilasi narkootikume ja 100% on neid proovinud (6).

390-st 2000. aastal Eestis avastatud HIV-nakkuse juhust 304 (77%) on registreeritud Narvas

ja 57 (14,6%) Kohtla-Järvel. Suurt ärevust tekitavad 77 vanglates avastatud HIV-nakkuse juhtu, samuti peamiselt Narvast pärit isikutelt (Tervisekaitseinspeksiooni andmed).

Seoses HIV-nakkuse puhanguga Kirde-Eestis intensiivistas Eesti Assotsiatsioon Anti-AIDS oma tegevust, tehes tihedat koostööd AIDSi Ennetuskeskusega. Korduvalt on assotsiatsiooni juhatuse esimees osalenud AIDSi-teemalistel noorteüritustel Narvas ja Tallinnas. Mitmeid kordi on osaletud televisioonisaadetes, mille kaudu on võimalik teha uimastikäitumise ennetustööd ja kujundada ühiskonna suhtumist. On intensiivistatud tegevust koolides, et kujundada noortes eitavaid suhtumist narkootilistesse ainetesse. Spetsiaalse ürituse AIDSi, sugulisel teel levivate haiguste ja illegaalsete uimastite tarvitamise seostest korraldas Eesti Tervishoiumuuseum. Üritusel osales palju noori. Koostöös Tallinna Haridusametiga korraldas assotsiatsioon nii eesti kui vene keelt kõnelevatele Tallinna õpetajatele 2-päevase koolituse riskikäitumise ennetamise meetoditest.

Niisiis on möödunud rahulik aeg, kui Eesti kohta öeldi *low prevalence country*. On alanud uus etapp: HIV-nakkuse epideemiline puhang Kirde-Eesti narkomaanide hulgas. See on suureks ohuks kogu Eestile.

### Kirjandus

1. Ustina V, Zilmer K, Tammi L, Raukas M, Andersson A-L, Lilja E jt. HIV-nakkuse levimus Eestis. Eesti Arst 2000;79(10):602-7.
2. Kalikova N. Narkomaania ja lapsed. Lapsed Eestis; ÜRO: Tallinn; 2000.
3. Kalikova N. HIV/AIDSi ennetamine veeni süstivate narkomaanide seas. Üle-eestiline teaduskonverents "Tervise edendamine Eestis IV 22.-23. märts 2000;Tartu.

Konverentsi ettekannate teesid.Tartu;2000.lk 29-30.

4. Priimägi L. Tänapäeva aktuaalsed HIV/AIDS-i probleemid. Eesti Arst 1999;(4):340-4.
5. Tefanova V, Krupskaja L, Kikoš G, Tallo T, Priimägi L. B- ja C-viirushepatiitide epidemioloogilised iseärasused Tallinnas. Eesti Arst 1998; Lisa: 552-3.
6. Laanem T. Narva noorte elu ehmatas Airi-Alinat. Eesti Päevaleht 10. oktoober 2000.

### Summary

#### The Association Anti-Aids and HIV infection in Estonia

The Association Anti-Aids was established ten years ago to coordinate the activity for prevention of HIV infection in Estonia. The prevalence of HIV infection in Estonia was low until August 2000. After that date

390 new cases of HIV infection have recorded.

epid@tki.estnet.ee

# Töötasustamine tervishoius

Katrin Sihver, Tatjana Leoško – Tartu Ülikooli tervishoiu instituut

## töötasustamine, fikseeritud palk, teenustasu, pearaha, tervishoid

Artiklis on käsitletud töötasustamise üldpõhimõtteid, nende rakendust tervishoius ning töötasustamisviiside mõju arstlikule tegevusele.

Töötasustamine omandab üha suuremat tähtsust organisatsioonide tegevuses, sest sellest sõltub töö tulemuslikkus ning ettevõtte/asutuse edukus. Töötasustamissüsteemi moodustavad erinevate töötasustamisviiside kombinatsioonid. Kaks kõige levinumat töötasustamise viisi rahvamajanduses on tükitasu ja ajatasu, millest mõlemad võivad olla otsesed või premiaalsed (1, 2, 3).

Tervishoiutöötajate töö tasustamine on olnud korduvalt (ja jääb ka edaspidi) diskussiooni objektiks. Kuidas suurendada motivatsiooni teha senisest efektiivsemalt tööd? Kudas, kellel ja millises proportsioonis suurendada töötasu? Ühest ja lõplikku vastust neile küsimustele ei leidu.

### Töötasustamissüsteemide komponendid tervishoius

Peamised töötasustamismeetodid tervishoius on fikseeritud palk, teenustasu ja pearaha (4).

**Fikseeritud palk** (*fixed salary*) on analoogne ajapalgaga rahvamajanduses. Ajapalka rakendatakse peamiselt siis, kui töötulemused on raskesti mõõdetavad või kui taotletakse töö head kvaliteeti ja suurt täpsust. Ajapalka võidakse maksta tunni-, päeva-, nädala- või kuutasuna (2). Fikseeritud palk tervishoius on tasu tehtud töö eest, kusjuures otseselt on arvestuse aluseks töötatud tundide arv, kaudselt aga tehtud töö hulk ja kvaliteet. Tavaliselt kehtestatakse lisaks tunnitasele minimaalne nõutav töötundide arv, mis fikseeritakse töölepingus. Võimalik on saada lisatasu ületundide, õhtuse töö ja öötöö ning puhkepäevadel ja riiklikel pühadel töötatud tundide eest. Palgalepingutes võib olla ette nähtud lisatasude maksmine teatud

kvantitatiivsete ja kvalitatiivsete tulemuste saavutamise eest. Näiteks makstakse sageli lisatasusid kvalifikatsiooni olemasolu ja mingite konkreetsete eesmärkide täitmise eest.

Fikseeritud palk on peamine tasustamisviis Kreeka, Soome, samuti enamiku Ida-Euroopa maade tervishoius (5, 6).

**Teenustasu** (*fee-for-service*) on tasumine osutatud teenuste eest, mujal rahvamajanduses kasutatava tükipalga vorm tervishoius. Tükipalk oleneb tehtud töö hulgast, arvestamata selleks kulutatud aega. Tükipalka rakendatakse tavaliselt siis, kui töömaht on mõõdetav ja töö on reeglipäraselt korraldatav. Tervishoius mõõdetakse töömahtu osutatud teenuste hulgaga. Iga teenuse eest makstakse teatud kindel rahasumma. Fikseeritakse kõik osutatud teenused ning ravikindlustuse kaudu tasutakse kas arstile või tervishoiuasutusele või kompenseeritakse patsiendi kulutused. See on tavaline tasustamisvorm eraarstide puhul nii ambulatoorses kui ka statsionaarses arstiabis. Teenuste eest tasumine on domineeriv tasustamisviis USA, Kanada, Jaapani, Belgia, Luksemburgi ja Prantsusmaa tervishoiusüsteemides (5, 6).

Kõige sagedasem on, et teenuste pakkujad (enamasti raviasutuste ühendus, näiteks haiglate liit) ja ravikindlustusasutus kinnitavad läbirääkimiste teel hinnakirja (*fee schedule*), arvestades rahalisi võimalusi ning valitsuse soovitusi ja ettekirjutusi kulude piiramiseks. Hinnakiri on suhtelise mõõdu skaala, kus igale teenusele on antud nn kaal ehk suhteline osatähtsus. Peamine finantsühik – ümberarvestuskoefitsient (*conversion factor*) – on väljendatud rahalistes ühikutes. Arstile rahalise makse tegemiseks tuleb

ümberarvestuskoefitsient korrutada teenuse kaaluga. Hinnakiri püsib suhteliselt stabiilsena, ümberarvestuskoefitsienti tõstetakse tavaliselt igal aastal või ka sagedamini, kui on tegemist kõrge inflatsiooniga. Raviasutus saab finantseerijatel läbirääkimistel kokkulepitud summa ning tasub teenuste osutajatele vastavalt tehtud protseduuride ja uuringute arvule (7).

**Pearaha** (*capitation*) maksmine sõltuvalt nimistu suuruselt ja sageli ka nimistu koosseisust on samuti tükipalga rakendamise vorm tervishoius. Pearaha on kõige sagedasem perearstide tasustamise meetod. Arstile antakse nimistu liikmete arvust sõltuv summa, kusjuures ei arvestata tegelikult osutatavate teenuste mahtu. Pearaha on sageli "kaalutud" (*weighted capitation*), s.t erinevatesse vanuserühmadesse, harvem soolistesse ja haigestumisenäitajate gruppidesse kuuluvate nimistuliikmete eest tasutav summa on erinev. Pearaha vaagimise vajadus on tekkinud seoses erinevate patsientide erineva nõudlusega tervishoiuteenuste järele. Pearaha maksmine on sobilik juhtudel, kui peamine eesmärk on teatud piirkonna (riigi) katmine vajalike tervishoiuteenustega.

Pearaha sisse kuuluvad kõik arsti poolt tehtavad peamised uuringud ja protseduurid, samuti ka ennetustegevus, mistõttu arstid on huvitatud võimalikult paljude patsientide kuulumisest nimistusse, aga samas ka kulutuste piiramisest. Seejuures ei saa arst hädavajalikke uuringuid tegemata jätta, sest see põhjustab patsientide rahulolematust ning registreerumist teise arsti nimistusse. Väga levinud on pearaha kombineerimine teenuste eest tasumisega, et katta pearahasse mittekuuluvate uuringute ja protseduuride kulud. Peamiselt pearaha alusel on tasustatud perearstide töö Itaalias, Hollandis, Suurbritannias ja Portugalis (5, 6).

### **Töötasustamisviiside mõju**

Praktiliselt ei rakendata ühegi riigi tervishoius ainult ühte, nn puhast töötasustamisviisi. Töötasustamise korraldamisel kombineeritakse erinevaid viise ja makstakse lisatasusid. Miks ja

kuidas kombineeritakse erinevaid viise, sõltub juba otseselt konkreetse riigi arstiabi korraldusest, s.t kas tegu on valdavalt riikliku või eraarstiabiga, aga ka traditsioonidest. Sageli kasutatakse erinevate arstiabitasandite puhul erinevaid kombinatsioone. Töötasustamisviiside kombineerimise peamiseks põhjuseks on asjaolu, et igal tasustamise viisil on oma tugevad ja nõrgad küljed ning mõju arstlikule tegevusele.

Tervishoiuteenuste eest tasuja seisukohalt on erinevate kombinatsioonide kasutamise põhieesmärgiks soodustada vajalikku tööd ning vältida põhjendamatu kulutusi. Administratiivselt on kõige kergem arvestada fikseeritud palka. Ka pearaha arvestamine ei ole keeruline, kuid nimistute muutmise tõttu tuleb regulaarselt teha korrekture. Maksja seisukohalt on pearaha alusel tasustamine soodsam, sest arstid on huvitatud kulude kärpimisest. Kõige keerulisem on õigesti arvestada tasu teenuste eest, kuna tasuja peab pidevalt jälgima lepingumahtu. Teenuste eest tasumine on alati seotud suuremate kulutustega ühiskonnale, kusjuures rõhuasetus on ravitööl ja haiguste ennetus jääb tagaplaanile.

Kuigi patsientide heaolule tervishoiutöötajate töötasustamise viis otseselt mõju ei avalda, on kaused mõjud siiski olemas. Fikseeritud palga korral ei ole arstid huvitatud suuremast patsientide arvust, puudub stiimul rohkem ja paremini tööd teha ning patsiente loovutatakse meeleldi kolleegide ja teiste spetsialistide hoole alla, mistõttu osa patsiente võib hakata süsteemis ringlema adekvaatset abi saamata. Teenuste eest tasumise puhul aga kasvab arsti huvitus patsientidest, kellele hakatakse pakkuma rohkem uuringuid ja protseduure, mille tulemusena diagnoosimise ja ravi kvaliteet võib paraneda. Nõrgaks küljeks on, et võidakse teha üleaaruseid uuringuid ja protseduure ning piirata patsientide edasisuunamist, mis sageli on vastuolus patsiendi huvidega. Pearaha kasutamisel ollakse huvitatud võimalikult suurest patsientide arvust ja hea tervisega inimeste suurest osakaalust nimistus. See soodustab ennetuslikku tegevust. Puuduseks on aga

asjaolu, et arsti huvi kulutusi kokku hoida võib välistada uuringuid ja protseduure, mida oleks patsiendi huvides vaja teha.

Fikseeritud palga saajal on teatav kindlustunne, sest on tagatud regulaarne sissetulek, kuid puudub võimalus oma sissetulekut suurema tööpanuse abil suurendada. Fikseeritud palga korral puudub stiimul rohkem ja paremini tööd teha ning arstide vahel ei teki konkurentsi. Teenuste eest tasumise korral saab arst küll otseselt oma sissetulekut mõjutada, kuid piiratud lepingumahtude korral võib sissetulek kuude lõikes oluliselt varieeruda.

Kuna pearahasüsteemi puhul ollakse huvitatud võimalikult suurest patsientide arvust, eksisteerib ülekoormuse oht, kui nimistu suurus ei ole piiratud.

Praegusel ajal on hakanud levima tulemuspalga juurutamine tervishoius töötasustamise töhustamiseks. Tulemustasustamine on eesmärgist lähtuv töötasustamine. See on töötasustamisüsteemi üks koostisosa, mis põhineb preemial tulemusliku töö eest vastavalt individuaalsete või kollektiivsete eesmärkide realiseerimisele. Oluline on seejuures meditsiiniliselt arusaadavate saavutatavate eesmärkide formuleerimine.

### Kirjandus

1. Rooma Ü, Mürsepp O, Liilas R, Otsmaa S. Ettevõtte ökonomika probleeme. Tallinn: TTÜ Kirjastus; 1999.
2. Türk K. Personalijuhtimine ja eestvedamine. Tartu: TÜ Kirjastus; 1999.
3. Reiljan A. Ettevõtetmajandus. Tartu; TÜ Kirjastus; 1997.
4. Reforming the health services in the Baltic countries. Danish Institute of Health Services Research and Development. Report; 1997.
5. OECD Economic Surveys 1998;1(7); 1999,1(1,10); 2000,1(1, 3, 6, 7).
6. Saltman RB, Figueras J. European Health Care Reform: analysis of current strategies. WHO 1997.
7. An Introduction to Health Economics for Eastern Europe and the Former Soviet Union. Witter S, Ensor T. (eds). John Wiley & Sons; 1997.

### Summary

#### Remuneration in Health Care

Different methods of remuneration in health care (fixed salary, fee-for-service, and capitation) are discussed. The impact of methods of remuneration to the medical activities is analysed according to their

strengths and weaknesses. Also, the necessity to combine different methods of remuneration is discussed.

Katrin\_s@ut.ee

# Dr. Wolff soovitab:

ANTISEPTILISELT  
TOIMIV KREEM

## LINOLA-sept®

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

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

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

**Koostis:** 1 g kreemi sisaldab 5 mg kliokvinooli.

**Abiained:** detsüüloleaat, etüül-4-hüdroksübensoaataatriumsool, rasvhapetesegu, glütseroolmonostearaat, metüül-4-hüdroksübensoaat,  $\alpha$ -oktadetsüül- $\omega$ -hüdroksüpolü(oksüetüleen)-3(oktadetsüülpolüglükooleeter), nitriilotrietanol, mesilasvaha, vesi, 2(4-tertbutüülbensüül)propionaldehüüd (lõhnaaine).

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

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

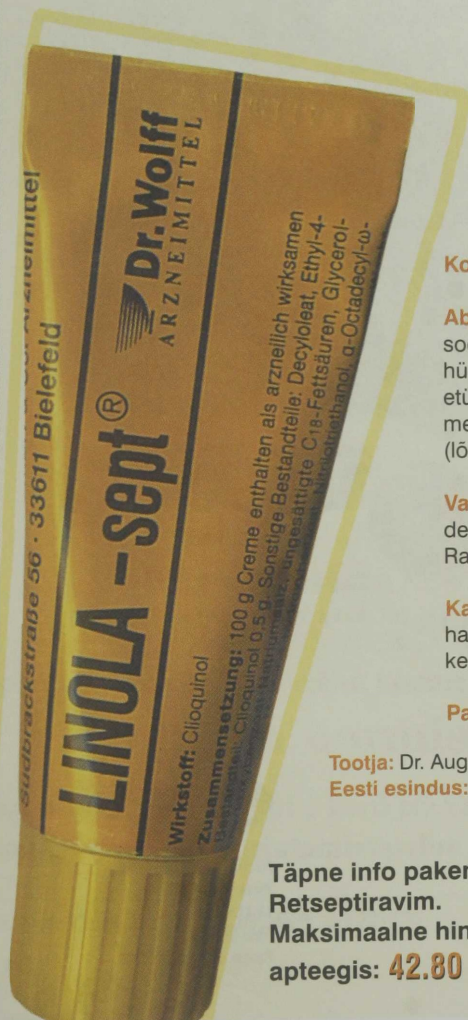
**Pakend:** kreem, 15 g tuubis.

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

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

Täpne info pakendi infolehel.  
Retseptiravim.  
Maksimaalne hind  
apteegis: **42.80**

 **Dr. Wolff**  
ARZNEIMITTEL



**VIOXX®\***

**– uudis MSD'lt:**

Osteoartroosi  
sümptomaatiliseks raviks.

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

- XXX** Sama tugev toime, kui suurtes annustes NSAID preparaatidel – diklofenakil ja ibuprofeenil.<sup>1</sup>
- XXX** Märkimisväärselt madalam seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldes teiste traditsiooniliste NSAID preparaatidega – ibuprofeeni, diklofenaki ja nabumetooniga.<sup>1</sup>
- XXX** Ainult üks kord päevas manustamine – sobib hästi paljudele patsientidele.<sup>1</sup>

Viited: <sup>1</sup> Andmed on MSD Eesti andmebaasis.

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

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



AINULT ÜKS KORD PÄEVAS  
**VIOXX®**  
(rofekoksiib, MSD)

Täpne. Tugev. Lihtne.

<http://www.vioxx.com>



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

UUS

Pärl hüpertooniaravimite hulgas

Renitec<sup>®</sup> plus

enalaprilmaleaat 20 mg / hüdroklorotiasiid 6 mg



*Väikesest  
liivaterastki  
võib saada ehtne  
väärishelmes.  
Vaja on vaid  
õiget koda.*

Hüdroklorotiasiidide mittediureetiline annus 6 mg aktiveerib reniini-angiotensiini süsteemi, tugevdades 20 mg RENITEC<sup>®</sup>i toimet. Seetõttu saavutab

**25% rohkem**

patsiente kontrolli vererõhu taseme üle, võrreldes RENITEC<sup>®</sup>i monoterapiaga.\*

**Rohkem normis vererõhuga patsiente**

**Annustamine:** 1 tablett 1 kord päevas. Retseptiravim.

**Enne ravimi väljakirjutamist palun tutvuge ravimi omaduste kokkuvõttega.**

\* Allikas: Guul S J et al. AJH 1995; 8:727-731

08-01-RNT-00-EST-048-J



**Ametlik esindaja Eestis: MSD**

Merck Sharp & Dohme Idea, Inc. Eesti filiaal

Peterburi tee 46, 11415 Tallinn

Tel (372) 613 9750 Faks (372) 613 9751

## VÄRVITAHVEL

Süfililised ektüümid teise sümfilise haigel

*H. Rajangu, K. Hussar*



Vaade eest enne ravi alustamist



Vaade tagant enne ravi alustamist



Vaade eest pärast ravi



Vaade tagant pärast ravi

# Süfiliitilised ektüümid teisele süüfilise haigel

Heli Rajangu, Karin Hussar – TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinik

## süüfilis, klassikaline kulg, süfiliitilised ektüümid

**Süüfilis** on krooniline infektsioonhaigus, mille kulgu iseloomustab kliiniliselt avalduvate perioodide vaheldumine latentsete perioodidega. Süüfilise kulus eristatakse esimese, teise, latentse ja kolmanda staadiumi süüfilist.

Pärast **inkubatsiooniperioodi**, mis klassikaliselt kestab 3 nädalat (kõikumine 9 päevast kuni 90 päevani), tekivad lokaalsed nähud nahal või limaskestadel vastusena haigustekitaja sissetungimisele. Peiteperioodi võivad pikendada kaasuvad kroonilised haigused (nt tuberkuloos), antibiootikumide kasutamine, alkoholism ja omandatud immuunpuudulikkuse sündroom.

**Esmase süüfilise** kliiniliseks avaldumisevormiks on *ulcus durum* koos regionaalsete lümfisõlmede suurenemisega. 6–8 nädala (kuni 3 kuu) pärast lisanduvad **teisele süüfilise** tunnused: *Treponema pallidum* on jõudnud vereringesse ning infektsioon on muutunud süsteemseks ja generaliseerunud. Süüfilise teisele staadiumile on iseloomulik nahalööbe tekkimine kas laikude (roseoolide), sõlmekeste (paapulite) või mädavillikestena (pustulitena). Värskele teisele süüfilisele on iseloomulik rohke ja laiaulatuslik lööve. Retsidiveeruva teisele süüfilise korral on lööbeelemente vähem ja nad paigutuvad rohkem rühmiti. Tänapäeval on teisele süüfilise lööve peamiselt papuloosne või/ja roseoloosne. Väga harva esineb mädavillilist teisele süüfilist, mis oli iseloomulik süüfiliseepideemiale 16. sajandil. Pustuloossed süfiliidid võivad meenutada akne, tuulerõugete, impetiigo ja mädatekitajatest kokkidest põhjustatud ektüümide korral esinevat löövet (1).

**Süfiliitiliste ektüümide** teke viitab süüfilise pahaloomulisele kulule. 6–8 kuud pärast

nakatumist tekivad nahale, eelistatult alajäsemete eespidadele, harvem kehatüvele ja näole, 1–2 cm läbimõõduga sügavad paksu märdunudpruuni või mustjaspruuni koorikuga kaetud pustulid, millele kooriku eemalda(u)misel jäävad järele tumepunased tihedate vallitaoliste servadega haavandid. Ektüümide tekkega kaasnevad sageli kehatemperatuuri tõus, nõrkustunne, peavalu, lihase- ja luuvalud, mis annavad tunnistust haiguse raskusest ning organismi immunoloogiliste jõudude nõrkusest. Haigustekitajate leidmine pustuloosetest kolletest on raskendatud. Ektüümide paranedes jäävad alati järele armid (2–5).

## Haigusjuht

1999. a juunikuul algul hospitaliseeriti TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinikusse 33. a meespatsient, kelle kaebuseks oli ulatuslik nahalööve ja kehatemperatuuri tõus.

Patsient on abielus. Perekonnas on 6,5 a tütar ja 4,5 a poeg. Kumbki abikaasast ei tööta, mõlemad tarvitavad sageli alkoholi ja suitsetavad.

Patsiendi väitel tekkis 1999. a aprillis juustega kaetud peanahale lööve, mis aja jooksul levis edasi kehatüvele ja jäsemetele. Esimest korda pöördus ta perearsti juurde 3 päeva enne hospitaliseerimist. Perearst suunas patsiendi dermatoloogi vastuvõtule nahamädapõletiku diagnoosiga.

Objektiivne leid: patsient rahuldavas üldseisundis, kuid sõnaline kontakt haigega vaevaline. Kehatemperatuur 38 °C. Patsient näeb välja vanem oma bioloogilisest vanusest. Juustega kaetud peanahal kogu ulatuses ja kaelal rohked paksude mädas-hemorraagiliste koorikutega kaetud erosioonid ja sõlmekesed. Juustes täid ja kõrvade taga tihedalt juuksekarvadele kinnitunud

tingud. Kõhul, seljal, tuharatel, reitel, õla- ja käsivartel erütematoosel foonil 0,5–1,5 cm läbimõõduga pustulid ja stantsitud servadega tihedapõhjalised haavandid, mis enamikus kaetud paksude mädas-hemorraagiliste koorikutega ja millest väljub vajutamisel rohkelt mäda (vt värvitahvel). Peopesad ja jalatallad, samuti suu limaskest on lööbevabad. Ureetrast rohke kollakas eritis. Eesnähk ringjalt turseline ja punetav. Nahk munandikotil punetav ja matsereerunud, reite sisepinnad punetavad. Kubemes bilateraalselt tihedad valutud ploomisuurused lümfisõlmed. Kuklatagused ja kaenlaalused lümfisõlmed palpeerimisel väikese metspähkli suurused.

### Uuringud

Kliiniline veri: SR 135 mm/t, Lk  $6,59 \times 10^9/l$ , neutrofiile 74,9%, keptuumseid 10,0%, segmenttuumseid 70,5%, lümfotsüüte 15,2%, erütrotsüüte  $3,15 \times 10^{12}/l$ , hemoglobiin 94 g/l, hematokriit 0,283 R, trombotsüüte  $145 \times 10^9/l$ . Biokeemilised seerumiuringud: C-reaktiivne valg 114 mg/l. AST 17 U/l, ALT 8 U/l, bilirubiin 12 mikromol/l, aluseline fosfataas 134 U/l, kreatiniin 93 mikromol/l, urea 5,4 mmol/l, glükoos 4,1 mmol/l.

Seroloogilised süüfilistestid: RPR (Rapid Plasma Reagin) positiivne tiitris 1 : 16, FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) positiivne. Anti-HIV-1-2 ELISA-meetodil negatiivne.

Bakterioskoopilised ja bakterioloogilised *gonococcus Neisseria*, *Chlamydia trachomatis*e ja *Trichomonas vaginalis*e uuringud negatiivsed. Haavandite mädakultuuris kasvas *Staphylococcus aureus* (4+) ja *Streptococcus pyogenes* (4+). Ektüümide eritisest pimeväljameetodil *Treponema pallidum*'i ei õnnestunud leida. Verekülvid negatiivsed.

Röntgenogramm rindkerest patoloogilise leiuta. Tuberkuliiniproov negatiivne.

**Kliiniline diagnoos:** *Syphilis secundaria recens*. *Ecthyma sypiliticum*. *Pediculosis capitis*. *Impetigo vulgaris secundaria capitis et corporis*. *Balano-posthitis et dermatitis in regio genitalis*.

### Haiguse kulg

Pärast haige läbivaatust ja analüüside tegemist alustati süsteemset antibakteriaalset ravi tsefaleksiiniga. 6 tunni pärast oli haigel palavik  $40,5^{\circ}\text{C}$  ja külmavärinad. Järgmisel päeval, kui kinnitati süüfilisediagnoos, mindi üle skeemikohasele antisüfiliitilisele ravile Procain-Penicilliniga, mida patsient sai 20 päeva jooksul. Arvestades antibiogrammi tulemusi ja stafülokoki resistentsust penitsilliini suhtes, lisati impetiigo raviks tsiprofloksatsiin. Nädala aja jooksul haige enesetunne paranes, kehatemperatuur normaliseerus, ektüümid puhastusid ja hakkasid epiteliseeruma. Ravikuuri lõpuks olid paljude esmaste haiguskollete kohale tekkinud sekundaarsed pigmendilaigud, üksikutel ektüümidel püsisid veel koorikud. Suurenenud lümfisõlmed olid mõõtetelt vähenenud. RPR püsis positiivne, CRV oli langenud 6 mg/l, SR 100 mm/t.

### Arutelu

Arvestades patsiendi asotsiaalset tausta – töötus, alkoholilembus, pooleliolev kohtuprotsess – ja kliinilist leidu – antisanitaarsus, nahapõletik genitaalidel ja võimalikud süfiliitilised ektüümid –, tekkis süüfilisekahtlus. Anamneesi täpsustamisel selgus, et mõni aeg tagasi oli *glans penis*'el olnud haavand. Teisese värskel süüfilise diagnoosi kinnitasid positiivsed seroloogilised testid ja pärast antibakteriaalse ravi alustamist vallandunud klassikaline Herxheimeri reaktsioon. Ilmselt patsiendi ennasthävitatav eluviis ja hügieeni puudumine tingisid tal süüfilise maliigse vormi – süfiliitiliste ektüümide tekke. Mittespetsiifilise RPR-testi tulemus võib patsiendil olla negatiivne 6–12 kuu pärast (1). Spetsiifiline FTA-ABS-test võib jääda nõrgalt positiivseks kogu eluks (1). Abikaasa ilmus arsti vastuvõtule alles pärast patsiendi haiglast lahkumist ning tal diagnoositi teisene retsidiveeruv süüfilis ja trihhomonoos.

### Järeldused

Kuigi 1999. a vähenes Eestis haigestumus süüfilisse 23,6% eelmise aastaga võrreldes (6),

registreeriti süüfilise haigusjuhte 841 (7). Mitte kõik süüfilise juhud ei kulge tüüpilise kliinilise pildiga. Süüfilis võib sarnaneda paljude nahahaigustega.

Õige diagnoosini aitavad jõuda arstlik intuitsioon, põhjalik anamnees, suguelupartnerite samaaegne uurimine ja spetsiifilised laboratoorsed analüüsid.

### Kirjandus

1. Rajangu H, Kaur S. Veneerilised haigused. Tartu; 1999.

2. Milich MV, Shaparenko MV, Sushchenko LV, Astashkina TA. Giant irregularly shaped ecthyma in a patient with secondary recurrent syphilis. Vestnik Dermatologii I Venerologii 1987;10:72-5.

3. Potekaev NS, Zudin BI, Ilyinskaya AV, Samgin MA, Panichkina GS. On pustular syphilids. Vestnik Dermatologii I Venerologii 1980;1:63-6.

4. Kriazheva SS, Markin II, Kliuvaeva NM, Iakimova EV. Disseminated giant ecthymatous syphilid in

secondary recurrent syphilis. Vestnik Dermatologii I Venerologii 1978;12:62-4.

5. Grakovich RI, Lomyskin AI. Syphilitic ecthymas on the soles of a patient suffering from malignant syphilis. Vestnik Dermatologii I Venerologii 1988;5:70-1.

6. Vessin T. Sugulisel teel levivate infektsioonide arengutendentsid Eestis. Seksuaalsel Teel Levivate Infektsioonide Eesti Ühingu II konverents. Otepää; 2000.

7. Nakkushaiguste registreerimine Eestis 1999. a. Tervisekaitse inspeksiooni andmetel. Eesti Arst 2000; (79)4:223.

### Summary

#### Ecthymas in a patient with secondary syphilis

Changes in the skin and mucosa in the care of secondary syphilis have many different forms. The most common lesions are macules and papules, while pustular syphilis, which was common in the 16<sup>th</sup> century, rarely occurs nowadays.

A 33-year old man with a generalized pustular eruption and complaints of fever, fatigue, loss of appetite and weight, was hospitalized in June 1999. He presented multiple pustules and painful hemorrhagic ulcers with a purpuric indurated edge covered with pustular-hemorrhagic crusts, measuring 5 to 15 mm in diameter, located all over his trunk and extremities. There were also deep-red urticarial papules with hemorrhagic crusts on his scalp and nits on his hair. He had cervical

and axillar lymphadenitis and inguinal lymphadenopathy, minimal urethral discharge and erythema and painless swelling on his foreskin.

Syphilis serologic tests (RPR, FTA-ABS) were positive and laboratory tests revealed a significant inflammatory reaction. Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes were isolated from pus of trunk lesions (secondary syphilis).

The lesions responded well to antisyphilitic therapy and the patient left the hospital after three weeks, clinically recovered.

karin.hussar@kliinikum.ee

heli.rajangu@kliinikum.ee

## Primaarne amüloidoos kliinilises praktikas

Anne Kork<sup>1</sup>, Vello Valdes<sup>2</sup> – <sup>1</sup>Tallinna Keskhaigla kardioloogiaosakond, <sup>2</sup>Tallinna Keskhaigla patoloogiaosakond

### sekundaarne amüloidoos, primaarne amüloidoos, amüloidoosi histoloogiline uuring

Primaarsesse amüloidoosi haigestub Mayo Kliiniku andmetel aastas miljonist inimesest 8. Haiguse põhjused ei ole teada. Sagedamini esinev sekundaarne amüloidoos on erinevate krooniliste haigusseisundite tüsistus (nt kroonilised põletikud, korduv hemodialüüs), harvem seoses pärilikkusega. Primaarset amüloidoosi on peetud immuunkompetentseks seisundiks, selle haiguse korral arvatakse esinevat immunotsüüt-düsakraasiat (1). Enamik haigestunutest on vanemad kui 40 aastat. Amüloidoosile on iseloomulik lokaalne või generaliseerunud proteiiniladestus erinevates elundites. Amüloid ladestub rakuvahemikes, retikuliinkiuududel ning basaalmembraanidel või kollageenkiududel. Amüloidist haaratud organid suurenevad ja tihenevad pekilaadselt (põrna-steatoos). Elupuhuselt õnnestub primaarset amüloidoosi diagnoosida vähem kui 10%-l haigestunutest. Kliiniline pilt on väga mitmekesine ning sõltub amüloidi ladestumise kohast. Kahjustuda võivad süda, neerud, maks, närvisüsteem, seedekulgla, nahk, silmad ja hingamisteed. Sagedasemad kaebused on alajäsemete tursed, nõrkusetunne, kaalulangus, õhupuudus, tuimustunne kätes ja jalgades, kõhulahtisus, väsimus, pearinglus püstitõusmisel ning suurenenud jäik keel. Haigus võib kulgeda ka ilma sümptomiteta. Diagnoosi aluseks on haaratud organi biopsiamaterjali histoloogiline leid (2, 3).

### Haigusjuhtu kirjeldus

**Anamnees.** 58-aastane mees hospitaliseeriti Tallinna Keskhaigla (TKH) uroloogia osakonda uuringuteks põietumori kahtlusega (haiguslugu nr 2782). Anamneesist selgus kuus kuud tagasi tekkinud pidev väsimusetunne, koormustaluvuse

langus, valud rindkeres, südameklappimine ja õhupuudustunne. Patsient oli viibinud ravil Pärnu Haigla siseosakonnas, kus diagnoositi hüpertroofilist kardiomüopaatiat, virvendusarütmiaid ning kardiovaskulaarset puudulikkust (II aste). Raviks määrati atenelooli 50 mg päevas. Neli kuud hiljem oli patsient märganud uriinis verd ja seetõttu oli ta uuesti hospitaliseeritud Pärnu Haiglasse, seekord kirurgiaosakonda. Hospitaliseerimisel oli esinenud makrohemaaturia, verd oli eritunud ka klompidena. Ultraheliuuringul kusepöiest (USG) selgus, et kusepöis oli mahult vähenenud, paksuseinaline, rüüdnine ja sisuks oli rohkelt hüübemasse. Tsentraalses seinas esines tuumorimass. Täidetud põiega asümmeetriat ei esinenud, aga põiessein oli siiski suhteliselt paksem. Suurenenud eesnäärme tõttu tsüstoskoopi põide sisestada ei õnnestunud. Diagnoosi täpsustamiseks suunati patsient TKH uroloogiaosakonda.

### Kaebused ja objektiivne leid

Hospitaliseerimisel oli patsiendi üldseisund suhteliselt rahuldav. Ta kaebas pidevat nõrkusetunnet, düspnoed pingutusel ja valusid liigestes. Nahk ja limaskestad olid kahvatud. Perifeersed lümfisõlmed polnud palpeeritavad. Kopsudes esinesid auskultatsioonil üksikud bronhiitilised kuivad paisuräginad. Südametegevus oli ebaregulaarne, toonid tuhmid, pulsisagedus 68 korda minutis, arteriaalne vererõhk 100/70 mm Hg. Keel oli punane, läikiv ja väga suur (tavalisest 3–4 korda suurem). Maks oli suurenenud, tihke konsistentsiga, valutu, maksaserv oli roidekaare all palpeeritav 6 cm ulatuses. Labajalad ja sääred olid turses, nahal esinesid veritsused. *Per rectum* palpatsiooni ajal oli eesnäärme patoloogilise leiuta.

## Uuringud hospitaliseerimisel

**Vereanalüüs.** SR 27 mm/t, leukotsüüte  $9,2 \times 10^9/l$ , erütrotsüüte  $4,0 \times 10^{12}/l$ , hemoglobiin 132 g/l, hematokriti näit 40, keptuumseid 3, segmentuumseid 68, lümfotsüüte 19, monotsüüte 10. Esines hüperkolesterineemia ja hüpoproteineemia.

**Uriinialüüs.** Valk 0,19 g/l, leukotsüüte 10–15, erütrotsüüte vaateväljas 0-1-0, hüaliinsilindreid 0-1-0.

**Uroloogilised uuringud.** Intravenoosne urograafia patoloogilise leiuta. Tsüstoskoopial kusepõis patoloogilise leiuta, veritsuse põhjusi ei leitud. USG-l nähtav kusepõie sein paksenemine, põie sisaldas selge.

Nende uuringute alusel kusepõie kasvaja diagnoos välistati.

**Südame-veresoonkonnauuringutel** ilmnesid väljendunud patoloogilised muutused. EKG – kodade virvendus, madalavoltaažilisus, parema poole elektrilise ülekoormuse tunnused ja vatsakestesisesed erutusjuhtehäired (pilbastunud QRS III, AVF VI), vasaku vatsakese hüpertroofia tunnused.

Rindkereorganite röntgenuuringul ilmes kardiomegalia, relatiivne mitraalpuudulikkus, väikese vereringe väga tugev venoosne pais ja müokardi madal toonus.

Ehhokardiograafial selgus sümmeetriline vasaku vatsakese müokardi hüpertroofia (vatsakese vaheseina paksus 1,7–1,8 cm, tagaseina paksus 1,8 cm), väljendunud vasaku koja (5,8 cm) ja parema koja (3,5 cm) hüpertroofia, vasaku vatsakese diastoolse ja süstoolse funktsiooni langus, tugev pulmonaalne hüpertensioon.

EKG, rindkereröntgeni ja ehhokardiograafia leidude põhjal diagnoosis kardioloog restriktiivse kardiomüopaatia.

## Diagnoos

Kliiniline pilt ning uuringute tulemused (makroglossia, restriktiivne kardiomüopaatia, tihke suurenenud valutu maks, paksuseinaline rigiidne kusepõis, vähesed artriidinähud, alajäsemete tursed, veritsus nahapinnalt) ja laboratoorsed

analüüsid (proteinuuria, SR kiirenemine, hüperkolesterineemia, hüpoproteineemia) viitasid **primaarse amüloidoosi võimalusele.**

Ravi jätkamiseks viidi haige üle kardioloogiaosakonda, kus diagnoosi kinnitamiseks võeti biopmaat jämesoolest. Patsient suri kardiopulmonaalse puudulikkuse nähtudega 18. haiglasviibimise päeval ning suunati lahangule primaarse amüloidoosi diagnoosiga.

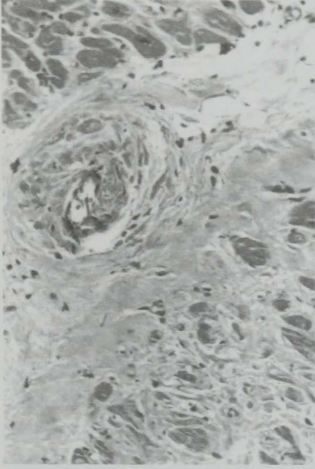
## Lahanguleid

**Primaarne generaliseerunud amüloidoos.** Väljendunud muutused lihaskoelistes elundites. Südame mass 850 g, vasaku vatsakese sein 1,8–2,0, parem 1,0 cm paks; müokard tihke, kahvatu punakaspruun, perikardiõõnes 220 ml kahvatut vedelikku. Seedekulgla kõigi õõneselundite lihaskest paksenenud, pruun, tihke, kahvatu. Keel suur (10 x 8 x 5 cm), keelelihas kahvatu, hallikaspruun, tihke. Kusepõie sein keskmisest paksem, lihaskest tihke. Kopsud tihkenenud, kopsukelme liitunud, löikepinnale valgus vedelikku. Neerude mõõtmed 14 x 6 x 5 cm, koor 8 mm, löikepind kahvatu, struktuur hägune. Põrna suurus 11 x 8,5 x 5 cm, kihnu pinnal glasuurilaike, löikepinnal selge follikulaarne joonis. Neerupealistes koorollusest sõlmed läbimõõdus 2 ja 5 x 2 cm.

## Histoloogiline leid

Arterite meedia, osalt ka adventiitsia ja intima ulatusliku homogeense eosinofiilse massi (amüloid) ladestusega; intima-alune amüloid põhjustab paiguti valendiku tugeva ahenemise (vt mikrofoto 1). Müokardi, silelihase ja vöötlihase (eriti keel ja diafragma) interstitsiaalses sidekoes rohke homogeenne kahvatu-eosinofiilne amüloid, mis kohati asendas lihaste degenereerunud löike, ositi fibroseerumisega. Seedeelundites ja kusepõies amüloidoos rohkem väljendunud lihaskesta välimises (subseroosses) osas, seedekulglas ka limaskesta lihaskestas (vt mikrofotod 2, 3, 4, 6). Kopsudes amüloidi arterites, bronhide silelihases, väheselt alveoolide vaheseintes (vt mikrofoto 5). Kongopunasega positiivselt värvunud amüloid oli polariseeritud valguses kahvaturohka helgiga.

## MIKROFOTOD



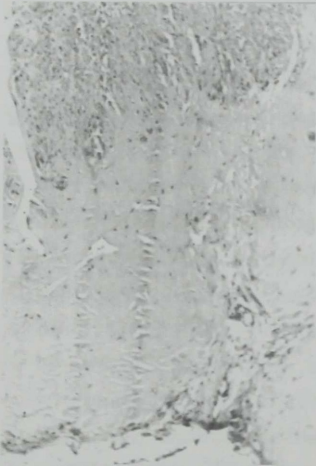
1. Müokard; amüloid interstit-siaalses sidekoos, lihaskiudude degeneratsioon (paremal all); intramuralse arteri pankjas amüloidoos valendiku ahendumisega (vasakul keskel); hematoksüliin-eosiin (HE), 460-kordne suurendus (s 460 x).



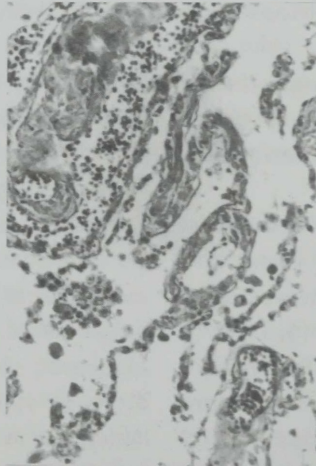
2. Diafragma; vöotlihase interstit-siaalne amüloidoos, lihaskiudude stroofia (tumedad); väikearterite meedia ja adventiitsia amüloidoos; HE, s 460 x.



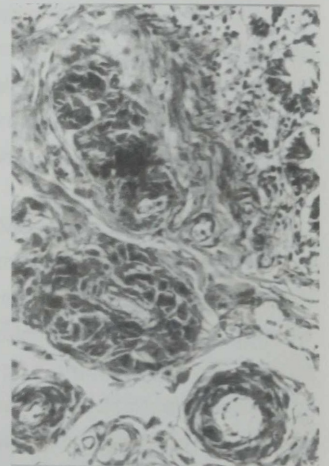
3. Kusepõis; amüloidoos silelihaskesta välimises osas (homogeenne vöönd all), arterite amüloidoos (üleval); HE, s 460 x.



4. Peensool; pikilihaskesta totaalne amüloidoos (alumine homogeenne osa, all serooskelme); HE, s 230 x.



5. Kops; amüloid väikearteri (üleval vasakul) meedias ja perialveolaarselt (paksenenud homogeenne vaheseinad); HE, s 460 x.



6. Jämesool; limaskesta, lihaskesta ja väikearterite pankjas amüloidoos; kongopunane, s 460 x.

Neerude, põrna ja maksa parenhüümis amüloidi ei leidunud (välja arvatud arterid). Morfoloogiliselt

sedastatud muutused vastavad tüüpilisele primaarsele amüloidoosile.

## Kirjandus

1. Cotran C, Kumar P, Robbins A. Robbins Pathologic Basis of Disease; 4<sup>th</sup> ed, Saunders; 1989.
2. Kennedy R. Amyloidosis. Biomedical Sciences Web Server; 1999.

3. Mellor RC. Amyloidosis. Cornell University Medical College; 2000.

## Summary

### Primary amyloidosis in clinical practice

Primary amyloidosis is a rare disease, which can be diagnosed during the patient's lifetime only in 10% of cases. The article describes a case of primary amyloidosis in Tallinn Central Hospital and the diagnostic complications related to it. The purpose of this article

was to present a patient with primary amyloidosis and to give a detailed description of the clinical picture, diagnostic possibilities and histological changes in different organs.

## MEDITSIINIUUDISED

### Nõelravi ja platseeboprotseduuri efektiivsus ei erine episoodilise pingetüüpi peavalu puhul

Episoodiline pingetüüpi peavalu (EPTP) on idiopaatilise peavalu vorm, mis tavaliselt väljendub kahepoolse pressiva või pigistava peavaluna. Valu on vähese või keskmise intensiivsusega, häiriv, kuid ei välista igapäevaste toimingute sooritamist. Episoodilise pingetüüpi peavalu korral esineb valu mitte rohkem kui 15 päeval kuus (sagedasem valu on käsitletav kroonilise pingetüüpi peavaluna). EPTP esineb aasta jooksul kuni 40%-l inimestest. Valu tõttu kaotatud tööpäevi on kuni 8%-l peavalutajatest, keskmiselt 9 päeva aastas. Oluline on ka töö efektiivsuse langus – 44% küsitletutest arvasid, et vähemalt 5 päeval aastas.

EPTP üheselt efektiivset ravi ei ole. Sageli üritavad patsiendid abi saada ka nõelravist. Kuivõrd nõelravi efektiivsuse kohta EPTP puhul ei ole usaldusväärseid andmeid, tegid autorid mitmetes keskustes randomiseeritud uuringu, et võrrelda nõelravi ja platseeboprotseduuri efektiivsust.

Nõelravi tegid kogenud spetsialistid, Briti Meditsiinilise Akupunktuuri Seltsi liikmed. Platseeboprotseduuril koputati kõrrega vastu luulisi esileölvumisi peal ja kaelal. Registreeriti peavaluga päevade arv ja valu intensiivsus enne uuringut, uuringu ajal ning 3 kuud pärast uuringut.

Kokku osales uuringus 50 EPTPga patsienti.

Uuringu tulemusena ei leitud vaadeldud erinevate näitajate osas (peavaluga päevade arv, valu intensiivsus, peavalu mõju töövõimele ja sotsiaalsele toimetulekule) vahet nõelravi ja platseeboprotseduuri grupis. Paljud patsiendid täheldasid siiski märkimisväärset sümptomite leevenemist uuringu ajal. 30% patsientidest tundsid end palju paremini või vabanesid peavalust täielikult.

Autorite arvates on võimalik, et peavalude paranemine on seotud subjektiivsete teguritega (esialgne tendentslik valude ülehindamine). Samas ei välistata peavalude leevenemise põhjusena nii nõelravi kui ka platseeboprotseduuri tulemusena tekkinud A $\delta$ -kiudude stimulatsiooni nahas ja lihastes.

Autorid on järeldanud, et nõelravi avaldab EPTP-le mittespetsiifilist toimet. Olulised on patsiendi ja arsti positiivsed ootused ning protseduuriaegne lõdvestus lamamise tõttu.

White AR, Resch K-L, Chan JCK, et al. Acupuncture for episodic tension-type headache: multicentre randomized controlled trial. Cephalalgia 2000;20(7):632–8.

## Ravile raskesti alluvate epilepsiahoogude korral tuleb mõelda polüteraapiale mitme preparaadi põhjendatud kombinatsiooniga

1970.–1980. aastateni oli polüteraapia epilepsia ravis tavaline meetod. Ilmnes aga üha enam, et erinevate preparaatide koostoime ei tähenda sünergismi hoogude ravis, s.t üks pluss üks ei ole suurem kui kaks ja koostoimed on rohkem farmakokineetilised kui farmakodünaamilised. Monoterapia eelised – ravimite kõrvalnähtude vältimine, paranenud ravimrežiimi jälgimine, vähenenud kõrvalnähud ja väiksem teratogeensus – said tuntuks ning monoterapia kujunes epilepsiaravi kuldreeglik.

Umbes pooltel epilepsiaga inimestel ei ole ühe preparaadi raviefekt küllaldane. Raskemate epilepsiahaigetega tegelev arst peab tundma ratsionaalse polüteraapia kasutamise põhimõtteid.

Palju selgemaks on saanud hoogude tekkimise, epileptilise aktiivsuse leviku ja püsimise ning hoogude pidurdumise mehhanismid. Epileptiliste hoogude erinevates faasides on oma roll Na-, K- ja Ca-kanalitel ning neurotransmitteritel GABA-l ja glutamaadil. Kasutuses olevate enamiku antikonvulsantide kohta teatakse, milliseid struktuure preparaadid mõjutavad. Epileptilise hoo erinevate protsesside mõjutamise võimalus on ratsionaalse polüteraapia kasutamise argumendiks.

Polüteraapiapreparaatide valikul peab arvestama ravimite koostoimet. Näiteks ei ole kasulik karbamasepiinile lisada fenütoiini, sest suureneb karbamasepiini metabolism. Soodne on kasutada valproaadi ja lamotrigiini kombinatsiooni, kuna valproaat aeglustab oluliselt lamotrigiini lagundamist.

Teiseks on ravimite kombineerimisel vaja teada nende toimemehhanisme, et koos kasutada erineva toimega preparaate. Kolmandaks peab arvestama

preparaatide kasutamisel tekkivaid kõrvalnähte, et mitte suurendada soovimatute tagajärgede tõenäosust, näiteks preparaatide teratogeenset toimet rasedal patsiendil.

Autor on resümeerinud, et epilepsia ravimist tuleb alustada ühe preparaadiga, mis sobib epilepsiasündroomi raviks ja millel on tõenäoliselt kõige vähem kõrvaltoimeid. Nendel juhtudel, kui ravi efektiivsus ei ole piisav või kui esinevad kõrvalnähud, tuleks kasutada polüteraapiat põhjendatult valitud preparaatidega. Seejuures on oluline, et raviarstil oleks küllaldane kliiniline kogemus ning et ta tunneks preparaatide kõiki omadusi.

Leppik I. Monotherapy and polypharmacy. *Neurology* 2000; 55(11), suppl 3 (Epilepsy in the new millennium): S25-S29.

# Mobiiltelefon ja tervis

Ain-Elmar Kaasik – TÜ närvikliinik

Märksõna "telefon" (*telephone*) toob elektroonilisest andmebaasist Medline esile 914 viidet publikatsioonidele, mis on ajavahemikul 1996–2000 ilmunud erinevates arstiteaduslikes ajakirjades. Neist 407 tööd käsitlevad mobiiltelefoniga (märksõna "*cellular telephone*") seotud küsimusi. Kui lavatelefoniga seotud kirjutised käsitlevad peamiselt meditsiinilise kommunikatsiooni probleeme (krooniliselt haigete kontakti omavahel ja meditsiinipersonaliga; tervisenõustamist telefoni teel ning selle efektiivsust jne), siis mobiiltelefoniga seonduv on täielikult pühendatud selle bioloogilise toime, eriti võimaliku patogeensuse uurimisele.

Mitmesugused uuringud on näidanud, et mobiiltelefonide kasutamisest tulenev madala intensiivsusega elektromagnetiline kiirgus mõjutab mitmesuguseid füsioloogilisi protsesse, nõrgendades katseloomadel näiteks hematoentsefaalbarjääri funktsiooni (1). Mitmed tööd on näidanud, et mobiiltelefonist kiirguvad mikrolained mõjutavad inimese peaaugst tulenevaid biopotentsiaale (2, 3). Ka Eestis tehtud uuringud on näidanud, et 7 Hz sagedusega modelleeritud 450 MHz mikrolainekiirgus kutsub elektroentsefalogrammil esile alfa-lainete depressiooni, mis siiski möödub paarikümne sekundi jooksul (4, 5). Teadaolevalt avaldab peajule samasugust toimet 16 Hz sagedusega valgussignaali. Nendest ning arvukatest muudest töödtest järeldub, et mobiiltelefonidest tulenev kiirgus ei tekita kehas püsivaid füsioloogilisi

muutusi, vaid kutsub pigem esile tavalisi mittespetsiifilisi kohastumisreaktsioone.

Samas leidub kirjanduses kirjeldusi, kus mobiiltelefoni kasutamine on põhjustanud peavalu, iiveldust, tasakaaluhäireid ning ajutist desorientatsiooni. On oletatud, et see on tingitud raadiolainete mõjust sisekõrva poolringkanalite tundlikule aparaadile (6, 7). Norras ja Rootsis tehtud ulatuslik epidemioloogiline uuring (17 000 hõlmatut) näitas, et kuni kolmandik mobiiltelefoni kasutajatest on kogenud selliseid ilminguid nagu soojustunne kõrvapiirkonnas, põletustunne näol ja peavalu, mis on tõenäoselt olnud seotud mobiiltelefoni kasutamisega (8). On andmeid, mis viitavad asjaolule, et mobiiltelefonist kiirguvad raadiolained võivad lühiajaliselt mõjutada inimese kognitiivseid funktsioone (9).

Erlist tähelepanu on pälvinud mobiiltelefonidest pärineva elektromagnetkiirguse võimaliku onkogeense toime uurimine. Rootsis (10) ja USA-s (11) korraldatud metoodiliselt korrektsed juhtkontrolluuringud ei toonud esile suurenenud riski haigestuda peaaugust vajatesse ka neil, kes kasutasid mobiiltelefoni üle 100 tunni aastas.

Kokkuvõttes võib kinnitada, et tänapäeva mobiiltelefonidest tulenev raadiokiirgus ei ole ilmselt ohtlikum kui muud keskkonnast pärinevad mõjutused. Samas tuleks mobiiltelefonide kasutamisel olla ettevaatlik või vältiv isikutel, kel esineb närvisüsteemi funktsionaalseid või orgaanilisi kõrvalekaldeid, samuti lastel (12, 13).

## Kirjandus

1. Persson BRR, Salford LG, Brun A. Blood-brain barrier permeability in rats exposed to electromagnetic fields used in wireless connection. *Wireless networks* 1997;3:455–61.
2. Freude G, Ullsperger P, Eggert S, Ruppe I. Microwaves emitted by cellular telephones affect human slow brain potentials. *Eur J Appl Physiol* 2000;81:18–27.
3. Galeev AL. The effects of microwave radiation from

mobile telephones on humans and animals (review). *Neurosci Behav Physiol* 2000;30:187–94.

4. Hinrikus H, Riipulk I. Modulated microwave effects on the nervous system. *Med Biol Eng Comp* 1996;34:129–30.

5. Lass I, Tuulik V, Hinrikus H. Modulated microwave effects on the EEG alpha waves. *Med Biol Eng Comp* 1996;37:105–8.

6. Hocking B. Symptoms associated with mobilephone use. *Occup Med* 1998;48:357-60.

7. Cox RAF, Luxon LM. Cerebral symptoms from mobile telephones. *Occup Med* 2000;57:431.

8. Ofstedal G, Wilenl, Sandstrom M, Mild KH. Symptoms experienced in connection with mobile phone use. *Occup Med* 2000;50:237-45.

9. Koivisto M, Krause CM, RevonSUO, Laine M, Hamalainen H. The effects of electromagnetic field omitted by GSM phones on working memory. *Neuroreport* 2000;11:1641-3.

10. Hardell L, Neasman A, Pahlson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: a case control study. *Internet. J Oncol* 1999;15:113-6.

11. Trichopoulos D, Adami HD. Cellular telephones and brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344:133-4.

12. Senior K. Mobile phones: are they safe? *Lancet* 2000;355(9217):1793.

13. Maier M, Blakemore C, Koivisto M. The health hazards of mobile phones. *BMJ* 2000;320(7245):1288-9.

Ain-Elmar.Kaasik@kliinikum.ee

## Kas pikatoimelised kaltsiumiantagonistid sobivad esmaseks vererõhuravimiks?

Platseebokontrollitud uuringud on näidanud, et hüpertensiooni ravi diureetikumide ja beeta-blokaatoritega vähendab olulisemate hüpertensiooniga kaasnevate kardiovaskulaarsete komplikatsioonide riski. Vaatluslike uuringute andmetel langetavad lühitoimelised kaltsiumiantagonistid küll sama efektiivselt vererõhku, kuid kardiovaskulaarsete tüsistuste risk on nende kasutamisel suurem kui diureetikumide või beetablokaatoritega ravitud hüpertensioonihaigetel. Ajakirja *Lancet* eelmise aasta detsembrinumbris avaldati ulatusliku metaanalüüsi tulemused, mille eesmärgiks oli võrrelda pikatoimeliste kaltsiumiantagonistide ja teiste hüpertooniaravimite mõju olulisematele kardiovaskulaarsetele tüsistustele.

Metaanalüüsi võeti 9 randomiseeritud uuringut, kus kokku osales 27 743 patsienti, neist 12 699 said kaltsiumiantagoniste (dihüdropüridiini preparaate, verapamiili ja diltiaseemi) ning 15 044 teisi vererõhuravimeid (AKE inhibiitoreid, beetablokaatoreid või diureetikume).

Leiti, et kaltsiumiantagonistide kasutamisel saavutati sama efektiivne kontroll süstoolse ja diastoolse vererõhu üle kui teiste vererõhuravimitega. Samas esines kaltsiumiantagonistidega ravitud haigetel oluliselt enam ägedat müokardiinfarkti (27%), südame paispuudulikkust (26%) ning kombineeritud kardiovaskulaarseid tüsistusi. Ajuinfarkti ja üldise suremuse osas olulist erinevust

ei täheldatud.

Tulemused on üllatavad ning nende alusel võib oletada, et antihüpertensiivse ravimi puhul pole oluline mitte ainult tema otsene vererõhku alandav toime, vaid ka muud omadused, mis mõjutavad kardiovaskulaarsete tüsistuste teket. On näiteks arvatud, et kaltsiumiantagonistid võivad omada proinflammatoorset, antifibrinolüütilist ning sümpaatilist närvisüsteemi aktiveerivat toimet. Kõik need omadused kuuluvad kardiovaskulaarsete riskitegurite hulka.

Uuringu autorid arvavad, et ajuinfarktiriskiga patsiendi vererõhu ravimisel võib kaltsiumiantagonist olla sama efektiivne kui teised vererõhuravimid, kuid müokardiinfarkti, südamepuudulikkuse või kombineeritud kardiovaskulaarsete tüsistuste (sh ajuinfarkt) riski omaval haigel peaks selle uuringu tulemuste alusel kasutama esmaravimina teisi antihüpertensiivseid ravimeid. Autorite arvates peaks pikatoimelisi kaltsiumiantagoniste kasutama vaid neil vererõhuhaigetel, kes teisi ravimeid ei talu või kellel teiste ravimitega piisavat vererõhulangust ei saavutata.

Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, Furberg CD. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.

## Haigusjuht

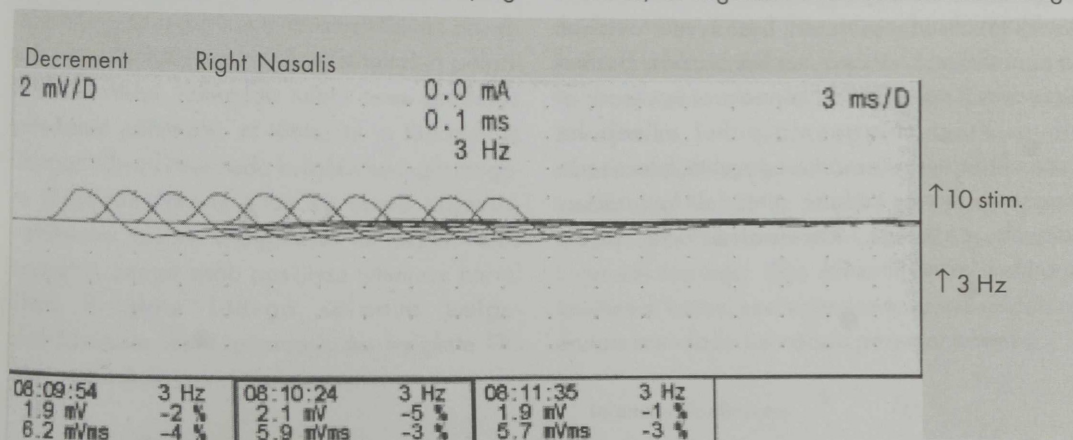
67-aastaselt seni tervel mehel kujunes mõne päeva jooksul neelamisraskus ja kõnehäire. Viimane avaldus üksnes artikulatsioonitakistusena, mis muutis patsiendi kõne kohati raskesti arusaadavaks. Seejuures säilis kõne struktuur (laused) ning teiste inimeste kõnest arusaamine oli häireteta. Kirjeldatud nähtudele lisandus raskus mäluda tahkemat toitu ning ilmne nõrkus suu sõõrlihastes, mis lisaks neelamisraskusele takistas kruusist joomist. Kuigi sümptomid ei ilmnunud apoplektiformselt, kujunesid nad välja suhteliselt kiiresti. Patsient ei pidanud esialgu oluliseks teatada, et ta oli teatud neelamisraskust ning mälumisnõrkust kogunud ka varem, eriti õhtuti, kuid see oli alati möödunud spontaanselt. Nüüdseks manifesteerunud haigusnähtudega võeti ta maakonnahaiglasse, kus teda ravis kogunud neuroloog.

Patsiendi üldsomaatilises staatuses ei ilmnunud kõrvalekaldeid. Ta oli normaalse kehaehituse ja toitumusega, ta süda töötas siinusrütmis ning tal ei ilmnunud mingeid südame- ja vereringepuudulikkuse nähte. Elektrogardiogramm ei toonud esile nimetamisväärseid haiguslikke muutusi. Mehe arteriaalne vererõhk oli teadaolevalt varem olnud normaalne, haiglaperioodil püsis see 130/80 mm/Hg

piires. Laboratoorsed uuringud ei toonud esile muutusi verekoostises, samuti vere hüübimisnäitajates ega lipiidide ainevahetuses. Siiski diagnoosis patsienti ravinud arst peaaegu tüve infarkti, mille oli tinginud isheemia vertebrobasilaarsüsteemi varustuselal. Kuivõrd nähud olid avaldunud mõnevõrra progresseeruvat, võis põhjusena oletada ka basilaararteri süvenevat tromboosi ning patsiendile rakendati antikoagulantravi hepariiniga. Sellele vaatamata süvenesid haigusnähud paari järgmise ööpäeva vältel oluliselt: patsient kaotas täielikult võime neelata ning ta kõne muutus düsartria tõttu täiesti arusaamatuks. Seetõttu toodi ta üle TÜ Kliinikumi närvikliinikusse.

Patsient oli teadvusel; ta jäsemete ja kehatüve lihaste jõud oli säilinud ning tal olid ilmnunud tasakaalu- ja koordinatsioonihäired. Samas olid ta näo miimilised lihased nõrgad: ta sulges oma silmi nõrga jõuga ning ta ei suutnud huuli torutada. Patsiendi keel oli nõrk: ta ei suutnud seda üldse sirutada ning ta pehme suulagi oli lõtv. Samas oli ta näo, keele ja neelu tundlikkus täielikult säilinud. Patsiendil ei olnud vähimaidki teadvusehäireid.

Kirjeldatud kliinilise pildi alusel kujunes kliinikus arvamus, et tegemist võib olla müasteeniaga



(*Myasthenia gravis pseudoparalytica*). Elektroneuromüograafilisel uuringul rakendatud näo miimiliste lihaste ja kaelalihaste korduv stimulatsioon sagedusega 3–5 Hz tõi esile tüüpilise nn *decrement*-vastuse, mis avaldub lihaskontraktsiooni amplituudi järkjärgulise vähenemisena (vt joonis). Seda müasteeniale iseloomulikku leidu kinnitas üksiku lihaskiu elektromüograafia. Muud

## KOMMENTAAR

Müasteenia on harva esinev neuromuskulaarne haigus. Tartu Ülikooli närvikliinikus tehtud uurimus näitab, et selle haiguse levimus Eestis on 8,1 juhtu 100 000 inimese kohta (1). Seetõttu on mõistetav, et näiteks 50 000 inimesega maakonnas töötavale spetsialistile on selle patoloogiaga kokkupuutumise tõenäosus väike. Samas on müasteenia diagnoosimine väga oluline. Tegemist on ravile sageli hästi reageeriva haigusega. Sobivalt korraldatud raviga patsientide elukvaliteet on hea ja sageli säilitavad nad töövõime. Peajaainsult seevastu on mõnikord raviga vähe mõjustatav patoloogia, mille puhul on eelkõige oluline tüsistuste vältimine (sobivatel juhtudel), varane rehabilitatsioon. Kuigi müasteenia võib avalduda igas elueas, on enam dispooneeritud noored naised ja vanemaealised mehed. Vaadeldav patsient kuulub viimati nimetatute hulka. Maakonnahaigla arsti tähelepanu võinuks pälvida asjaolu, et patsiendil oli peajaainsuldi riskifaktoreist olemas vaid üks – haige iga – ning seegi mitte eriti kõrge. Ehkki düsfaagia ja düsartria on peajaju tüve insuldi tavalised avaldused, lisanduvad tavaliselt ka tundehäireid näol või neelus, ataksia, Horneri sündroom jt nähud, mida kõnealusel patsiendil ei olnud. Kuigi müasteenia puhul esineb ka generaliseeritud lihaskõrgekusega juhte, tuleks seda diagnoosi silmas pidada juhtudel, kus nõrkus haarab eelkõige kraniaalnärvide poolt innerveeritavaid lihaseid.

kliinilised uuringud ei toonud esile võimalikku sekundaarset müasteenilist sündroomi põhjustavaid patoloogiaid, eelkõige kopsuvähki, türeotoksikoosi või müosiiti. Patsiendile rakendati ravi püritostigniiniga, millele lisati kortikosteroidravi. Ligikaudu nädalaga saavutati hea kompensatsioon ja patsient lahkus kodusele ravile.

Lisaks eelöeldule näitab see juht omakorda, et eriarstiabi on Eestis ajaloolisel põhjusel territoriaalselt liialt hajutatud.

Ain-Elmar Kaasik

1. Ööpik M, Kaasik A.-E. Müasteenia – ravitav neuromuskulaarne haigus. Eesti Arst 2000; 79(2):95–100.

## Arstide Liit ametiühinguna

Andres Lehtmets – Eesti Arstide Liit

Kutseliiduna loodud Eesti Arstide Liit on vastavalt üldkogu otsusele 1994. aastast enesele võtnud ka ametiühingu rolli. Ka põhjamaade arstide ühendustele on omane mõlema tegevussuuna ühendamine.

Nüüdseks on jõustunud ametiühingute uus seadus ja sellega koos ka parandused mitmetes seni kehtinud õigusaktides, mis reguleerivad tööandjate ja töötajate suhteid. Eesti Arstide Liit esitas möödunud aasta lõpul vastavalt kehtivale korrale avalduse liidu registreerimiseks ametiühinguna, mis ka rahuldati.

Ametiühinguks olemine ei tähenda kõrvalekaldumist kutseliidu tegevusest, see vaid kindlustab meie juhtivat rolli arstkonna töö- ja palgatingimuste eest seisemisel. Lähtuvalt arstide liidu ja piirkondlike ühenduste suhetest oleks ootuspärane, et ka piirkondlikud liidud laseksid end kanda ametiühingute registrisse. Arvestades senist palgaläbirääkimiste seisu, on kohalikel arstide liitudel selles endiselt oluline osa. Siiani on ametiühinguna end registreerinud nii Tartu, Tartumaa, Põlva, Valga kui ka Viljandi Arstide Liit.

Milliseid eeliseid toob organisatsioonile kaasa ametiühingute registrisse kandmine? Esiteks annab see eelise kollektiivlepingute sõlmimisel ja palgaläbirääkimistel. Rõhutada tuleks uues seaduses sätestatud põhimõtet, et töötajate ja tööandjate ühingud võivad laiendada kollektiivlepingut palga- ja tööajatingimuste osas ka sama tegevusvaldkonna teistes, ühingutesse mittekuuluvates asutustes. Seega saab positiivse tulemuse korral Eesti Haiglate Liiduga sõlmitud palgaläbirääkimiste lepet laiendada ka haiglate liitu mittekuuluvatele tervishoiuasutustele.

Vastavalt tulumaksuseadusele on ametiühingule tasutud liikmemaks tulumaksuvaba. Et EAL on juba registreeritud ametiühing, saab liikmemaksu keskliidule makstavalt osalt juba sellest aastast tulumaksu tagasi küsida. Siin on ka igale arstide liidu liikmele käegakatsutav motiiv mõjutamaks piirkondlikku ühendust end ametiühinguna registreerima. See annaks järgmise aasta tuludeklaratsioonis võimaluse kogu liikmemaksuna makstud summalt tulumaks tagasi saada.

Ametiühingute seadus paneb töövõtjate ühendusele loomulikult ka kohustusi. Tööandjat tuleb informeerida valitud esindajatest ja nende volituste kehtivusajast kirjalikult, tuleb teha koostööd töökeskkonna alal, tagada kollektiivlepingu täitmine ja töörahu kollektiivlepinguga määratud ajal. Sõlmitud kollektiivlepingud tuleb registreerida 15 päeva jooksul sotsiaalministri määrusega sätestatud korras, kusjuures just töötajate pool peab need andmekogule esitama.

Eesti tervishoius on palga- ja töötingimuste osas viimaste aastate vältel tekkinud vägagi suured erinevused. Tervishoiuvõrgu eelseisev korrastamine annab võimaluse ka nende tingimuste ühtlustamiseks. Eitamata haiglate vajadust tagada tippspetsialistidele vääriline tasu, tuleb siiski arvestada, et kaasaegne meditsiin on meeskonnatöö, kus ka töötasusüsteem peab olema tasakaalus. Arstide liit püüab hea seista õiglase, ent samas ka tööpanust väärtustava palgasüsteemi kujundamise eest. See on ühtlasi ka arstikutse kvaliteedi kaitse, sest vääriline tasu võimaldab nii ennast arendada kui nõuda paremat tulemust.

lehtmets@online.ee

(*Myasthenia gravis pseudoparalytica*). Elektroneuromüograafilisel uuringul rakendatud näo miimiliste lihaste ja kaelalihaste korduv stimulatsioon sagedusega 3–5 Hz tõi esile tüüpilise nn *decrement*-vastuse, mis avaldub lihaskontraktsiooni amplituudi järkjärgulise vähenemisena (vt joonis). Seda müasteeniale iseloomulikku leidu kinnitas üksiku lihaskiu elektromüograafia. Muud

## KOMMENTAAR

Müasteenia on harva esinev neuromuskulaarne haigus. Tartu Ülikooli närvikliinikus tehtud uurimus näitab, et selle haiguse levimus Eestis on 8,1 juhtu 100 000 inimese kohta (1). Seetõttu on mõistetav, et näiteks 50 000 inimesega maakonnas töötavale spetsialistile on selle patoloogiaga kokkupuutumise tõenäosus väike. Samas on müasteenia diagnoosimine väga oluline. Tegemist on ravile sageli hästi reageeriva haigusega. Sobivalt korraldatud raviga patsientide elukvaliteet on hea ja sageli säilitavad nad töövõime. Peajuinsult seevastu on mõnikord raviga vähe mõjustatav patoloogia, mille puhul on eelkõige oluline tüsistuste vältimine (sobivatel juhtudel), varane rehabilitatsioon. Kuigi müasteenia võib avalduda igas elueas, on enam dispooneeritud noored naised ja vanemaealised mehed. Vaadeldav patsient kuulub viimati nimetatute hulka. Maakonnahaigla arsti tähelepanu võinuks pälvida asjaolu, et patsiendil oli peajuinsuldi riskifaktoreist olemas vaid üks – haige iga – ning seegi mitte eriti kõrge. Ehkki düsfaagia ja düsartria on peaju tüve insuldi tavalised avaldused, lisanduvad tavaliselt ka tundehäireid näol või neelus, ataksia, Horneri sündroom jt nähud, mida kõnealusel patsiendil ei olnud. Kuigi müasteenia puhul esineb ka generaliseeritud lihaskõrgekusega juhte, tuleks seda diagnoosi silmas pidada juhtudel, kus nõrkus haarab eelkõige kraniaalnärvide poolt innerveeritavaid lihaseid.

kliinilised uuringud ei toonud esile võimalikku sekundaarset müasteenilist sündroomi põhjustavaid patoloogiaid, eelkõige kopsuvähki, türeotoksikoosi või müosiiti. Patsiendile rakendati ravi püritostigniiniga, millele lisati kortikosteroidravi. Ligikaudu nädalaga saavutati hea kompensatsioon ja patsient lahkus kodusele ravile.

Lisaks eelöeldule näitab see juht omakorda, et eriarstiabi on Eestis ajaloolisel põhjusel territoriaalselt liialt hajutatud.

Ain-Elmar Kaasik

1. Ööpik M, Kaasik A.-E. Müasteenia – ravitav neuromuskulaarne haigus. Eesti Arst 2000; 79(2):95–100.

## Arstide Liit ametiühinguna

Andres Lehtmets – Eesti Arstide Liit

Kutseliiduna loodud Eesti Arstide Liit on vastavalt üldkogu otsusele 1994. aastast enesele võtnud ka ametiühingu rolli. Ka põhjamaade arstide ühendustele on omane mõlema tegevussuuna ühendamine.

Nüüdseks on jõustunud ametiühingute uus seadus ja sellega koos ka parandused mitmetes seni kehtinud õigusaktides, mis reguleerivad tööandjate ja töötajate suhteid. Eesti Arstide Liit esitas möödunud aasta lõpul vastavalt kehtivale korrale avalduse liidu registreerimiseks ametiühinguna, mis ka rahuldati.

Ametiühinguks olemine ei tähenda kõrvalekaldumist kutseliidu tegevusest, see vaid kindlustab meie juhtivat rolli arstkonna töö- ja palgatingimuste eest seisemisel. Lähtuvalt arstide liidu ja piirkondlike ühenduste suhetest oleks ootuspärane, et ka piirkondlikud liidud laseksid end kanda ametiühingute registrisse. Arvestades senist palgaläbirääkimiste seisuga, on kohalikel arstide liitudel selles endiselt oluline osa. Siiani on ametiühinguna end registreerinud nii Tartu, Tartumaa, Põlva, Valga kui ka Viljandi Arstide Liit.

Milliseid eeliseid toob organisatsioonile kaasa ametiühingute registrisse kandmine? Esiteks annab see eelise kollektiivlepingute sõlmimisel ja palgaläbirääkimistel. Rõhutada tuleks uues seaduses sätestatud põhimõtet, et töötajate ja tööandjate ühinged võivad laiendada kollektiivlepingut palga- ja tööajatingimuste osas ka sama tegevusvaldkonna teistes, ühingutesse mittekuuluvates asutustes. Seega saab positiivse tulemuse korral Eesti Haiglate Liiduga sõlmitud palgaläbirääkimiste lepet laiendada ka haiglate liitu mittekuuluvatele tervishoiuasutustele.

Vastavalt tulumaksuseadusele on ametiühingule tasutud liikmemaks tulumaksuvaba. Et EAL on juba registreeritud ametiühing, saab liikmemaksu keskliidule makstavalt osalt juba sellest aastast tulumaksu tagasi küsida. Siin on ka igale arstide liidu liikmele käegakatsutav motiiv mõjutamaks piirkondlikku ühendust end ametiühinguna registreerima. See annaks järgmise aasta tuludeklaratsioonis võimaluse kogu liikmemaksuna makstud summalt tulumaks tagasi saada.

Ametiühingute seadus paneb töövõtjate ühendusele loomulikult ka kohustusi. Tööandjat tuleb informeerida valitud esindajatest ja nende volituste kehtivusajast kirjalikult, tuleb teha koostööd töökeskkonna alal, tagada kollektiivlepingu täitmine ja töörahu kollektiivlepinguga määratud ajal. Sõlmitud kollektiivlepingud tuleb registreerida 15 päeva jooksul sotsiaalministri määrusega sätestatud korras, kusjuures just töötajate pool peab need andmekogule esitama.

Eesti tervishoius on palga- ja töötingimuste osas viimaste aastate vältel tekkinud vägagi suured erinevused. Tervishoiuvõrgu eelseisev korrastamine annab võimaluse ka nende tingimuste ühtlustamiseks. Eitamata haiglate vajadust tagada tippspetsialistidele vääriline tasu, tuleb siiski arvestada, et kaasaegne meditsiin on meeskonnatöö, kus ka töötasusüsteem peab olema tasakaalus. Arstide liit püüab hea seista õiglase, ent samas ka tööpanust väärtustava palgasüsteemi kujundamise eest. See on ühtlasi ka arstikutse kvaliteedi kaitse, sest vääriline tasu võimaldab nii ennast arendada kui nõuda paremat tulemust.

lehtmets@online.ee

# Ametiühingute seadus avab uued võimalused arstide kutseliidu tegevuses

Väino Sinisalu – Tartu Arstide Liidu juhatuse esimees

2000. aasta juulis jõustus ametiühingute seadus, millega täideti tühik sellekohases seadusandluses ning sätestati töötajate liitude õigused ja võimalused tööalaste, majanduslike ja sotsiaalsete huvide realiseerimisel.

Ametiühing on iseseisev omaalgatuslik vabatahtlik isikute ühendus, mis on sotsiaalse dialoogi partneriks tööandjatele, tööandjate ühendustele, kohalikele omavalitsustele ning Vabariigi Valitsusele ja mis kaitseb töötajate töö-, teenistus-, kutsealaseid, majanduslikke ning sotsiaalseid õigusi. Dialoogi käigus toimub vastastikune informeerimine, konsulteerimine ja läbirääkimine töötajate huve puudutavates küsimustes.

Ametiühingute asutamiseks ei ole isikutel vajalik eelnevat luba, vabatahtlik on ka ametiühingusse astumine või sellest kõrvalejäämine. Ametiühingutel on õigus moodustada liite ja keskliite ning nendega ühineda, samuti liituda vastavate rahvusvaheliste organisatsioonidega. Oma seaduslikus tegevuses on nad sõltumatud tööandjatest, kohalikest omavalitsustest, riigiasutustest jm organisatsioonidest ning nad korraldavad oma tegevust ja organisatsiooni juhtimist iseseisvalt. Tegevuse lõpetamine toimub kas vabatahtlikult või kohtuotsuse alusel.

Juriidiliselt on ametiühing asukohajärgsesse ametiühingute registrisse kantud mittetulundusühing, millele kohaldatakse ametiühingute seadusest tulenevate erisustega mittetulundusühingute seadust ning mida ei ole lubatud ümber kujundada teist liiki mittetulundusühinguks.

Seadusega on fikseeritud ametiühingute pädevus. Ametiühing võib 1) sõlmida kollektiivlepinguid vm töö-, teenistus- või sotsiaalvaldkonda puudutavaid lepinguid nii tööandjate, riigi- ja kohaliku omavalitsuse asutuste kui Vabariigi Valitsusega; 2) teha ettepanekuid töötajate töö-,

kutsealaseid, majanduslikke ja sotsiaalseid huvisid puudutavates küsimustes õigusaktide eelnõudesse, samuti parandusettepanekuid töö- ja sotsiaalküsimusi reguleerivatesse õigusaktidesse; 3) teha koostööd tööohutuse ja töötervishoiu küsimustes vastavate asutuste ja tööandjatega; 4) teha koostööd vastavate organisatsioonide ja asutustega tööga hõlmatuse, väljaõppe, täienduskoolituse ja erialase ettevalmistuse parandamise osas; 5) osaleda töötajate konsulteerimisel, informeerimisel ning esindada ja kaitsta liikmeid töövaidlusküsimustes ning suhetes tööandjate ning riigi- ja kohaliku omavalitsuse asutustega.

Seadus sätestab ametiühingutele rea õigusi, millest olulisemad on õigus saada tööandjalt, riigiasutustelt ja kohaliku omavalitsuse üksustelt takistamatult informatsiooni töö- ja sotsiaalvaldkonda ning töötajate huve puudutavate küsimuste kohta ning pidada neis küsimustes läbirääkimisi ja sõlmida lepinguid. Ametiühingutel on õigus avaldada oma seisukohti meedia kaudu, välja anda ajalehti ning muid trükiseid. Oma eesmärkide saavutamiseks võivad nad seaduses ettenähtud korras korraldada koosolekuid, tänavarongkäike, pikette ja streike.

Suhetes ametiühinguga on tööandja kohustatud selle valitud esindaja taotlusel astuma läbirääkimistesse kollektiivlepingute jm töö-, teenistus- või sotsiaalvaldkonda puudutavate lepingute sõlmimiseks või muutmiseks. Valitud esindaja õigusi käsitleb täpsemalt usaldusisiku seadus ning kollektiivlepingute sõlmimist kollektiivlepingute seadus.

Tööandjal on kohustus informeerida ametiühingu valitud esindajat ehk usaldusisikut asutuse majanduslikest põhinäitajatest, kulutustest tööjõule ja investeringutest, samuti muutustest töökorralduses, tehnoloogias või töölepingutes. Kui

tööandjal on kavas majanduslikel põhjustel töötajatega lõpetada tööleping, muuta tööaega ja -režiimi või palgatingimusi, on ta kohustatud sellest teavitama usaldusisikut, kes edastab selle informatsiooni töötajatele. Vastavat otsust ei või tööandja enne vastu võtta, kui talle on edastatud ametiühingu seisukoht, mis tuleb üldjuhul anda 10 päeva jooksul.

Oluline on ka teada, et vastavalt tulumaksu-seadusele võib füüsiline isik maksustamisperioodi tulust maha arvata ametiühingule makstud ning dokumentaalselt tõendatud sisseastumis- ja liikmemaksu.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et kõige efektiivsemalt on töötajal võimalik oma huvisid kaitsta just ametiühingute kaudu. Seega peaksid seni ainult kutseliitadena tegutsevad piirkondlikud arstide liidud kaaluma võimalust enda registreerimiseks ametiühingute registris. On ju nende põhikirjades küll kajastatud ametiühingute tegevus ja eesmärgid, aga nende realiseerimise võimalus puudub, sest vastavalt seadusele on sotsiaalse kaitse ja esindamise küsimused antud siiski ainult ametiühingute pädevusse. Samas ei välista ametiühinguks olemine senist tegevust, lisab vaid suuremaid õigusi ja võimalusi.

## Eesti Arstide Päevad 2001

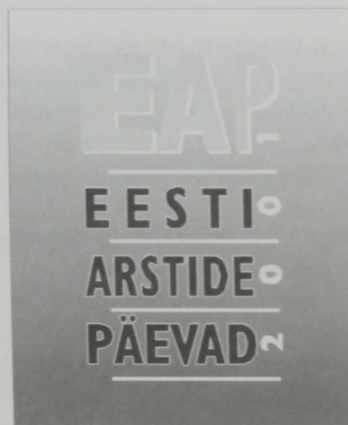
Ehkki nende ridade kirjutamise aegu heitlike ilmadega küünlakuul näib kevade ootamine peaaegu lootusetu lihtsameelsusena, ei olegi aprill koos arstide liidu traditsioonilise kevadekuulutaja – Eesti Arstide Päevadega tegelikult enam kuigi kaugel.

Ka sel aastal toimuvad arstide päevad Tallinnas Sakala Keskuses. Suur saal on põhikonverentsi päralt, kuid lisaks sellele pakutakse osalejatele mõndagi huvitavat ka väikeses saalis. Ja muidugi on kohal meditsiinifirmade esindused – nii vanad tuttavad kui uued põnevad tegijad.

Tähistamaks Eesti Arstide Liidu asutamise 80. aastapäeva on 5. aprillil kavas minikonverentsi jagu ettekandeid EAL ajaloo teemal, õhtu aga veedame pisut pidulikumas miljöös muusikalist meelelahutust ja kerget keelekastet nautides.

Ootame kõiki Eesti Arstide Päevadele oma teadmisi täiendama, kolleegidega kohtuma ja meeldivalt aega veetma!

Katrin Rehema  
eal@arstideliit.ee



Konverentsist osavõtjate **REGISTREERIMINE**

### kuni 26. märtsini

EAL koduleheküljel: [www.arstideliit.ee](http://www.arstideliit.ee)  
elektronpostiga: [eal@arstideliit.ee](mailto:eal@arstideliit.ee)

faksiga: 07 430 029

posti teel: Eesti Arstide Liit, Pepleri 32,  
51010 Tartu

Registreerumiseks teatada andmed:

ees- ja perekonnanimi  
töökoht

eriala

piirkondlik liit (EAL liikmetel)

kontakttel ja/või e-post

**OSAVÕTUMAKS** (2-päevane konverents + näitus + koosviibimine 5.04.)

200 kr

**EAL liikmetel**

**100 kr**

diplomieelse õppe üliõpilastel

50 kr

Osavõtumaks tasuda EAL arveldusarvele nr 11 20 13 95 20 Hansapangas. Maksekorraldusele kirjutada EAP 2001 osavõtumaks, ees- ja perekonnanimi, töökoht.

Makse peab olema tehtud hiljemalt **30.03.2001.**

EAL liikmed võivad registreeruda oma piirkondliku liidu kaudu, kui liit maksab nende osavõtumaksu. Võtke ühendust oma piirkondliku liidu juhiga.

## KONVERENTSI PROGRAMM

### 5. aprill Allergoloogia ja immunoloogia päevaprobleemid

#### Juhataja Raivo Uibo

|       |                                                               |              |
|-------|---------------------------------------------------------------|--------------|
| 10.00 | Avamine                                                       |              |
| 10.20 | Immunoloogia ja kaasaegne arstiteadus                         | Raivo Uibo   |
| 10.50 | Sekundaarne immuunpuudulikkus verehaiguste korral             | Hele Everaus |
| 11.20 | Antikehade immuunpuudulikkuse sündroomid ja nende diagnostika | Sirje Velbri |
| 11.50 | <i>Vaheaeg</i>                                                |              |
| 12.30 | Allergia tekkemehhanismid                                     | Maire Vasar  |
| 13.00 | Kontaktdermatiitide põhjused ja diagnostika                   | Sirje Kaur   |
| 13.30 | <i>Lõuna</i>                                                  |              |

#### Juhataja Kalle Kisand

|       |                                                               |                      |
|-------|---------------------------------------------------------------|----------------------|
| 15.00 | Rakutuuma vastaste autoantikehade kliiniline tähendus         | Kaja Metsküla        |
| 15.30 | Puukborrelioos - immunoloogilised aspektid ja kliiniline pilt | Tiina Prükk          |
| 16.00 | Uued vaktsiinid - kuidas ja miks?                             | Kalle Kisand         |
| 16.30 | Immunosupressiivse ravi perspektiivid                         | Aleksander Zarkovski |

### 6. aprill Rasedus ja sünnitus interdistsiplinaarses käsitluses

#### Juhataja Helle Karro

|       |                                                                          |                 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 9.00  | Rasedused, sünnitused ja perinataalne lõpe 90. aastatel Eestis ja Soomes | Helle Karro     |
| 9.20  | Lootehaiguste sõeluuring                                                 | Aivar Ehrenberg |
| 9.40  | Ultraheliuuring raseduse esimesel trimestril                             | Karin Asser     |
| 10.00 | Arteriaalne hüpertensioon rasedatel                                      | Anne Kirss      |
| 10.20 | <i>Vaheaeg</i>                                                           |                 |
| 11.00 | Emakavälise raseduse trendid TKH naistekliinikus                         | Mall Varvas     |
| 11.20 | Enneaegsuse põhjused, riskitegurid ja kulg TÜ naistekliiniku andmetel    | Kadri Matt      |
| 11.40 | Esimese tüübi diabeet ja rasedus Eestis                                  | Ülle Jakovlev   |
| 12.10 | Rh-isosensibilisatsiooni diagnostika ja ravi                             | Ferenc Szirko   |
| 12.40 | <i>Lõuna</i>                                                             |                 |

#### Juhataja Ivo Saarma

|       |                                                                     |                              |
|-------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 14.30 | Naise genitaalinfektsioon: loode ja vastsündinu - ohud ja vältimine | Marika Mikelsaar             |
| 15.00 | Vastsündinu - altruism või egoism                                   | Anne Ormisson                |
| 15.20 | Ema tervis ja vastsündinu risk                                      | Tiina Talvik, Tiina Stelmach |
| 15.40 | <i>Vaheaeg</i>                                                      |                              |
| 16.10 | Epilepsia ja rasedus                                                | Matt Mägi                    |
| 16.30 | Rasedate jälgimine ja töö vastsündinutega perearsti praksises       | Siiri Lüdimois, Piret Paap   |
| 16.50 | Pereplaneerimine perearsti töös                                     | Heli Sarapuu, Kristi Parts   |
| 17.10 | <i>Lõpetamine</i>                                                   |                              |

# Residentuuri rahastamisest 2001. aastal

Raul-Allan Kiivet – Tartu Ülikooli arstiteaduskond

Eriarstide koolitamist residentuuris alustati Eestis 1993. a ja esimeste residentide õpet rahastasid kas ravisutused või residendid ise. 1995. a võeti vastu ülikooliseadus ja Tartu Ülikooli seadus, milles sätestati, et arstiõppele järgneb kahe- kuni viieaastane residentuur ja selle lõpetaja saab eriarsti kutse. Seejärel võttis ka riik endale kohustuse tasuda eriarstide õpetamise eest ning alustati residentide vastuvõttu riigieelarvest rahastatud õppekohtadele. Nüüd on residentuuri lõpetanud rohkem kui 200 eriarsti. Praegu õpib residentuuris kokku 400 residenti, neist 300 riigieelarvelistel õppekohtadel. Eriarstide arvu püsimiseks Eestis senisel tasemel on vaja, et aastas võetaks vastu 90–100 uut residenti.

Nagu tervishoius üldiselt, peetakse ka residentuuri puhul suurimaks probleemiks ebapiisavat rahastamist ja esiplaanile on tõusnud residentide sissetuleku küsimus. Käesoleval aastal tuleb riigieelarvest Haridusministeeriumi kaudu igale residentile kokku 36 000 krooni stipendiumi, mis teeb maksuvabaks kuusissetulekuks 3000 krooni. Et see summa on veerandi võrra väiksem kui eelmisel poolaastal, on residentide nõrdimus mõistetav. Arvestada tuleb ka seda, et stipendiumi saamise õigus on ainult neil 300 residentil, kes õpivad riiklikel õppekohtadel ja kelle õpetuse eest, sealhulgas nende juhendamise eest baasasutustes, tasutakse riigieelarvest. Riigieelarveliste (lepingulist) residentide sissetuleku korraldamine on jätkuvalt nende endi mure.

Millised on siis muutuste tagamaad? Käesoleva aasta 17. jaanuaril võttis Riigikogu vastu ülikooliseaduse ja Tartu Ülikooli seaduse muudatuse, mis kinnitas, et praegused residendid on üliõpilased. Seadusemuudatused selgitavad 4 leheküljel arst-residendi staatust ja õigusi, residentuuri korraldamise põhimõtteid ning riigi kohustust tagada residentide sissetulek ja vahendid residentidõppe rahastamiseks. Samal päeval kehtestas Vabariigi Valitsus määruse, et resi-

dentidele saab stipendiumi maksta just ülaltoodud summa ulatuses. Kuu aega varem, 2001. a riigieelarve vastuvõtmisel oli riigieelarves eraldi reale kirjutatud, et arst-residentide ja internide stipendiumiteks määratakse 12,7 miljonit krooni. See raha oli Haridusministeeriumi eelarvesse tõstetud seni Sotsiaalministeeriumi käsutuses olnud summadest. Käesoleval aastal Sotsiaalministeeriumi kaudu residentidele töötasu ei maksta.

Seni kehtinud seadused ja muud reeglid ei vastanud ei tegelikule olukorrale ega osapoolte ootustele ning olid põhjuseks, miks igal aastal tuli leida ajutisi lahendusi küsimusele, kas residentidele sissetuleku peab tagama haigekassa, riik või ravisutused. Nüüd on see vaidlus üheselt ja loodetavasti lõplikult lahendatud. Arstiõpingute lõpetamiseni jääb eriarstiks õppijate sissetuleku tagamine riigi ülesandeks, sest arstide ettevalmistus toimub avalikes huvides – Eesti inimeste tervise eest hoolitsemiseks.

Need seadusemuudatused ei tekkinud ootamatult, vaid on terve eelmise aasta kestnud arupidamiste tulemus. Konsensuseni viinud koostöös osalesid Haridusministeeriumi ja Sotsiaalministeeriumi pädevad ametnikud, Tartu Ülikooli ja Eesti Nooremartide Ühenduse esindajad. Seadusemuudatuse järgi on riigi kohustus tagada sügisel uutele residentidele vähemalt niisama suur töötasu, kui on olnud seniste riigieelarveliste residentide stipendium. Seega jäävad enne 2001. a vastu võetud residendid üliõpilase staatusse ning neile makstakse stipendiumi. Uued residendid ei ole enam üliõpilased. Sellest tulenevalt pole uutel arst-residentidel õigust pretendeerida stipendiumile ega saada riiklikult tagatud õppelaenu. Seevastu on neil töötasu maksmisega kaasnevad sotsiaalsed garantiid, millest noortele inimestele ilmselt kõige hädavajalikumad on õigus töövõimetushüvitisele haiguse ja sünnituse korral.

Lõpptulemusena on seadustesse raiutud poolte

õigused ja kohustused: arst-residendid õppigu, Tartu Ülikoolil tagagu neile kvaliteetne õpetus ja riik leidku piisavad vahendid selle kõige elluviimiseks. Kuidas kõik osapooled oma ülesannetega toime

tulevad, näitab tulevik. Alus edenemiseks on olemas.

rkiivet@ut.ee

## AVALIK KIRI

Käesolev kiri on mõeldud peamiselt akadeemilistele kolleegidele kodu- ja välismaal. Vastus või kommentaar sellele kirjale palun saata kas allakirjutanule või Eesti Arsti toimetusele.

Armas kolleeg!

Helbe Merila-Lattik on teinud tohutult suure töö oma raamatuga "Eesti arstid 1940–1960". See töö nõudis temalt 10 aastat. Tundub uskumatuna, et ta on selle aja jooksul jõudnud koguda 2612 elulugu, sest sellise raamatu kirjutamine eeldab muuseas ulatuslikku uurimistööd mitmetes ürikutes, kaasa arvatud KGB-arhiivid. See eeldab ka mahukat kirjavahetust kolleegide ja nende omastega.

Helbe Merila-Lattiku suurteos pole mitte üksnes väärikas mälestussammas Eesti arstidele, vaid ka oluline ajalooline dokument. Selles teoses on dokumenteeritud tuhandete traagiliste elulugudega see õudne ülekohtus, mis tabas Eesti rahvast, eeskätt meie haritlaskonda ja seega ka arste.

Nüüd on see väärtuslik teatmeteos valmis ja igaühele kättesaadav. Aga kui kahju oleks olnud, kui seda teost poleks üldse kirjutatud! On hea, et need õudused, mille otseseid või kaudseid kaassüüdlasi leidub veel nüüdki, on dokumenteeritud. Milline kahetsetav lünk oleks jäänud ilma Merila-Lattiku raamatuta mitte üksnes meie, vaid ka maailma teadmisse! Ja varsti oleks ka see lünk langenud unustusse.

Praeguses Eesti Vabariigis on kahtlematult palju neid, kes soovivad, et unustataks kõik see, mida okupatsioonijastu kaasa tõi, unustataks ka kõik see, millest Helbe Merila-Lattik on kirjutanud.

Aga eestlaste kohus on mäletada, kuna minevik on ajalugu. Vaikimine oleks kasuks vaid nendele, kes selles ülekohtus otseselt või kaudselt süüdi on. Tõe mäletamine tugevdab rahva enesealahoivu vaistu.

Allakirjutanu arust on kolleeg Merila-Lattiku raamatul akadeemilise väitekirja väärtus. Seepärast teen käesolevaga ettepaneku, et akadeemikud nii välismaalt kui ka Eestist, kellel on sama arusaam, võiksid teha esildise Tartu Ülikooli arstiteaduskonnale, et kolleeg Merila-Lattikule antaks võimalus kaitsta oma tööd kui väitekirja. Olen esitanud selle mõtte ka med-dr Ilo Käbinile (Tartu Ülikooli audoktor), kes vastas: **"Sinu ettepanek Helbe Merila-Lattikule med-dr tiitel anda on suurepärane!"**

Võin siinjuures viidata ka president Lennart Meri arvamusele Merila-Lattiku teosest:

*Väga austatud pr. Helbe Merila-Lattik*

*Lubage, et ma uue aasta esimeses kirjas südamest tänan Teid raamatu "Eesti arstid 1940–1960" eest ning väljendan oma sügavat imetlust ja rõõmu. Eesti Vabariik toetubki Teie-suguste tahtele. truidusele ja töökusele.*

*Mu isa kõneles kunagisest kohtumisest Brennsoniga, kelle sulest ilmusid "Die Ärzte Estlands", - üks mu lemmikraamatuid, sest see kõneles väga veenvalt Eesti kultuuri ühtsusest ja järjekestvusest. Kuid Teie raamat, jätkates seda traditsiooni, annab ka meie ajaloolastele väärika õppetunni.*

*Kindan kõrgesti põhimõttekindlust, millega olete vene ja saksa okupatsioonide ohvreid võrdse erapooletusega käsitlenud. Ainult nii saamegi ausalt kõnelda ja kirjutada oma isamaast ja eestlaste demokraatlikest aadetest.*

*Palun võtke vastu mu sügav ja siiras lugupidamine.*

*Teie (Lennart Meri)*

*Kadriorus 2. jaanuaril 2001.*

Olen juba omalt poolt esitanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna dekaanile küsimuse, kas on

eeldusi ülalmainitu läbiviimiseks. Vastus on kokkuvõttes järgmine:

*Dr. Helbe Merila-Lattik'u raamatul on loomulikult oluline bibliograafiline, kultuuriajalooline väärtus.*

*Raamatus on kahetsusväärset ka mitmeid faktivigu, kuid see pole peamine.*

*Dr. Helbe Merila-Lattik'u raamatu nimetamine väitekirjaks pole aga ilmselt otseselt võimalik, kuivõrd kehtivate nõuete kohaselt peab doktori-väitekirja jaoks olema eelretsenseeritavates ajakirjades publitseeritud artiklid.*

*Formaalse nõudena on vajalik sooritada ka eksamid.*

*Kui kogutud materjalide alusel oleksid olemas publikatsioonid näiteks meditsiiniajaloolises ajakirjas, poleks ka pakutud mõttele takistusi.*

Armas kolleeg, loodan, et leiad lisaargumente sellele esildisele.

Kollegiaalsete tervitustega

Ilmar Sulg, Dr. med.  
Löbergstien 10  
N-5073 Bergen

## TOIMETUSELT

Eesti Vabariigi aastapäeva puhul autasustati kolleeg Helbe Merila-Lattikut Eesti Punase Risti III klassi teenetemärgiga.

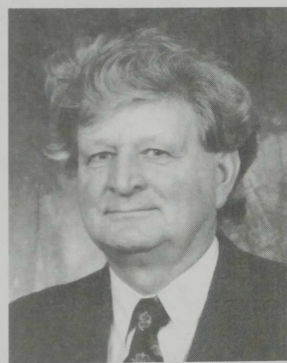
Vabandame Eesti Arsti jaanuarikuu numbri hilinemise pärast trükitehnilistel põhjustel.

## ÕNNITLEME!

### Peeter Laane 60

Kardioloogia Instituudi kliinilise kardioloogia osakonna juhataja, kõrgema kategooria kardioloog, meditsiinidoktor Peeter Laane on sündinud 7. jaanuaril 1941. a Tallinnas. Ta on lõpetanud 1965. a TRÜ arstiteaduskonna. Tänapäevani on tema põhiline kutsumus kliiniline kardioloogia. Juubilar on 120 teaduspublikatsiooni autor, meditsiinkandidaadi väitekirja kaitses ta 1971 a ja meditsiinidoktori väitekirja 1988. a.

P. Laane on Kardioloogia Instituudi rajamise üks initsiaatoreid ja selle esimene direktor aastatel 1984–1994.



### Aita Graft 60

Kardioloogia Instituudi vanemteadur, rehabilitatsiooni töögrupi juht, meditsiinkandidaat Aita Graft on sündinud 27. jaanuaril 1941. a Tartus. Pärast TRÜ arstiteaduskonna lõpetamist 1965. a töötas ta maa-ambulaatoriumi arstina, spordiarstina. Alates 1971. aastast on juubilar pühendunud teadustööle. Ta on enam kui 50 teaduspublikatsiooni autor, meditsiinkandidaat 1984. aastast. Ta on uurinud südame isheemiatõve haigete funktsionaalse seisundi ja taastusravi võimalusi.





GEDEON RICHTER LTD.

2001 Centenary

**Lugupeetud doktor!**

Käesoleval aastal 100-aastast juubelit tähistav Kesk- ja Ida-Euroopa üks suuremaid farmaatsiatehaseid – Richter

Gedeon Rt. (Ungari) – toodab ravimeid vastavalt GMP standardile ligikaudu 170 erinevast ravimigrupist.

Richter Gedeon Rt. toodab 1/3 maailma tsütostaatikumidevajadusest, omab 15-20% maailma tsimetidiinitorust ja on suurim geneeriliste OC-preparaatide tootja. Tänu edukale rahvusvahelisele tegevusele on firmal 23 oma- ja ühissetevõtet viiel kontinendil mitmetes maades, sealhulgas Elis, USAs, Jaapanis ja Indias ning esindused üheteiskümnes riigis. Richter Gedeon Rt. on olnud Eesti ravimiturul esindatud aastakümneid. RG Eesti filiaal on

tegutsenud alates 1996. aastast.

Richter Gedeon Rt. Eesti filiaal koos Eesti Naistearstide Seltsiga ja Tartu Ülikooli Naistekliinikuga kuulutab välja oma firma 100-aastase juubeli tähistamiseks

#### **KONKURSI.**

Konkursi teemad on järgmised:

- 1. Mis ohustab Eesti naiste reproduktiivset tervist ja mida saaksid naistearstid teha ohtude vähendamiseks või kaotamiseks?**
- 2. Milline on Richter Gedeon Ltd. toodete roll Eesti naiste reproduktiivse tervise säilitamisel ja abortide arvu vähendamisel?**

Konkursitulemuste avaldamine ja premeerimine toimub 2001. aasta mais.

Rahalised preemiad:

- **esimene koht**                      **15 000 krooni,**
- **teine koht**                        **10 000 krooni,**
- **kolmas koht**                     **5 000 krooni.**

Lisaks võimaldatakse esikoha võitjale tasuta osavõtt septembris 2001 Ungaris toimuvast erialasümposionist.

Konkursitöö saata ümbrikus, mis on varustatud märksõnade "Richter Gedeon Ltd. konkurss" ja parooliga järgmisel aadressil:

István Bán

Richter Gedeon Ltd. Eesti filiaal

Pk. 404, Tartu Postkontor 50002 TARTU

telefon/faks: 07 427 056,

elektronpost: richter@estpak.ee

Ümbrikusse lisada teine kinnine ümbrik konkursist osavõtja isikuandmetega, millel on märgitud ka parool. Konkursitööde laekumistähtaeg on 30. aprill 2001 (postitempli kuupäev). Konkursitöö tehnilised nõudmised on avaldatud ENS Teataja 2001 aasta I numbris.

## Tallinna Arstide Liidu täiendusloengud 2001. a.

Tallinna Arstide Liit korraldab täiendusloenguid arstide liidu liikmetele ja teistele arstidele Magdaleena Haigla saalis algusega kell 15.00 alljärgnevatel kuupäevadel ja teemadel.

| Kuupäev   | Loengu teema                                                                                                                                     | Lektor                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 15.02.01. | Nimmevalud ja mida sellest on mõistlik teada<br>AS Medical Hulgi toodangu tutvustamine                                                           | Andres Ellamaa<br>Kristel Saard<br><br>Katri Tõnisson |
| 15.03.01. | Suhtlemine vähihaigetega<br>Riiklik vähiprogramm<br>La Roche ravimite tutvustamine                                                               | Tiina Tasmuth<br>Indrek Oro<br>A. Mody                |
| 19.04.01. | Geenivaramu geneetikast<br>Ülevaade Eesti sünniregistrist ja raseduskatkestuse andmekogust<br>Pfizer HCP Corporation Eesti ravimite tutvustamine | Andres Metspalu<br><br>Galina Litter                  |
| 17.05.01. | Teist tüüpi diabeediga haige jälgimine on vaskulaarse riski hindamine<br>Sõlmelise struuma käsitlemine<br>Berlin-Chemie ravimite tutvustamine    | Hiie Tupits<br>Eve Kelk<br>Kristel Rannu              |

## IN MEMORIAM

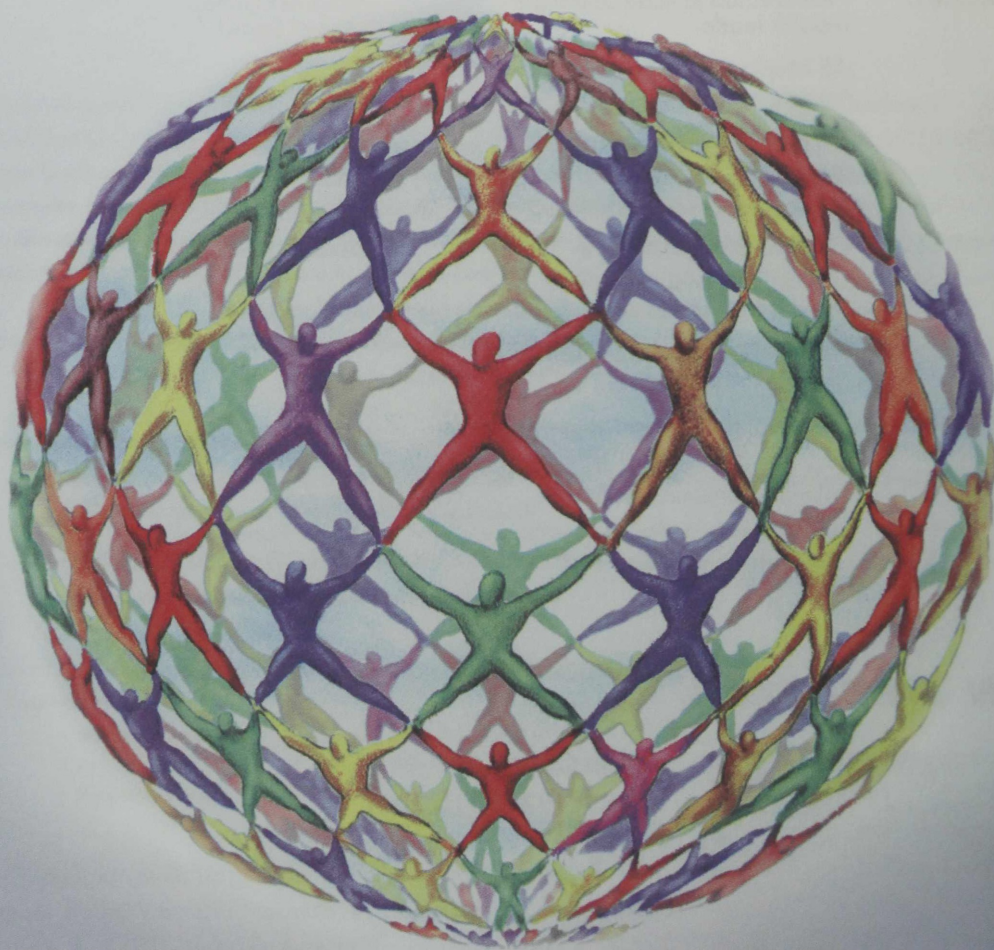


### JÜRI SAARMA 24. X 1921 – 7. II 2001

7. veebruaril 2001. a lahkus meie hulgast emeriitprofessor Jüri Saarma. Jüri Saarma sündis 24. oktoobril 1921. a Viljandis, lõpetas 1945. a Tartu Ülikooli arstiteaduskonna, 1947. a kaitses kandidaadiväitekirja ja 1964. a doktoriväitekirja. Aastatel 1963–1966 oli J. Saarma arstiteaduskonna dekaan, aastast 1966 psühhiaatriaprofessor, 1975-1983 psühhiaatria õppetooli juhataja ja 1968-1978 vabariigi peapsühhiaater. Ta on olnud 13 rahvusvahelise ja välismaa teadusühingu liige ja auliige. Jüri Saarma oli suure töövõime, laialdaste teadmiste ja heade organisatoorsete võimetega psühhiaater, õppejõud ja teadlane. J. Saarma avaldas ligi 500 teadusartiklit ja kirjutist. Jüri Saarma juhendamisel kaitsiti 6 doktori- ja 14 kandidaadiväitekirja. Jüri Saarma oli pool sajandit Eesti psühhiaatrite pere akadeemiline isa ning õpetaja.

# Engerix<sup>TM</sup>B<sup>®</sup>

Recombinant hepatitis B vaccine



**Kui hoolid lapse tulevikust.**

**SB**  
**SmithKline Beecham**

Engerix B on retseptiravim.

**Näidustused:** hepatiit-B vastane aktiivne immuniseerimine alates vastsündinueast.

**Lisainformatsioon:** Räväla 2 / Kaivisilla 8, 10145 Tallinn  
tel. 0 6676 900, faks 0 6676 901.

**Movalis**<sup>®</sup>  
meloxicam

Tablett sisaldab: 7,5 mg või 15 mg meloksikaami,  
20 või 50 tk pakendis

Näidustus: reumaatilised haigused,  
eeskätt reumatoidne artriit,  
deformeeriv osteoartrios,  
anküloseeriv spondüliit

Annustamine: 7,5 - 15 mg üks kord ööpäevas,  
olenevalt haiguse aktiivsusest.



Boehringer  
Ingelheim

Retseptiravim

## Liikumises on elu

Selektiivselt põletikulist tsüklo-oksügenaas-2  
(COX-2) ensüümi inhibeeriv mittesteroidne  
põletikuvastane preparaat  
mis ei mõjuta oluliselt füsioloogilist  
tsüklo-oksügenaas-1 (COX-1)

Võrreldes senikasutatud MSPVR-tega  
omab tunduvalt vähem kõrvaltoimeid  
mao-sooletrakti, neerude ja trombotsüütide  
(normaalne hüübivus) suhtes



Tootja: Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein  
Saksamaa Liitvabariik

Esindaja: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Eesti Esindus  
ja täiendav Regati pst.1, 11911 Tallinn  
informatsioon tel 6 398 015, fax 6 398 020



**Boehringer  
Ingelheim**

Aventis Pasteur



# Rekombinantne hepatiit **B** vaktsiin

Retseptiravim

**Hepatiit B muutub krooniliseks,  
eluaegseks haiguseks kuni 10%  
täiskasvanutel ja 80% väikelastel.**

Näidustused: Hepatiit B vastane aktiivne immuniseerimine alates vastsündinueast.

Müügiloo hoidja: Aventis Pasteur.

Lisainformatsioon: Aventis Pasteuri esindajalt GSM 050 89417  
fax 07 300 567, [www.aventispasteur.ee](http://www.aventispasteur.ee)



Registreeritud Riigi Ravimiametis

# Täpne tabamus...



## ERAMOX®

Amoxicillinum

Tabletid

**Ravimvorm ja toimeaine sisaldus.** Üks poolitusjoonega tablett sisaldab 500 mg amoksitsilliini amoksitsilliintri-hüdraadina.

**Näidustused.** Amoksitsilliinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: otiit, sinusiit, kroonilise bronhiidi ägenemine, uroinfektsioon, endokardiidi profülaktika. *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi kombineeritud ravi.

**Annustamine.**

**Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga üle 20 kg.** Kerged kuni keskmise raskusega infektsioonid: 750 mg...2 g ööpäevas jaotatuna 3 annuseks. Raskete infektsioonide korral võib ööpäevast annust suurendada 3 g-ni (2 tabletti korraga 2...3 korda ööpäevas.

Ägedate mittekompitseeritud kuseteede infektsioonide raviks löökannusena, gonorröa puhul ja endokardiidi profülaktikaks stomatoloogiliste manipulatsioonide korral manustatakse täiskasvanutele ja üle 14-aastastele noorukitele ühekordselt 3 g (6 tabletti).

*Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi kombineeritud ravi: 1000 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva vältel koos omeprasooli ja klaritromütsiiniga või ranitidiinivismuttsitraadi ja klaritromütsiiniga.

**Lapsed kehakaaluga alla 20 kg.** Sobivaks annuseks on 20...40 mg/kg/ööpäevas.

**Manustamisviis.** Tablette võetakse söögi ajal koos vajaliku hulga vedelikuga.

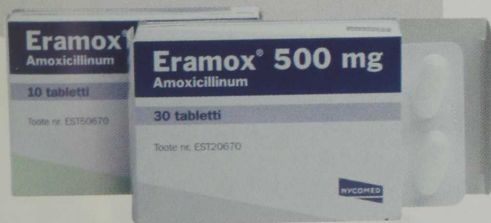
**Ravi kestus.** Ägedate infektsioonide ravi peaks jätkuma vähemalt 2 päeva pärast haigusnähtude taandumist. Streptokokkinfektsioonide puhul peab ravi kestma vähemalt 10 päeva.

**Vastunäidustused.** Teadaolev penitsilliiniallergia.

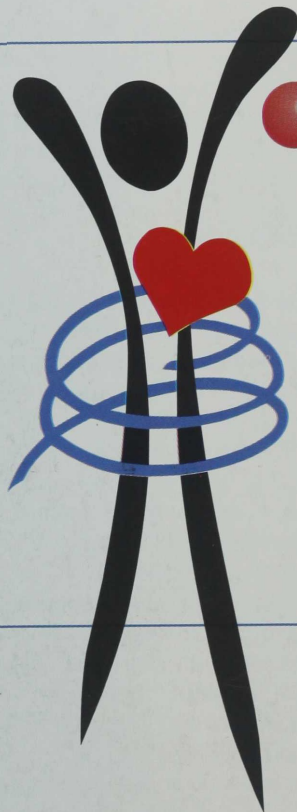
**Pakend.** 10 või 30 tabletti blisterpakendis.

Retseptiravim.

Täielik ravimiinfo Pharmaca Esticas, Nycomedi koduleheküljel internetis [www.nycomed.ee](http://www.nycomed.ee) ja Nycomedis telefonil 079 98100.



# Kes on riskifaktoritega hüpertoonik?



● probleem

● mitteefektiivne monoteeraapia

● ainevahetushäired

● mikroalbuminuuria

● vasaku vatsakese hüpertroofia

● ja efektiivne ravi  
**TARKA®**  
verapamiil SR + trandolapriil

## **TARKA Retardkapslid INN.** Trandolapriilum, verapamilum. ATC-kood. C08DA51

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. Retardkapsel sisaldab 2 mg trandolapriili ja 180 mg verapamiilhidrokloriidi.

Saaitamine ja kõlblikkusaeg. Toatemperatuuril, 2 aastat.

Pakend. 14, 28, 30, 50, 56 või 98 retardkapslit blisterpakendis.

Näidustused. Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel trandolapriili ja verapamiili vastavate annuste eraldi manustamisega saavutati vererõhu normaliseerumine.

Täpsem informatsioon *Pharmaca Estica's*.

## **TARKA® - VALIKRAVIM KAASUVATE RISKIFAKTORITEGA HÜPERTOONIKULE**

### **Efektiivsus**

Ravile mitteiluv monoteeraapia: ravi efektiivsus kuni 88% (1)

Vererõhk korrigeerub kauemaks kui 24 tundi(2)

Suurepärase neerufunktsiooni paranemine, mis ei ole saavutatav monoteeraapiaga ja teiste fikseeritud kombinatsioonidega(3)

Efektiivsus *angina pectoris* e korral

Vasaku vatsakese hüpertroofia vähenemine

Kõrge kardioprotektiivsus: alaneb müokardi intaktiivjärene suuremus

### **Ohutus**

Madalam kõrvaltoimete esinemissagedus kui monoteeraapia korral(4)

Metaboolselt neutraalne, puudub mõju insuliini tundlikkusele ja glükoositaluvusele(5)

Neutraalne toime lipiidide ainevahetuses: üldkolesterool, madala tihedusega lipoproteiinid (LDL-kolesterool) ja suure tihedusega lipoproteiinid

(HDL-kolesterool)(5)

### **Eriti sobiv kõrge riskiga hüpertoonikule**

Positiivne efekt kaasuvate riskifaktorite korral

Suurepärase taluvus ja mugav annustamine üks kord ööpäevas

1) Matreson Bijetal. Single drug therapy for hypertension in men. N Engl J Med 1993; 326:

914-921.

2) 24-hour ABPM in patients receiving TARKA®180/2. Knoll, data on file, report MPF/H 9507.

3) Böhlen 1994, Bokris 1992, Fioretto 1992.

4) Journal of Hypertension 1997, 15 (suppl. 2): S51-S53.

5) Kaplan NM Combination therapy for systemic hypertension. Am J Cardiol 1995; 76: 595-597 and Scherzter FH et al. Hypertension, insulin resistance and diabetes mellitus: pathophysiological interactions and therapeutic consequences. Wiener Klin. Wochenschr. 1990; 102 (24): 707-712.

