



3

1999

EESTI ARST



Computer illustration: J.Poureau / Denmark

ISSN 0235 – 8026

DOLTARD®

Morphinum

Depootabletid

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. Depootablett sisaldab 10 mg, 30 mg, 60 mg või 100 mg morfiinsulfaati.

Näidustused. Tugev valu.

Annustamine. Depootablette ei tohi katki närida.

Tugeva ja ravile raskesti alluva valu pikaajaliseks leevendamiseks. Algannus patsientidele, kes ei ole varem morfiinravi saanud, on 30 mg ööpäevas, vajadusel rohkem.

Üleminekul kiire toimega suukaudselt preparaadilt depoopreparaadile jäetakse ööpäevane morfiiniannus muutmata. Depoopreparaati manustatakse võrdsetes kogustes 2 korda ööpäevas. Üleminekul parenteraalselt morfiinilt depoopreparaadile soovatakse ööpäevast morfiiniannust suurendada 2...6 korda, et kompenseerida väiksemat biosaadavust suukaudsel manustamisel. Halvas üldseisundis ja alakaaluliste patsientide korral on soovitatav algannust vähendada.

Lastele on morfiini algannuseks vähktõvest põhjustatud tugeva ja ravile raskesti alluva valu korral 0,2...0,8 mg/kg iga 12 tunni järel. Vajadusel tuleb annuseid kohandada.

Eaka patsiendi puhul on soovitatav annust vähendada.

Operatsioonijärgne valu. Täiskasvanule ja eakale patsiendile ei soovitata manustada DOLTARD® tablette 24 tunni jooksul pärast operatsiooni. Edasine morfiini manustamine peab toimuma arsti järelevalvel:

(a) patsientidele kehakaaluga kuni 70 kg manustatakse 20 mg iga 12 tunni järel.

(b) patsientidele kehakaaluga üle 70 kg manustatakse 30 mg iga 12 tunni järel.

Vajadusel võib manustada täiendavalt parenteraalset morfiini, jälgides hoolikalt morfiini koguanust (arvestada tuleb DOLTARD® tablettidest vabaneva morfiini pikenenud toimeajaga). Nagu kõiki teisi morfiini suukaudseid preparaate tuleb ka DOLTARD® tablette kasutada ettevaatlikult pärast operatsiooni ning eriti ettevaatlikult "ägeda kõhu" ja järgneva kõhuõõne kirurgia korral.

Lastele ei soovitata operatsioonijärgse valu vaigistamiseks. DOLTARD® tablette ei soovitata manustada enne operatsiooni.

Vastunäidustused. Hingamise depressioon, paralüütiline ilu, aeglustunud mao tühjenemine, hingamisteede obstruktiivne haigus, ülitundlikkus morfiini suhtes, äge maksahaigus, monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorite samaaegne kasutamine või kuni kaks nädalat pärast MAO inhibiitorite kasutamise lõpetamist. MAO inhibiitorite ja opiaatanalgeetikumide kooskasutamine põhjustab kesknärvisüsteemi erutust või depressiooni, millega kaasneb hüper- või hüpotensiivne kriis.

Ettevaatust! Erilist jälgimist vajavad hingamishäiretega patsiendid, sest opiaadid vähendavad hingamiskeskuse tundlikkust ning hüpoksia ja hüperkapania võivad süveneda.

Nagu kõigi narkootiliste ainete korral, on soovitatav annust vähendada eaka patsiendi, hüpoteireoidismi, neeruhaiguse ja kroonilise maksa- haiguse korral.

Raske maksa ja neerukahjustuse korral aeglustub opiaatide eliminatsioon, pikeneb poolväärtusaeg ja võib tekkida toksiline

kontsentratsioon vereseerumis. Morfiini aktiivne metaboliit, 6-glükuroniid, eritub neerude kaudu. Neerupuudulikkuse korral kumuleerub.

Opiaatide ordineerimisel vanuritele tuleb arvestada ealist neerukliirensi vähenemist. Vaatamata sellele võib piisav valuvaigistav annus olla sama suur kui noorematel patsientidel. Opiaatide kasutamine lastel on vajalik väga harva ja selle üle otsustab kitsa eriala spetsialist.

Psüühilise sõltuvuse risk opiaatide kasutamisel meditsiinilistel näidustustel on väike ja lühiajalise ravi puhul puudub. Sõltuvuse teke ei ole oluline haiguse terminaalstaadiumis. Hea prognoosiga patsientide opiaatravi alustamine nõuab hoolikat läbimõtet ja head koostööd haige ja arsti/õe vahel.

Ebapiisav valu vaigistamine psüühilise sõltuvuse kartuses on ebakorrektne. Kui sõltuvus tekib, on see pöördumatu.

Liiklusohhtlikkus. Ettevaatust autot juhtivate ja mehhanismidega töötavate patsientide ravimisel.

Morfiini avastamisel uriinis dopingukontrollil sportlane diskvalifitseeritakse.

Rasedus ja imetamine. Morfiin on vastunäidustatud.

Kõrvaltoimed. Iiveldus, oksendamine, segasus, vertiigo, eufooria, urineerimishäired, kõhukinnisus. Manustamisel patsientidele, kellel ei ole kujunenud morfiini suhtes tolerantsust (operatsioonijärgsete valude kupeerimine), on kirjeldatud hingamisdepressiooni juhtumeid (bradüpnöe, apnoe). Selliseid patsiente tuleb jälgida 12 tundi pärast morfiini manustamist. Hingamisdepressiooni võib ravida naloksooniga.

Nagu kõigi morfiini preparaate kasutamisel võib tekkida kõhukinnisus, mille korral tuleb kasutada sobivaid lahtisteid.

Koostoimed. Manustamine koos MAO inhibiitoritega - vt. Vastunäidustused. Opiaadid potentsierivad neuroleptikumide ja bensodiasepiini toimet. Alkohool ja barbituurhappe derivaadid potentsierivad opiaatide poolt esilekutsutud teadvushäireid ja hingamise depressiooni.

Üleannustamine. Morfiini mürgistuse ja üleannustamise sümptomid: nendeks on ahenenud pupillid, hingamise depressioon ja hüpotensioon. Raskematel juhtudel võib tekkida tsirkulatoorne puudulikkus ja süvenev kooma.

Morfiini üleannustamise ravi: 0,8 mg naloksooni manustada veeni. Vajadusel korrata 2...3 minutiliste intervallidega või infusioonina, mis sisaldab 2 mg naloksooni 500 ml 0,9% naatriumkloriidi- või 5% dekstroosilahuses (0,004 mg/ml). Tühjendada magu. Maoloputuseks sobib 0,02% kaaliumpermanganaadi lahus. Vajadusel toetada hingamist. Säilitada vedeliku ja elektrolüütide taset.

DOLTARD® tablettide kohta peab arst teadma, et soolele jäänud tabletid jätkavad veel mitme tunni jooksul morfiinsulfaadi vabastamist.

Omadused ja farmakokineetika. Morfiin on opioidretseptorite agonist. Morfiini biosaadavus suu kaudu manustamisel on 20...60%. Poolväärtusaeg vereseerumis on 2...3 tundi.

Depootablettide (monodepoo) valmistamisel on kasutatud erilist farmatseutilist tehnoloogiat, mistõttu imendumine toimub pikema aja jooksul. Morfiini maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis saabub umbes 4 tundi pärast sissevõtmist. Toime kestab umbes 12 tundi.

Säilitamine ja kõlblikkusaeg. Toatemperatuuril, 2 aastat.

Pakend. 10 mg, 30 mg, 60 mg või 100 mg retardtabletid, 20 tk pakendis.



3 EESTI ARST

Periódika AS ja Eesti Arstide Liidu ajakiri

1999

Asutatud 1922. aastal

SISU**TEORIA JA PRAKTIKA**

I. Tur, E. Solodkaja, L. Suurorg — Südame- ja veresoonkonna haiguste esmane preventatsioon ning tervisedendus riskiperedes **195**

Ü. A. Talkop, A. Napa, H. Sibul jt. — Edusammud Duchenne'i ja Beckeri tüüpi lihasdüstroofia diagnoosimisel Eestis **201**

K. Aasvee, E. Kurvinen, R. Žordania — Toitumisharjumusi Tallinnas noortes peredes ja nende mõju lipiidiainevahetuse näitajatele **210**

A. Pöder, H. Silm — Komplitseerumata urogenitaalse klamüdioosi ravi *roxithromycin*iga **217**

ÜLEVAATED

R. Teesalu, T. Ristimäe — Angiotensiin II esimest tüüpi (AT₁) retseptorite antagonistid **222**

K. Beljaev, A. Aab — Südamelihase kahjustuse laboratoorne diagnoosimine **227**

K. Óunap, H. Lilleväli, A. Metspalu, M. Sitska — Fenüülketonuuria Eestis: haigete kliinilise pildi ja genotüübi iseloomustus **234**

T. Annus — I ja II põlvkonna antihistamiinikumide võrdlus **242**

V. Brin — Krooniline igapäevane peavalu **249**

M. Vaht — Ultraviolettkiirgus ja selle mõju inimese tervisele **254**

**KOGEMUSTE VAHETAMINE
JA KASUISTIKA**

M. Punab, A. Kulla, H. Everaus — Ekstramedullaarse blastse kriisiga kroonilise müeloidse leukeemia juht **261**

TERVISTÖÖ KORRALDUS

R. Salupere — Vaba juurdepääsuga endoskoopia: gastroskopia ilma gastroenteroloogi saatekirjata **265**

R. Kalda, K. Pölluste, M. Lember — Eesti elanikkonna hinnang esmatasandi tervishoiu aset leidnud muudatustele **269**

ARSTITEADUSE AJALOOST

E. Viira — 100 aastat professor Artur Linkbergi sünnist **274**

A. Panov, L. Schotter — Tartu Ülikooli Silmakliiniku juhataja dotsent Valentin Savi **277**

MÖTTEVAHETUS 278**MITMESUGUST**

K. Labotkin, H.-I. Maaros, R. Salupere — *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi juhend **280**

KAADRI ETTEVALMISTAMINE

Meditsiinidoktor Leho Kõiv **283**
Meditsiinidoktor Mai Ots **284**

TÄHTPÄEVAD 285**INTERVJU**

M. Jesse — Ravikvaliteedi järelevalve on haigekassa üks põhiülesandeid **285**

IN MEMORIAM

Konstantin Juhansoo **287**

KROONIKA 288

AUTOREILE

Käsikirjad esitatakse toimetusele **kaheks exemplaris**, reavahe **kaks intervalli**. Töö olgu aktuaalne ja tänapäeva teaduse tasemel. Artikkel koosnegu pealkirjastatud osadest: sissejuhatus ja töö eesmärk, uurimismaterjal ja -meetodid, tulemused, arutelu, kokkuvõte ja järeldused. **Käsikiri peab olema** keeleliselt korrektne, terminid, valemid, mõõtühikud, tsitaadid, nimed, initsiaalid kontrollitud, ka 3—7 võtmesõna lisatud. Uudse termini või mõiste kasutuselevõtmisel töös esitatagu see võimalikult mitmes keeles (ladina, inglise, saksa, vene). **Artiklid esitatagu kokkusu- rutult**, mitte üle nelja ja ülevaated mitte üle kümne lehekülje, kirjandus sealhulgas kuni 10 ja 30 nimetust. — **Asutuse tõend**, kas töö on plaaniline või mitte või dissertatsiooni fragment, esitatakse koos käsikirjaga. Teadusliku töö käsikirja viseerib teaduslik juhendaja. — **Andmed kõikide autorite kohta** (ees- ja perekonnanimi, asutuse nimetus, kodune aadress, töökoha ja kodune telefon) lisatakse käsikirja lõppu koos kõikide autorite allkirjadega. Kõrgkoolide ja uurimisinstituutide töötajad märkigu ka kateedri või osakonna nimetus. — **Resümee** esitatagu inglise keeles (kuni 250 sõna). — **Kirjandus**. Bibliograafia esitatakse tähestikulises järjekorras, kusjuures venekeelsed kirjandusallikad translitereeritakse ladina tähtedega. Raamatutel märgitakse autori perekonnanimi, initsiaalid, pealkiri, väljaandmise koht ja ilmumisaasta. Ajakirjade puhul tuuakse kõikide autorite perekonnanimed ja initsiaalid, artikli pealkiri, ajakirja täielik nimetus, ilmumisaasta, köide, anne või number, artikli lehekülgede algus- ja lõppnumbrid. — **Fotod ja joonised** koos allkirjadega paigutatakse käsikirja lõppu (võimaluse korral must-valged). On soovitatav foto, eriti mikrofoto tagaküljele märkida ülemine serv. **Lubamatu** on toimetusele saata töid, mis on muudes väljaannetes või monograafia osana juba trükitud. **Toimetus ei tagasta** fotosid ega jooniseid ning avaldamisele tulevate artiklite käsikirju.

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

“Eesti Arst”

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

Välismaale saab ajakirja “Eesti Arst” tellida “Eesti Arsti” toimetusest.

Lugupeetud lugeja!

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

Toimetuskolleegium

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

Toimetuse aadress: Voorimehe 9, Tallinn 10146, telefon 443 256, 444 370. Perioodika AS: Voorimehe 9, Tallinn, telefon 644 24 84. Trükikoda: AS Vaba Maa, Pikk 58, Tallinn Tell. nr. 220.

1999. aastal — üksikmüügihind 30 krooni, tellijatele 20 krooni. Aastatellimus 120 krooni.

© Perioodika AS
“Eesti Arst”[®], 1999
“Estonian Physician”

TEORIA JA PRAKTIKA

Südame- ja veresoonekonnahaiguste esmane preventatsioon ning tervisedendus riskiperedes

Inna Tur Eleonora Solodkaja
Lagle Suurorg

südame isheemiatõve riskitegurid, koormatud pärilikkus, lapsed, tervisedendus

Mitmed patomorfoloogilised, epidemioloogilised ja kliinilised uuringud on veenvalt tõestanud, et südame- ja veresoonekonnahaiguste peamised riskitegurid saavad alguse juba lapseas ning on seotud inimeste elustiili ja käitumisega (12). On ka teada, et esineb tugev perekondlik eelsoodumus varajasse koronaartõppe haigestumisel, samuti mõjutab perekond elustiili kujundamist (1). Arvestades Maailma Tervishoiuorganisatsiooni ja paljude riikide lastearstide organisatsioonide seisukohta südame- ja veresoonekonnahaiguste varajase (alates lapseast) profülaktika vajaduses, tuleb sihtrühmana eelistada kõigepealt suure riskiga lapsi, lapsi peredest, kus on põetud varajast koronaartõbe (3, 11).

Uuringu eesmärgiks oli hinnata riskiperede laste ja noorukite teadmisi südame- ja veresoonekonnahaigustest ning nende põhilistest riskiteguritest, välja selgitada nende esinemissagedus neil lastel, teada saada pere toitumisharjumused ning välja töötada meetod nende haiguste varajaseks preventiooniks ja tervisedendamiseks.

Uurimismaterjal ja -metoodika.

Uuriti Tallinna lapsi ja noorukeid, kelle vanematel või/ja vanavanematel on olnud varajane (meestel alla 50 aasta, naistel alla 55 aasta vanuses) südamelihaseinfarkt või on neil olnud angiograafiliselt tõestatud koronaarskleroos. Nende nimed saadi Tallinna Kiirabihaiglast, kus neile oli diagnoos pandud (48,4%-l uurituist oli südamelihaseinfarkt olnud vanematel, 43,4%-l vanavanematel ja 8,2%-l oli koronaarskleroos kas vanematel või vanavanematel). Aastail 1994—1996 uuriti 122 last 87 perest, poeglapsi oli 48,4% ja tütarlapsi 51,6% vanuses 7—18 aastat, eestlasi oli uurituist 57,4% ja muulasi 42,6%.

Selgitamaks laste teadmisi südame- ja veresoonekonnahaiguste riskiteguritest ja suhtumist tervisesse ning tervislikku eluviisi, korraldati ankeetküsitlus. Uuriti ka kogu pere ja laste toitumisharjumusi. Et enamikus peredes etendab toiduproduktide valimisel, toidu valmistamisel ja toitumisharjumuste väljakujunemisel tähtsat osa ema, siis küsitleti peamiselt emasid. Küsimused puudutasid toitumisharjumuste muutumist viimase 2—3 aasta jooksul ja 30 toiduprodukti tarbimise sagedust *frequency*-meetodiga (2) ning osa produktide (piima, hapupiima, suhkru, munade, leiva, saia) tarbitavat kogust. Vaatluse all olid põhiliselt need toitumisharjumused ja need toiduained, mis mõjuvad aterogeneesisprotsessile. Arstlik läbivaatus koosnes anamneesi kogumisest, kliinilis-füüsilisest uuringust, antropomeetrilisest mõõtmisest (kehakaal ja -pikkus) ning arteriaalse rõhu määramisest.

Lipiidide taseme hindamiseks määrati üldkolesterooli (üldkol.), triglütseriidide (TG) ja kõrge tihedusega lipoproteiinide (KTL) sisaldus vereseerumis. Madala tihedusega lipoproteiinide sisaldus arvutati valemi järgi:

üldkol. – KTL – (TG × 0,45) mmol/l.

Kõik biokeemilised analüüsid olid tehtud Tallinna Diagnostikakeskuses analüsaatoriga *KONE-Dynamic*, rakendades üldkasutatavaid ensümaatilisi meetodeid. Selgitati põhiliste südame- ja veresoone-

Inna Tur, Eleonora Solodkaja, Lagle Suurorg —
Eesti Kardioloogia Instituut

konnahaiguste riskitegurite olemasolu: düslipoproteineemia, hüpertensioon, suitsetamine, adipoosus ja vähene kehaline aktiivsus. Selleks kasutati Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud ealisi riskitegurite kriteeriume ja kohalikke norme (7, 8).

Arteriaalset rõhku hinnati kahe mõõtmise keskmiste väärtuste alusel. Kõrgenenuks peeti vererõhku, kui süstoolne rõhk oli 7—9 aasta vanustel lastel ≥ 120 mm Hg, 10—14 aasta vanustel ≥ 125 mm Hg ja 15—18 aasta vanustel ≥ 135 mm Hg. Diastoolse rõhu väärtused olid vastavalt ≥ 70 ; ≥ 75 , ≥ 85 mm Hg. Adipoosuse arvutamiseks kasutati kehakaaluindeksit: kaal kg/pikkus (m^2) järgmiste kriteeriumide alusel: 7—9. a. $\geq 18,5$; 10—14. a. ≥ 22 ; 15—18. a. ≥ 24 . Düslipoproteineemia diagnoositi, kui üldkolesteroolisisaldus vereseerumis oli $\geq 5,2$ mmol/l või triglütseriidide sisaldus $\geq 2,0$ mmol/l või madala tihedusega lipoproteiinide sisaldus $\geq 3,4$ mmol/l või kõrge tihedusega lipoproteiinide sisaldus $\leq 1,0$ mmol/l või nende kombinatsioon.

Väheseks kehaliseks aktiivsuseks peeti seda, kui lapsed tegelesid kehakultuuriga ainult koolivõimlemise kohustusliku programmi alusel. Mitteregulaarselt suitsetajaks peeti õpilast, kes oli suitsetanud vähemalt ühe sigareti viimase kolme kuu jooksul, ja regulaarselt suitsetajaks, kes seda oli teinud vähemalt kord nädalas. Kõikidel uuritutel täpsustati individuaalne risk ja igapäevane puhul temale vajalik profülaktiline programm. Profülaktilise töö tulemusi analüüsiti korduva uuringu alusel, mida tehti ühe ja/või kahe aasta tagant.

Uurimistulemused. Suure riskiga perede lastest leiti 87,6%-l mitmesuguseid südame- ja veresoonekonna haiguste riskitegureid. Neist 51,3%-l oli üks, 27,4%-l kaks riskitegurit; kolm või enam riskitegurit oli 8,8%-l. Põhiliseks riskiteguriks (vt. joonis) oli vähene kehaline aktiivsus (70,2%), järgnes düslipoproteineemia (59,3%), suitsetas 8 noorukit (7,5% uuritust), neist 6 regulaarselt. Düslipoprotei-

neemia struktuuris moodustas hüperbeetalipoproteineemia 25,7%, hüpoalkolesteroleemia 20,4%, hüpertriglütserideemia 2,6% ja düslipoproteineemia kombinatsioonid 10,6%.

Analüüsides laste teadmisi põhilistest südame- ja veresoonekonna haiguste riskiteguritest, selgus, et sõltumata vanusest pidas enamik nendeks suitsetamist, alkoholipruukimist ja stressi. Ainult 17,9% nimetas vähest kehalist aktiivsust ja 17,0% kõrgenenud vererõhku. Suurenenud kolesteroolisisaldust veres pidas riskiteguriks ainult 19,6% uuritust. Üks põhilisi väliskeskkonnategureid, mis mõjutab verelipiidide spektrit nii täiskasvanutel kui ka lastel, on toitumistava. Et teada saada, mil määral riskiperede toitumine erineb üldpopulatsiooni omast, selleks võrdlesime laste emadelt saadud andmeid samas vanuses (30—54 a.) Tallinna naispopulatsiooni andmetega, mille oli saanud Kardioloogia Instituut ajavahemikul 1994—1995 läbiviidud uuringust (mittepublitseeritud andmed).

Tabel 1. Mõnede toiduainete tarbimise sagedus (protsentides) riskiperedes baasuuringul ja naiste populatsioonis (*)

| Toiduainete tarbimine | Riskiperede emad (n=109) | Naiste populatsioon (n=560) |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Kaks või enam korda nädalas | | |
| kanaliha | 25,0** | 14,6 |
| kompvekke ja maiustusi | 30,6* | 19,8 |
| juustu | 79,5** | 69,5 |
| piima- ja hapupiimatooteid | 92,0** | 74,5 |
| makaronitooteid | 52,7** | 35,3 |
| suhkruga mahlu/ magusaid jooke | 58,2** | 42,4 |

(*) Tabelisse on toodud ainult andmed, millel oli tõenäone erinevus; * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$.

Baasuuringu erinevate toiduainete tarbimise sageduse võrdlus (vt. tabel 1) populatsioonis ja riskiperedes näitas, et viimastes oli tõenäoselt rohkem neid, kes sageli, kaks või enam korda nädalas, sõid kanaliha, juustu, makaronitooteid, maiustusi, jõid piima ja hapupiimatooteid ning

magusaid jooke. Populatsiooniga võrreldes oli nende hulgas aga vähem neid, kes tavaliselt lisasid toidule täiendava koguse soola (3,6% ja 11,6%; $P < 0,001$). Liha ja kala tarbimises riskiperede ja populatsiooni vahel erinevusi ei olnud. Kalaroogi söi üle kahe korra nädalas ainult 19,3% uurituist nii riskiperedes kui ka populatsioonis.

Baasuuringul oli muutusi perekonna toitumistavades meie poolt uuritavates peredes viimase 1—2 aasta jooksul täheldatud 74,1%-l, populatsioonis aga (vt. tabel 2) ainult 40,0%-l ($P < 0,001$). Tervislikel põhjustel oli toitumistava muudetud vastavalt 33,9%-l ja 7,3%-l juhtudest ($P < 0,001$). Uuritavates peredes oli võrreldes populatsiooniga rohkem neid, kes suurendasid köögivilja tarbimist, vähendasid soola ja suhkru hulka toidus, ning vähem neid, kes suurendasid leiva tarbimist.

Riskiperedes kasutati üldpopulatsioonist sagedamini ka taimeõli (64,6% ja 45,5%; $P < 0,001$), määriti harvem leivale võid (23,9 ja 40,9%; $P < 0,001$) ja sagedamini margariini (53,8% ja 40,9%; $P < 0,05$) ning tarvitati harvem kõrge rasvasusega (üle 4%) piima (34,5% ja 50,7%; $P < 0,01$).

Riskiperede laste toitumisharjumuste küsitlus näitas, et enamik uurituid söi küllaltki regulaarselt: üle nelja korra päevas 10,3%, kolm kuni neli korda päevas 83,7% lastest; ainult 6,0% kaks korda päevas. Õhtustas enne kella seitset 22,2%, seitsme-ühiksa vahel 65,8% ja pärast üheksat 12,0% lastest.

Toiduainete tarbimise sageduse analüüs näitas, et sagedamini kui kord nädalas söi liha (looma-, sea-, kanaliha) 26,7%, vorsti ja/või viinereid 64,7% küsitletuist. Nähtava rasvaga liha söi alati 13,6% ja mõnikord 36,4% lastest. Suhteliselt vähem lapsi (16,7%) söi värskest või külmutatud kalast valmistatud roogi, 9,2% lastest soola- või suitsukala. Sagedamini kui üks kord nädalas sai juustu 75,8% ja kohupiima 54,2% uurituist ning piima- ja hapupiimatooteid 90,7% uurituist, sealjuures 29,7% lastest jõi nädalas üle 6 klaasi piima. Üle 3 muna nädalas söi 29,5% las-

Tabel 2. Toitumisharjumuste muutuste võrdlus riskiperedes baasuuringul ja populatsioonis (% uuritutest)

| Muudetud harjumus | Emad (n=109) | Naiste populatsioon (n=560) |
|--|-----------------|--------------------------------|
| Muutsid oma toitumist sealhulgas tervislikel põhjustel | 74,1* | 40,0 |
| Vähendasid | | |
| suhkru tarbimist | 32,5* | 4,8 |
| soola tarbimist | 24,2* | 4,0 |
| Suurendasid | | |
| köögiviljade tarbimist | 37,0* | 15,2 |
| leiva tarbimist | 4,8* | 15,7 |

* $P < 0,001$.

test, neist 4,5% üle 6 muna. Juurviljad ja puuviljad olid menüüs sagedamini kui kord nädalas 88,4%-l lastest, samal ajal oad ainult 7,8%-l lastest. Rohkem kui kord nädalas maiustas küpsetistega 40,7%, kompvakkide ja maiustustega üldse 65,5% ning jõi suhkruga magustatud mahla ja magusaid jooke 58,8% uurituist.

Riskiperede laste toitumisharjumuste võrdlusanalüüs düslipoproteineemia olemasolu või puudumise järgi näitas, et peredes, kus lapsel esines düslipoproteineemia, söödi harvemini taimeõliga valmistatud salateid (6,9% ja 25,4%; $P < 0,01$), eelistades salatile lihasada hapukoort või majoneesi. Neis peredes tarvitati sagedamini ka rasvast piima (üle 4%) võrreldes peredega, kelle lastel düslipoproteineemiat ei esinenud (42,4% ja 22,7%; $P < 0,05$), samuti söödi neis peredes tõepäraselt harvem kala (41,4% ja 62,8%; $P < 0,05$).

Düslipoproteineemia korral erinesid laste toitumisharjumused mõne toiduaine eelistuse osas samuti statistiliselt tõepäraselt võrreldes nende laste toitumisharjumustega, kellel seda ei olnud. Nii tarbisid need lapsed sagedamini juustu (85,5% ja 68,1%; $P < 0,05$), sealihaga (30,6% ja 29,6%; $P < 0,05$) ja üle kolme muna nädalas (47,4% ja 29,6%; $P < 0,05$).

Kõigil uuritud lastel täpsustati pärast baasuuringut individuaalne südame- ja veresoonehaiguste risk ning koostati profülaktikaprogramm. Programmi kohaselt toimusid individuaalsed ja kogu pere vestlused, vesteldi südame- ja veresoonehaigustest ning nende riskiteguritest, tervislikust toitumisest ja eluviisist. Lipiidikabineti profülaktikaprogrammi rakendamises osalesid lastearst, dietoloog ja pühholoog.

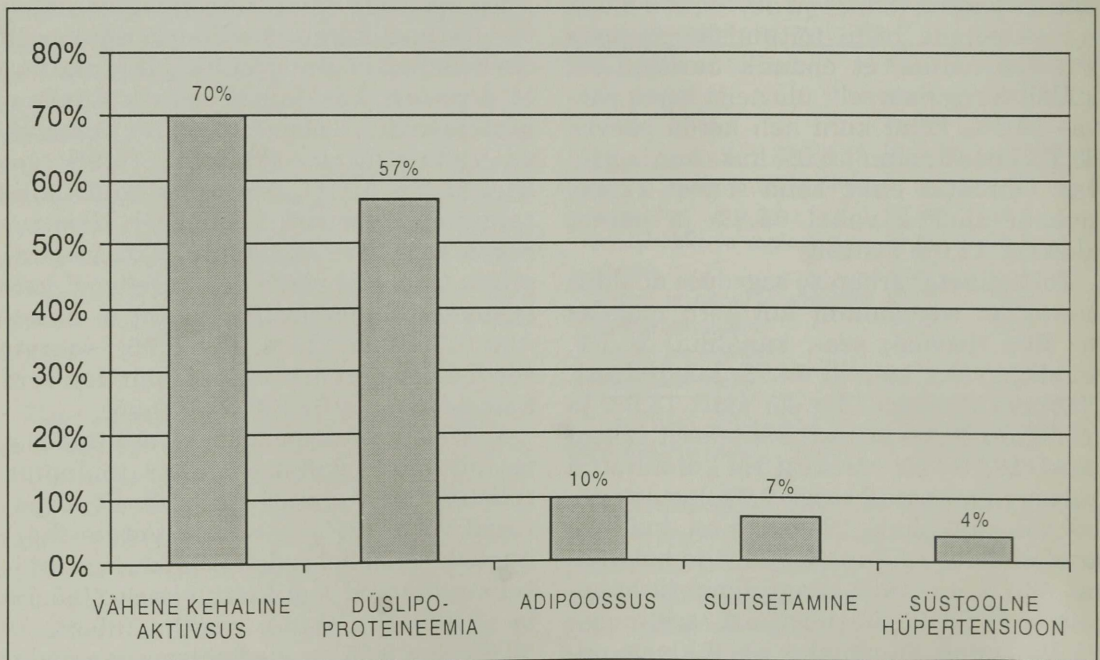
Ratsionaalse toitumise põhimõtete alasel vestlusel püüti parandada kõikide riskiperede teadlikkust erinevate toiduainete kasulikkuse osas ja rõhutati nii lastevanematele kui ka lastele seda, missugused toiduained on olulised aterogeneesi ärahoidmise seisukohalt. Iga vaatluse tulemused kanti "Tervise passi", milles samuti pakuti välja tervisedenduse reaalseid võimalusi jooksvaks aastaks, ja see saadeti postiga koju.

Lastele ja nende vanematele anti tervisekasvatustikke juhismaterjale: "Arukas toitumine — tervise võti", "Vere suur kolesteroolisisaldus", "Lapsed ja stress" jm. Noorukitele ja nende vane-

matele korraldati tervisliku toitumise ja südame- ja veresoonehaiguste alane seminar. Düsliipoproteineemia ja muude riskiteguritega lapsi jälgiti ja kutsuti korduvale läbi vaatusele ning konsultatsioonile 2—6 kuu pärast. Düsliipoproteineemiaga lastel korrigeeriti ka dieeti ja jälgiti dünaamiliselt vere lipiidide sisalduse muutusi. Selle interventsiooni etapis anti lastele ratsionaalse toitumise alaseid soovitusi ning korrigeeriti vaid üksikute toiduainete (kala, liha, piim ja piimatooted, munad, maiustused) tarbimise sagedust. Juhtudel, kui see ei mõjunud lipiidide näitulele positiivselt, soovitati üldtunnustatud esimese astme dieeti.

Profülaktika eesmärgil analüüsiti tulemusi korduva anketeerimise teel. Ankeete saadeti posti teel kõikidele baasuuringu osalevatele riskiperede lastele. Vastas 67,8% küsitletuist. Ankeedi andmetega paralleelselt tegime 87 lapsel korduvaid uuringuid, kasutades samu parameetreid mis baasuuringute ajal.

Riskiperede korduv küsitlus näitas, et 78,0% peredest hakkas harvem sööma sea-



Joonis. Riskitegurite esinemissagedus suure riskiga lastel.

liha ning rasvaseid lihatooteid üldse, 61,8% hakkas sagedamini sööma kala, 62,1% peredest vähendas suhkrut, 69,5% rasvase piima tarbimist ja 73,7% suurendas juurvilja ning taimeõli tarbimist. Toitumisharjumuste muutused paremuse poole toimusid 69,5%-l lastest. Lipiidikabinettis 1—2 aasta vältel jälgitud riskiperede laste vereplasma lipiidide sisalduse kordusuuringud näitasid, et keskmine üldkolesterooli tase oli neil muutunud tõepäraselt madalamaks võrreldes tasemega baasuuringutel (vastavalt 4,5 mmol/l ja 5,34 mmol/l; $P < 0,001$). Positiivne dünaamika esines ka teiste lipiidide puhul, kuid erinevus ei olnud statistiliselt tõepärane.

Analüüsides vereplasma lipiidide taseme normaliseerumise sagedust (protsentides) korduvalt uuritud düslipoproteineemiaga lastel, selgus, et baasuuringutel esines neist hüperbeetakolesteroleemiat 57,7%-l, hüpoalfakolesteroleemiat 21,9%-l ja hüpertriglütserideemiat 4,3%-l. Kordusuuringute andmeil normaliseerus hüperbeetakolesteroleemia 31,7%-l ($P < 0,05$) ja hüpoalfakolesteroleemia 4,9%-l ning kõigil normaliseerus hüpertriglütserideemia. Uued hüpoalfakolesteroleemia juhud aga leiti 12,2%-l lastest.

Korduv küsitlus näitas ka, et 83,3%-l peredest olid tunduvalt paranenud teadmised südame- ja veresoonekonnahaigustest, ratsionaalsest toitumisest ja tervislikust eluviisist. Võrreldes baasuuringutega oli tõepäraselt paranenud informeeritus sellise riskiteguri nagu vere suurenenud kolesteroolisisaldus kohta. Kui enne oli sellest teadlik 19,6% küsitletuist, siis nüüd 50,8% ($P < 0,001$). Teadlikkus rasva- ja kolesteroolirikka toidu osast kasvas 12,0%-lt 49,8%-ni ($P < 0,001$).

Arutelu. Käesoleva uuringu tulemused näitasid, et koronaartõvega koormatud pärilikkusega peredes esinevad 87,6%-l lastest mitmesugused südame- ja veresoonekonnahaiguste riskitegurid ning rohkem kui 1/3-l on riskitegurite kombinatsioon. Riskitegurite agregatsioonile koronaartõve päriliku eelsoodumusega peredes on osutanud ka teised uurimused (4).

On teada, et toitumisviis on üks põhilisi väliskeskonna tegureid, mis mõjutab nii täiskasvanute kui ka laste vereliipidide spektrit. Aterogeense düslipoproteineemia arenemine on eelkõige seotud loomse rasva ja suhkrut suurenenud tarbimisega (12). Käesoleva uuringu põhjal oli düslipoproteineemiaga laste toit aterogeensemaga võrreldes nende toiduga, kellel düslipoproteineemiat ei olnud. Nad söid sagedamini juustu ja sealihaga, rohkem munu ja harvem kala.

Toitumisharjumuste võrdlus riskiperedes ja üldpopulatsioonis näitas baasuuringul ka, et aterogeense toimega produktide (sealiha, juust, rasvased piimatooted, maiustused) tarbimise sagedus oli riskiperedes suurem kui üldpopulatsioonis, ja seda vaatamata nendele positiivsetele muutustele, mis eelnevalt olid toimunud nende perede toitumisharjumustes. See näitab, et nende perede toitumine oli juba algselt aterogeensemaga laadi kui populatsioonis.

Laste ja noorukite hulgas korraldatud profülaktikaprogrammide eesmärgiks on mõjutada nende eluviisi ning vähendada seega südame- ja veresoonekonnahaiguste riskitegureid (6, 9, 10). Paremaid tulemusi saadi toitumisharjumuste muutmise, informeerituse ja teadmiste parandamise osas. Vähem õnnestus saavutada muude riskitegurite languse osas, eriti selliste nagu kõrgenenud arteriaalne rõhk ja suitsetamine (5). Käesolevas uuringus oli ka tõepäraselt paranenud nii laste kui ka vanemate informeeritus südame- ja veresoonekonnahaiguste riskitegurite kohta, eriti selliste nagu vere suurenenud kolesteroolisisaldus ning rasva- ja kolesteroolirikas toit.

Profülaktilise töö tulemuseks olid muutused nii kogu pere kui ka laste toitumisharjumustes. Selle tulemusena täheldasime laste vere kolesterooli taseme langust ja 1/3-l düslipoproteineemiaga lastest normaliseerus selle kõige aterogeensem vorm — hüperbeetalipoproteineemia. Riskiperede lastel ja noorukitel on oma käitumise ning eluviisi muutmise aluseks sageli teadmine, et nende vanematel või vana-

vanematel on olnud südameelihaseinfarkt või leitud mingi muu südame- ja veresoonekonnahaigus.

Asjaolu, et muude riskitegurite osas positiivseid muutusi ei toimunud, võis olla tingitud sellest, et kõikide riskitegurite mõjutamisele vaatamata oli pearõhk pandud dietoloogilisele tööle. On ka teada, kui raske on lastele ja noorukitele anda motivatsiooni oma eluviisi muutmiseks, kui haiguse sümptomid praegu puuduvad ja need ilmnevad alles tulevikus. See on probleemiks peaaegu kõigile, kes tegelevad laste ja noorukite eluviisi muutmisega.

Järeldused.

1. Koronaartõvega koormatud pärilikusega perekondade lastest 87,6%-l esineb mitmesuguseid südame- ja veresoonekonnahaiguste riskitegureid. Düslipoproteineemiat esines 59,3%-l uurituist, mille kõige sagedamad vormid on hüperbeeta-kolesteroleemia (25,7%) ja hüpoalfakolesteroleemia (20,4%).

2. Südame- ja veresoonekonnahaiguste preventisioonis on riskiperede eluviisi, eelkõige toitumisharjumuste muutmiseks kõige tulemuslikum perekondlik lähene mine. Selles on eriti oluline osa esmatsandi tervishoiutöötajatel.

KIRJANDUS: 1. Committee of Nutrition. Indicators for cholesterol testing in children. *Pediatrics*, 1989, 83, 1, 141—142. — 2. Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention (CINDI) Programme (Protocol and Guidelines). WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 1996, 92. — 3. *Dennison, B. S., Kikuchi, D. A., Srinivasan, S. R. a.o. J. Pediatr.*, 1989, 115, 2, 186—194. — 4. *Genest, J. J., Martin-Munley, S. S., McNamara, J. R. a.o. Circulation*, 1992, 85, 6, 2025—2033. — 5. *Knutsen, S. F. Eur. Y. Publ. Health*, 1994, 4, 181—187. — 6. *Sanchez-Bayle, M., Gonzales-Requejo, A., Baeza, J. a.o. Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1994, 148, 1, 28—32. — 7. *Strong, W. B., Decelbaum, R. J., Gidding, S. S. a.o. Circulation*, 1992, 85, 4, 1638—1650. — 8. *Tur, I. Predvestniki ateroskleroza u školnikov Tallinna. Avtoreferat*, 1990, 26. — 9. *Vartiainen, E., Puska, P., Tossavainen, K. a.o. Health Promotion*, 1986, 1, 3, 269—283.

— 10. *Walter, H. J., Wynder, E. L. Prev. Med.*, 1989, 18, 1, 59—74. — 11. World Health Organisation. *Prevention in Childhood and Youth of Adult Cardiovascular Disease: Time for Action*. Geneva; WHO Technical Report Series, 1989, 792. — 12. *Wynder, E. L., Berenson, G. S., William, B. S. a.o. Prev. Med.*, 1989, 18, 328—409.

Summary

Coronary heart disease prevention and health promotion in children of high risk families. This study was done to assess the effect of intervention on coronary heart disease (CHD) risk factors among children using a family approach. The high risk children (total 122, aged 7—18) were identified from families with positive history of premature CHD in parents or grandparents. The baseline examination included evaluation of CHD main risk factors in children and food habits in children and parents. Over follow-up period (1—2 years) recommendation of healthy lifestyle were given for all children and their parents, families were invited to meetings of nutrition. Children with risk factors underwent monitoring and treatment (diet). The data showed high prevalence of dyslipidemia, low physical activity and unhealthy food habits among high risk children. It was concluded that CHD risk reduction in children using the family approach is well received and results in dietary changes, decreasing of mean cholesterol levels and prevalence hyperbeta-cholesterolemia.

*Uurimust on toetanud Eesti Teadusfond
(grant nr. 92)*

Edusammud Duchenne'i ja Beckeri tüüpi lihasdüstroofia diagnoosimisel Eestis

Ülvi Astra Talkop Aita Napa
Hiljar Sibul Andres Piirsoo
Valentin Sander Mai Salk Inga Talvik
Malle Hämarik Anu Sööt
Andres Metspalu Tiina Talvik

Duchenne'i ja Beckeri lihasdüstroofia, düstrofiin, EMG, jäsme- ja vöötmevormi lihasdüstroofia, kreatiinikinaas

Duchenne'i (ingl. k. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) ja Beckeri (ingl. k. *Becker muscular dystrophy*, BMD) lihasdüstroofia on X-liiteline progresseeruva kuluga lihashaigus, mis on põhjustatud mutatsioonidest düstrofiini geenis. Kuigi DMD-d kirjeldasid esmakordselt itaallased G. Conte ja L. Gioja 1836. aastal, on haigus saanud oma nimetuse prantsuse arsti G.-B. Duchenne'i järgi, kes 1868. aastal andis põhjaliku ülevaate selle haiguse kohta (3). Healoomulist Beckeri vormi kirjeldasid esimest korda 1955. aastal P. E. Becker ja F. Kiener (3). Ajavahemikul 1982—1985 lokaliseeriti DMD-d ja BMD-d põhjustav geen X-kromosoomi lühikesse õlga (Xp21) ning tõestati, et tegemist on ühe haiguse erineva raskusega vormidega. 1987. aastal kloonis Königi uurimisrühm (13) Xp21 alas asuva geeni ja Hoffmani uurimisrühm (9) tegi kind-

laks selle geeni produkti, valgu, millele anti nimeks düstrofiin.

Düstrofiini geen on inimesel identifitseeritud geenidest siiani olnud üks suuremaid (2,4-Mb) (13). Ta kodeerib 427-kDa molekulmassiga tsütoskeleti valku, düstrofiini, mida leidub kõikides lihaskiu tüüpides (skeetilihastes, südamelihases, silelihastes) ja ajus (9). Düstrofiin asub tsütoplasmas, kus tema N-terminaalne piirkond seostub alfa-aktiiniga ja C-terminaalne piirkond transmembraanse sarkoglükaanidest valgukompleksi kaudu membraaniga ja rakuvälise maatriksi valkudega (laminiiniga) (14). Ta funktsiooniks peetakse lihaseraku stabiilsuse säilitamist kontraktsiooni ajal (3). Düstrofiinivastaste antikehadega saab kindlaks teha düstrofiini olemasolu lihases (vt. joonis 1).

Enamik DMD-ga ja BMD-ga patsientidel esinevaid düstrofiini geeni mutatsioone on deletsioonid, mis on koondunud geeni kahte nn. kuuma alasse (3, 13, 17) (vt. tabel 1). Ka duplikatsioonid ja punktmutatsioonid düstrofiini geenis põhjustavad DMD-d ja BMD-d. Haiguse kulu raskuse erinevust seletab üldjuhul (92%) deletsiooni mõju mRNA transleerimisele valguliseks produktiks (12). DMD-d põhjustavad deletsioonid nihutavad valgusünteesi lugemisraami, mistõttu funktsioneerivad valgu ei moodustu. BMD deletsioonide puhul lugemisraam säilib ja produtseeritakse lühemat valku (15).

DMD-le viitavaid sümptomeid on palju: väljendunud lihashüpotoonia esimestel elukuudel, omapärane roomamine, hiline iseseisvalt kõndima hakkamine, kohmakus, sage kukkumine käimahakkamisel, taaruv kõnnak, varvastel kõndimine, raskused trepist tõusmisel, oskamatus kükitada, joosta ja hüpata. BMD korral on tüüpilisemateks kaebusteks lisaks raskustele trepist tõusmisel, kohmakusele ja sagedasele kukkumistele ka väsimus, lihasvalud ja -krambid (3).

Ülvi Astra Talkop, Malle Hämarik, Anu Sööt, Tiina Talvik — Tartu Ülikooli Lastekliinik
Aita Napa, Inga Talvik — Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastehaigla neuroloogiaosakond
Hiljar Sibul, Andres Metspalu — Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastehaigla Molekulaardiagnostika Keskus
Andres Piirsoo — Tartu Ülikooli Üld- ja Molekulaarpatoloogia Instituudi rakubioloogialabor
Valentin Sander — Tallinna Lastehaigla
Mai Salk — Haapsalu Neuroloogiline Rehabilitatsioonikeskus

DMD, BMD ja D/BMD üldiseloomustus on toodud tabelis 1. Tänu düstrofiini uuringutele on DMD/BMD-d tänapäeval võimalik täpselt diagnoosida. On leitud, et BMD võib kulgeda ilma olulise lihase-nõrkuseta üksnes lihasevalude ja -krampeid, reie nelipealihase müopaatia (ingl. k. *quadriceps myopathy*), distaalse lihase-nõrkusega müopaatia, minimaalse skeletilihase-nõrkusega kardiomyopaatia, kongenitaalse lihasedüstroofia, üksnes kognitiivse düsfunktsioonina ja korduva müoglobiinuuria (3, 6, 8). Sageli on düstrofiini defektidest tingitud haigusvorme nimetatud düstrofinopaatiateks (1, 3, 4).

DMD ja BMD geeni mutatsiooni kandvatel heterosügootsetel naistel kliinilised sümptomid tavaliselt puuduvad, kuigi 70%-l neist on kreatiinkinaasi (CK) aktiivsus vereseerumis tõusnud. Siiski võib osal DMD/BMD-kandjail olla DMD/BMD-sarnane kliiniline sümptomatoloogia (3). DMD/BMD-kandjaid on võimalik välja selgitada düstrofiini haplotüüpanalüüsiga, mis põhineb düstrofiini geeni erinevates osades paiknevate markerite kasutamisel. Haplotüüpanalüüs ja deletsioonide uuring võimaldavad DMD-d ja BMD-d diagnoosida ka sünnieelselt hoidmaks ära sama haigusega poeglaste sünni peresse.

Ühtsed diagnostilised DMD/BMD kriteeriumid töötati välja 1991. aastal (6). Seoses düstrofiini diagnoosimise rakendamise igapäevases kliinilises praktikas on kindlaks tehtud, et osal DMD/BMD juhtudel on tegemist mõne muu neuromuskulaarse haigusega (11) ja vastupidi (1, 4, 16) (vt. tabel 1). Kui on kindlaks tehtud, et tegemist ei ole DMD/BMD-ga, soovatakse diagnoosi täpsustumiseni kasutada terminit "jäsemevöötme sündroom" (ingl. k. *limb-girdle syndrome*, LGS) (16). Täpne diagnoos on oluline geneetilise nõustamise aspektist.

1994. aastani diagnoositi Eestis DMD/BMD-d peamiselt kliinilise ja EMG-leiu

alusel. Sageli ei määratud CK-d vereseerumis ja puudus võimalus uurida lihaskiibi preparaati, mis mujal maailmas kuulusid rutiinsete uuringute arsenalis. Selle töö eesmärgiks oli uurida düstrofiini patoloogia esinemist DMD/BMD diagnoosiga patsientidel, võrrelda nende kliinilist sümptomatoloogiat ja uuringute leidu nende patsientide omaga, kellel varasem DMD/BMD diagnoos ei kinnitunud.

Patsiendid ja uurimismeetodid.

Uuritavate rühma kuulus 44 meessoost patsienti 39 perekonnast, kellel oli diagnoositud DMD/BMD. Andmed patsientide kohta saadi Tartu Ülikooli Närvikliiniku ja Tartu Lastehaigla (ajavahemikul 1980—1997) ning Tallinna Lastehaigla (1990—1996) haiguslugudest. Lisaks pöördui 1997. aasta jaanuaris ja 1998. aasta veebruaris telefonitsi ning kirja teel kõikide polikliinikute ja ambulatooriumide laste- ja perearstide ning haiglate neuroloogide ja lasteneuroloogide poole palvega teatada teadaolevatest DMD/BMD diagnoosiga patsientidest ning ka neist, kellel kahtlustatakse seda diagnoosi. Kirjas anti haigusest lühike ülevaade.

1. septembrist 1994 kuni 30. märtsini 1998 uuriti 30 DMD ja 6 BMD diagnoosiga meessoost patsienti Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastehaiglas, TÜ Kliinikumi Närvihaiiglas, Tallinna Lastehaiglas, Haapsalu Neuroloogilises Rehabilitatsioonikeskuses ja liikumispuudega patsiente oma kodudes. Ühe DMD-ga patsiendi (vt. tabel 2, 32. patsient) diagnoos on kinnitatud uuringutega Soomes. Nelja DMD-ga (vt. tabel 2, patsiendid nr-d 29, 30, 31, 33) ja kahte BMD-ga (vt. tabel 2, patsiendid nr-d 34 ja 36) patsienti ei olnud rühmal võimalik uuesti läbi vaadata.

DMD/BMD diagnostilisteks kriteeriumideks olid: 1) kliiniline sümptomatoloogia; 2) müopaatilise leid EMG-s; 3) seerumis normist vähemalt viis (BMD) või kümme (DMD) korda kõrgem CK aktiivsus;

Tabel 1. Duchenne'i (DMD) ja Beckeri (BMD) lihasdüstroofiate ning nendega sarnaste neuromuskulaarsete haiguste võrdlus (3, 5, 6, 7)

| Sümptom | DMD | D/BMD | BMD | LGMD | EDMD | SMAIII | NM | CMD |
|-------------------------------|---------------|---------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------------|------------------------|-------------|
| Haigestumus-kordaja | 1/3500 ESP | | 1/18000 ESP | 1/25000–50000 ESL | harv | 1/24000–63000 ESL | harv | erinev |
| Algus | <5 a. | <5 a. | igas eas | igas eas | lapseliga | >18 k. | <3 a. | ≤1 a. |
| Lihasnõrkus | puusavööde | puusavööde | puusavööde | puusavööde | õlavööde, sääred | puusavööde | nägu, puusavööde | üldine |
| Hüpertroofiad | jah | jah | jah | jah | ei | ei | ei | ei |
| Atroofiad | hilisstaadium | hilisstaadium | hilisstaadium | hilisstaadium | jah | jah | jah | jah |
| Kontraktuurid | hilisstaadium | hilisstaadium | hilisstaadium | hilisstaadium | varakult | hilisstaadium | hilisstaadium | +/- |
| Vaimse arengu mahajäämus | 1/3-1 | 1/3-1 | harva | ei | osadel | ei | ei | ei |
| Tremor | ei | ei | ei | ei | ei | +/- | +/- | ei |
| Kreatiinkinaas | ≥10x↑ | >10x↑ | >5x↑ | norm. – 200x↑ | norm. – 5x↑ | norm. – 10x↑ | norm. – 5x↑ | norm. – 5x↑ |
| EMG | müop. | müop. | müop. | müop. | müop., neur. | neur. | norm., müop. või neur. | müop. |
| Kardiomiopaatia | jah | jah | jah | +/- | ≤ 30 a. | ei | ei | ei |
| Düstroofiini lihases | — | — või↓ | ↓või↑ | + | + | + | + | + |
| Düstroofiini geeni deletsioon | 60–70% | 60–70% | 60–70% | ei | ei | ei | ei | ei |
| Lihashiopsia | düstr. | düstr. | minim. või düstr. | düstr. | düstr. | neurog. | nemaliin-kepikessed | düstr. |
| Kulg | RT <13 a. | RT >13–<16 a. | RT >16 a. | kiire-aeglane | aeglane | surm täiskasvanueas | staatiline või aeglane | staatiline |
| Päriilikkus | XR | XR | XR | AR, AD | XR | AR | AR, AD | AR |

D/BMD — Duchenne'i ja Beckeri lihasdüstroofia vahepealne vorm (*intermediate between Duchenne and Becker phenotypes e. outliers*); LGMD — jäseme ja vöötme tüüpi lihasdüstroofia (*limb-girdle muscular dystrophy*); EDMD — Emery-Dreifussi lihasdüstroofia; SMAIII — spinaalne lihasatroofia (*spinal muscular atrophy*) III vorm; NM — nemaliinmüopaatia; CMD — kongeniitiline lihasdüstroofia; ESP — elusalt sündinud poeglapse kohta; ESL — elusalt sündinud lapse kohta; norm. — normi piires; müop. — müopaatiline kahjustuse leid (madalaamplituudilised, lühikese kestusega, polüfaasilised motoorse ühiku aktsioonipotentsiaalid (*motor unit action potentials* — MUAP)), neur. — neurogeense kahjustuse leid (spontaanne aktiivsus rahuolekus, MUAP-de üldise arvu vähenemine, suurenenud amplituudi ja kestusega MUAP-d, fibrillatsioonid, positiivsed teravad lained, hiidpotentsiaalid); +/- — võib esineda; — — puudub; + — normaalne; ↑ — suurenenud; ↓ — vähenenud; düstr. — düstroofilised muutused (lihaskiudude suuruse varieerumine, re- ja degenereruvad kiud, rasv- ja sidekoe vohang); minim. — minimaalsed muutused; neurog. — neurogeensed muutused (I ja II tüüpi lihaskiudude atroofia, I tüüpi kiudude hüpertroofia, kiudude grupeerumine (kroonilistel juhtudel)); RT — ratastooli vajamine liikumiseks; XR — X-liiteline retsessiivne päriilikkus; AR — autosoom-retsessiivne päriilikkus, AD — autosoom-dominantne päriilikkus.

Tabel 2. DMD-ga, BMD-ga ja D/BMD-ga patsientide üldiseloomustus

| Patsient nr. | Vanus aastates | Esmas-sümp-tomite vanus | Gowersi sümptom | Pseudo-hüper-troofiad | CK(U/l) | EMG | Delet-sioon | DYS | Ratas-toolis | Diagnoos |
|--------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|---------|-------|-------------|------|--------------|----------|
| 1.* | 2 | 1 a. 2 k. | pos. | jah | 21700 | müop. | ei | rasv | ei | DMD |
| 2. | 4 | 6 k. | pos. | jah | 19240 | müop. | ei | neg. | ei | DMD |
| 3.* | 7 | 1 a. 3 k. | pos. | jah | 17190 | müop. | jah | neg. | ei | DMD |
| 4.* | 5 | 1 a. 3 k. | pos. | jah | 20470 | müop. | ei | neg. | ei | DMD |
| 5. | 8 | 1 a. 5 k. | pos. | jah | 17700 | müop. | jah | neg. | ei | DMD |
| 6. | 10 | 2 a. 9 k. | pos. | jah | 4780 | müop. | jah | neg. | ei | DMD |
| 7. | 8 | 1 a. 6 k. | pos. | jah | 11000 | müop. | jah | neg. | ei | DMD |
| 8. | 8,5 | 5 a. | pos. | jah | 5060 | müop. | jah | NP | ei | DMD |
| 9. | 12 | 2 a. | pos. | jah | 2620 | müop. | jah | pos. | jah | DMD |
| 10. | 11 | 5 a. | pos. | jah | 8810 | müop. | ei | NP | jah | DMD |
| 11.** | 10,5 | 1 a. 1 k. | pos. | jah | 5030 | müop. | ei | neg. | jah | DMD |
| 12. | 12 | 1 a. 3 k. | pos. | jah | 17500 | müop. | ei | NP | jah | DMD |
| 13.* | 12 | 1 a. 3 k. | pos. | jah | 3820 | müop. | jah | neg. | jah | DMD |
| 14.* | 12 | 1 a. 6 k. | pos. | jah | 3770 | müop. | ei | neg. | jah | DMD |
| 15. | 6 | 1 a. | pos. | jah | 12440 | müop. | ei | neg. | ei | DMD |
| 16. | 17,5 | 1 a. 2 k. | pos. | jah | NP | müop. | jah | NP | jah | DMD |
| 17. | 9 | 1 a. | pos. | jah | 19700 | müop. | jah | neg. | ei | DMD |
| 18. | 10 | 1 a. 8 k. | pos. | jah | 10370 | müop. | ei | neg. | jah | DMD |
| 19. | 7 | 1 a. | pos. | jah | 14420 | müop. | ei | neg. | ei | DMD |
| 20. | 13,5 | 2 a. | pos. | jah | NP | müop. | jah | NP | jah | DMD |
| 21. | 8,5 | 8 k. | pos. | jah | 4870 | müop. | ei | NP | ei | DMD |
| 22.* | 4 | 1 a. 3 k. | pos. | jah | 26380 | müop. | ei | NP | ei | D/BMD |
| 23.* | 22 | 1 a. 3 k. | pos. | jah | NP | müop. | NP | NP | jah | D/BMD |
| 24.* | 15 | 2 a. 6 k. | pos. | jah | 4420 | müop. | ei | neg. | jah | D/BMD |
| 25. | 5,5 | 1 a. | neg. | jah | 365 | müop. | ei | nõrk | ei | BMD |
| 26. | 8,5 | 1 k. | pos. | jah | 1545 | müop. | ei | pos. | ei | BMD |
| 27. | 36,5 | 2 a. | pos. | jah | 257 | müop. | jah | NP | ei | BMD |
| 28. | 42 | 24 a. | pos. | jah | NP | müop. | ei | pos. | ei | BMD |
| 29. | 19 | 1 a. | pos. | jah | NP | müop. | NP | NP | jah | DMD |
| 30. | 8,5 | 6 a. | pos. | jah | 200×↑ | müop. | NP | NP | ei | DMD |
| 31. | 17,5 | 1 a. 2 k. | pos. | jah | NP | müop. | NP | NP | jah | DMD |
| 32. | 18,5 | 11 k. | pos. | jah | NP | müop. | NP | NP | jah | DMD |
| 33.* | 17 | 2 a. | pos. | jah | NP | müop. | NP | NP | jah | DMD |
| 34.* | 54 | 19 a. | pos. | jah | 1830 | müop. | ei | NP | ei | BMD |
| 35.* | 50 | 15 a. | pos. | jah | 2336 | müop. | NP | NP | ei | BMD |
| 36.* | 57,5 | 32 a. | pos. | jah | NP | müop. | NP | NP | ei | BMD |

Tähistus vaata tabel 1. Patsiendi järjekorranumber rasvases šriftis — molekulaarsel tasemel diagnoositud DMD/BMD-ga patsiendid; * — positiivne perekonnaanamnees; ** — adopteeritud; NP — pole uuritud; CK — norm kuni 110 U/l (täiskasvanutel <190 U/l); DYS — lihasbiopsia preparaadi uuring düstrofiinivastaste antikehadega; rasv — rasv- ja sidekude lihasbiopsia preparaadis; neg. — seostumise puudumine düstrofiinivastaste antikehadega; pos. — normaalne seostumine düstrofiinivastaste antikehadega; nõrk — nõrk seostumine düstrofiinivastaste antikehadega

Tabel 3. Patsientide, kelle varasem DMD/BMD diagnoos ei kinnitunud, üldiseloomustus

| Patsient nr. | Vanus aastates | Esmas-sümptomite vanus | Gowersi sümptom | Pseudo-hüpertroofiad | CK(U/l) | EMG | Deletsioon | DYS | Ratas-toolis | Diagnoos |
|--------------|----------------|------------------------|-----------------|----------------------|---------|-----------|------------|------|--------------|-----------------------|
| 37. | 10 | 1 a. 1 k. | pos. | jah | 155 | neur.*** | ei | pos. | ei | SMAlII |
| 38. | 10,5 | 2 a. 2 k. | pos. | jah | 131 | neur.*** | ei | pos. | ei | SMAlII |
| 39. | 11,5 | 2 a. 5 k. | pos. | jah | 122 | müop. | ei | pos. | jah | LGS |
| 40. | 8 | 1 a. 5 k. | pos. | jah | 150 | müop. | ei | rasv | jah | LGS, CMD? |
| 41.* | 11 | 1 a. 1 k. | pos. | jah | 1770 | müop. | ei | pos. | ei | LGS, EDMD? |
| 42.* | 7,5 | 5 a. | pos. | jah | 2312 | müop. | ei | rasv | ei | LGS, EDMD? |
| 43. | 12 | 10 a. 6 k. | neg. | jah | 140 | müop. | ei | pos. | ei | müopaatiline sündroom |
| 44. | 17,5 | 1 a. 3 k. | neg. | jah | 206 | pat-ta*** | ei | pos. | ei | PAM? |

Tähistus vaata tabelid 1 ja 2. *** — eelnevalt olnud korduvalt müopaatilise kahjustuse leid; LGS — jäseme- ja vöötmesündroom; PAM — naatriumist põhjustatud müotoonia.

4) deletsioon düstrofiini geenis ja/või düstrofiini puudumine lihasbiopsia preparaadis DMD korral, kuid nõrk või normaalne seostumine düstrofiinivastaste antikehadega BMD korral (modifikatsioonidega 6 järgi). Nende kriteeriumide alusel jaotati patsiendid kahte rühma: need, kellel DMD/BMD diagnoos kinnitus (vt. tabel 2), ja need, kellel diagnoos ei kinnitunud (vt. tabel 3).

Osal patsientidel, kellel ei olnud võimalik teha kõiki diagnoosimiseks vajaminevaid uuringuid, pandi diagnoos objektiivse ja EMG-leiu alusel. Kõik haigusjuhud arutas läbi meie lihashaiguste uuringute meeskond (Ü. A. T., A. N., I. T., M. H., A. S., T. T.). Spetsiaalse protokolliga alusel koguti andmed patsiendi varase arengu, esmasümptomite tekke aja ja haiguse kulu kohta.

Veeniveri DNA analüüsiks võeti 36 patsiendil. DNA isoleeriti täisverest vastavalt standardsele fenooli-kloroformimeetodile (19). Deletsioonide olemasolu düstrofiini geenis tehti kindlaks, kasutades 25 praimerite paari (ekson 3, 4, 6, 8, 12, 13, 16, 17, 19, 32, 34, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60, aju ja lihase

promootor). Antud praimerite paaridega polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) meetodil on võimalik kindlaks teha üle 98% deletsioonidest (2).

27 patsiendil tehti avatud meetodil reie nelipealihasest biopsia. Kolmel patsiendil oli bioptaadis ainult rasv- ja sidekude. Immunohistokeemiliseks uuringuks kasutati bioptaadi külmutuslöike, millel uuriti düstrofiini ekspressiooni monokloonsete düstrofiinivastaste antikehadega DYS1, DYS2, DYS3 (*Novocastra*, UK), mis on spetsiifilised düstrofiini erinevatele epitopidele (vt. joonis 1). Lihasmembraani terviklikkuse kontrolliks kasutati spektriinivastast antikeha (*Novocastra*, UK).

Tulemuste statistilisel töötlemisel kasutati programmipaketti *Statistica for Windows*.

Uurimistulemused. Patsientide üldiseloomustus on toodud tabelites 2 ja 3 ning ühe perekonna (22. ja 23. patsient) sugupuu joonisel 2. DMD ja D/BMD diagnoositi molekulaarsel tasemel 18 poeglapsel 16 perekonnast, seega valediagnoose oli 31%. Üheksast patsiendist kaheksast erinevast perest, kellel oli varem dia-

гноositud BMD, ei kinnitunud diagnoos kahel (25%) (vt. tabel 3, patsiendid 43 ja 44).

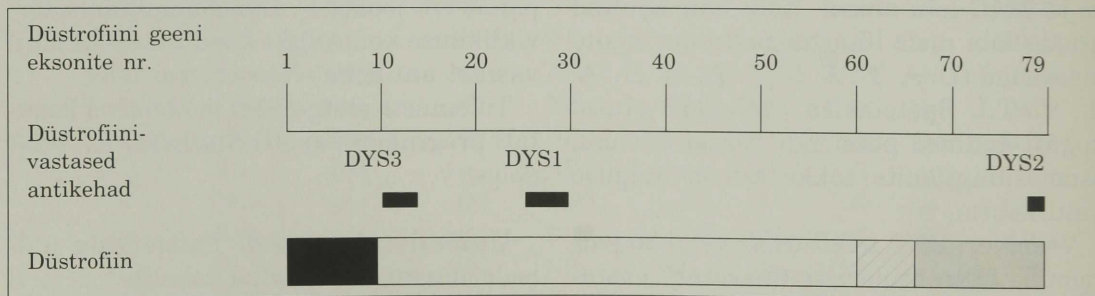
Esmassümptomiteks, mille tekkeae on toodud tabelites 2 ja 3, olid kohmakus, sagedane kukkumine, omapärane kõnnak (varvastel kõndimine, pardikõnnak), suured säärelihased, raskused trepist tõusmisel, mahajäämus (psühho)motoorses arengus ja lihasevalud. Kahe patsientide rühma esmassümptomite tekkeaja, pseudohüpertroofiate, Gowersi manöövri ja EMG-leiu vahel puudus statistiliselt oluline korrelatsioon ($P > 0,05$). Negatiivse korrelatsiooni leidsime kahe patsientide rühma CK aktiivsuse ($r = -0,68$; $P < 0,0005$) vahel. Deletsioon düstrofiini geenis tehti kindlaks 11 patsiendil 10 erinevast perekonnast (40%) (vt. tabel 1).

Arutelu. Lihasdüstroofiaga patsientide seas on levinum (57%) düstrofiini patoloogia (4). Siiski ei saa ligikaudu 40% isoleeritud, s.t. ilma positiivse päriliku anamneesita, LGMD/BMD-ga patsiente eristada ainult kliinilise ja histoloogilise leiu alusel (1). Nii oli düstrofiini leid normaalne 31%-l meie uurimisrühma DMD-ga patsientidest ja 25%-l BMD-ga patsientidest. LGMD diagnoosiga patsientide korral

moodustavad düstrofinopaatiad 17% (19). Isoleeritud BMD-juhtudest on 45%-l tegemist LGMD-ga (11) ning isoleeritud LGMD-ga meespatsientidest on 31% ja naispatsientidest 13% valesti klassifitseeritud (1). Sellega on põhjendatud, miks viimasel ajal on varem diagnoositud haigusjuhtude ülevaatamisel kasutatud uusi meetodeid.

Uued mutatsioonid põhjustavad 1/3 DMD/BMD juhtudest (3), mis on tingitud geeni tohutust suuruselt. Meie uurimisrühma väikest pärilike juhtude osatähtsust (25%) võiks seletada sotsiaalsete traditsioonidega: mistõttu lähisugulastega ei abielluta, peres on vähe lapsi ja tihti ei riskita pärast haige lapse sündi enam sünnitada. Sageli (77%) pärinevad LGMD diagnoosiga patsiendid veresugulusabieludest (16), seda aga meie uurimisrühma perekondades ette ei tulnud.

Sarnaselt Arikawa uurimisrühmaga (1) ei leidnud me erinevust kahe haigete rühma haiguse algusaja vahel. Ka Gowersi manöövri ja pseudohüpertroofiate olemasolu kui kõige markantsemad sümptomid ei osutunud headeks parameetriteks DMD/BMD ja LGS-i diferentsiaaldiagnoosimisel, mida on kinnitanud ka teised uurijad (16).

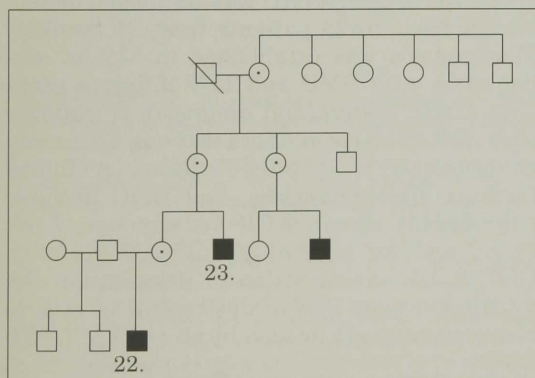


Joonis 1. Düstrofiini geeni eksonite, düstrofiinivastaste antikehade ja düstrofiini struktuurse osade vastavus (9, 13, 18).

■ — düstrofiinivastane antikeha; DYS1 — düstrofiini tsentraalse kepikese domeeni vastane antikeha, mis vastab eksonitele 26–29; DYS2 — düstrofiini C-terminaalse domeeni vastane antikeha, mis vastab eksonile 79; DYS3 — düstrofiini proksimaalse kepikese domeeni vastane antikeha, mis vastab eksonitele 10–12; ■ — N-terminaalne domeen; □ — kepikese domeen; □ — tsüsteiinirikas domeen; □ — C-terminaalne domeen

Düstrofiini uuringu kõrval osutus meie andmeil kõige informatiivsemaks lisauuringuks CK aktiivsuse määramine. Seevastu M. R. Passos-Bueno uurimisrühm (16) on leidnud, et CK väärtused DMD/BMD ja LGMD diagnoosiga patsientidel on samades piirides. Erinevate tulemuste põhjuseks võivad olla erinevused meie ja teiste uurimisrühmade DMD/BMD diagnoosimise varasemate kriteeriumide vahel. Nimelt ei ole meil DMB/BMD diagnoosimisel kuni viimase ajani arvestatud CK aktiivsust ega uuritud lihasbiopsia preparaati.

Kõigil meie DMD/BMD diagnoosiga patsientidel leiti EMG-s müopaatiline kahjustus, mis aja jooksul süvenes, kuid ei muutunud oma olemuselt. Seevastu muutub EMG-leid nemaliinmüopaatia korral (5, 6). Samuti on teada, et SMA III vormi puhul esineb neurogeenne EMG-leid ainult 60%-l patsientidest (5). Niisiis on korduvad EMG-uuringud näidustatud patsientidel, kellel diagnoos ei ole kinnitust leidnud molekulaarsel tasemel. Ainaks eristavaks jooneks kahe patsientide rühma vahel on spetsiifilised düstrofiini uuringud (16).



Joonis 2. X-liitelise retsessiivse pärilikkusega perekonna tüüpiline sugupuud

□ — meessoost isik, ○ — naissoost isik, □—○ — abielu, ■ — haige, ▭ — surnud, ○ — naissoost geenimutatsiooni kandja. Numbrid vastavad patsientide järjekorranumbritele tabelites 2 ja 3.

Erandina tuleb märkida 9. DMD diagnoosiga patsienti (vt. tabel 2), kellel tehti kindlaks deletsioon düstrofiini geenis, kuid lihasbiopsia preparaadi uuringul ilmes düstrofiini olemasolu lihaserakus. Kirjanduses on meie andmeil kirjeldatud kaht DMD-ga patsienti, kellel ei ole deletsiooni düstrofiini geenis kindlaks tehtud, kuid lihasbiopsia uuringul esines normaalse düstrofiini leid (11, 17). Need juhud ja meie uuritu viitavad võimalusele, et normaalse düstrofiini olemasolul lihases võib valgu funktsioon mutatsiooni tõttu olla niivõrd häiritud, et haigus kulgeb raskelt (11).

Deletsiooni düstrofiini geenis tegime kindlaks 40%-l uurituist, mistõttu üle pooltel juhtudel on diagnoosi kinnitamiseks vaja lihasbiopsia uuringut. Kahjuks ei ole kõigi meie uurimisrühma kuulujate diagnoos molekulaarselt kinnitatud. Selle põhjused on erinevad: uuringutest keeldumine, nende vajalikkuse mitteteadustamine, lootusetus ja muu taoline. Nende DMD/BMD diagnoos võib, kuid ei pruugi õige olla. Paljude LGMD-de korral on kindlaks tehtud defekt haigust põhjustavas geenis. Vastavaid valke või nende puudumist on võimalik antikehadega määrata lihasbiopsia preparaadis (6).

Lapseeas algavatest normaalse düstrofiiniga lihasdüstroofiast moodustab ligikaudu 5% primaarne alfa-sarkoglükaani (adhaliini) puudus. Enamik alfa-sarkoglükaani puudulikkuse juhtudest on siiski sekundaarsed, kusjuures primaarseks defektiks on beeta- või gamma-sarkoglükaani puudulikkus. Nii haiguse algus, objektiivne leid kui ka CK väärtused, EMG, EKG, ehkardiograafia ja tavalise lihasbiopsia preparaatide uuringute leid on sarnased DMD ja alfa-sarkoglükanopaatia korral (4). Diagnostika arendamiseks on meil plaanis täiendada meetodilist baasi düstrofiiniga seotud lihaseraku pinnalvake (erinevad sarkoglükaanid, merosiin) uurimiseks.

Järeldused.

1. DMD/BMD-ga ja LGS-iga patsiente ei saa eristada esmassümptomite, nende tekkeaja ega objektiivse leiu (puusavõtme nõrkus, pseudohüpertroofiad säärtel) alusel, mistõttu lõplikuks diagnoosiks on vaja lisauuringuid (CK, EMG, düstrofiini uuringud). DMD diagnoosimisel on üks olulisemaid kriteeriume kõrged CK väärtused vereseerumis. BMD korral ei pruugi CK aktiivsus vereseerumis alati väga kõrge olla. EMG-leid võib aja jooksul muuta, mistõttu tuleks seda uuringut teha korduvalt. Eriti peetagu seda silmas juhudel, kui diagnoos ei ole kinnitust leidnud molekulaarsel tasemel.

2. Kuni kolmandik DMD/BMD juhtudest võib olla valesti klassifitseeritud, mistõttu ka perekonda on geneetiliselt valesti nõustatud. Düstrofiini on soovitatav lihasbiopsia preparaadis määrata ka kõikidel teistel lihashaiguse suhtes kahtlastel juhtudel.

3. Meie poolt uuritud DMD/BMD juhtudest oli enamik (75%) isoleeritud (s.t. *de novo* geeni mutatsioonidest), mistõttu diagnoosi kinnitamine vajab põhjalikke uuringuid.

Kokkuvõte. DMD/BMD diagnoosimiseks on vajalik põhjalik kliiniline uuring III etapi haiglas (TÜ Lastekliiniku neuroloogiaosakond) koos düstrofiini geenis deletsiooni ja lihasbiopsia preparaadis düstrofiini ekspressiooni kindlakstegemisega. Täpne diagnoos võimaldab perekonna adekvaatset geneetilist nõustamist, sünneelset diagnoosimist ja on aluseks õigetele andmetele riiklikus statistikas.

KIRJANDUS: 1. *Arikawa, E., Hoffman, E. P., Kaido, M. a.o. Neurology, 1991, 41, 1491–1496.* — 2. *Beggs, A. H., König, M., Boyce, F. M. a.o. Hum. Gen., 1990, 86, 45–48.* — 3. *Dubowitz, V. Muscle disorders in childhood. London, 1995.* — 4. *Duggan, D. J., Fanin, M., Pegoraro, E. a.o. J. Neurol. Sci., 1996, 140, 30–39.* — 5. *Dumitru, D. Electrodiagnostic*

medicine. Philadelphia, 1994. — 6. *Emery, A. E. H. Diagnostic criteria of neuromuscular disorders. London, 1997.* — 7. *Emery, A. E. H. Neuromuscul. Disorders, 1991, 1, 19–29.* — 8. *Felice, K. J. Muscle and Nerve, 1996, 19, 1608–1610.* — 9. *Hoffman, E. P., Brown, R. H. Jr., Kunkel, L. M. Cell, 1987, 51, 919–928.* — 10. *Hoffman, E. P., Fischbeck, K. H., Brown, R. H. a.o. New Engl. J. Med., 1988, 318, 1363–1368.* — 11. *Hoffman, E. P., Kunkel, L. M., Angelini, C. a.o. Neurology, 1989, 39, 1011–1017.* — 12. *König, M., Beggs, A. H., Moyer, M. a.o. J. Hum. Gen., 1989, 45, 498–506.* — 13. *König, M., Hoffmann, E. P., Bertelson, C. J. a.o. Cell, 1987, 50, 509–517.* — 14. *König, M., Monaco, A. P., Kunkel, L. M. Cell, 1988, 53, 219–228.* — 15. *Monaco, A. P., Bertelson, C. L., Liechti-Gallati, S. a.o. Genomics, 1988, 2, 90–95.* — 16. *Passos-Bueno, M. R., Vainzof, M., Pavanello, R. C. M. a.o. J. Neurol. Sci., 1991, 103, 65–75.* — 17. *Richards, S., Iannacone, S. T. J. Child Neurol., 1994, 9, 162–166.* — 18. *Roberts, P. G., Coffey, A. J., Bobrow, M. a.o. Genomics 1993, 16, 536–538.* — 19. *Sambrooke, J., Fritsch, E. F., Maniatis, T. Molecular cloning: A laboratory manual. New York, 1989.*

Summary

Success in diagnosing DMD/BMD patients in Estonia. Data about 44 male DMD/BMD patients was collected all over Estonia. Diagnosis of DMD/BMD was confirmed on molecular basis in 23 patients from 21 families. Misdiagnosis was established in 31% of earlier cases with DMD and 25% of former cases with BMD. Differential diagnosis of patients with DMD/BMD from those without dystrophin abnormalities is not possible based on clinical findings, first symptoms, and EMG findings only. Highly elevated CK activity was a relevant tool for screening out patients with DMD/BMD. Investigation of deletions in the dystrophin gene and of dystrophin in muscle biopsy sample are needed in all cases of DMD/BMD.

Uurimust on toetanud Avatud Eesti Fond ja Eesti Teadusfond (grandid nr-d 265, 592, 1079 ja 2407), ARLA (grant nr. 00150) ja TARLA (grant nr. 0475)

uus
Daivonex[®]
calcipotriol



Scalp Solution - peanahalalus

ÄRA VAEVA PEAD, SEST DAIVONEX...

- ravib peanaha psoriaasi
- pole rasvane
- jääb märkamatuks peale peanahale kandmist
- ei anna värvi juustele ega jäta riieatele plekke
- on kerge ja mugav kasutada

Daivonex[®] Peanahalalus. INN: Calcipotriolum. Kaltsipotriool.

Farmakoterapeutiline grupp: psoriaasi ravim. Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. 1 ml lahust sisaldab 50 µg kaltsipotriooli, abiainetena hüdroksüpropüültselluloosi, isopropanooli, levomentooli, naatriumsitraati, propüleenglükooli ja destilleeritud vett. **Omadused.** Kaltsipotriool normaliseerib naharakkude kasvu psoriaasikolletes. Ravim blokeerib D-vitamiini retseptoreid ning takistab naharakkude liigset jagunemist ja stimuleerib nende diferentseerumist. **Terapeutilistes annustes** ei mõjusta ravim kaltsiumi ainevahetust. Lahus on lõhnatu. Ei määri ega värvi juukseid, nahka ega kasutaja riietusesemeid. **Vastunäidustused.** Ülitundlikkus ravimi koostisainete suhtes. Kui Teil on esinenud ülitundlikkust mõne aine suhtes, siis informeerige arsti enne ravimi tarvitamist. **Ettevaatus.** Peanahalalust ei tohi kasutada üle 60 ml nädalas, et vältida hüperkaltsseemia teket. Tuleb vältida lahuse valgumist näole või silma. Lahust ei tohi kasutada lahtise tule lähedal kuna lahus on tuleohtlik ning võib süttida. Vältige lahuse sattumist prillidele või teistele plastikust esemetele. **Rasedus ja imetamine.** Kui Te olete rase, planeerite raseduda või toidate rinnaga last, informeerige sellest oma arsti. Raseduse ja imetamise ajal ei soovitata kasutada. **Kõrvaltoimed.** Mõnikord esineb mööduv nahaärritus. Suured annused (üle 100 g/nädalas) võivad põhjustada hüperkaltsseemiat. Seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerub kiiresti ravi lõpetamisel. Kõrvaltoimete ilmnemisel konsulteerige arstiga. **Koostained.** Ei ole teada. **Annustamine.** Ravimi annuse määrab arst, see oleneb Teie haiguse raskusest. 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 Daivonex'i peanahalalust ning lisaks 60 g Daivonex-kreemi või -salvi. **Kasutamisinstruktsioonid.** Kasutatakse peanaha psoriaasi raviks. Lahust kantakse peanahale asetades ravimi pudeli avause tihedalt vastu psoriaasist kahjustatud piirkonda samaaegselt pudelit kergelt pigistades, kuni mõned tilgad lahust valguvad peanahale. Pühi lahus kergelt ära, et vältida näole või silma sattumist. Silma sattumise korral loputage silmi. Pärast ravimi kasutamist tuleb pudel sulgeda korgiga ning pesta hoolikalt käed. Kui on vajadus juukseid pesta, siis tehakse seda enne Daivonex'i kasutamist, kuivatades enne ravimi peale kandmist juuksed. Ärritusnähtude ilmnemise ning nende püsimise korral katkestada lahuse kasutamine ning konsulteerida arstiga. **Üleannustamine.** Võib põhjustada kaltsiumisisalduse tõusu seerumis. Üleannustamise kahtluse korral pöörduda kohe arsti poole. **Säilitamine.** Säilitada temperatuuril kuni 25°C. Lahust ei tohi säilitada lahtise tule lähedal tema tuleohtlikkuse tõttu. Pärast pakendile märgitud kõlblikkusaaja lõppu mitte kasutada. **Pakend.** 50 µg/ml, 60 ml plastpudelis. Soodusretseptiravim. Hoida lastele kättesaamatus kohas.

Tootja:
Leo Pharmaceutical Products, Taani



Müügiloa hoidja Eestis:
MediNet International Ltd, Soome
Tallinnas tel/faks 644 3575



Toitumisharjumusi Tallinna noortes peredes ja nende mõju lipiidiainevahetuse näitajatele

Katrin Aasvee Elviira Kurvinen
Riina Žordania

lipiidid, apolipoproteiinid, toitumistavad, pereuuring

Üks tegureid, mis määrab suremuse südame isheemiatõve tagajärjel Eestis, on suur vereseerumi kolesteroolisisaldus. Hiljuti publitseeritud uurimus näitas, et vere keskmise kolesteroolisisalduse vähenemisel 10 mg/dl Eesti 35—59 aasta vanuste meeste populatsioonis väheneks ka suremus selle haiguse tagajärjel 4,2% (19). Üks olulisemaid vereseerumi kolesteroolisisaldust mõjutavaid keskkonnategureid on toitumisviis. Toitumisharjumuste suunamine võib olla edukas noortes peredes, kes alles alustavad kooselu.

Südame- ja veresoonkonna haigused kujuvad perekonniti. Selle põhjuseks võib geneetiliste tegurite kõrval olla ka muude riskitegurite, sealhulgas ebatervislike toitumistavade kandumine põlvkonnast põlvkonda (6).

Seadsime eesmärgiks anda ülevaate toitumisharjumustest Tallinna noortes peredes, võrrelda andmeid sõltuvalt genealoo giast ning välja selgitada, missugused dieedi jooned on tähtsad lipiidiainevahetusest lähtuva riski kujunemises.

Uurimismaterjal ja -metoodika. Kõik 1994. ja 1995. aastal Tallinnas registreeritud abielupaarid kutsuti uuringule kir-

ja teel. Kohale tuli 10% kutsutuist. Uuringud toimusid aastaringiselt, suvekuud välja arvatud. Toitumisuuringuis osales 385 naist ja 236 meest. Kasutasime CINDI-programmis soovitatavat semikvantitatiivset toitumise sagedusuuringu ankeeti (15), mida lühendasime ja lisasime kirjandusele toetudes küsimusi kohvi valmistamise viisi ja kaerahelbetoitude tarbimise kohta (3, 13). Ankeedi lühendamise oli vajalik pereuuringusse lülitatud muude ankeetküsitluste mahukuse tõttu. Arvutasime välja tähtsamatest piimatoodetest, munadest ja liha- ning kalatoitudest saadud kolesterooli hulga päevas. Kalkulatsioonides lähtusime soomlaste koostatud toiduainete koostise tabelitest (14) ja oletustest, et liha- ja kalatoitude portsjonite suurus uuritavas rühmas oluliselt ei varieeru (4). Lipiidide ja apolipoproteiinide (apoproteiin, apo) A-I ja B määramiseks võeti 238 uuritavalt verd analüüsi tarvis kubitaalveenist tühja kõhuga. Vereseerumi üldkolesterooli (TC), triglütseriidide (TG) ja kõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (HDL-C) sisaldus määrati Tallinna Diagnostikakeskuses ensümaatiliste meetoditega. Madala tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (LDL-C) arvutasime järgmise valemi alusel:

$LDL-C = TC - HDL-C - 0,45 \times TG$ (7). Vereseerumi apo A-I ja B taseme määrasime rakettimmunoforesimeetodil (11).

Intervjuu käigus selgitasime varajase südame- ja veresoonkonna haiguste esinemise perekonnas. Peraanamneesi pidasime positiivseks, kui vähemalt ühel I või II astme sugulasel oli diagnoositud müokardiinfarkt või insult enne 55. eluaastat.

Uurimistulemused ja arutelu. Toitumisuuring näitas, et kõige sagedamini juuakse noortes peredes üks klaas piima

Katrin Aasvee, Elviira Kurvinen, Riina Žordania —
Eesti Kardioloogia Instituut

või keefiri päevas. 10% meestest ja 8,3% naistest ei tarvita neid piimaprodukte üldse (vt. tabel 1). Juustu süüakse keskmiselt 15 g päevas. Kohupiima tarvitab 70% meestest ja 50% naistest ühe korra nädalas või veelgi harvem. Lähtudes toiduainete keemilise koostise tabelitest (8), võiks sellise toitumisviisi puhul saada piimatoodetest kokku keskmiselt 400 mg kaltsiumi. Et piimatooted on kõige tähtsamad toidu kaltsiumiallikad, on alust arvata, et noore organismi kaltsiumivajadus, 1000 mg päevas (10), võib jääda rahuldamata.

Noortes peredes süüakse harva kaerahelbetoite, mis kirjanduse andmeil (3) ja meie varajasema uuringu põhjal (2) vähendavad veres potentsiaalselt ateroogeneid lipoproteiinifraktsioone. Ebatervislik on lihatoitude valik: kõige enam süüakse madala toiteväärtusega viinereid ja vorste, eriti sageli meeste hulgas. Menüüsse kuuluvad harva linnuliha ja kala, neid tarvitab üle 80% küsitletuist väga harva. Toitumisviisi positiivseks jooneks on puu- ja köögiviljade sagedane tarbimine. Võrdlus Eesti täiskasvanud elanikkonnaga viimase tervisekäitumise uuringu tulemustega on näidanud, et Tallinna noortes peredes süüakse puuvilju 4–5 korda sagedamini kui vastavas vanuserühmas Eestis keskmiselt (9).

Toitumistavad mõjutavad vere lipoproteiinide profiili (1, 2, 5, 12, 16, 17). Nende seoste hindamiseks kasutasime kahte lähenemisviisi. Esiteks, arvutanud registreeritud toiduainetest saadud kolesterooli koguse, tegime korrelatsioonanalüüsi vereseerumi lipoproteiinide näitajatega. Toidu arvutuslik kolesteroolisisaldus on toodud tabelis 2. See on väiksem tegelikult saadud kolesterooli hulgast, sest me ei registreerinud kogu dieeti. Ankeet ei sisaldanud küsimusi näiteks magustoitude ja salatikastmete kohta.

Korrelatsioonanalüüsil ilmneseid naistel positiivsed seosed piimasaadustest pärineva kolesterooli ja vere ateroogeenset külge iseloomustavate näitajate vahel: LDL-C tasemega $r=0,19$; $P<0,1$; apo B sisaldusega $r=0,25$; $P<0,05$ ja apo B/apo A-I suhte näitajaga $r=0,32$; $P<0,01$. Meestel ilmneseid tendentsina positiivsed seosed liha- ja kalatoodetes sisalduva kolesterooli ja vereseerumi üldkolesterooli, triglütseriidide, LDL-kolesterooli, ateroogeensuskoefitsiendi vahel ning negatiivne korrelatsioon HDL-C/TC protsendiga ($r=-0,18$; $P<0,05$).

Teise lähenemisviisina rühmitasime uuritavad mingi dieedi iseärasuse alusel tervislikult ja ebatervislikumalt toitujateks ning võrdlesime lipoproteiinide keskmisi näitajaid nendes rühmades. Lipiidiainevahetuse näitajad vereseerumis olenevalt kohvi valmistamise viisist on esitatud tabelis 3. Vaatlusalustel, kes jõid filtreeritud masinakohvi, oli vereseerumi üldkolesterooli ja apo B sisaldus väiksem tõmmisena valmistatud kohvi jookjatega võrreldes. Kohvi ateroogene mõju sõltuvust valmistamisviisist on täheldatud ka varem.

On leitud, et vereseerumi üldkolesteroolisisaldus suureneb lineaarselt koos kohvijoomisega. Eriti ilmne on see keedetud kohvi joomisel, vähem märgatav tõmmisena valmistatud kohvi joomisel; filtreeritud masinakohvi mõju vereplasma lipiidisisaldusele on aga minimaalne (13, 18). Vaadeldes kohvijoomise harjumust olenevalt soost ja rahvusest, leidsime, et kõige rohkem joovad meil kohvi eesti rahvusest mehed, keskmiselt kaks ja pool tassi päevas. Kuid võrreldes näiteks Islandi meestega, kes joovad päevas neli ja pool tassi kohvi, on see küllaltki tagasihoidlik tulemus (17).

Kirjanduse andmeil on nii vereseerumi

Tabel 1. Ülevaade toitumisharjumustest peredes

| Küsimus | Vastus | Sagedusprotsent | | Märkusi |
|--|-------------------|-----------------|--------|---|
| | | mehed | naised | |
| Piima/keefiri tarbimine päevas (klaasides) | 0 | 10,0 | 8,3 | 68% joob piima/keefiri klaasitäie või vähem päevas |
| | 1 | 58,3 | 59,2 | |
| | 2 | 11,4 | 20,4 | |
| | 3—4 | 16,3 | 11,4 | |
| | 5—6 | 3,8 | 0,8 | |
| Juustu tarbimine päevas (g) | 0 | 6,8 | 10,7 | Üle 25 g päevas sööb 30% meestest ja 25% naistest |
| | Kuni 25 | 63,7 | 64,1 | |
| | 25—100 | 27,0 | 23,2 | |
| | Üle 100 | 2,5 | 2,1 | |
| Kohupiim | Iga päev | 3,5 | 12,1 | Sageli sööb 52% naistest ja 29% meestest |
| | 2—3 korda nädalas | 25,4 | 29,3 | |
| | 1 kord nädalas | 30,6 | 25,1 | |
| | Üliharva | 40,5 | 23,5 | |
| Munade tarbimine nädalas (tükkides) | 0 | 2,6 | 4,2 | Optimaalselt, 2—3 muna nädalas sööb 1/3 meestest ja 1/2 naistest; palju mune sööb 30% meestest ja 14% naistest |
| | 1 | 4,7 | 6,1 | |
| | 2—3 | 30,2 | 45,9 | |
| | 4—5 | 32,3 | 30,1 | |
| | 6—7 | 15,3 | 7,1 | |
| | Üle 7 | 14,9 | 6,6 | |
| Loomaliha | Iga päev | 3,5 | 0,8 | Sageli sööb 35% meestest ja 21% naistest |
| | 2—3 korda nädalas | 31,9 | 20,4 | |
| | 1 kord nädalas | 33,6 | 32,8 | |
| | Üliharva | 31,0 | 31,0 | |
| Sealiha | Iga päev | 6,1 | 1,3 | Sageli sööb 43% meestest ja 25% naistest |
| | 2—3 korda nädalas | 37,0 | 23,5 | |
| | 1 kord nädalas | 37,4 | 40,0 | |
| | Üliharva | 19,6 | 35,2 | |
| Viinerid-vorstid | Iga päev | 24,8 | 16,0 | Sageli sööb 70% meestest ja 58% naistest |
| | 2—3 korda nädalas | 45,2 | 42,4 | |
| | 1 kord nädalas | 22,6 | 26,7 | |
| | Üliharva | 7,4 | 14,9 | |
| Linnuliha | Iga päev | 1,8 | 2,1 | Harva sööb 83% meestest ja naistest |
| | 2—3 korda nädalas | 15,4 | 14,4 | |
| | 1 kord nädalas | 45,6 | 43,3 | |
| | Üliharva | 37,3 | 40,1 | |
| Värske kala (kalapulgad) | Iga päev | 3,0 | 1,4 | Harva sööb 81% vastajatest |
| | 2—3 korda nädalas | 15,6 | 14,8 | |
| | 1 kord nädalas | 34,6 | 36,1 | |
| | Üliharva | 46,8 | 47,7 | |
| Kaerahelbed | Iga päev | 1,8 | 2,4 | Üliharva sööb 75% meestest ja 62% naistest |
| | 2—3 korda nädalas | 8,3 | 14,1 | |
| | 1 kord nädalas | 14,9 | 21,4 | |
| | Üliharva | 75,0 | 62,1 | |

| | | | | |
|---------------------------|-------------------|------|------|--|
| Juurvili (keedetult) | Iga päev | 6,2 | 11,1 | Harva sööb 50% naistest ja 65% meestest |
| | 2—3 korda nädalas | 28,8 | 38,5 | |
| | 1 kord nädalas | 34,1 | 32,3 | |
| | Üliharva | 31,0 | 18,2 | |
| Toorsalat | Iga päev | 17,9 | 31,2 | Iga päev sööb 31% naistest ja 18% meestest |
| | 2—3 korda nädalas | 43,7 | 38,9 | |
| | 1 kord nädalas | 25,3 | 22,9 | |
| | Üliharva | 13,1 | 6,9 | |
| Puuvili | Iga päev | 27,2 | 62,5 | Iga päev sööb 63% naistest ja 27% meestest |
| | 2—3 korda nädalas | 41,0 | 29,0 | |
| | 1 kord nädalas | 22,4 | 6,9 | |
| | Üliharva | 9,5 | 1,6 | |
| Kas lisate toidule soola? | Mitte kunagi | 14,2 | 11,6 | Soolaga liialdab 17% vastajatest |
| | Kui see on mäge | 68,2 | 72,2 | |
| | Jah, proovimata | 17,6 | 17,2 | |

kolesteroolisisaldus kui ka suremus südame isheemiatõve tagajärjel väiksem piirkondades, kus tarvitatakse palju taimseid õlisid ja puuvilju (5, 12). Käesolevas uuringus, olles rühmitanud uuritavad taimsete õlide ja puuviljade tarbimise sageduse järgi, ei ilmnunud rühmade vahel statistiliselt olulist erinevust vereseerumi kolesteroolisisalduses (vt. tabel 3). Naistel, kes iga päev tarvitasid toiduks taimeõli, oli keskmine vereseerumi apolipoproteiin B sisaldus usutavalt väiksem kui neil, kes seda ei tarvitanud üldse.

Võrreldes toitumise andmeid südame- ja veresoonehaiguste kohta positiivse ning negatiivse pereanamneesiga vaatlusalustel, täheldasime positiivse pereanamneesiga naistel tendentsi saada rohkem kolesterooli liha- ja kalatoodetest. Andmete analüüsimisel rahvuste kaupa leidsime, et positiivse pereanamneesiga eesti naised said toiduga enam kolesterooli kui negatiivse pereanamneesiga eesti naised ($P=0,03$), võib oletada, et munade arvelt ($P=0,07$). Oma varajasemas uuringus oleme positiivse pereanamneesiga

Tabel 2. Kalkuleeritud arvilised näitajad mõnede dieedikomponentide tarbimise kohta päevas sõltuvalt soost

| Toidu komponent | Mehed | | Naised | | P |
|---------------------------------|-------|------------|--------|-----------|---------|
| | n | M±m | n | M±m | |
| Leib (g) | 219 | 105,4±3,0 | 354 | 83,1±2,1 | <0,0001 |
| Sai (g) | 271 | 89,4±3,3 | 357 | 65,8±2,2 | <0,0001 |
| Suhkur tee/kohviga (g) | 232 | 22,3±0,8 | 378 | 16,0±0,6 | <0,0001 |
| Kohv (tass) | 236 | 2,1±0,1 | 385 | 1,3±0,1 | <0,0001 |
| Taimeõli (spl.) | 135 | 2,1±0,1 | 254 | 2,3±0,1 | |
| Kolesterool (mg registreeritud) | | | | | |
| piimatooteist | 234 | 101,2±3,4 | 383 | 85,7±2,2 | <0,0001 |
| munadest | 234 | 169,2±8,9 | 377 | 122,0±4,1 | <0,0001 |
| liha/kalatooteist | 226 | 65,1±2,5 | 359 | 47,9±1,6 | <0,0001 |
| Kokku | 217 | 337,7±11,3 | 351 | 253,6±5,4 | <0,0001 |

Tabel 3. Vereseerumi lipoproteiinide näitajad (M±m) olenevalt kohvi valmistamise viisist, taimsete õlide ja puuviljade tarbimisest

| Rühm | Tingimus | TC (mmol/l) | Apo A-I (mg/dl) | Apo B (mg/dl) |
|--------|----------------------------|----------------|--------------------|------------------|
| Mehed | Filtreeritud kohv | 4,8±0,1 | 155,3±3,1 | 83,4±3,1 |
| | Tömmisena valmistatud kohv | 5,8±0,5 | 153,5±4,1 | 101,2±8,3 |
| | P | <0,01 | | <0,05 |
| Naised | Filtreeritud kohv | 4,7±0,1 | 137,6±3,0 | 76,4±3,2 |
| | Tömmisena valmistatud kohv | 5,3±0,2 | 138,6±6,3 | 84,3±6,1 |
| | P | <0,05 | | |
| Mehed | Taimsed õlid | | | |
| | iga päev | 5,3±0,3 | 158,6±4,3 | 93,3±6,6 |
| | ei kunagi | 5,1±0,3 | 150,0±3,3 | 87,0±5,7 |
| Naised | Taimsed õlid | | | |
| | iga päev | 4,7±0,2 | 140,8±5,1 | 73,6±4,2 |
| | ei kunagi | 5,1±0,3 | 140,5±6,9 | 89,7±5,1 |
| | P | | | <0,05 |
| Mehed | Puuviljad | | | |
| | iga päev | 4,8±0,2 | 150,7±3,1 | 79,6±3,4 |
| | kord nädalas | 5,2±0,2 | 147,2±2,2 | 87,3±3,5 |
| Naised | Puuviljad | | | |
| | iga päev | 4,7±0,1 | 140,1±3,3 | 73,3±2,7 |
| | kord nädalas | 5,0±0,2 | 133,7±4,0 | 80,8±4,3 |

kooliõpilastel täheldanud usutavalt suuremat kolesteroolisisaldust toidus võrreldes negatiivse pereanamneesiga laste dieediga (1). G. De Becker kaasautoritega on leidnud, et positiivse pereanamneesiga üliõpilaste toidu rasvasisaldus on suurem kui negatiivse pereanamneesiga kaasõpilastel (6). Võib oletada, et südame- ja veresoonekonnahaiguste kuhjumises perekonniti on teatud osa ka ebatervislike toitumisharjumuste kandumisel põlvest põlve.

Järeldused.

1. Noortes peredes kasutatav piimatoodete kogus seab kahtluse alla organismi kaltsiumivajaduse kaetuse. Liha- ja kala-toitude valik on ühekülgne. Väga sageli süüakse viinereid ja vorste, väga harva aga kala- ja linnuliha. Heast küljest tuleb esile tõsta puu- ja köögiviljade sagedat tarbimist.

2. Aterogeensete nihete teket vere lipoproteiinide spektris mõjutab kohvi valmistamise viis. Vaatluselustel, kes jõid tõm-

misena valmistatud kohvi, oli vereseerumi üldkolesterooli ja apolipoproteiin B tase kõrgem kui filtreeritud masinakohvi jookjatel.

3. Südame- ja veresoonekonnahaiguste suhtes positiivse pereanamneesiga eesti naistel, võrreldes negatiivse pereanamneesiga juhtudega, oli toidus kolesterooli, eelkõige munade arvelt.

Lõpetuseks võib öelda, et kasutades semikvantitatiivset toitumise sagedusanalüüsi, saab kiire ülevaate toitumisharjumustest pikema aja vältel. Lühendatud ankeedi töötlemine nõuab vähe aega, mis võimaldaks seda kasutada ka perearstidel. Ankeedi puuduseks on ebatäpsus: küsimused ei hõlma kogu dieeti, paljude toiduainete puhul ei ole registreeritud portsjoni suurust. Kui toitumise sagedusanalüüsil selguvad tõsised vead toitumisharjumustes ja lisaks esinevad ebasoodsad nihked vere lipiidide spektris, tuleks ette võtta toitumise kvantitatiivne analüüs ankeet-kaalumethodil.

KIRJANDUS: 1. Aasvee, K., Saava, M., Tellmann, A., Neilinn, K., Sink, R., Tšaike, L. Apolipoproteiinid vereseerumis seoses põhiliste ateroskleroosi riskifaktoritega ja toitumisega. KARDI teadustöö aruanne. Tallinn, 1994. — 2. Aasvee, K., Tamm, S., Levand, E., Raik, H., Ruukel, K. Eesti Arst, 1996, 3, 220—222. — 3. Andresen, J. W., Spencer, D. B., Hamilton, S. F. a.o. Am. J. Clin. Nutr., 1990, 52, 495—499. — 4. Bingham, S. A., Nelson, M., Paul, A. A. a.o. In: Manual on methodology for food consumption studies. Cameron, M. E., Van Staveren, W. A. eds. Oxford University Press, 1988, 53—101. — 5. Criqui, M. H., Ringel, B. L. Lancet, 1994, 344, 1719—1723. — 6. De Backer, G., Hulstaert, F., De Munck, K. a.o. Am. Heart J., 1986, 112, 3, 478—484. — 7. Friedewald, W. T., Levy, R. J., Fredrickson, D. S. Clin. Chem., 1972, 18, 499—502. — 8. Kaarma, H., Saluste, L. Toiduainete keemilise koostise ja kalorsuse tabelid. Tartu, 1990. — 9. Kasmel, A., Lipand, A., Kasmel, K., Traat, U., Markina, A., Uutela, A., Helakorpi, S., Puska, P. Eesti Täiskasvanud Elanikkonna Tervisekäitumise Uuring. Kevad 1996. Kansanterveyslaitoksen julkaisu. Helsinki, 1997. — 10. Kuivajõgi, K., Liebert, T., Mitt, K., Saava, M., Teesalu, S. Toitumissoovitused Eestis. EV Sotsiaalministeerium, Eesti Toitumisseaduse Selts. Tallinn, 1995. — 11. Laurell, C. B. Anal. Biochem., 1966, 15, 45—52. — 12. Olsson, A. G., Holmquist, L., Walldius, G. a.o. Acta Med. Scand., 1988, 223, 3—13. — 13. Pietinen, P., Aro, A., Tuomilehto, J. a.o. Int. J. Epidemiol., 1992, 19, 586—590. — 14. Rastas, M., Seppänen, R., Khuts, L.-R. Roakaaineiden ravintoainesisälto. Kansaneläkelaitos. Helsinki, 1990. — 15. Saava, M. Toitumise uurimise meetodid. KARDI, Tallinn, 1997. — 16. Saava, M., Pauts, V., Tšaike, L., Sink, R. Eesti Arst, 1995, 4, 319—325. — 17. Steingrimsdottir, L., Sigurdsson, G., Olafson, G. a.o. A significant correlation between the intake of saturated fat, coffee consumption and LDL-cholesterol in icelandic males. 3rd International Conference on Preventive Cardiology. Abstract Book. Oslo, 1993, 57. — 18. Stensvold, I., Tverdal, A., Foss, O. P. J. Clin. Epidemiol., 1989, 42, 877—884. — 19. Voloč, O., Dejev, A., Kaljuste, T., Kaup, R., Solodkaja, E., Abina, J. Eesti Arst, 1997, 4, 325—330.

Summary

Dietary pattern in young families of Tallinn and effect on serum indices of lipoprotein metabolism. In 424 just-married young couples of Tallinn nutrition habits were studied by a self-administered semiquantitative food frequency questionnaire. 385 women and 236 men participated in nutrition survey. In fasting sera from 238 individuals serum total cholesterol (TC), HDL-cholesterol, triglycerides (TG), apolipoproteins (apo) A-I and B were determined, LDL-cholesterol was calculated. In males the intake of cholesterol from meat or fish products correlated negatively with HDL-C/apo A-I ratio and as tendency positively with serum TC, TG and LDL-C levels. In women the intake of cholesterol from dairy products correlated positively with serum apo B and apo B/apo A-I ratio. Filter coffee drinkers had significantly lower serum TC and apo B (in men) levels than drinkers of brewed coffee. The positive feature of the diet of young couples was an abundant intake of fruits and vegetables.

Uurimust on toetanud Eesti Teadusfond (grandid nr-d 134 ja 2173)

SURlid®

roksitromütsiin

Uue põlvkonna makroliid
genitaalklamüdioosi
raviks

Ravikuuri kestus
7-10 päeva

Pakend: 150 mg tabletid N. 14

| | |
|------------------------------------|------------|
| Apteegihind kuni | 161.00 EEK |
| Ambulatoorse ravipäeva maksumus | 14.35 EEK |

Lisateave:

Hoechst Marion Roussel AB
Eesti Filiaal
Pärnu mnt. 139 Tallinn
tel. 6 558 254
fax. 6 556 124

Hoechst Marion Roussel

Hoechst ■

Hoechst Marion Roussel
The Pharmaceutical Company of Hoechst

ANNUSTAMINE:

300 mg x 1
või
150 mg x 2



**TASAKAALUSTATUD
FARMAKOKINEETIKA:**

Kõrged kontsentratsioonid nii
plasmas kui kudedes.

**MADAL KÕRVALTOIMETE
ESINEMISSAGEDUS:**

Ravi katkestanud on umbes 1%.

KASUTAMINE:

Roksitromütsiinile tundlike
mikroorganismide
(Chlamydia trachomatis)
poolt põhjustatud
infektsioonide ravi.

**RAVIMI OMADUSTE
KOKKUVÕTE:**

Pharmaca Estica 1999

Komplitseerumata urogenitaalse klamüdioosi ravi roxithromycin'iga

Airi Pöder Helgi Silm

urogenitaalne klamüdioos, haigestumus, Eesti, ravi põhimõtted, roksitromütsiin

Urogenitaalse klamüdioosi haigestumus Eestis. Toetudes ametlikule statistikale võib väita, et kõige sagedamini diagnoositavad sugulisel teel levivad infektsioonid Eestis on trihhomonoos ja klamüdioos (vt. joonis 1).

Arvestades võimalikke tüsistusi, on urogenitaalne klamüdioos võrreldes trihhomonoosiga tunduvalt ohtlikum. Seetõttu on just klamüdioos seksuaalsel teel levivate infektsioonide seas praegu kõige rohkem probleeme tekitav, mistõttu tahaksingi sellel haigusel põhjalikumalt peatuda (vt. joonis 2).

Urogenitaalne klamüdioos Eestis. Kuigi urogenitaalse klamüdioosi esinemissagedus on viimastel aastatel näidanud mõningast langustendentsi, tuleks sellesse suhtuda umbusuga. Esiteks seepärast, et arvestades haigekassadest eraldatud raha nappusega, uuringuid klamüdioosi suhtes väga tihti lihtsalt ei tehta ja patsient saab nn. sündroomset ravi. Teiseks põhjuseks on asjaolu, et infektsioonhaiguste teatise vorm on liiga keeruline, mistõttu tegevarst ei vaevu seda iga kord klamüdioosi diagnoosimisel täitma.

Toon esile vastuolu Tartu Tervisekaitsetalituses diagnoositud klamüdioosi (kiir-

teatiste alusel) esinemissageduse ja Tartu linna erinevates laborites diagnoositud klamüdioosijuhtude vahel. Tartu Tervisekaitsetalituses võeti 1998. aastal arvele 679 klamüdioosijuhtu, Tartu erinevates laborites (Tartu Kliinikumi Ühendlabor, Tartu Nahahaiguste Kliiniku labor ja Tartu Tamme Erakliiniku labor) diagnoositi aga 1554 klamüdioosijuhtu. Vahe on suurem kui kahekordne. Kui ka pooled laborites avastatud klamüdioosijuhud on kas teistest maakondadest pärit uuringute tulemused või korduvalt positiivsed juhud, mis praktikas on siiski üsna ebatõenäone, siis näitab see registreeritud ja diagnoositud arvude suhe eelkõige ikkagi seda, et suur osa haigusjuhte on ilmselt registreerimata.

Igal juhul on klamüdioos kui probleem praegu Eestis aktuaalne ja seetõttu tahaksingi pikemalt peatuda selle haiguse ravi probleemidel.

Komplitseerumata urogenitaalse klamüdioosi ravi üldpõhimõtted. Ameeriklaste Haiguste Kontrolli ja Preventsiooni Keskuse (CDC — *Center for Disease Control and Prevention*) välja antud juhistes sugulisel teel levivate infektsioonide diagnoosimise ja ravimise kohta soovitatakse komplitseerumata urogenitaalse klamüdioosi ravimisel kasutada järgmisi raviskeeme (7).

1. *Azithromycin* 1 g per os ühekordse annusena.
2. *Doxocyclin* 100 mg kaks korda päevas 7 päeva jooksul.
3. *Erythromycin base* 500 mg per os neli korda päevas 7 päeva jooksul.
4. *Erythromycin ethylsuccinate* 800 mg per os neli korda päevas 7 päeva jooksul.
5. *Ofloxacin* 300 mg kaks korda päevas 7 päeva jooksul.

Klamüdioosi efektiivne ravi on oluline, sest lisaks konkreetse patsiendi tervistumisele hoiab nakatunud isikute ravimine ära ka selle haiguse edasikandumise nende seksuaalelu partneritele ning rasedate puhul *C. trachomatis*'e ülekandumise vastündinutele sünnituse ajal. Seksuaalelu partnerite samaaegne ravimine aitab ära hoida reinfektsioone.

Et gonorröa esineb suhteliselt sageli koos klamüdioosiga, soovib CDC gonorröa diagnoosimisel alati ordineerida paralleelselt ka klamüdioosivastast ravi (7). Kliiniliste uuringute tulemused on näidanud, et *doxocyclin*, *azithromycin* ning *ofloxacin* on võrdselt efektiivsed klamüdioosi raviks (7), *doxocyclin* on ainult tunduvalt odavam.

Võrreldes *doxocyclin*'i ja *azithromycin*'iga on erütromütsiin klamüdioosi ravimisel vähem efektiivne. Samuti esinevad erütromütsiini puhul sageli kõrvalnähud ning tema ravirežiim on patsiendi jaoks üsna ebamugav (1). Ravimi tarvimine neli korda päevas võrdsete ajavahemike järel on haigele äärmiselt tülikas ja võib arvata, et paljud neist ei suuda seda ravirežiimi korrektselt järgida.

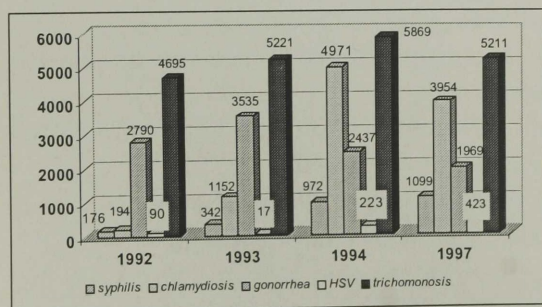
Et erütromütsiin aga on valikravimiks teatud patsiendirühmade puhul (rasedad, rinnaga toitvad emad, lapsed), siis on hea

meel tõdeda, et nüüd on raviks võimalik kasutada uut erütromütsiini derivaati roksitromütsiini, mis on samasuguse raviefektiivsusega, aga oluliselt väiksemate kõrvalnähtudega ja patsiendi jaoks tunduvalt mugavama ravirežiimiga.

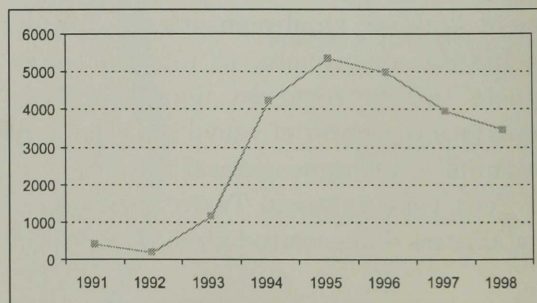
Roksitromütsiini tutvustus. Surlid — roksitromütsiin — on erütromütsiini hapestabiilne eeteroksiimi derivaat, mille antimikroobne toimespekter on samasugune kui erütromütsiinil.

Võrdlevates kliinilistes uuringutes on roksitromütsiin osutunud sama mõjusaks kui erütromütsiin nii hingamisteede, pehmete kudede kui ka suguelundite infektsioonide korral (5).

Teaduslikes uurimistöödes on näidatud, et roksitromütsiini kontsentratsioon kudedes on sama kõrge kui plasmas, vähemalt 4–6 mg/l (mg/kg) (2). Ravimi pikk poolväärtusaeg plasmas ja kudedes on soodne antimikroobse toime seisukohalt (2). Roksitromütsiini oluliseks eeliseks erütromütsiini ees on selle kõrge kontsentratsioon kudedes samaaegse aeglase eliminatsiooniga infitseeritud kudedest (5), võimaldades ravimit ordineerida kas ühe- või kahekordse ööpäevase annusena. Bakteritüve võib pidada roksitromütsiini suhtes tundlikuks, kui MIC₉₀ väärtus on alla

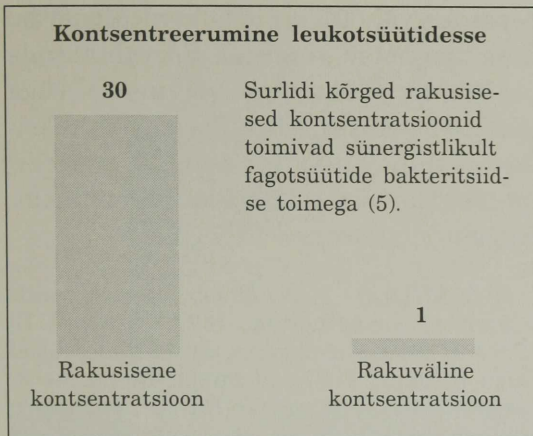


Joonis 1. Sugulisel teel levivate infektsioonide esinemissagedus Eestis ajavahemikul 1992–1997.



Joonis 2. Urogenitaalne klamüdioos Eestis ajavahemikul 1992–1998.

* — Esialgsed andmed.



Joonis 3. Roksitromütsiini intratsellulaarse/ekstratsellulaarse kontsentratsiooni suhe (1).

2 mg/l, ja mõõdukalt tundlikuks MIC_{90} väärtuste puhul 2–4 mg/l (5). *Chlamydia trachomatis*'e puhul on MIC_{90} väärtus 0,25–1 mg/l, mis näitab, et *Chlamydia trachomatis*'e tundlikkus roksitromütsiini suhtes on kõrge (6.)

Roksitromütsiin kontsentreerub rakkudesse aktiivse transpordimehhanismi abil. See omadus on tähtis rakusiseste mikroobide (klamüüdia ja legionella) põhjustatud infektsioonide ravis (3).

Roksitromütsiini oluliseks eeliseks erütromütsiini ees on tema hea talutavus. Rahvusvahelises multitsentrilises uurinus roksitromütsiini kõrvaltoimete suhtes, milles osales 32405 patsienti, saadi järgmised tulemused: kõrvaltoimed puudusid 96%-l; tõenäoliselt ravimist tulenevaid kõrvaltoimeid esines 3%-l; ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 1% (4).

Kõrvaltoimed väljendusid peamiselt gastriintestinaalsete sümptomitena (1,3%-l). Seega võib kokku võttes väita, et roksitromütsiinil on erütromütsiiniga võrreldes järgmised eelised: 1) samaväärne või kõrgem raviefektiivsus (olenevalt mikroobist); 2) mugavam ravirežiim — täiskasvanutele manustatakse kas 1 tablett (150

mg) 2 korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) või 2 tabletti (300 mg) kord ööpäevas 7–10 päeva jooksul; 3) oluliselt väiksem kõrvaltoimete esinemissagedus.

Nagu erütromütsiini, nii võib ka roksitromütsiini ordineerida raseduse ja imetamise korral. Väike kogus roksitromütsiini eritub rinnapiima, kuid manustatuna emale terapeutilistes annustes on mõju lapsele ebatõenäoline.

Arvestades eespool öeldut oligi käesoleva uurimistöö eesmärgiks välja selgitada roksitromütsiini raviefektiivsus urogenitaalse klamüdioosi komplitseerumata haigusjuhtude korral.

Komplitseerumata klamüdioosi ravi roxithromycin'iga (uuring)

Uurimismaterjal ja -meetod. Käesolevasse uuringusse olid kaasatud 1998. aasta jaanuarist kuni 1999. aasta veebruarini Tartu Ülikooli Nahahaiguste Kliinikuisse pöördunud nais- ja meespatsiendid, kellel diagnoositi *Chlamydia trachomatis*'e põhjustatud infektsioon urogenitaaltraktis. Uuringusse ei kaasatud alla 18-aastasi noorukeid ega kaasneva süüfilisega haigeid.

Chlamydia trachomatis'e põhjustatud nakkuse kindlakstegemiseks kasutasime meestel ureetras ja naistel emakakaelakanalist kogutud äigematerjali. Klamüdioosi diagnoos baseerus haigusetekitaja isoleerimisel külvimeetodil.

Uuringusse kaasati kõik järjestikku vastuvõtule tulnud patsiendid pärast neil klamüdioosi diagnoosimist ja vastunäidustuste puudumist. Haigetelt koguti anamnees, tehti kliiniline läbivaatus ja võeti analüüsid nii uuringu alguses kui ka ravijärgse kontrolli ajal. Patsiendil paluti ravi ja järelkontrolli ajal hoiduda intiimsuhetest ilma preservatiivita.

Raviks kasutasime roxithromycin'i

150 mg kaks korda päevas 7 päeva jooksul. Ravijärgne kontroll tehti vähemalt 10–20 päeva pärast medikamentoosse ravi lõppu. Ravi pidasime efektiivseks üksnes siis, kui patsiendid tegid pärast ravi vajalikud kontrolluuringud ning kui *Chlamydia trachomatis*'t ei olnud enam võimalik külvimeetodil isoleerida. Uuringu tulemuste analüüsist arvati välja need patsiendid, kellel järelkontrollile eelneval perioodil oli toimunud suguelu ilma preservatiivita, kes ei ilmunud järelkontrollile ravile järgnenud 30 päeva jooksul või kui mõnel muul põhjusel oli alust kahtlustada superinfektsiooni esinemist. Uuringusse oli kaasatud 138 patsienti, uuringu lõpuks sai aeg, mil 100 vastava uuringurühma patsienti olid läbinud järelkontrolli.

Tulemused. Uuritavaiks oli 100 komplitseerumata klamüdioosiga patsienti, kellel ei olnud klamüdioosi kas elu jooksul üldse või viimase aasta jooksul diagnoositud. Uuritavate hulgas oli 53 naist ja 47 meest, klamüdioos diagnoositi esmakordselt elus 72 juhul. 100-st klamüdioosiga patsiendist osutus ravi *roxithromycin*'iga mõjusaks 92-l, seega 92%-l. Mitteparanenute hulgas oli 5 nais- ja 3 meespatsienti. Kõrvalnähud praktiliselt puudusid, ainult 4 patsiendil (4%) esines iiveldust ja nõrgalt väljendunud seedehäireid.

Arutelu. Uuringu tulemused näitavad, et 300 mg *roxithromycin*'i päevas annustatuna 7 päeva jooksul osutus mõjusaks ravimiks komplitseerumata urogenitaalse klamüdioosi puhul (raviefekt 92%). Roksitromütsiini eeliseks teiste sama efektiivsete ravimite puhul on asjaolu, et seda preparaati võivad kasutada rasedad ja imetavad naised. Samuti on oluliseks eeliseks mugav ravirežiim (150 mg 2 korda

ööpäevas või 300 mg üks kord ööpäevas) ning ravimist tingitud kõrvalnähtude praktiline puudumine või nende väga väike esinemissagedus. Seega võib roksitromütsiini edukalt kasutada urogenitaalse klamüdioosi komplitseerumata haigusjuhtude korral.

KIRJANDUS: 1. Anderson, R. a.o. Antimicrobial chemotherapy, 1987, 20 suppl. B, 57. — 2. Bergogne-Berezin, E. Antimicrobial chemotherapy, 1987, 20 suppl. B, 89. — 3. Nilsen, O. G. Antimicrobial chemotherapy, 1987, 20 suppl. B, 81. — 4. Marsca, J. H. Roxithromycin: The Way Ahead in Community-Acquired Infections — Proceedings of 17th ICC. Berlin, 1991. — 5. Paulsen, O. Drugs of today, 1991, 27, 3, 194. — 6. Paulsen, O. Drugs of today, 1991, 27, 3, 196–201. — 7. 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report, January 23, 1998, Vol. 47, N RR-1, 53–58.

Summary

The treatment of uncomplicated urogenital chlamydiosis with Roxithromycin. The purpose of the present study was to evaluate *Roxithromycin* efficacy in the treatment of uncomplicated urogenital chlamydiosis in Estonia. The study was performed in Tartu University Clinic of Dermatology. After isolation of the pathogen, 100 patients with uncomplicated urogenital chlamydiosis were enrolled in this study. The diagnosis was based on the isolation of *Chlamydia trachomatis* (culture method). Patients with positive culture were treated with *Roxithromycin* 150 mg×2 for 7 days. Patients were re-examined 10–20 days after the end of the therapy and the outcome was assessed microbiologically.

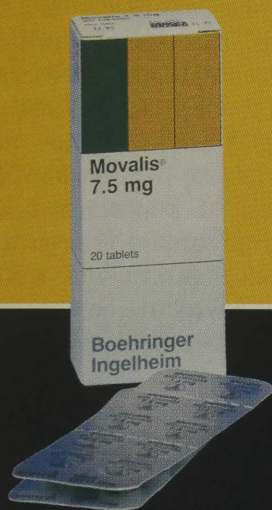
From the 100 patients investigated, 92 treated with *Roxithromycin* 150 mg×2 for 7 days were cured, the cure rate being 92%. According to the results obtained, the treatment of uncomplicated urogenital chlamydiosis with *Roxithromycin* can be recommended. The advantage of *Roxithromycin* among other medicines of similar efficacy is the fact that it can be used in pregnant women and breast-feeding mothers, its advantage in comparison with *Erythromycin* lies in the absence of side-effects more convenient dosage.

Movalis®
meloxicam

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

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

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



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 Narva mnt 11, 10151 Tallinn
informatsioon tel 6 302 550, fax 6 302 552, bip@pi.estnet.ee



**Boehringer
Ingelheim**



ÜLEVAATED

Angiotensiin II esimest tüüpi (AT₁) retseptorite antagonistid

Rein Teesalu Tiina Ristimäe

angiotensiin II esimest tüüpi retseptori antagonistid, arteriaalse hüpertensiooni ravi, kroonilise südamepuudulikkuse ravi

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjutamisega on saavutatud olulist edu nii arteriaalse hüpertensiooni kui ka südamepuudulikkuse ravis, kusjuures kõige sagedamini on sel eesmärgil kasutusel olnud angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid. AKE-inhibiitorid ei blokeeri angiotensiin II tekkimist täielikult, sest esinevad angiotensiin II tekkimise alternatiivsed teed.

Praegu teada olevalt tekib angiotensiin II veel tsümaasi, katepsiin G, koe plasminogeeni aktivaatori, toniini ja tsümostaatiinitundliku angiotensiin II-st genereeriva ensüümi (*chymostatin-sensitive angiotensin II-generating enzyme* — CAGE) toimel. AKE-inhibiitorite kasutamisel tuleb veel arvestada, et AKE ei taga mitte ainult angiotensiin I üleminekut angiotensiin II-ks, vaid toimib veel muudesse sellistesse substraatidesse nagu bradükiniin, tahhükiniinid, neurotensiin substants P ja arvatavasti veel mõnesse teisesse (2, 4, 6, 15),

Bradükiniin, mis kuhjub veresoonesinas AKE-inhibiitorite kasutamisel, stimuleerib endoteelist lämmastikoksiidi (*nitric*

oxide — NO) ja prostaglandiinide E₂ ning I₂ vabanemist. Seega realiseerub AKE-inhibiitorite toime osaliselt bradükiniin-NO teed pidi (8). AKE-inhibiitorite kroonilisel kasutamisel suureneb reniini ja angiotensiin I sisaldus veres, sest puudub angiotensiin II pärssiv toime negatiivse tagasiside kaudu nende vabanemisesse. Angiotensiin I kontsentratsiooni tõus soodustab angiotensiin II produtseerimist. See on üks mehhanisme, millega angiotensiin II kontsentratsioon ennistub AKE-inhibiitorite kroonilisel kasutamisel (8, 15).

On leitud, et angiotensiin II kontsentratsioon kudedes varieerub AKE-inhibiitorite kasutamisel suures ulatuses (6). Seetõttu ei ole päris selge, mil määral AKE-inhibiitorite kasutamisel ilmnevad soodsad ja ebasoodsad toimed on seotud angiotensiin II produktsiooni pidurdumisega ja missugust osa etendavad AKE pärssimise muud aspektid (15). AKE-inhibiitorite kasutamisel tõuseb prostaglandiinide tase, tõenäoliselt bradükiniinist tingitud stimulatsiooni tõttu (15).

Vaatamata AKE-inhibiitoritega saadud headele tulemustele nii arteriaalse hüpertensiooni kui ka südamepuudulikkuse ravis, on siiski küllalt palju haigeid, kellel AKE-inhibiitorid ei ole piisavalt efektiivsed või ei saa neid kõrvaltoimete tõttu kasutada (2, 15, 18, 29). Sellepärast otsitakse uusi võimalusi reniin-angiotensiinsüsteemi mõjutamiseks. Viimasel ajal on suure tähelepanu osaliseks saanud angiotensiin II esimest tüüpi (AT₁) retseptorite antagonistid (2, 4, 10, 15, 20, 22).

AT₁-retseptori antagonistid on seni rohkem kasutusel olnud arteriaalse hüpertensiooni ravis. Hüpertensioonivastases ravis on AT₁-retseptorite antagonistid vähemalt niisama efektiivsed kui AKE-inhibiitorid, β-blokaatorid, Ca-antagonistid ja diureetikumid (4, 5, 10, 16, 17, 24, 30).

Rein Teesalu, Tiina Ristimäe — Tartu Ülikooli Kardioloogiakliinik

AT₁-retseptor vahendab angiotensiin II kõiki neid toimeid (veresoonte ahenemine; sümpaatilise närvisüsteemi aktiivsuse tõus; aldosterooni, vasopressiini ja AKTH sekretsiooni stimuleerimine; kasvufaktorite aktiveerimine; liigse superoksiid-aniooni produtseerimine ja sellest tulenev oksüdatiivne stress; trombotsüütide aktiveerimine; plasminogeeni aktivaatori inhibiitor-1 (PAI-1) tekke stimuleerimine), mis on seotud hüpertensiooni, ateroskleroosi, vaskulaarse remodelleerimise, müokardi hüpertroofia ja isheemia ning glomeruloskleroosi tekkimise ja arenemisega. AT₁-retseptor kuulub G-proteiiniga seotud retseptorite superperekonda ja esineb kahe isovormina — AT_{1a}- ja AT_{1b}-retseptor (8).

Angiotensiin II teist tüüpi (AT₂) retseptorid etendavad suurt osa rakkude arenemisest, diferentseerumisest ja apoptoosist (3, 8). AT₂-retseptori kaudu arvatakse realiseeruvat AT₁-retseptoritega vahendatud efektidele antagonistlikud efektid. Angiotensiin II sidumine AT₂-retseptoriga kutsub esile vasodilatatsiooni, rakkude kasvu pidurdumise, NO produtseerimise ja avaldab antiproliferatiivset ning natriureetilist toimet. AT₂-retseptori geen on inimese X-kromosoomis. AT₁-retseptorite antagonistid ei toimi mitte ainult AT₁-retseptori blokaadi, vaid ka AT₂-retseptori stimulatsiooni kaudu, sest angiotensiin II kättesaadavus AT₂-retseptoritele suureneb (3, 8). Eksperimendis vähendavad AT₁-retseptori antagonistid angioplastikajärgset neointima arenemist (14). Ei ole selge, kas AT₂-retseptorite pikaajalises stimulatsioonil võivad olla ka ebasoodsad tagajärjed.

AT₁-retseptori antagonistid vähendavad, aga ei pärsi täielikult aldosterooni sekretsiooni neerupealistes. Mõningane hüperkaleemia tekkimise risk nende ravimite kasutamisel on siiski olemas. ELITE (*Evaluation of Losartan in the Elderly*) uurimuse andmeil esines AT₁-retseptori

antagonisti losartaani kasutamisel hüperkaleemiat vähem kui AKE-inhibiitori kaptopriili puhul (23).

AT₁-antagoniste ei tohi kasutada rasedad. Looteas on ajus, neerudes ja muudes elundites palju AT₂-retseptoreid (27). See asjaolu ja AT₂-retseptorite rakkude kasvu pidurdav toime veresoonte seintes (28) ning AT₁-retseptorite rakkude kasvu stimuleeriv toime veresoontes ja müokardis (9) osutavad angiotensiini olulisusele embrüogeneesis, mistõttu selle süsteemi mõjutamisel võivad olla ettearvamatud tagajärjed.

AT₁-retseptori antagonistidest hakati haigetel esimesena kasutama losartaani. Erinevalt diureetikumidest ja β-blokaatoritest puudub losartaanil ebasoodne toime vere elektrolüütidesse, lipiididesse ja glükoosiainevahetusesse (vt. tabel 1) (2, 19). LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) uurimus peab näitama, kui tulemuslikult AT₁-retseptorite antagonistid (selles uurimuses on selleks losartaan) väldivad hüpertensiooni tüsistusi (7).

Nii AKE-inhibiitorid kui ka AT₁-retseptori antagonistid vähendavad resistentsust insuliini suhtes (11). Ravi AKE-inhibiitoritega on diabeetikutel sedavõrd efektiivselt aeglustanud neerukahjustuse arenemist, et mikroalbuminuuriaga diabeetikutel on soovitatud eluaegset ravi AKE-inhibiitoritega. Eeldatakse, et AT₁-retseptori blokaad võib neeru isegi paremini kaitsta, sest AKE-inhibiitorite toimet moduleerib AKE genotüüp. RENAAL-i (*Reduction of Endpoint in NIDDM with the A II Antagonist Losartan*) uurimuse alusel peaks selguma, kas see nii on.

Reniin-angiotensiinsüsteemi pärssimise soodne toime diabeetilise nefropaatia väljakujunemise vältimises või aeglustamises ei realiseeru mitte ainult arteriaalse rõhu normaliseerimise kaudu, vaid sellesse on ilmselt kaasatud ka muid mehhanisme, mis senini ei ole olnud veel päris

selged (12). Antihüpertensiivse ravimina on efektiivseks osutunud AT₁-retseptori antagonist irbesartaan, mis manustatuna annuses 100–300 mg kord päevas alandab oluliselt vererõhku kerge ja mõõduka arteriaalse hüpertensiooniga haigetel (24).

Lisaks losartaanile ja irbesartaanile on kasutusel järgmised AT₁-retseptorite antagonistid: valsartaan, eprosartaan, candesartaan, talmisartaan ja tasosartaan, mis on juba efektiivseks osutunud (13, 16). VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) uurimus näitab, et valsartaan alandab vererõhku niisama tulemuslikult kui Ca-antagonist amlodipiin (16). Tulekul on veel mitmed selle rühma ravimid, mille nimed seni on tähtede ja numbrite kombinatsioonina. AT₁-retseptori antagonist ja tiasiiddiureetikumi kombinatsioon on efektiivne ja hästi talutav (3, 22, 25, 30). AT₁-retseptorite antagonistidel ei ole seni kliinilist tähtsust oma-vaid ravimite koostoimeid kindlaks tehtud ka teiste ravimite samaaegse kasutamise korral (26).

AT₁-retseptorite antagonistide kasutamisel tõuseb veres nii reniini, angiotensiin I kui ka angiotensiin II tase, kuid bradükiniini ja prostaglandiinide tase ei muutu (15). Angiotensiin II retseptori antagonistid blokeerivad aldosterooni biosünteesi nii *in vitro* kui ka *in vivo* ning reniini vabanemise supressiooni angiotensiin II poolt neerus (4, 29).

Nagu AKE-inhibiitorite puhul, nii peab ka AT₁-retseptorite antagonistide kasutamisel arvestama hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerupuudulikkuse tekkimise

või süvenemise võimalusega, kuid neid tüsistusi esineb harvemini kui AKE-inhibiitoritega (2, 5). Neerupuudulikkuse tekkimise oht esineb stenoosi puhul mõlema neeru arteris või ühe neeru korral selle arteris (5). AT₁-retseptorite antagonistide eeliseks ongi kõrvaltoimete väga väike esinemissagedus (15, 16, 23). Nii oli irbesartaaniga ravitud haigetel kõrvaltoimete esinemissagedus isegi väiksem kui platseeborühmas, kusjuures köha ja ravimi tarvitamise katkestamist tuli ette niisama harva kui platseeborühmas (15, 17). Näiteks peavalu on irbesartaaniga raviga palju harvem. Väga soodne on asjaolu, et kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurene ka irbesartaani annuse suurendamisel ja tema annust ei ole vaja korrigeerida neeru- ja maksakahjustusega haigetel (17).

AKE-inhibiitorite ees peetakse AT₁-retseptorite antagonistide peamiseks eeliseks nende suuremat spetsiifilisust reniin-angiotensiinsüsteemi blokeerimisel ja toime puudumist kiniin-kallikreiinsüsteemisse (18). AT₁-retseptorite antagonistide üks olulisemaid eeliseid AKE-inhibiitorite ees on asjaolu, et erinevalt viimastest ei kutsu nad esile köha ega angioödeemi. Siiski on ka AT₁-retseptorite antagonistide kasutamise korral täheldatud angioödeemi (1), mille (nagu ka köha) esinemist AKE-inhibiitorite kasutamisel seostatakse AKE-inhibiitorite toimega kiniin-kallikreiinsüsteemisse ja sellest tingitud bradükiniini kontsentratsiooni tõusuga (8). Et AKE-inhibiitorid ei toimi mitte ainult reniin-angiotensiinsüsteemisse, esi-

Tabel 1. Losartaani, tiasiiddiureetikumide ja β-blokaatorite metaboolse profiili võrdlus (19)

| Näitaja | Losartaan | Diureetikum | β-blokaator |
|---------------------|------------|-------------|-------------|
| Üldkolesterool | Neutraalne | Ebasoodne | Neutraalne |
| HDL-kolesterool | Neutraalne | Neutraalne | Ebasoodne |
| Triglütseriidid | Neutraalne | Ebasoodne | Ebasoodne |
| Glükoositolerantsus | Neutraalne | Ebasoodne | Ebasoodne |
| Elektrolüüdid | Neutraalne | Ebasoodne | Neutraalne |

Tabel 2. AT₁-retseptorite antagonistide farmakokineetika inimesel (26)

| AT ₁ -retseptori antagonist | Biosaadavus (%) | Toiduga sidumine | Aktiivne metaboliit | Poolväärtusaeg (tundides) | Sidumine valkudega (%) | Annus* (mg) |
|--|-----------------|------------------|---------------------|---------------------------|------------------------|-------------|
| Irbesartaan | 60—80 | Ei | Ei | 11—15 | 90,0 | 150—300 |
| Losartaan | 33 | Minimaalne | Jah | 2 | 98,7 | 50—100 |
| Valsartaan | 25 | 40—50% | Ei | 6 | 95,0 | 80—320 |
| Kandesartaan | 40 | Ei | Eelravim | | 99,5 | 2—16 |

*Kõiki neid ravimeid manustatakse üks kord päevas.

neb võimalus, et on olemas haiged, kellel antihüpertensiivne efekt saadakse küll AKE-inhibiitoritega, mitte aga AT₁-retseptori antagonistidega. Selgeid tõendeid selle võimaluse kohta ei ole.

AT₁-retseptorite antagonistid on suhteliselt uus ravimiklass. Selle klassi üksikute ravimite vaheliste erinevuste olemasolu ja ulatus ei ole päris selge. AT₁-retseptori antagonistidest esimesena ravimina kasutamisele võetud losartaan suurendab kusihaape eritumist (5, 21). See losartaani omadus teistel AT₁-antagonistidel puudub ja tõenäoliselt ei ole seotud angiotensiinireseptorite antagonismiga (4). Irbesartaani vererõhku alandav toime tugevneb annuse suurendamisel rohkem kui teiste AT₁-retseptorite antagonistide puhul, sest irbesartaani annusevastuse kõver on järsema tõusuga kui teistel selle klassi ravimitel (17).

Patsiendile on mugav, et enamikku AT₁-retseptori antagonistide võib kasutada üks kord päevas. Nii näitab vererõhu ööpäevane monitoorimine, et irbesartaani manustamine üks kord päevas tagab samasuguse toime kui kogu annuse jagamine kaheks manustamiskorraks päevas (32). Ravimeid, mille interaktsioon toiduga on minimaalne (irbesartaan, kandesartaan, losartaan; vt. tabel 2), võib manustada söögijast sõltumata.

Kuigi eeldatakse, et AT₁-retseptorite antagonistid peaksid olema efektiivsed ka südamepuudulikkusega haigetel, on selkohaseid andmeid seni veel vähe (2). Siiski tundub, et teoreetiliselt eeldatud ka-

sulikkus ilmneb tõepoolest AT₁-retseptorite antagonistide kliinilisel kasutamisel. 722-l üle 65-aastaselt kerge südamepuudulikkusega (väljutusfraktsioon <40%) haigel tehtud uuring näitas, et 48-nädalase jälgimisaja jooksul ei olnud AKE-inhibiitori kaptopriili ega AT₁-retseptori antagonistiga losartaani vahel olulist erinevust ei neeru düsfunktsiooni vältimise ega südamepuudulikkuse süvenemise vältimise osas (23). Ootamatusena oli kõikidest põhjustest tingitud suurem losartaani puhul oluliselt väiksem kui kaptopriiliga ravitute hulgas. See erinevus tekkis peamiselt äkksurmajuhtude vähenemise arvel losartaaniga ravitute hulgas.

Et angiotensiin II retseptorid paiknevad erinevalt AKE-st peamiselt neurovasculaarsest kimpudest ja südame erutusjuhtesüsteemis, siis peetakse võimalikuks, et reniin-angiotensiinsüsteemi efektiivsemal blokaadil AT₁-retseptori antagonistiga on antiarütmogeenne toime (15). Uuritute arv on siiski veel liiga väike, et kaugulelatuvaid järeldusi teha. Perspektiivikas tundub olevat südamepuudulikkuse kombineeritud ravi AKE-inhibiitorite ja AT₁-retseptori antagonistidega. Nii annab AKE-inhibiitori enalapriili ja AT₁-retseptori antagonistiga losartaani kombinatsioon südamepuudulikkusega haigel parema tulemuse kui kumbki ravim eraldi kasutatuna (31). Losartaani üksinda kasutamisel võib vähese efektiivsuse põhjuseks olla kõrge AKE kontsentratsioon ja sellest indutseeritud bradükiniini kiire lagunemine. Käesoleval ajal ei ole AKE-inhi-

biitori ja AT₁-retseptori antagonistid kombinatsiooni kasutamise näidustused veel selged. Südamepuudulikkuse ravi edasise parendamise seisukohalt peetakse oluliseks, et oleksid olemas südamespetsiifilised AT₁-retseptori antagonistid, et vältida või vähemalt pidurdada maladaptatiivse kardiaalse hüpertroofia ja dilatatsiooni tekkimist (20). AKE-inhibiitorite ja AT₁-retseptori antagonistide kasutamisel loodetakse saada reniin-angiotensiinsüsteemi täielikum blokaad kui nende ravimite kasutamisel eraldi.

Kuigi AT₁-retseptorite antagonistide kliinilise kasutamise kogemus on veel napp, võib juba praegu öelda, et nende tulekuga on kardioloogid saanud oma käsutusse uued efektiivsed ravimid, mis lähitulevikus ei leia ilmselt laialdast kasutamist mitte ainult arteriaalse hüpertensiooni ravis, vaid ka kroonilise südamepuudulikkuse ja nefropaatia ravis ning ennetamises, samuti südame isheemiatõve sekundaarses preventsionis.

KIRJANDUS: 1. *Acker C. G., Greenberg, A.* New Engl. J. Med., 1995, 333, 1572. — 2. *Awan, N. A., Mason, D.* Am. Heart J. 1996, 132, 177—185. — 3. *Balla, T., Baukal, A. J., Eng, S. a.o.* Mol. Pharmacol., 1991, 40, 401—406. — 4. *Bauer, J. H., Reams, G.* Arch. Intern. Med., 1995, 155, 1361—1368. — 5. *Burnier M., Waerber, B., Brunner, H. R. J.* Hypertens., 1994, 12 (suppl. 2), 7—15. — 6. *Campbell, D. J.* Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996, 23 (suppl. 3), 125—131. — 7. *Dahlöf, B., Devereux, R., de Faire, U. a.o.* for the LIFE Study Group. Am. J. Hypertens., 1997, 10, 705—713. — 8. *Dzau, V. J., Mukoyama, M., Pratt, R. E. J.* Hypertens., 1994, 12 (suppl. 2), 1—5. — 9. *Gibbons, G. H., Dzau, V. I.* New Engl. J. Med., 1994, 330, 1431—1438. — 10. *Goldberg, A. I., Dunlay, M. C., Sweet, C. S.* Am. J. Cardiol., 1995, 75, 793—795. — 11. *Higashiura, L., Ura, N., Takada, T. a.o.* J. Hypertens., 1998, 16 (suppl. 2), 154. — 12. *Hollenberg, N. K. J.* Hypertens., 1997, 15 (suppl. 7), 7—13. — 13. *Hübner, R., Högemann, A. M., Sunzel, M. a.o.* J. Human Hypertens., 1997, 11 (suppl. 2), 19—25. — 14. *Jandeleit-Dahm, K., Koch, K.-M. J.* Hypertens., 1998, 16 (suppl. 2), 24. — 15. *Johnston, C. I., Naitoh,*

M., Burrell, L. M. J. Hypertens., 1997, 15 (suppl. 7), 3—6. — 16. *Makham, A., Goa, K. L.* Drugs, 1997, 54, 299—311. — 17. *Man in't Veld A. J. J.* Hypertens., 1997, 15 (suppl. 7), 27—33. — 18. *Menard, J., Chatellier, G., Azizi, M. J.* Human Hypertens. 1997, 11 (suppl. 2), 1—7. — 19. *Moan, A., Hoiieggen, A., Seljeflot, I. a.o.* J. Hypertens., 1996, 11, 1093—1097. — 20. *Moss, A. J.* Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, 49 (suppl. 1), 41—44. — 21. *Nakashima, M., Uematsu, T., Kosuge, K. a.o.* Eur. J. Clin. Pharmacol., 1992, 42, 333—335. — 22. *Oparil, S., Barr, E., Elkins, M. a.o.* Clin. Ther., 1996, 18, 608—625. — 23. *Pitt, B., Segal, R., Martinez, F. A. a.o.,* on behalf ELITE Study Investigators. Lancet, 1997, March, 349, 747—752. — 24. *Pool, J. L., Guthrie, R. M., Littlejohn, T. a.o.* Am. J. Hypertens., 1996, 9, 4, part 2, 152A. — 25. *Plouin, P.-F. J.* Human Hypertens., 1997, 11 (suppl. 2), 65—66. — 26. *Ruilope, L. J.* Hypertens., 1997, 15 (suppl. 7), 15—20. — 27. *Saavedra, J. M.* Endocr. Rev., 1992, 13, 329—380. — 28. *Stoll, M., Steckelings, U. M., Paul, M. a.o.* J. Clin. Invest., 1995, 95, 651—657. — 29. *Timmermans, P. B., Wong, P. C., Chiu, A. T. a.o.* Pharmacol. Rev., 1993, 11 (suppl. 3), 23—26. — 30. *Weir, M. R., Elkins, M., Liss C. a.o.* Clin. Ther., 1996, 18, 411—428. — 31. *Willenheimer, R., Cline, C., Erhardt, L.* Eur. Heart J., 1996, 17, 68—69. — 32. *Zanchetti, A. J.* Hypertens., 1997, 15 (suppl. 7), 21—25.

Summary

Angiotensin II receptor type 1 antagonists. An overview.

Südamelihase kahjustuse laboratoorne diagnoosimine

Kaido Beljaev Alar Aab

müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, südamelihase rakkude vähene kahjustus (*minor myocardial damage* — MMD), kreatiini-kinaasi MB isoensüüm, müoglobiin, südamespetsiifiline troponiin T (*cardiacTnT*), südamespetsiifiline troponiin I (*cardiacTnI*)

Praegu on maailmas südame isheemiatõvest tingitud surmajuhud esikohal, moodustades 12,5% surmajuhtudest üldse (23). Seetõttu on varajane diagnoos ja prognoosi hindamine ägeda rindkerevaluga patsiendi jaoks hädavajalik sobiva kiire ravi rakendamiseks ja patsiendi seisundi edasiseks ohjamiseks (18).

1970-ndate aastate algul töötas Maailma Tervishoiuorganisatsioon välja müokardiinfarkti diagnoosimise kriteeriumid, mis nõuavad vähemalt kahte järgnevast: tüüpiline anamnees ja sümptomid (rindkerevalu >30 minuti), diagnostilised EKG-leiud, iseloomulikud biokeemiliste südamermarkerite muutused.

Kuigi EKG on müokardiinfarkti peamine diagnostiline test, võivad EKG muutused olla ebapiisavad; 15—50% müokardiinfarkti diagnoosidest nõuab biokeemilist kinnitust (8); esimeses EKG-s ei ole ST-segment kõrgenenud pooltel ägeda müokardiinfarktiga patsientidel (28). Samuti ei ole tavapäraste diagnoosimeetodite abil võimalik ebastabiilse stenokardiaga patsientide seast selekteerida neid, kellel esineb südamelihase rakkude vähene kahjustus (*minor myocardial damage* — MMD) ning kelle lähiprognos ei erine müokardiinfarkti põdejate prognoosist (10, 20, 24). Seetõttu oleks meeldiv kasutada sellist diagnostilist testi, mis oleks kõrge spetsiifilisuse ja tundlikkusega juhtudel, kui klassikalised müokardiinfarkti dia-

gnosimise võimalused ei ole riski suuruse määratlemiseks piisavad (13).

Lähtuvalt uute südamelihase kahjustust kinnitavate testide väljatöötamisest viimastel aastatel on keerulisemaks muutunud nende testide seast antud haigusjuhu jaoks kõige sobilikuma leidmine. Võiks küsida, kas rindkerevaluga patsiendiga tegelevale arstile oleks abiks mõni kõiki diagnoosimisprobleeme lahendav super-test ja missugune see test peaks olema?

Südamelihase kahjustuse ideaalne biokeemiline marker peaks (18): 1) sisalduma südamelihases kõrges kontsentratsioonis; 2) mitte esinema normaalsete ja ka patoloogiliste seisundite korral teistes kudedes; 3) mitte olema määratav plasmas normaalsete seisundite korral; 4) vabanema kiiresti ja täielikult pärast pöördumatut südamelihase kahjustust*; 5) vabanema koguses, mis on otseses seoses müokardinekroosi ulatusega; 6) säilima plasmas küllalt kaua võimaldamaks sobivat diagnostilist ajaakent; 7) olema sobilik kiire, usaldatava ja hinnalt sobiva määramismeetodi arendamiseks.

Kolm esimest ensüümi, mille aktiivsuse määramist seerumis kasutati müokardiinfarkti diagnoosimiseks, olid aspartaataminotransferaas (ASAT, 1954), kreatiini-kinaas (CK, 1955) ja laktaatdehüdrogenaas (LD, 1956). 1959. aastal võeti müokardiinfarkti diagnoosimisel biokeemiliste markeritena kasutusele ka laktaatdehüdrogenaasi isoensüümide määramine, 1975. aastast on määratud kreatiini-kinaasi MB isoensüümi (CK-MB) aktiivsust (27).

Millised aga on südamelihase kahjustuse biokeemilised näitajad tänapäeval?

Missugune peaks olema nende määramise taktika rindkerevaluga patsiendil?

Et pole olemas ühtki testi, mis vastaks kõikidele eespool nimetatud nõuetele, tuleb kasutada mitme markeri kombinatsiooni. NACB (*The National Academy of Clinical Biochemistry*) soovitus järgi peaks müokardiinfarkti tavadiagnoosimi-

* Prognostiliseks kasutamiseks peaks ideaalne marker südamelihasest vabanema ka pärast pöörduvat südamelihase kahjustust.

sel kasutatama kahte biokeemilist markerit (30): ühte varajast — tõuseb veres pärast esimeste sümptomite ilmnemist kuue tunni jooksul; teist kindlat — ilmub verre suhteliselt vara ja püsib kõrgenenuna mitu päeva ning omab kõrget spetsiifilisust ja sensitiivsust südamelihase kahjustuse suhtes. Olemasolevatest testidest oleks **müoglobiinisisalduse** määramine seerumis sobivaim varajase südamelihase kahjustuse marker (30).

Skeleti- ja südamelihase valk müoglobiin vabaneb skeleti- ning südamelihase kahjustuse korral seerumisse 1—4 tundi pärast lihaserakkude kahjustust (vt. tabel 2). Et müoglobiini esineb kõikides skeleti- ja südamelihase rakkudes, on ta mittespetsiifiline müokardiinfarkti marker ning diagnoos peaks olema kinnitatud südamespetsiifilisema testiga (29). Samas on negatiivne müoglobiini määramise tulemus 3—6 tundi pärast rindkerevalude algust infarkti diagnoosi eitamisel väga kõrge negatiivse ennustava väärtusega (18, 30). Müoglobiini taseme tõus on mööduv leid, see taandub referentsväärtuseni tavaliselt 24 tunniga.

Müoglobiini soovitatakse määrata paralleelselt skeletilihase spetsiifilise valgu karbooniumanhüdraas III-ga. Karbooniumanhüdraas III vabaneb skeletilihase rakkude vigastuse ajal koos müoglobiiniga ja seda kindlas nendevahelises suhtes. Et karbooniumanhüdraas III ei leidu südamelihases, siis peaks tema ja müoglobiini suhe väljendama "korrektselt" südamelihase kahjustust (7).

Tänapäeval vaieldakse veel müoglobiini kui parima reperfusiooni näitava markeri üle. Müoglobiin "pestakse kiiresti välja" pärast reperfusiooni, seepärast saaks teda kasutada trombolüütilise ravi tulemuste hindamiseks (15).

Osa autorite arvates poleks üldse soovitatav kasutada biokeemilisi teste varajaseks reperfusiooni hindamiseks (18). Teised soovitavad teha EKG, määrata seerumi müoglobiini ja troponiini T-d kombineeritult, kuid seda eeldusel, et nende määramise tulemused on kiiresti kättesaadavad (26). Kolmandad on välja tööta-

nud valemi, kuidas kasutada müoglobiini väärtusi müokardi varajase reperfusiooni üle otsustamisel (vt. skeem 1) (12).

Siiski peetakse ST-segmendi elevatsiooni taandumist EKG-s lihtsaimaks ja kõige enam kasutatavaks kliiniliseks "tööriistaks" trombolüütilise ravi efektiivsuse hindamisel (6, 26).

Viimastel aastatel palju uuritud markeriteks, mida soovitatakse kasutada müokardiinfarkti diagnoosimisel CK-MB asemel uue, kuldse standardi seisuses, on südamespetsiifilised **troponiin T (cTnT)** ja **troponiin I (cTnI)** (30).

Kolmest alaühikust — troponiin T, I ja C — koosnev valguline troponiinkompleks paikneb skeleti- ja südamelihase kontraktilises aparatis ning reguleerib lihaste kontraktsiooni (18). Troponiin C seob kaltsiumi ja reguleerib kontraktsiooni; troponiin I inhibeerib aktomüosiini ATPaasi; troponiin T seob troponiinkompleksi tropomüosiiniga. Nii troponiin T-l kui ka troponiin I-l on erinev aminohapete järjestus südamelihases võrrelduna nende aminohapete järjestusega skeletilihastes. See omadus ongi cTnT ja cTnI immunoloogilisel meetodil määramise aluseks, sest antikehad on spetsiifilised tehtud just südamespetsiifiliste valkude aminohapete järjestuste vastu. Et troponiin C-l on skeleti- ja südamelihase rakkudes aminohapete järjestus sama, puudub tal südamespetsiifilise markeri potentsiaal (1).

Troponiini määramiseks on kaks peamist näidustust: müokardiinfarkti dia-

Tabel 1. Kreatiiniikinaasi isoensüümid protsentides (18)

| | CK-BB*** | CK-MB | CK-MM |
|----------------|----------|----------------------------------|---|
| Jaotus kudedes | | | |
| skeletilihas | — | <5* | >95 |
| südamelihase | — | 25—45 | 55—75 |
| teised koed** | >90 | — | <10 |
| Isovormid | Ei ole | Mb ₂ +Mb ₁ | MM ₃ +MM ₂ +MM ₁ |

* — regenereeruvast skeletilihases võib näiteks pärast ägedat lihasekahjustust CK-MB tõusta >10% (seepärast soovitataksegi CK-MB aktiivsust väljendada protsentides üld-CK-st); ** — aju, eesnäärre, sool, emakas, platsenta, põis; *** — normaalselt CK-BB-d seerumis ei leidu.

Tabel 2. Müokardiinfarkti diagnoosimisel kasutusel olnud ja olevad markerid (5, 8, 29)

| Marker | Kardio- spetsiifiline? | Aktiivsuse/ kontsentratsiooni ↑ (tundi pärast müokardiinfarkti) | Maksimum (tundi pärast müokardi- infarkti) | Tõus (korda referents- väärtusest) | Püsib kõrgenenuna (päeva pärast müokardiinfarkti) |
|---|---------------------------|--|---|---|--|
| Üld-CK | Ei | 5—12 | 18—30 | Kuni 25 | 2—5 |
| CK-MB | ++ | 3—10 | 12—24 | | 2—3 |
| CK-MB isovormid (MB ₂ /MB ₁) | ++ | 2—4 | | | 0,5—1 |
| Müoglobiin | Ei | 1—4 | 6—12 | Kuni 20 | 0,5—1 |
| ASAT | Ei | 8—16 | 20—30 | | 2—6 |
| LDH (LD1) | Ei | 8—16 | 30—48 | | 5—14 |
| Troponiin T | ++++ | 2—6 | 12—18 (3—4 päeva) | Kuni 300 | 7—20 |
| Troponiin I | ++++ | 2—6 | 15—24 | | ~7 |

гносимine ja ebastabiilse stenokardiaga patsiendil müokardiinfarkti ja äkksurma riski kindlakstegemine (sisuliselt näitab müokardi minimaalset kahjustust).

cTnT kontsentratsioon seerumis hakkab tõusma 2—6 tundi pärast infarkti ja võib kõrgenenuna püsida vähemalt 6 päeva, isegi kuni 20 päeva pärast infarkti. Tõus võib olla kuni 300-kordne (8), mis on CK, CM-MB (massi või aktiivsuse), müoglobiini või LD suhtelisest tõusust märksa suurem. cTnI tase seerumis hakkab samuti tõusma 2—6 tundi pärast infarkti. Kõrgenenud tase langeb referentsväärtuseni umbes 7 päeva jooksul pärast infarkti (vt. tabel 2).

cTnI-d peetakse potentsiaalselt spetsiifilisemaks südamekahjustuse markeriks kui cTnT-d (29). Hiljutised uurimused neerupuudulikkuse ja müopaatiaga patsientide rühmades lubavad arvata, et cTnT võib vabaneda (sarnaselt CK-MB-ga ja LD 1-ga) krooniliselt kahjustatud skeletilihastest. Vastandina cTnT-le, CK-MB-le ja LD 1-le ei leidu cTnI-d skeletilihastes loote arengu ajal. Siiani on cTnI tõusu leitud ainult pärast südamelihase kahjustust (3, 4).

Troponiintesti tulemuste alusel on võimalik leida ebastabiilse stenokardiaga patsientide hulgast need südamelihase rakkude vähese kahjustusega (*minor myocardial damage* — MMD) patsiendid, kelle lühiajaline prognoos on sama halb kui diagnoositud müokardiinfarktiga patsientidel (10, 20, 24).

cTnT on laialdaselt rakendatav test varajaseks kardiaalsete tüsistuste riski kindlaksmääramiseks ebastabiilse stenokardiaga patsientidel (1, 10, 16, 17, 20, 24); ta on CK-MB-st palju tundlikum südamelihase rakkude kahjustuse näitaja (10).

Üks laiaulatuslikumaid uurimistöid, milles uuriti cTnT-testi kasutamise otsustarbekust riski kindlaksmäärajana ebastabiilse stenokardiaga patsientidel, oli GUSTO IIA katse (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIA*), mille käigus määrati 855-l südamelihase ägeda isheemiaga patsiendil cTnT tase seerumis 12 tunni jooksul pärast sümptomite algust. Tulemused näitasid, et cTnT tase on võimas iseseisev riskimarker. Isegi siis, kui patsiendi EKG-s esineb ST-elevatsioon, on cTnT-test ikkagi kasutatav patsientide arvamisel suure või väikese riski rühma (24).

Rindkerevalu algusest 24 tunni jooksul mõõdetud kõrged cTnT väärtused annavad iseseisvat ja olulist prognostilist informatsiooni. On näidatud, et esineb seos hilisemate kardiaalsete komplikatsioonide riski ja cTnT taseme tõusu ulatuse vahel. Vastavalt cTnT tasemele on patsiendid võimalik jaotada väikese, keskmise ja suure riskiga müokardiinfarkti ning äkksurma riski rühma (18, 20). Kui arvesse võtta ka muid iseseisvaid prognostilisi näitajaid, näiteks 12-realine EKG, võib keskmisse riskirühma kuulujad ar-

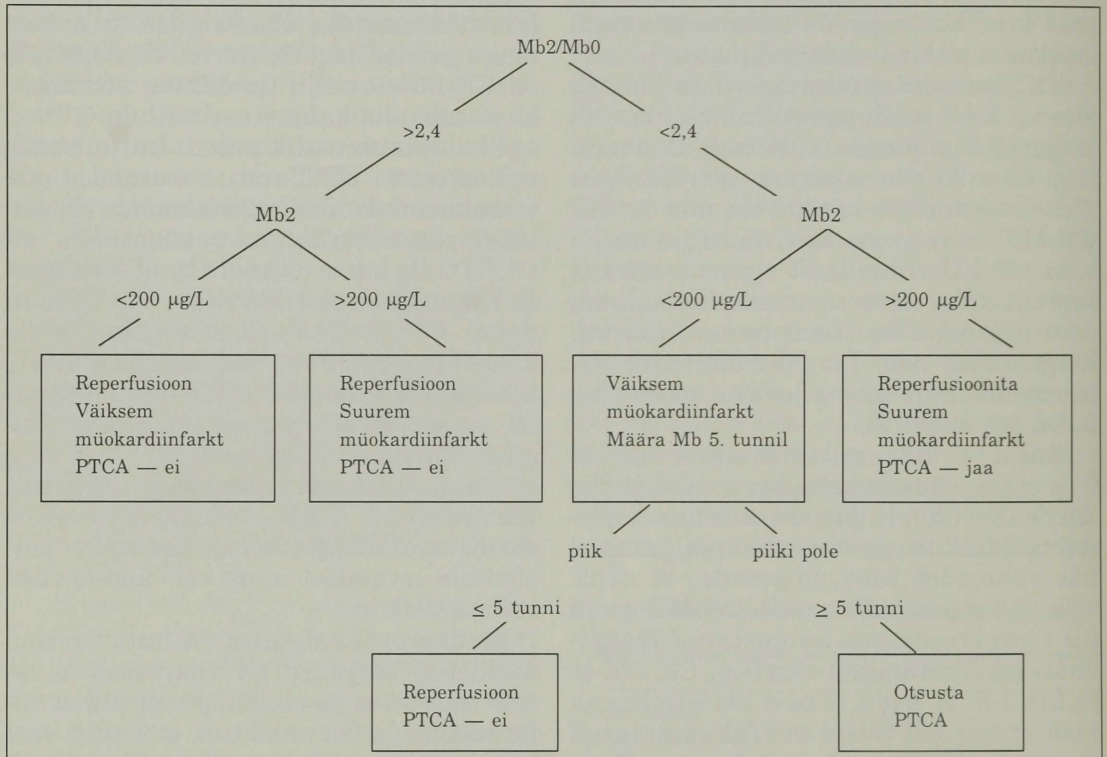
vata väikese riski rühma ning neid ravi-
da ja jälgida ambulatoorselt. Suure riski-
ga patsiendid ($cTnT > 0,18 \mu\text{g/L}$) vajavad
hoolikamat jälgimist ja haiglaravi (20).

Ka südamehaigusi põdevate laste pu-
hul annab $cTnT$ määramine sõltumatut
ja olulist prognostilist informatsiooni ning
seda peetakse CK-st, CK-MB-st või
müoglobiinist sensitiivsemaks südame-
hase kahjustuse näitajaks (21).

Kuigi $cTnT$ kasutamise kohta ebasta-
biilse stenokardiaga patsientidel kardiaal-
sete tüsistuste riski markerina on aval-
datud rohkem töid kui $cTnI$ kasutamise
kohta, on kindlaks tehtud ka $cTnI$ oluli-
sus prognostilise näitajana (2, 16). Sarna-
selt $cTnT$ -ga ennustab tõusnud $cTnI$ eba-

soodsat lühi- ja pikaajalist prognoosi (9).

Hiljutistest uuringutest, milles võrreldi
omavahel $cTnT$ -d ja $cTnI$ -d kui varajasi
kardiaalsete komplikatsioonide riski kind-
laksmäärajaid ebastabiilse stenokardiaga
patsientide rühmas, selgus, et mõlemad
markerid on sel eesmärgil võrdväärselt
kasutatavad (16, 19, 25). Kõrgenenud
 $cTnT$ tasemega ($> 0,10 \mu\text{g/L}$) patsientidel
esines südamesurma 30 päeva jooksul
3,2% versus 0,4% normaalse $cTnT$ tase-
mega patsientidel. $cTnI$ (*cutoff* $2,0 \mu\text{g/L}$)
kohta saadud andmed olid vastavalt 3,2%
versus 0,7% (16). Suremuse protsendid
erinesid sõltuvalt uuritavast populatsioo-
nist ja uuringute tegemise tingimustest,
kuid suurem suremus kõrgenenud süda-



Skeem 1. Diagramm patsiendi uurimiseks edasise revaskularisatsioonravi jaoks pärast esialgset trombolüütilist ravi.

Mb0 — seerumi müoglobiini trombolüütilise ravi algul; Mb2 — seerumi müoglobiin 2 tundi hiljem; PTCA — ravi ballooniangioplastikaga või muu invasiivne strateegia verevoolu taastamiseks infarktiga seotud arteris. Varajane indeks $Mb2/Mb0 > 2,4$ reperfusiooni kindlakstegemiseks 2 tundi pärast trombolüütilist ravi näitas positiivse ja negatiivse testi ennustavaid väärtusi 0,94 ja 0,44. Selle indeksi kombineerimine suure infarkti ulatuse näitajaga ($Mb2 > 200 \mu\text{g/L}$) tõstis negatiivse testi ennustavat väärtust 1,00-ni. Väikese infarkti ulatuse näitajaga ($Mb2 < 200 \mu\text{g/L}$) patsientidel olid 5 tundi pärast trombolüütilist ravi positiivne ja negatiivne ennustav väärtus 0,94 ja 0,79 (12).

mespetsiifilise troponiiniga patsientidel *versus* normaalse troponiini tasemega uuritavatel leidis kinnitust (2, 24).

Müokardiinfarkti diagnoosimise kuldse standardi troonilt troponiini poolt tõugata-
v on **kreiinikinaasi MB isoensüüm (CK-MB)**.

1980-ndate aastate algusest alates müokardiinfarkti diagnoosimise laboratoorse teetodite kuldseks standardiks peetud CK-MB määramise juures on teatud nüansid, mille mitteteadmine võib raviarsti segadusse viia ning põhjustada usaldamatust labori vastu.

CK-sisaldus on suurim skeletilihastes, ajukoos ja südamelihases, kuid teda võib leida ka teistes kudedes. CK aktiivne vorm on kahest alaühikust — B (*brain*) ja M (*muscle*) — koosnev dimeer. Leidub kolm isoensüümi: CK-BB, CK-MB ja CK-MM. CK-MB esineb kahe ja CK-MM kolme isovormina (vt. tabel 1).

Eestis küllaltki laialdaselt kasutusel oleva CK-MB aktiivsuse määramise immunoinhibitsioonimeetodi puhul inhibeeritakse CK dimeerist M-osa ja määratakse B-osa aktiivsus, mille korrutamisel 2-ga saadud tulemus loetakse CK-MB aktiivsuseks. Juhul, kui CK-BB dimeeri aktiivsus (ühes dimeeris kaks B alaühikut!) on mingil põhjusel tõusnud, näiteks kroonilise neerupuudulikkuse või mõne kasvaja korral, võib saada valepositiivse CK-MB vastuse. Seepärast soovitatakse CK-MB-sisalduse määramiseks kasutada tundlikumaid immunoloogilisi määramismeetodeid. CK-MB aktiivsusest tundlikum ja spetsiifilisem on CK-MB massi (CK-MB_m) määramine (27), mis on ka CK-MB aktiivsusest varajases müokardiinfarkti näitaja (29). Osa autorite arvates on CK-MB massi määramine ka sobiv test täitma südamelihase kahjustuse varajase markeri osa (14).

Lisaks määramismetoodikatest tingitud CK-MB aktiivsuse valepositiivsele tulemusele võivad CK-MB-sisalduse suurenemist põhjustada ka mitmed südamelihase kahjustusega mitte seotud seisundid, näiteks tugev füüsiline treening, ulatuslik skeletilihaste trauma, operatsioonid, lihasehai-

gused, hüpo- ja hüpertermia, mürgitused, krooniline neerupuudulikkus (29), mistõttu pole tegemist ainuüksi südamespetsiifilise markeriga.

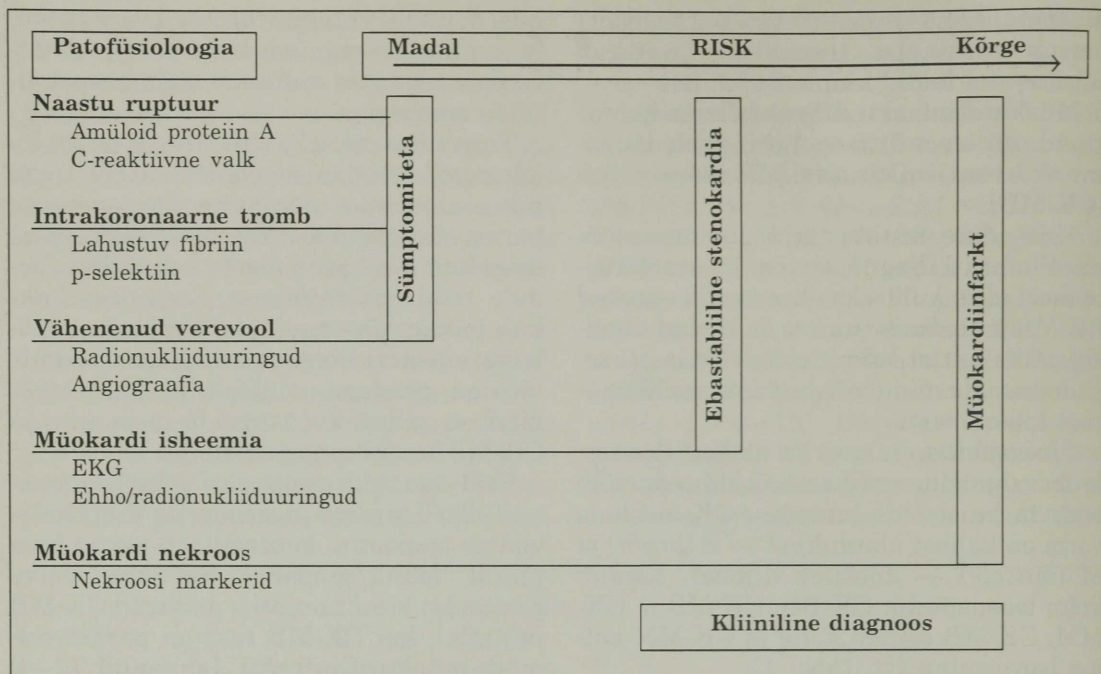
Troponiini eeliseks CK-MB ees on lisaks kõrgemale südamespetsiifilisusele tema pikemaajalisem püsimine kõrgeenenuna pärast südamelihase kahjustust ja eespool mainitud osa kardiaalsete komplikatsioonide riski määratlejana. Seejuures hakkab pärast südamelihase kahjustust mõlema markeri kontsentratsioon seerumis tõusma peaaegu võrdselt ja ka testide hind on sama, kui võrrelda troponiini ja CK-MB massi määramist.

Küll aga võib reinfarkti juba kõrgenenud cTnT taseme juures mitte märkimisväärse troponiini kontsentratsiooni tõusu puhul "maha magada". Sel juhul võiks reinfarkti kinnitamiseks määrata CK-MB juhtudel, kui CK-MB tase on pärast eelmist müokardiinfarkti langenud (2–3 päevaga) oma algtasemele (29).

Müokardiinfarkti diagnoosimisel kasutatakse ka CK-MB isovormide määramist. Kuigi CK-MB₂/CK-MB₁ isovormide suhe on kõige sensitiivsem müokardiinfarkti test 0–3 tundi pärast rindkerevalu tekkimist (11), pole CK-MB isovormid kiirete ja lihtsate tehnikate puudumise tõttu kliinilises tavatöös laialdast kasutamist leidnud (1).

Varem müokardiinfarkti kinnitamiseks tehtud LD isoensüümide (LD₁ tase > LD₂) määramine on vähe sensitiivne ja vähe spetsiifiline südamelihase kahjustusele ning on paljudes haiglates muutunud vähem populaarseks. NACB soovitude kohaselt tuleks laktaatdehüdrogenaasi isoensüümide määramine müokardiinfarkti diagnoosimise eesmärgil hoopiski lõpetada (30). Samuti võib paremate testide kättesaadavuse korral vähese tundlikkuse ja spetsiifilisuse tõttu küsitavaks muutuda ASAT-i aktiivsuse määramise otstarbekus müokardiinfarkti diagnoosimisel.

Et ideaalset südamelihase kahjustuse testi ei ole veel välja töötatud, tuleks igas infarkti diagnoosimise ja ohjamisega tegelevas raviasutuses vastavalt oma labori



Skeem 2. Südamelihase kahjustuse viis astet (5).

võimalustele välja töötada optimaalne algoritm südamelihase kahjustuse kindlaksmääramiseks.

Üks uurimistöö (22) on välja pakkunud järgmise algoritmi rindkerevaludega patsientidel müokardiinfarkti varajaseks diagnoosimiseks: aeg 0 — südamespetsiifiline troponiin, müoglobiin, CK-MB; aeg 2 tundi — müoglobiin; aeg 6, 12 tundi — südamespetsiifiline troponiin, CK-MB.

Selles töös on näidatud, et 6 tunniga on sensitiivsus müokardiinfarkti diagnoosimiseks 100%, diagnoosi eitamiseks on spetsiifilisus >95%.

Teiste autorite soovitusel on selektiivse varajase markeri valikul eeldatavalt sobivaks laboritestide kombinatsiooniks CK-MB (mass) koos südame troponiin I-ga (cTnI) (14). Kolmas autor on väitnud, et müokardiinfarkti kahtluse korral saab müoglobiini, CK-MB või cTnT määramistega infarkti diagnoosi kinnitada 2–3 tunniga ja diagnoosi eitada 3–6 tunniga peaaegu kõikidel rindkerevalu ja müokardiinfarkti suhtes mittespetsiifilise EKG-leiuga patsientidel (18).

Väidetavalt on tehtud suuri jõupingusi,

et välja töötada teste, mis tunneksid ära ägeda koronaarpuudulikkuse patofüsioloogia varajased astmed, nagu näiteks põletiku, trombi moodustumise, trombotsüütide agregatsiooni ja pöörduva isheemia (30). Samas aga on osa autorite arvates siiani liialt keskendunud südamelihase nekroosile ja mitteküllaldaselt markeritele, mis näitavad nekroosi eelastmeid (5) (vt. skeem 2). Viimati nimetatud markerite "otsingul" on uuritud C-reaktiivset valku, amüloid proteiin A-d, trombi prekursor proteiini, p-selektiini ja glükogeenfosforülaasi isoensüümi BB-d (5, 30), mis kõik võiksid olla järgmise artikli teemaks.

Kokku võttes võib öelda, et südamelihase kahjustuse biokeemiliste markerite all mõeldakse tänapäeval eelkõige müoglobiini, kreatiinikinaasi MB isoensüümi ja südamespetsiifilist troponiini. Nende markerite määramise omavaheline kombineerimine peaks olema rindkerevaluga patsiendiga tegelevale arstile abiks südamelihase kahjustuse diagnoosimisel ja patsiendi seisundi ohjamisel.

Müoglobiini kontsentratsiooni määrami-

ne seerumis võiks abiks olla varajasel müokardiinfarkti diagnoosi eitamisel (negatiivne tulemus on 3—6 tundi pärast rindkerevalu algust kõrge negatiivse enustava väärtusega) ja sobilik ka varajaseks mitteinvasiivse reperfusiooni näitajaks. CK-MB-st rääkides peaks teadma, et CK-MB aktiivsusest eelistatum on CK-MB massi määramine, sest tema kontsentratsiooni tõus pärast südamelihase kahjustust on varajasem ning määramis- meetoodikad täpsemad. CK-MB aktiivsuse määramise korral võiks kasutada CK-MB aktiivsuse suhet üld-CK aktiivsusesse.

cTnT ja cTnI puhul tasuks rõhutada nende kardiospetsiifilisust, küllaltki varajast ilmumist verre pärast südamelihase kahjustust ja üsnagi pikaajalist püsimit kõrgeenenuna. Eraldi võiks mainida, et südamespetsiifilise troponiini taseme määramine aitab ebastabiilse stenokardiaga patsientidel määratleda müokardiinfarkti ja äkksurma riski.

KIRJANDUS: 1. *Alonsozana, G. L. Christenson, H. Clin. Chem.*, 1996, 42, 803—808. — 2. *Antman, E. M., Milenko, J., Tanasijevic, M. J. a.o. New Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1342—1349. — 3. *Bodor, G. S., Porterfield, D., Voss, E.M. a.o. Clin. Chem.*, 1995, 41, 1710—1715. — 4. *Bodor, G. S., Survant, L., Voss, E. M. a.o. Clin. Chem.*, 1997, 43, 476—484. — 5. *Boyce, N. Clin. Lab. News*, 1998, 24, 18—20. — 6. *Buszman, P., Szafranek, A., Kalarus, Z. a.o. Eur. Heart J.* 1995, 16, 1207—1214. — 7. *Christenson, R. H. Clin. Chem.*, 1997, 43, Suppl., 98. — 8. *Dominiczak, M. H. Seminars in Clinical Biochemistry*. Second edition. The University of Glasgow, 1997. — 9. *Galvani, M., Ottani, F., Ferrini, D. a.o. Circulation*, 1997, 95, 2053—2059. — 10. *Hamm, W., Ravkilde, J., Gerhardt, W. a.o. New Engl. J. Med.*, 1992, 327, 146—150. — 11. *Hetland, Ø., Dickstein, K. Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1996, 56, 701—713. — 12. *Julander, B., Clemmensen, P., Ohman, E. M. a.o. Eur. Heart J.*, 1996, 17, 399—406. — 13. *Katus, H. A., Greten, T., Rottbauer, R. a.o. In: 11th IFCC European Congress of Clinical Chemistry. Proceedings of the Laboratory Medicine*, 1995, 112. — 14. *Keffer, J. H. Am. J. Clin. Pathol.*, 1997, 107, 398—409. — 15. *Laperche, T., Steg, P. G., Dehoux, M. a.o. Circulation*, 1995, 92, 2079—2086. — 16. *Leisher, M. S., Thygesen,*

K., Ravkilde, J. a.o. Circulation, 1997, 96, 2578—2585. — 17. *Lindahl, B., Andréén, B., Ohlsson, J. a.o. Eur. Heart J.*, 1997, 18, 762—770. — 18. *Lindahl, B. Upsala J. Med. Sci.*, 1996, 101, 193—232. — 19. *Lindahl, B., Venge, P., Wallentin, L. Eur. Heart J.*, 1997, 18 (abstract suppl.), 3674. — 20. *Lindahl, B., Venge, P., Wallentin, L. a.o. Circulation*, 1996, 93, 1651—1657. — 21. *Lipshultz, S. E., Ritai, N., Sallan, S. E. a.o. Circulation*, 1997, 96, 2641—2648. — 22. *Maisel, A. S., Templin, K. Circulation*, 1997, 96 (abstract suppl.), 1851. — 23. *Murray, C. J. L., Lopez, A. D. Lancet*, 1997, 349, 1269 — 1276. — 24. *Ohman, M. E., Armstrong, P. W., Christenson, R. H. a.o. New Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1333—1341. — 25. *Olatidoye, A. G., Feng Y., Wu A. Circulation*, 1997, 96 (abstract suppl.), 1859. — 26. *Pasceri, V., Andreotti, F., Maseri, A. Eur. Heart J.*, 1996, 17 (suppl. E), 35—41. — 27. *Penttilä, I. Klin. Lab.*, 1997, 6, 56—57. — 28. *Ronan, G. W., Lee, T. H., Cook, E. F. a.o. Am. J. Cardiol.*, 1989, 64, 1087—1092. — 29. *Tietz, N. W. Clinical guide to laboratory tests*. Third ed. W. B. Saunders Company, 1995. — 30. *Wu, A., Apple, F. S., Gibler, B. a.o. The National Academy of Clinical Biochemistry Committee*, 1997.

Summary

Laboratory diagnosis of myocardial damages. The aim of this paper is to give an overview of modern laboratory opportunities to diagnose myocardial damages. For this purpose, information collected from regular laboratory experience and latest scientific literature has been used.

Myoglobin, carbonic anhydrase III, cardiac specific troponin T (cTnT) and I (cTnI) have been brought out as new and particularly suitable biochemical markers indicating myocardial damages. The role of the so-called "golden standard" of MB isoenzyme of creatine kinase in laboratory diagnostics of myocardial infarction during the past decade has also been thoroughly described.

The authors are of the opinion that in case more specific tests are available there is no need for determining the markers not specific to myocardial damage — lactate dehydrogenase, its isoenzymes and aspartate aminotransferase. Physicians who treat patients suffering from chest pain are expected to find concrete instructions, when and which kind of tests should be ordered, if the possibility of myocardial damage is under question.

Fenüülketonuuria Eestis: haigete kliinilise pildi ja genotüübi iseloomustus

Katrin Õunap Hardo Lilleväli
Andres Metspalu Mari Sitska

fenüülketonuuria, ainevahetushaigus, hüperfenüülalanineemia, genotüüp, fenotüüp

Fenüülketonuuria (FKU) on pärilik autosoom-retsessiivne ainevahetushaigus, mille korral on tegemist ühe ensüümi — fenüülalaniinhüdroksülaasi (PAH) — puudikkusega organismis. PAH katalüüsib fenüülalaniini (Phe) pöördumatut konversiooni türosiiniks (27). Fenüülketonuuria ravimata juhtudel on peamiseks kliiniliseks sümptomiks keskmine kuni raske vaimne mahajäämus. Lisaks sellele võivad esineda mikrotsefaalia, krampid, käitumishäired, ekseemitaoline nahalööve, lihastoonuse muutused, ebameeldiv keha ja uriini lõhn ning seedeärrid. 1950-ndatel aastatel avastati esmakordselt, et fenüülketonuuria kliiniliste ilmingute väljakujunemist on võimalik vältida spetsiaalse dieediga (2, 32). Dieedi põhimõtteks oli naturaalse valgu ja sellega Phe piiramine ning Phe-vaba kunstliku valgupreparaadi lisamine igapäevasesse menüüsse.

Õige pea sai selgeks, et fenüülketonuuriat põdejate normaalse vaimse arengu tagamiseks on vaja seda haigust diagnoosida ja ravi alustada juba esimese elukuu jooksul. Esimese fenüülketonuuria varajase diagnoosimise skriiningprogrammi maailmas käivitas R. Guthrie USA-s juba 1961. aastal (10). Käesoleval ajal toimuvad vastsündinute fenüülketonuuria skriiningprogrammid peaaegu kõigis arenenud riikides. Mitmesugustel komplitseeritud organisatoorsest ja subjektiivsetest põhjustel oli Eestis vastsündinute fenüülketon-

uuria skriiningprogrammiga võimalik alustada aga alles 1993. aastal (33, 34).

Dieetravieelse Phe taseme järgi vere-seerumis jaotatakse PAH-puudulikkus kolmeks kliiniliseks alavormiks: klassikaline fenüülketonuuria, atüüpiline fenüülketonuuria ning healoomuline hüperfenüülalanineemia (27, 29). Haiguse alavormile vastavalt valitakse dieetravi taktika, s.t. piirata Phe kogus igapäevases toidus sõltub kliinilisest raskusastmest.

Fenüülketonuuria esinemissagedus on riigiti erinev: 1:4370 Türgis kuni 1:120000 Jaapanis. Keskmine esinemissagedus valge rassi hulgas on ligikaudu 1:10000 (1). Fenüülketonuuria esinemissagedus Eestis on 1:6010 vastsündinu kohta, mis on üks kõrgemaid Euroopas (33, 34).

Käesoleva töö eesmärgiks oli koguda andmeid Eestis 1979. aastast kuni 1998. aasta juunini diagnoositud fenüülketonuuria haigete kohta, kirjeldada nende kliinilist pilti (fenotüüpi), määrata nende genotüüp ja võrrelda seda haigete fenotüübiga.

Uurimismaterjal ja -meetodid. 1. Uuritavate rühm. 1979. aastast 1998. aasta juunini on Eestis sündinuid ühtekokku 50 fenüülketonuuria diagnoosiga last 44 peres. Käesolevas uurimistöös on käsitletud 40 lapse kliinilisi andmeid. Uuritavate rühmast on välja jäetud 10 last: 4 last (3 perekonnast) olid emigreerinud teise riiki (Soome, Venemaale), üks laps oli hukkunud õnnetusjuhtumi läbi ja 5 last igast kahe fenüülketonuuriahaige lapsega perekonnast (selles töös on nendest peredest kasutatud ainult teise lapse andmeid). Uuritavate rühm jaotati kaheks alarühmaks: I — retrospektiivne ja II — prospektiivne rühm.

Retrospektiivne rühm — 29 patsienti (16 tütar- ja 13 poeglast). Siia kuulusid ajavahemikul 1979—1992 sündinud fenüülketonuuria hilisdiagnoosiga lapsed. Haigus oli diagnoositud keskmiselt 13 kuu vanuselt (neljakuuselt kuni kahe aasta ja seitsme kuu vanuselt), enamikul Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastehaiglas. Lisaks sellele koguti andmeid fenüülketonuuriat

Katrin Õunap, Andres Metspalu, Mari Sitska — Tartu Ülikooli Lastekliinik
Hardo Lilleväli, Andres Metspalu — Tartu Ülikooli Molekulaar- ja Rakubioloogia Instituut

põdejate kohta ka kõigist regionaalsetest lastepolikliinikutest ja samuti Tallinna Kesklinna Lastepolikliiniku geneetikakabineti. 1992. aastani põhines fenüülketonuuria diagnoos kvalitatiivsete uriinainevahetuse skriiningtestide positiivsel tulemusel (10%-lise FeCl_3 ja 2,4-dinitrofenüülhüdriasiini testid) (3). 1992. aastast alates oli kõikidel haigetel diagnoosi kinnitamiseks määratud Phe tase vereseerumis.

Prospektiivne rühm — 11 patsienti, 5 poeg- ja 6 tütarlast. Siia kuulusid 1993. aastast 1998. aasta juunini sündinute skriiningprogrammi raames diagnoositud fenüülketonuuriat põdejad. Haigus oli keskmiselt diagnoositud 3.—4. elunädala lõpuks. Vastsündinute skriiningprogrammi organiseerimist, Phe määramise meetodikat ja fenüülketonuuria diagnoosi kinnitamise põhimõtteid on käsitletud eelnevates töedes (33, 34).

2. Fenotüübi klassifitseerimine. Kliiniline alavorm määrati I rühmas 22 patsiendil maksimaalsete Phe väärtuste järgi dieetravi ajal, 7 patsiendil dieetravieelse Phe taseme alusel (enne 1992. aastat ei olnud see võimalik); II rühmas kõigil 11 patsiendil dieetravieelse Phe taseme alusel.

Phe tase vereseerumis oli määratud fluoromeetrilisel meetodil (23) ja/või aminohapete kromatograafilise analüüsi teel. Fluoromeetrilist Phe määramise meetodikat on kirjeldatud varajasemas artiklis (34). 1997. aastast alates on kord kvartalis toimunud selle meetodi rahvusvaheline kvaliteedi kontroll (*Newborn Screening Quality Assurance Program*, Atlanta, USA). Vereseerumi aminohapete kromatograafilise analüüsi tegid T.-M. Laht ja L. Põllumaa TA Keemilise ja Bioloogilise Füüsika Instituudis. Aminohappesisaldus määrati analüsaatoril *Biotronic LC-2000*.

3. Genotüübi määramine. Igalt patsiendilt ja tema vanematelt võeti 3—6 ml veeniverd (EDTA-K_3 või Na-tsitraadiga). DNA ekstraheerimist, tuntud mutatsioonide identifitseerimist, uute mutatsioonide otsimist, VNTR ja STR analüüsi tegemist on eelnevalt kirjeldatud juba aval-

datud artiklis (20). Analüüsid tegi H. Lilleväli Tartu Ülikooli Molekulaar- ja Rakubioloogia Instituudis.

Uurimistulemused ja arutelu. 1a. Patsientide fenotüübi määramine ravieelse Phe taseme järgi. Käesolevas töös võeti fenotüübi klassifikatsiooni aluseks järgmised dieetravieelsed Phe väärtused: klassikalise fenüülketonuuria korral üle 1000 $\mu\text{mol/l}$ ja atüüpilise korral vahemikus 600—1000 $\mu\text{mol/l}$, healoomulise hüperfenüülalanineemia korral alla 600 $\mu\text{mol/l}$ (27, 29). Varajasemate aastate kirjanduses on klassikalise ja atüüpilise fenüülketonuuria piiriks soovitatud ka Phe väärtust 1200 $\mu\text{mol/l}$ (11, 24, 28, 31). Ka tegelik piir fenüülketonuuria ja healoomulise hüperfenüülalanineemia vahel, s.t. Phe väärtus, millest suuremad kontsentratsioonid on kindlasti organismi kahjustavad, on samuti olnud kirjanduses väga aktuaalseks diskussiooni teemaks ja senini ei ole suudetud ühtseid seisukohti leida (12, 29).

Ravieelne Phe tase vereseerumis oli määratud 18 juhul — II rühma kõigil patsientidel ja I rühmast 7 patsiendil. Tabelis 1 on toodud andmed nende 18 haigusjuhu kohta. 17 patsiendil oli Phe tase enne ravi algust üle 1000 $\mu\text{mol/l}$ (vahemikus 1008—2580 $\mu\text{mol/l}$), mistõttu neil diagnoositi klassikaline fenüülketonuuria.

Ühel lapsel 17-st, kellel esialgu diagnoositi klassikaline fenüülketonuuria, selgus hiljem diagnoosi täpsustamisel, et tegemist on dihüdropteridiinreduktaasi (DHPR) defitsiitsusest tingitud hüperfenüülalanineemiaga (vt. tabel 1, 7. patsient). Selle patsiendi diagnoosi on kinnitanud N. Blau Šveitsist.

Seevastu ühe patsiendi Phe väärtused normaalsel dieedil olles ei ole ületanud 400 $\mu\text{mol/l}$ (vt. tabel 1, 18. patsient). Selle alusel diagnoositi tal healoomuline hüperfenüülalanineemia. Esimesena Eestis on tal diagnoositud seda kergelt kliinilist alavormi. Siiski võib oletada, et Eestis on healoomulise hüperfenüülalanineemiaga lapsi sündinud ka varem. Kahjuks ei olnud varem seda alavormi diagnoosida

Tabel 1. Alates 1992. aastast diagnoositud fenüülketonuuriaga haigete genotüübid, dieet-ravieelne Phe tase ja selle alusel määratud fenotüübid

| Pat- sient nr. | Genotüüp | Phe tase enne ravi ($\mu\text{mol/l}$) | Fenotüüp |
|---|----------------|--|--------------------------------------|
| I. Ajavahemikul 1992—1995 diagnoositud hilis-diagnoosiga FKU-ga patsiendid | | | |
| 1. | R408W/R408W | 2214 | Klassikaline FKU |
| 2. | R408W/R408W | 1440 | Klassikaline FKU |
| 3. | R408W/R408W | 1320 | Klassikaline FKU |
| 4. | R408W/R408W | 2340 | Klassikaline FKU |
| 5. | R408W/R408W | 1536 | Klassikaline FKU |
| 6. | R408W/S349P | 2142 | Klassikaline FKU |
| 7. | Teadmata | 1179 | DHPR-defitsiitsus |
| II. Skriiningprogrammi abil diagnoositud FKU-ga patsiendid (1993— juuni 1998) | | | |
| 8. | R408W/R408W | 1530 | Klassikaline FKU |
| 9. | R408W/R408W | 1572 | Klassikaline FKU |
| 10. | R408W/R408W | 1914 | Klassikaline FKU |
| 11. | R408W/R408W | 1240 | Klassikaline FKU |
| 12. | R408W/R408W | 1008 | Klassikaline FKU |
| 13. | R408W/R408W | 1746 | Klassikaline FKU |
| 14. | R408W/R252W | 2286 | Klassikaline FKU |
| 15. | R408W/R261Q | 2580 | Klassikaline FKU |
| 16. | R408W/teadmata | 1428 | Klassikaline FKU |
| 17. | R408W/teadmata | 1200 | Klassikaline FKU |
| 18. | R408W/teadmata | 396 | Healoomuline hüperfenüül-alanineemia |

Tabel 2. Patsientide fenotüüpiline klassifikatsioon, arvestades Phe tolerantsust ja seerumi Phe väärtusi (30, 31)

| Alavorm | Fenüülalaniini hulk (mg päevas) | Seerumi Phe väärtused ($\mu\text{mol/l}$) |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| Klassikaline fenüülketonuuria | <300 | <700 (>1000)* |
| Atüüpiline fenüülketonuuria | 300—600 piiranguteta | <700 >900 |
| Healoomuline hüperfenüülalani-neemia | piiranguteta | 240—900 |

* Infektsioonhaiguste ajal.

üldse võimalik, sest fenüülketonuuria skriiningprogrammi alustati Eestis alles 1993. aastal. Kirjanduse andmeil on selle kerge alavormi diagnoosimine aga väga vajalik, sest kõikidel nii klassikalise, atüüpilise kui ka healoomulise hüperfenüül-alanineemiaga naissoost patsientidel on raseduse ajal loote väärendite tekke risk olemas (mikrotsefaalia, kasvupeetus, südamerike) (18).

1b. Patsientide fenotüübi määramine maksimaalsete Phe väärtuste järgi dieetravi ajal. I rühma 22 patsiendil määrati kliiniline alavorm maksimaalsete Phe väärtuste ja Phe tolerantsuse järgi dieetravi ajal. Igapäevase Phe hulga, seerumi Phe väärtuste ja kliiniliste alavormide omavaheline suhe on toodud tabelis 2. Kõigil 22 juhul esialgu eeldati, et on tegemist klassikalise fenüülketonuuriaga ja seetõttu oli soovitatav Phe kogus alla 300 mg päevas (30, 31). Sellise Phe piirangu korral on vereseerumi Phe tase kõigil uurituil ulatunud vähemalt korra üle 700 $\mu\text{mol/l}$ (vt. tabel 3). Seejuures kõrgemad Phe väärtused — üle 1000 $\mu\text{mol/l}$ — esinesid just infektsioonhaiguste ajal. Nende andmete alusel võime järeldada, et kõigil neil 22 patsiendil on fenotüübi alusel tegemist samuti klassikalise fenüülketonuuriaga, välja arvatud ühel juhul, kui Phe taset vereseerumis ei olnud üldse määratud (vt. tabel 3, 16. patsient).

Seega diagnoositi klassikaline fenüülketonuuria meie poolt uuritud 40 hüperfenüülalanineemiaga patsiendist 95%-l (38 patsienti).

2. Patsientide genotüübi määramine. PAH geeni DNA diagnostika tehti 39 fenüülketonuuriaga haige perekonnas. Uurimata jäi üks DHPR-defitsiitsusest põhjustatud hüperfenüülalanineemiaga patsient. 78 sõltumatust mutantsest alleelist (39 perekonda) identifitseeriti 71 alleelis (91%) täpne fenüülketonuuria geeni mutatsioon. Mõlemad mutantsed alleelid (kuus erinevat mutatsiooni, kuus erinevat genotüüpi) identifitseeriti 32 patsiendil (84%) (vt. tabel 4). Seitsmel patsiendil jäi ühes alleelis olev mutatsioon identifitseerimata.

Meie uuritud 39 fenüülketonuuriaga patsiendist 27 olid homosügoodid ja 11 heterosügoodid R408W mutatsiooni suhtes (haplotüüp 2) (20). Ainult ühel ei olnud kummaski alleelis R408W mutatsiooni. Seega R408W mutatsioon PAH haplotüübil 2 on kõige sagedam PAH geeni mutatsioon Eestis, mida leiti 83%-l uuritud kromosoomides. Kirjanduse andmeil on selle mutatsiooni esinemissagedus suur ka meie ida- ja lõunapoolsetes naaberriikides — Lätis 80% (21), Valgevenes 69% (7), Leedus 67% ning Peterburis (7) ja Poolas 63% (15). Seevastu esinemissagedus põhja- ja läänepoolsetes riikides on väiksem — 50% Soomes (9) ja 22% Rootsis (30). Seega meie tulemused toetavad varasemates artiklites püstitatud hüpoteesi, mille järgi R408W mutatsioon PAH haplotüübil 2 on Balti või Balto-Slaavi päritolu (7, 9, 15).

Nende andmete põhjal on näidustatud iga fenüülketonuuria skriiningprogrammi käigus leitud uue hüperfenüülalanineemiaga lapse testimine R408W mutatsiooni suhtes. Positiivse tulemuse korral on meil kohe teada, et on tegemist PAH-defitsiitsusega ning seetõttu jäävad ära kallid ja tömahukad diferentsiaaldiagnostilised uuringud teiste hüperfenüülalanineemiate suhtes (näiteks DHPR-defitsiitsus).

3. Patsientide genotüübi ja fenotüübi omavaheline võrdlus. Uuritud 40 patsiendist esines 38-l klassikaline fenüülketonuuria. Nendel esinesid järgmised genotüübid: 27 juhul R408W/R408W, 1 juhul R408W/R252W, R408W/R261Q, R408W/S349P, R408W/IVS12nt1 ja IVS12nt1/R158Q ning 6 juhul R408W/teadmata mutatsioon. Ühel juhul diagnoositi healoomuline hüperfenüülalanineemia. Selle patsiendi genotüüp oli R408W/teadmata mutatsioon. DHPR-defitsiitsusega patsiendil PAH mutatsioone ei määratud.

Käesolevas töös esines 27 juhul (69,2%) homosügootsus R408W mutatsiooni suhtes (vt. tabel 4). Kõigil homosügootidel R408W mutatsiooni suhtes kinnitus kliiniliselt klassikaline fenüülketonuuria,

Tabel 3. Ajavahemikul 1979—1992 diagnoositud fenüülketonuuriaga haigete maksimaalne Phe tase dieetravi ajal (soovitatud Phe hulk oli 300 mg päevas)

| Pat- Genotüüp sient nr. | Maks. Phe tase ravi ajal ($\mu\text{mol/l}$) | Fenotüüp |
|-------------------------------|---|--|
| 1. R408W/R408W | 1338 | Klassikaline FKU |
| 2. R408W/R408W | 1098 | Klassikaline FKU |
| 3. R408W/R408W | 810 | Klassikaline FKU |
| 4. R408W/R408W | 1272 | Klassikaline FKU |
| 5. R408W/R408W | 1740 | Klassikaline FKU |
| 6. R408W/R408W | 1290 | Klassikaline FKU |
| 7. R408W/R408W | 1332 | Klassikaline FKU |
| 8. R408W/R408W | 846 | Klassikaline FKU |
| 9. R408W/R408W | 972 | Klassikaline FKU |
| 10. R408W/R408W | 1224 | Klassikaline FKU |
| 11. R408W/R408W | 1230 | Klassikaline FKU |
| 12. R408W/R408W | 1146 | Klassikaline FKU |
| 13. R408W/R408W | 1032 | Klassikaline FKU |
| 14. R408W/R408W | 1176 | Klassikaline FKU |
| 15. R408W/R408W | 1644 | Klassikaline FKU |
| 16. R408W/R408W | uurimata | Klassikaline FKU (genotüübi alusel) |
| 17. R408W/IVS12nt1 | 1566 | Klassikaline FKU |
| 18. IVS12nt1/R158Q | 804 | Klassikaline FKU |
| 19. R408W/teadmata | 858 | Klassikaline FKU |
| 20. R408W/teadmata | 1674 | Klassikaline FKU |
| 21. R408W/teadmata | 1008 | Klassikaline FKU |
| 22. R408W/teadmata | 1254 | Klassikaline FKU |

**Tabel 4. Fenüülketonuuriaga haigete genotüübi ja fenotüübi omavaheline võrdlus (39 p-
ret)**

| Genotüüp | Juhtude arv | Fenotüüp |
|----------------|----------------|--|
| R408W/R408W | 27 | Klassikaline FKU |
| R408W/R252W | 1 | Klassikaline FKU |
| R408W/R261Q | 1 | Klassikaline FKU |
| R408W/S349P | 1 | Klassikaline FKU |
| R408W/IVS12nt1 | 1 | Klassikaline FKU |
| IVS12nt1/R158Q | 1 | Klassikaline FKU |
| R408W/teadmata | 6 | Klassikaline FKU |
| R408W/teadmata | 1 | Healoomuline hüperfenüülalanineemia |

mille korral on normaalsel dieedil olles Phe väärtused vereseerumis üle 1000 $\mu\text{mol/l}$. R408W mutatsiooni korral on PAH *in vitro* aktiivsus alla 1% (5), mille alusel võib järeldada, et homosügootidel selle mutatsiooni suhtes esinevad klassikalisele fenüülketonuuriale iseloomulikud kõrged Phe väärtused. Mitme autori andmeil on R408W mutatsiooniga homosügootide puhul kliiniliselt alati tegemist klassikalise fenüülketonuuria (6, 13, 25). Ka meie uurimistöö andmed kinnitavad seda seisukohta. Seega kliiniliselt uurimata jäänud patsiendil (vt. tabel 3, 16. patsient) võib genotüübi alusel järeldada, et tegemist on klassikalise fenüülketonuuria.

Kirjandusest on samuti teada, et homosügootidel R408W suhtes on suuri raskusi vereseerumi Phe taseme säilitamisega arstide poolt soovitatud piires (6). Samasuguse tulemuse saime ka meie oma I rühmas, kõigil homosügootidel R408W suhtes esines Phe taseme tõus üle 700 $\mu\text{mol/l}$, neist infektsioonhaiguste ajal isegi üle 1000 $\mu\text{mol/l}$ (vt. tabel 3).

11 fenüülketonuuria patsienti olid heterosügoodid R408W suhtes. Neist neljal juhul oli teises alleelis IVS12nt1, R252W, R261Q või S349P mutatsioon (vt. tabel 4). Neist kolme mutatsiooni korral (IVS12nt1, R252W ja S349P) esinevad tavaliselt samuti klassikalisele fenüülketonuuriale iseloomulikud kõrged Phe väärtused, juhul kui teises alleelis ei ole "kerget" mutatsiooni (6, 13, 30). See on seletatav sellega, et nende mutatsioonide korral on PAH *in vitro* aktiivsus praktiliselt 0% (30). Mutatsiooni R261Q korral on PAH *in vitro* aktiivsus 30%, mistõttu homosügootidel selle mutatsiooni suhtes esineb tavaliselt atüüpiline fenüülketonuuria variant. Seevastu heterosügootidel R261Q suhtes võib esineda nii kergeid kui ka väga raskeid fenüülketonuuria kliinilisi alavorme sõltuvalt sellest, milline mutatsioon on teises alleelis (6, 16, 26). Meie R261Q/R408W genotüübiga patsiendil oli ravieelne Phe tase kõikidest patsientidest kõige kõrgem — 2580 $\mu\text{mol/l}$ —, mille järgi on tal kliiniliselt kindlasti tegemist klassikalise fenüülketonuuria. Kirjandusest on sa-

muti teada, et just R261Q/R408W genotüübiga patsientidel esinevad väga sageli väga kõrged Phe väärtused (6, 16).

Uuritavate hulgas oli ainult üks fenüülketonuuria patsient, kellel ei leitud kummaski alleelis R408W mutatsiooni. Selle haige genotüüp oli IVS12nt1/R158Q ja kliinilise leiu alusel diagnoositi tal klassikaline fenüülketonuuria. Meie patsiendi andmed korreleeruvad hästi kirjanduse andmetega, millest on teada, et nii IVS12nt1 kui ka R158Q mutatsiooni korral esinevad haigetel tavaliselt klassikalisele fenüülketonuuriale iseloomulikud kõrged Phe väärtused, juhul kui teises alleelis ei ole "kerge" mutatsioon (6, 13). Ja seda vaatamata sellele, et R158Q mutatsiooni korral on PAH *in vitro* aktiivsus 10% (26).

Seitsmel heterosügootil R408W suhtes jäi teises alleelis olev mutatsioon identitseerimata (vt. tabel 4). Kuna käesoleval ajal on teada üle 350 mutatsiooni PAH geenis, siis kahjuks puudus meil võimalus uurida oma patsiente kõigi tuntud mutatsioonide suhtes (14). Kliinilise pildi alusel oli kuuel juhul tegemist klassikalise fenüülketonuuria ja ühel juhul healoomulise hüperfenüülalanineemiaga.

Varajasematel aastatel soovitati fenotüübi klassifitseerimiseks teha kuuekuuselt kolme päeva pikkune valgu koormustest (180 mg Phe kehakaalu ühe kilogrammi kohta) ja koormustesti ajal määrata maksimaalne Phe kontsentratsioon vereseerumis (11, 22). Et aga see test kuulub invasiivsete uurimismeetodite hulka ja on vastuolus ka fenüülketonuuria ravi põhimõtetega, siis soovitatakse tänapäeval kliinilise raskusastme iseloomustamiseks muid uurimismeetodeid. Ühe võimalusena on fenotüübi iseloomustamiseks ja täpsustamiseks soovitatud määrata patsientide genotüüp DNA analüüsi abil (6, 8, 30). Osa autoreid peab piisavaks ka ravieelse Phe taseme määramist, sest see on heas korrelatsioonis patsiendi genotüübiga (4, 19). Meie poolt uuritud 40 patsiendist oli 18-l fenotüüp määratud ravieelse Phe taseme järgi (vt. tabel 1). Ülejäänud 22 hilisdiagnoosiga patsiendil määrati klii-

niline raskusaste, arvestades maksimaalseid Phe väärtusi dieetravi ajal ja päevast Phe tolerantsust (vt. tabel 3). Selle alusel diagnoosisime meie poolt uuritud 40 patsiendist 38-l (95%) klassikalise fenüülketonuuria.

Kõigil patsientidel määratud kliiniline alavorm korreleerus hästi neil määratud genotüübiga. 83%-l uuritud kromosoomidest leiti R408W mutatsioon, ülejäänud mutatsioone (R252W, R261Q, S349P, R158Q, IVS12nt1) esines tunduvalt harvem. Kõik leitud mutatsioonid põhjustavad kirjanduse andmeil tavaliselt fenüülketonuuria raskeid kliinilisi alavorme. Seetõttu on täiesti ootuspärane, et meie patsientidel ei diagnoositud ühelgi juhul atüüpilist fenüülketonuuriat. Küll aga oli ühel patsiendil healoomuline hüperfenüülalanineemia. Kahjuks jäi sel juhul teises alleelis asuv mutatsioon identifitseerimata. Samasugust homogeenset populatsiooni on näiteks kirjeldatud ka Poolas (15). Seega võime järeldada, et lisaks raviaelse Phe taseme määramisele piisab tulevikus igal uuel patsiendil ainult genotüübi määramisest, et saada küllaldaselt informatsiooni fenüülketonuuria raskusastme, kulu ja prognoosi kohta. Meie arvates ei ole täiendavalt valgu koormustesti tegemine vajalik.

Järeldused.

1. Ajavahemikul 1979—1998 diagnoositud ja meie poolt uuritud 40 hüperfenüülalanineemia juhust oli 38 juhul (95%) tegemist klassikalise fenüülketonuuria. Ühel juhul diagnoositi healoomuline hüperfenüülalanineemia. Ühel juhul oli tegemist DHPR-defitsiitsusest tingitud hüperfenüülalanineemiaga. Seega on fenüülketonuuria patsientide populatsioon Eestis kliinilise pildi alusel väga homogeenne.

2. Meie poolt uuritud 40 juhust oli 39 juhul tegemist PAH ja 1 juhul DHPR-defitsiitsusest tingitud hüperfenüülalanineemiaga. 39 fenüülketonuuria patsiendist (PAH-defitsiitsus) olid 27 homosügoodid ja 11 heterosügoodid R408W mutatsiooni suhtes. Ühtekokku esines R408W mutatsiooni 83%-l uuritavatest kromosoomidest.

Ainult ühel patsiendil ei olnud R408W mutatsiooni kummaski alleelis. Nende andmete põhjal on näidustatud iga fenüülketonuuria skriiningprogrammi käigus leitud uue hüperfenüülalanineemiaga lapse testimine R408W mutatsiooni suhtes. Positiivse tulemuse korral on meil kohe teada, et on tegemist PAH-defitsiitsusega.

3. Patsientide kliiniline fenotüüp korreleerus hästi nendel määratud genotüübiga. 95%-l juhtudest oli tegemist klassikalise fenüülketonuuria, mis oli peamiselt tingitud R408W mutatsiooni suurest esinemissagedusest (83%) meie patsientidel. Kõik teised meie poolt leitud mutatsioonid põhjustasid samuti fenüülketonuuria raskeid kliinilisi alavorme. Seega tulevikus igal uuel fenüülketonuuria haigel määratud genotüüp annab meile kiiret informatsiooni haiguse kulu, raskusastme ja samuti prognoosi kohta.

4. Raviaelse Phe taseme määramine on piisavalt informatiivne fenüülketonuuria haigete fenotüübi klassifitseerimiseks. Valgu koormustesti tegemine ei ole kliinilises praktikas näidustatud.

KIRJANDUS: 1. *Bickel, H., Bachmann, C., Beckers, R.* Eur. J. Paediatr., 1981, 137, 133—139. — 2. *Bickel, H., Gerrard, J., Hickmans, E. M.* Lancet, 1953, II, 812—813. — 3. *Borden, M.* In: Nyhan, W. L. (ed.) Abnormalities in Aminoacid Metabolism in Clinical Medicine, 1984, 401—417. — 4. *Burgard, P., Rupp, A., Konecki, D. S.* Eur. J. Pediatr., 1996, 155, suppl. 1, 11—15. — 5. *DiLella, A. G., Marvit, J., Brayton, K. a.o.* Nature, 1987, 327, 799—803. — 6. *Eiken, H. G., Knappskog, P. M., Motzfeldt, B. H. a.o.* Eur. J. Pediatr., 1996, 155, 554—560. — 7. *Eisensmith, R. C., Goltsov, A. A., O'Neil, C. a.o.* Am. J. Hum. Genet., 1995, 56, 278—286. — 8. *Guldborg, P., Güttler, F. J.* Inherited Metab. Dis., 1994, 17, 359—361. — 9. *Guldborg, P., Hendriksen, K. F., Sipilä, I. J.* Med. Genet., 1995, 32, 976—978. — 10. *Guthrie, R.* Screening, 1992, 1, 5—15. — 11. *Güttler, F.* Acta Paediatr. Scand. suppl., 1980, 280, 3—80. — 12. *Güttler, F., Guldborg, P.* Acta Paediatr. suppl., 1994, 407, 49—56. — 13. *Güttler, F., Guldborg, P.* Eur. J. Pediatr., 1996, 155, suppl., 1, 6—10. — 14. *Hoang, L., Byck, S., Prevost, L. a.o.* Nucl. Acids Res., 1996,

24, 127—131. — 15. *Jaruzelska, J., Matuszak, R., Lyonnet, S. a.o. J. Med. Genet.*, 1993, 30, 232—234. — 16. *Kleiman, S., Vanagaite, L., Bernstein, J. a.o. J. Med. Genet.*, 1993, 30, 284—288. — 17. *Kucinskis, V., Jurgelevicius, V., Cimbalistiene, L. a.o. Hum. Hered.*, 1994, 44, 110—113. — 18. *Lenke, R. R., Levy, H. L. New Engl. J. Med.*, 1980, 20, 1202—1208. — 19. *Lichter-Konecki, U., Rupp, A., Konecki, D. S. a.o. J. Inherited Metab. Dis.*, 1994, 17, 362—365. — 20. *Lilleväli, H., Öunap, K., Metspalu, A. Eur. J. Hum. Genet.*, 1996, 4, 296—300. — 21. *Lugovska, R., Mastrikova, J., Vevere, P. a.o. J. Inherited Metab. Dis. suppl.*, 1988, 21, 10. — 22. *Lutz, P., Schmidt, H., Batzler, U. Eur. J. Pediatr.*, 1990, 149, suppl. 1, 5—12. — 23. *McCaman, M., Robins, E. J. Lab. Clin. Med.*, 1962, 59, 885—890. — 24. *Naughten, E. R., Kiely, B., Saul, I. a.o. Eur. J. Pediatr.*, 1987, 146, suppl. 1, A23—A24. — 25. *Okano, Y., Eisensmith, R. C., Güttler, F. a.o. New Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1232—1238. — 26. *Okano, Y., Wang, T., Eisensmith, R. C. a.o. Am. J. Hum. Genet.*, 1990, 46, 18—25. — 27. *Scriver, C. R., Kaufman, S., Eisensmith, R. C. a.o. In: Scriver, C. R., Beaudet, A. L. a.o. (eds.) The metabolic and molecular bases of inherited disease. Seventh edition. New York, 1995, 1015—1075. — 28. Scriver, C. R., Kaufman, S., Woo, S. L. C. In: Scriver, C. R., Beaudet, A. L. a.o. (eds.) The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 1989, 6th ed. New York, 495—546. — 29. *Smith, I. Acta Paediatr.*, suppl., 1994, 407, 60—65. — 30. *Svensson, E., von Döbeln, U., Eisensmith, R. C. a.o. Eur. J. Pediatr.*, 1993, 152, 132—139. — 31. *Tourian, A., Sidbury, J. B. In: Stanbury, J. B., Wungaarden, J. B. a.o. (eds.) The metabolic basis of inherited disease. Fifth edition. New York, 1983, 270—286. — 32. *Wolf, L. I., Vulliamy, D. G. Arch. Dis. Child.*, 1951, 26, 487—494. — 33. *Öunap, K., Lilleväli, H., Metspalu, A. a.o. J. Med. Screening*, 1998, 5, 22—23. — 34. *Öunap, K., Lilleväli, H., Sitska, M. Eesti Perinatologia Sõnumid*, 1996, 3, 8—13.**

Summary

Phenylketonuria in Estonia: clinical data and genotype. The aims of this study were to collect all clinical data about phenylketonuria (PKU) patients born from 1979 to June 1998, to establish the phenotype of our patients, to investigate their genotype and to

compare the phenotype with the genotype. The data of 40 families were analysed.

In 38 cases the classical PKU and only in 1 case the non-PKU hyperphenylalaninemia were diagnosed. In one case the hyperphenylalaninemia was caused by dihydropteridine reductase deficiency (DHPR). Therefore, Estonian PKU population is very homogeneous by the clinical picture. Out of 39 investigated PKU patient 27 were homozygous and 11 were heterozygous for R408W mutation. This mutation is the most common mutation in Estonia, accounting for 83% of the mutant chromosomes. Only one patient had no R408W mutation in either alleles. By this data it is strongly indicated to investigate every new patient with hyperphenylalaninemia for R408W mutation. Positive result confirms the diagnosis of PKU (phenylalanine hydroxylase deficiency). Established phenotypes correlated very well with investigated genotypes. All detected mutations in our patients usually cause classical PKU. Therefore, in the future the investigation of genotype in every new patient easily gives to medical doctors the information about clinical severity and prognosis of PKU. The pretreatment phenylalanine level of our patients was sufficiently informative for the classification of our patients' phenotype. The protein challenge is not recommended in clinical practice.

Aita
hädalist!

*Clarityn – üks maailma
enim kasutatavaid antihistamiinikume.*

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

Annustamine:

Täiskasvanud ja üle 12-aastased 1 tablett x 1

Lapsed üle 30 kg 10 ml (10mg) x 1

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

Näidustused:


Allergiline riniit, konjunktiviit, urtikaaria.

Pakend:

10 mg tabletid 10 ja 30 tk

1 mg/ml mikstuur 120 ml



 Schering-Plough

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

CLARITYN®
L O R A T A D I I N

I ja II põlvkonna antihistamiinikumide võrdlus

Triine Annus

antihistamiinikumid, kõrvaltoimed, sedatiivsus, ohutus, elukvaliteet

Histamiini H1-retseptori antagonistid ehk antihistamiinikumid (AH) on aastakümneid kasutusel olnud kliiniliselt efektiivsete ravimitena mitmesuguste allergia-nähtude ravis.

Alates 1944. aastast on kasutusel olnud üle 20 sellise nn. klassikalise AH. Paraku põhjustavad need ravimid paljudel kasutajatel unisust ja muid ebasoovitavaid kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeid, mis piirab nende igapäevast kasutamist. I põlvkonna AH-de molekulid on väikesed, väga lipofiilsed ega ole seotud valkudega, mis võimaldab neil kergesti läbida hematoentsefaalbarjääri ja tungida ajukoosse. Nad seostuvad nii perifeersete kui ka tsentraalsete histamiiniretseptorite, aga ka muskarinergiliste, kolinergiliste, alfa-adrenergiliste, trüptaminergiliste jt. retseptoritega. Nende omadustega ongi seotud I põlvkonna AH-de rohked tülikad kõrvaltoimed (26, 35).

Viimastel aastakümnetel on kasutusele võetud mitmeid uusi antihistamiinse toimega aineid, mis on suhteliselt lipofobsed, suurema molekuliga ja organismis valdavalt seotud valkudega ning seetõttu ei läbi kergesti hematoentsefaalbarjääri. Lisaks on nad spetsiifilised perifeersete H1-retseptorite suhtes ega seostu olulisel määral tsentraalsete histamiiniretseptorite ning muude retseptoritega. Nendel

ainetel on küll efektiivne antihistamiinne, kuid neil ei ole sedatiivset toimet (3, 35). Seepärast on rääkima hakatud kahest AH-de klassist: 1) klassikalised ehk vanad ehk sedatiivsed ehk I põlvkonna AH-d ja 2) uued ehk mittesedatiivsed ehk II põlvkonna AH-d (vt. tabel).

Tabel. Mõningaid I ja II põlvkonna antihistamiinseid preparaate (koos kaubandusliku nimega)

I põlvkond

Difenhüdramiin (Dimedrol)
Prometasiin (Pipolphen, Phenergan)
Klemastiin (Tavegyl)
Kloortsükliisiin (Trihistan)
Hüdroksüsiin (Atarax)
Tsüproheptadiin (Peritol)
Kloropüramiin (Suprastin)

II põlvkond

Astemisool (Hismanal)
Terfenadiin (Seldane, Teldanex)
Akrivastiin (Semprex)
Loratadiin (Claritine)
Tsetirisiin (Zyrtec)
Ebastiin (Kestine)

Farmakokineetika ja metabolism.

Kuigi kõigil AH-del on ühesugune toime-mehhanism, on erinevate preparaatide farmakokineetilistes omadustes suuri erinevusi.

Enamiku I põlvkonna AH-de terapeutiline toime algab kiiresti, kestab aga ainult 4—6 tundi, sellepärast peab neid manustama 2—4 korda päevas (3). Ka enamiku II põlvkonna AH-de toime algab kiiresti, kestab aga tunduvalt kauem. See teeb võimalikuks nende manustamise 1 kord päe-

vas, mis suurendab patsientide rahulolu ravimiga ja tagab parema kinnipidamise ravirežiimist. Erandiks on terfenadiin ja akrivastiin, mida manustatakse vastavalt 2 ja 3 korda päevas (3, 26).

Äärmiselt kestev on astemisooli toime, mida võib mõõta nädalatega. Aeglane on ka tema toime algus, mis saabub alles 5. manustamispäeval ja mida mõjutab manustamine koos toiduga. Toime kiiremaks saavutamiseks soovitati varem ravi alustada suurema annusega, nüüd on sellest soovituselt aga loobutud südame rütmihäirete ohu tõttu. Pika poolväärtusaja tõttu on väga püsivad ka astemisooli kõrvaltoimed. Tema metaboliidid võivad organismis püsida isegi 4 kuud pärast manustamise lõpetamist, mida muu hulgas peetakse vajalikuks silmas pidada raseduse planeerimisel (21, 26).

Terfenadiin, astemisool, ebastiin ja osaliselt ka loratadiin metaboliseeritakse maksas tsütokroom P450 süsteemi vahendusel. Seejuures metaboliseeritakse astemisool ja terfenadiin 100%-liselt isoen süüm CYP3A4 poolt. CYP3A4 metaboolne aktiivsus võib kõikuda väga suurtes piirides, seda võivad mõjutada maksahaigused ja teatud ravimid, põhjustades terfenadiini ja astemisooli kuhjumist organismis ja mõnel juhul südame eluohtliku rütmihäire teket (3, 26).

Erinevalt terfenadiinist ja astemisoolist võib loratadiin CYP3A4 inhibeerimise korral metaboliseeruda ka CYP2D6 vahendusel. Ka toimub loratadiini elimineerumine paralleelselt nii seedetrakti kui ka neerude kaudu, mis tagab ühe elimineerumistee häirumise korral täiendava ohutuse (15).

Tsetirisiin ja akrivastiin erituvad peamiselt neerude kaudu. Tsetirisiini metabolism maksas on vähene ja seega tema koostoime teiste ravimitega vähetõenäo-

ne. On siiski täheldatud tsetirisiini kontsentratsiooni tõusu plasmas teofüllini toimel ning krooniliste neeru- ja maksa- haiguste korral. Kuigi tsetirisiini manustatakse kord päevas, eelistatakse lastel selle kiirema metabolismi tõttu manustamist 2 korda päevas (2, 8, 36).

II põlvkonna AH-d on organismis suures ulatuses seotud plasmavalkudega, seega muutused valkude homöostaasis (näiteks eakatel) võivad nende farmakokineetikat muuta (3).

Toime võrdlus. Seseoone ja aastaringse allergilise riniidi ravis on uued AH-d osutunud vähemalt sama mõjusaks kui vanemad preparaadid. Omavahelistes võrdlustes ei ole II põlvkonna AH-de toimes statistilist erinevust (9, 10, 25, 26).

Kui üldiselt peetakse AH-sid mõjusaks rinorröa ja aevastamise, mitte aga ninakinnisuse ravis, siis mõnel uuel AH-l on täheldatud ka ninakinnisusevastast toimet, mis osutab nende laiemale antiallergilisele toimele (5, 35). Nimelt on mitmel II põlvkonna AH-l lisaks histamiinireseptorite antagonismile leitud ka muid allergiavastaseid omadusi, mis võivad osutada tähtsaks allergilise põletiku ravis (6, 7).

Kuigi AH-de kasutamine astma korral on seni vaieldav olnud, on andmeid, et uued AH-d avaldavad ka mõõdukat bronhodilateerivat toimet ja vähendavad bronhide tundlikkust histamiini, füüsilise koormuse ning allergeenide suhtes. Selliste toimete ilmnemiseks võib siiski tarvis minna tavalisest suuremat annust. Loratadiini, tsetirisiini ja terfenadiini pikaajaline kasutamine on vähendanud astma sümptomeid sesoonsel allergilist riniiti põdejail (21, 35). Tsetirisiini pikaajaline manustamine vähendas teatavasse riskirühma kuuluvatel atoopilise dermatiidiga väikelastel astma riski tunduvalt (11).

Loratadiini ja mõne teise uue AH toime intratsellulaarsesse adhesioonimolekulisel ICAM-1 võib osutada oluliseks viirusinfektsioonidest vallandatud astmanähtude ennetamisel, sest ICAM-1 on nii allergilise põletiku marker kui ka rinoviiruse retseptor (4, 35).

I põlvkonna AH-de mõju sügelevatele dermatoosidele on vähemalt osaliselt seostatud just nende sedatiivse toimega, II põlvkonna AH-dega saadud positiivne kogemus aga seab selle kahtluse alla. Mittesedatiivsed AH-d on osutunud mõjusaks kroonilise urtikaaria ravis (14, 16, 20). Atoopilise dermatiidi korral on tulemused olnud vasturääkivamad, kuid ka siin on saadud häid tulemusi sügeluse leevendamisel (16, 17, 26), kusjuures loratadiin on sedatiivsest difenhüdramiinist isegi mõjusamaks osutunud (24).

Kuigi kõigi II põlvkonna AH-de efektiivsus on ligikaudu võrdne ja toime sarnane I põlvkonna preparaatide toimega, ei tähenda see veel seda, et nad oleksid omavahel vahetatavad. Näiteks patsiendid, kellele terfenadiinravi ei mõju, võivad saada abi loratadiinravist, ja vastupidi (26). Lisaks on erinevatel preparaatidel erinevad kõrvaltoimed.

I põlvkonna AH-de kõrvaltoimed. I põlvkonna AH-de sagedaim kõrvaltoime on nende sedatiivne toime, kuid võimalik on ka paradoksaalne reaktsioon rahutuse ja unetusega. Neuroloogilistest kõrvaltoimetest on täheldatud ka ataksiat, paresteesiaid, paralüüse ja võimet aktiveerida epileptogeenseid koldeid ja vallandada krampe varjatud krampipotentsiaaliga isikutel. AH-de neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed ulatuvad ärevusest ja segasusest hallutsinatsioonide ning psühhosideni. Antikolinergilisest ja antimuskariinergilisest toimest võivad olla tingitud suu ja hingamisteede kuivamine,

erutatus, konstipatsioon, uriini retentsioon, tahhükardia, nägemishäired, glaukoom, hüpotensioon, peavalu, käte tremor (3, 23).

Nii mõnelgi juhul võivad I põlvkonna AH-de kõrvaltoimed osutada ebameeldivamateks või ohtlikumateks allergiinähtudest, mille ravimiseks neid kasutati (25).

Sedatiivsus. Sedatiivsus on kõige sagedam kaebus patsientidel, kes kasutavad I põlvkonna AH-sid. Olenevalt preparaadist võib seda esineda 10—50%-l kasutajatest (23, 32). See võib mõnel patsiendil olla piisavalt tugev põhjustamaks ravi katkestamist (1). Tugevamini avaldub sedatiivne kõrvaltoime neil, kes ka mingil muul põhjusel on unisemad või tarvitavad samaaegselt muid kesknärvisüsteemi mõjutavaid ravimeid või alkoholi (30, 31). Seejuures hõlmab sedatiivne toime lisaks unisusele või uimasusele ka mitmesuguseid kognitiivsete ja motoorsete funktsioonide häireid, nagu kontsentratsioonivõime, tähelepanu, meeolu, reaktsioonikiiruse aeglustumine ning õppimis- ja töövõime langus või muud (1, 30, 32).

Ka allergiahaigused ise võivad põhjustada mitmesuguseid kesknärvisüsteemiga seotud kaebusi, nagu meeolu langus, depressioon, apaatia, ärritatavus, närvilisus, lühimälu halvenemine ning tähelepanu, otsustuskiiruse ja psühhomotoorse kiiruse langus, mis oluliselt häirivad patsientide elukvaliteeti (23, 26, 34). Sellise patsiendi probleemid sedatiivsete ravimite kasutamisel ei leevendu, vaid isegi süvenevad (23). On leitud, et öitseperioodil on sesoonset allergilist riniiti põdevate koolilaste õppimisvõime võrreldes nende eakaaslaste õppimisvõimega oluliselt langenud, sõltudes seejuures ka kasutatud ravist: sedatiivse toimega difenhüdra-

miiniga oli see halvem, loratadiiniga aga parem kui platseeboga (40).

I põlvkonna AH-dest erinevalt on II põlvkonna preparaatide terfenadiini, astemisooli ja loratadiini tarvitamisel terapeutilises annuses unisust vaid 8—11%-l, mis ei erine oluliselt platseebost, samuti ei ole nende tarvitamisel täheldatud nihkeid psühhomotoorses ja kognitiivses võimekuses ega koostoimet sedatiivsete ravimite või alkoholiga (3, 19, 30, 33).

Segased on lood tsetirisiini sedatiivse toimega, mis mõnes uuringus võrdub platseebo toimega, teistes aga ületab seda oluliselt (1, 22). Uuringus, milles võrreldi tsetirisiini erinevate annuste sedatiivset toimet, esines unisust 5 mg tarvitamisel 9%, s.o. võrdselt platseeboga, 10 mg (tavaline soovitatav annus) ja 20 mg tarvitamisel aga vastavalt 23% ja 25%, sarnanedes toimelt sedatiivsete antihistamiinikumidega (12). Seejuures annus 5 mg, mis ei põhjustanud olulist unisust, ei ole sageli piisav allergiaähtude leevendamiseks. Olukorras, kus patsientidel lubati ise välja titreerida neile sobiv annus, tõstis 80% neist seda, et saavutada paremat kontrolli sümptomite üle (35). Seetõttu ei peeta sageli tsetirisiini, mis kuulub küll II põlvkonna preparaatide hulka, mittesedatiivseks AH-ks. Sama kehtib ka akrivastiini kohta (35).

Sedatiivse AH kasutamise ajal kujuneb mõnel patsiendil sedatiivse toime suhtes tolerantsus, mis on aga liiga ebakindel fenomen, et sellele lootma jääda (23).

Sedatiivse toime ohtlikkus. Mitmed uuringud on näidanud korrelatsiooni puudumist AH-dest tingitud subjektiivse unisuse või uimasuse ja objektiivsete ärksuse ning töövõime näitajate vahel. Objektiivsete uuringutega on ilmnenu unisust ja töövõimelangust ka paljudel neil, kes

seda ise ei kaeba ega endale teadvusta (21). Seega võivad AH-de kasutajad oma seisundit teadvustamata seada end ohtu näiteks liikluses või masinatega töötades (19). Kuigi I põlvkonna AH-de kasutajaid hoiatatakse autojuhtimise, alkoholi tarvitamise jms. eest, usuvad inimesed enamasti ekslikult, et kui nad end unisena ei tunne, siis need hoiatused nende kohta ei kehti (3).

Aastail 1991—1992 USA-s autoavariides hukkunud juhtidest oli 0,6% tarvitanud AH-sid. Kanadas leiti, et autoavariides hukkunud autojuhid, kes ise olid õnnetuses süüdi, olid AH-sid tarvitanud 1,5 korda sagedamini kui need, kes õnnetuses süüdi ei olnud (3). Sedatiivsete AH-de kasutajatel on ka tööõnnetuste risk statistiliselt oluliselt suurem (13).

Mitmed uuringud AH-de mõjust autojuhtimisele on näidanud, et sedatiivsete AH-de tarvitamine halvendab sõidutesti tulemust (23, 39). Näiteks 10 mg tripolidiini mõju autojuhtimisele on võrreldav 0,05%-lise alkoholisisaldusega veres. Eriti hoiatav on asjaolu, et katsealused ise kaebasid unisust vaid esimesel 2 tunnil, kuigi tegelikult oli nende juhtimisvõime häiritud veel 3—4 tundi pärast ravimi manustamist (27). Loratadiini, astemisooli, terfenadiini ja ebastiiniga ei ole neid probleeme täheldatud (39); loratadiini on lubatud tarvitada ka lenduritel, kes varem pidid ravi ajaks lendamisest loobuma (23, 38). Tsetirisiiniga on tulemused taas olnud vasturääkivad, eriti ilmsid kõrvalekalded tsetirisiini ja alkoholi koosmanustamisel (29).

II põlvkonna AH-de kõrvaltoimed. Ehkki uuemaid AH-sid peetakse üldiselt ohutuks, on erandiks harv, kuid eluohtlik südame rütmihäire, *Torsade de Pointes*, mida on üksikjuhtudel kirjeldatud terfenadiini ja astemisooli kasutajatel (3). Need

juhud on olnud seotud üleannustamisega, kuid neid on esinenud ka terapeutilise annuse kasutamisel, mis võib olla seotud metabolismi häirest tingitud ravimi kontsentratsiooni tõusuga seerumis. Seetõttu ei lubata terfenadiini ega astemisooli kasutada maksapuudulikkuse korral ning koos tsütokroom P450 inhibiitoritega (ketokonasool, itrakonasool, makroliidid, tsimetidiin, ranitidiin, mõned antidepressandid, ka greibimahl). Samuti on need AH-d vastunäidustatud neil, kellel on QT-intervalli pikenemise risk (3, 31). Loratadiini, akrivastiini ja tsetirisiini ei ole raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete seostatud (31). Lähemalt on seda probleemi käsitletud ajakirjas "Eesti Arst" (32).

Astemisooli kasutamisega on mõnel juhul kaasnenud ka tunduv kehakaalu tõus. Ka teised II põlvkonna AH-d kalduvad põhjustama mõningast kehakaalu tõusu, kuid mitte sellisel määral (26).

Ravimi valiku põhimõtted. Oma antihistamiinse toime poolest on kõik AH-d peaaegu võrdsed. Seega tuleks sobiva preparaadi valikul lähtuda muudest asjaoludest, mis võivad haigele tähtsaks osutada, nagu toime alguse kiirus, manustamissagedus ja eriti võimalike kõrvaltoimete risk. Valik peaks iga patsiendi korral olema individuaalne: kui üks patsient võib olla äärmiselt tundlik sedatiivse toime suhtes, siis teisele teeb peamiselt muret võimalik kehakaalu tõus; sesoone allergia korral võib tähtsaim olla ravimi toime kiire algus, aastaringse riniidi korral aga pigem võimalus ravimit üks kord päevas manustada. I põlvkonna sedatiivsete preparaatide kasuks võib rääkida nende mõnevõrra madalam hind, mis aga üldjuhul ei korva nende ebaseaduslikke kõrvaltoimeid. Mõni patsient võib soovida järele proovida, kas ta talub odavam

ravimi kõrvaltoimeid, enne kui otsustab kallima kasuks (26).

On siiski võimalik välja tuua mitmeid isikute rühmi, kes ei peaks tarvitama sedatiivseid AH-sid.

1. Mitmesuguste liiklusvahendite juhid ning isikud, kes töötavad masinatega või kelle töö muul põhjusel nõuab keskendumist ja täpsust (intensiivraviõed, pangatellerid jt.) (19).

2. Isikud, kes kasutavad samal ajal mingisuguseid muid sedatiivse toimega ravimeid või kes soovivad pruukida alkoholi (31).

3. Kooliõpilased ja üliõpilased, kelle õppimisvõimet sedatiivsed ravimid vähendavad (18, 40).

4. Vanurid, kellel sedatiivsest ravimist tingitud uimasuse ja motoorikahäire tõttu on oht kukkuda ja kellel võib tekkida uriini retentsioon (22).

5. Unehäiretega isikud, nagu imikute vanemad, öises vahetuses töötajad, obstruktiivsete unehäirete all kannatajad (30).

6. Ravimite sedatiivse toime suhtes eriti tundlikud isikud (2).

7. Kõik need, kes tahavad ravile vaatamata jätkata aktiivset elu ega nõustu kannatama ravimi kõrvaltoimetest tingitud piirangute tõttu (2).

Kokkuvõte. Nn. klassikalised AH-d leevendavad küll efektiivselt mitmesuguseid allergianähte, kuid põhjustavad sageli sedatiivsust ja muid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, mistõttu ravimite preparaatidega võib haigete kaebusi isegi süvendada. II põlvkonna mittedatiivsetel AH-del need kõrvaltoimed puuduvad, nende kliiniline toime aga on võrreldav vanade preparaatide toimega. Seega võimaldab nende kasutamine oluliselt parandada allergiahaiguste ravi ja nende haiguste all kannatavate isikute elukvaliteeti.

KIRJANDUS: 1. *Adelsberg, B. R.* Arch. Internal Med., 1997, 157, 5, 494—500. — 2. Antihistamine Update: April 1996. University of Massachusetts, 1996. — 3. Antihistamine Update Consensus Conference. Proceedings Monograph. University of Massachusetts, 1994. — 4. *Bagnasco, M., Canonica, G. W.* Allergy, 1995, 50, 24, 17—23. — 5. *Barhert, C., Borstoff, J., Scadding, G. K. a.o.* Allergy, 1998, 53, 10, 969—975. — 6. *Bousquet, J., Czarlewski, W., Danzig, M. R.* Advances in Therapy, 1995, 12, 5, 283—298. — 7. *Campell, A., Michel, F. B., Bremard-Oury, C.* Drugs, 1996, 52, suppl. 1, 15—19. — 8. *Campoli-Richards, D. M., Buckley, M. M.-T., Fitton, A.* Drugs, 1990, 40, 5, 762—781. — 9. *Crawford, W. W., Klaustermeyer, W. B., Lee, P. H. a.o.* Comparative efficacy of terfenadine, loratadine, and astemizole in perennial allergic Otolaryngol., Head Neck Surg., 1998, 118, 5, 668—673. — 10. *Day, J. H., Widlitz, M. D.* J. Allergy Clin. Immunol., 1998, 101, 5, 638—645. — 11. ETAC Study Group. Pediatr. Allergol. Immunol., 1998, 9, 116—124. — 12. *Falliers, C. D., Brandon, M. L., Buchman, E.* Ann. Allergy, 1991, 66, 257—262. — 13. *Fireman, P.* Allergy Asthma Proc., 1997, 18, 2, 63—67. — 14. *Guerra, L., Vincenzi, C., Marchesi, E. a.o.* J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol., 1994, 3, 148—152. — 15. *Haria, M., Fitton, A., Peters, D. H.* Drugs, 1994, 48, 4, 617—637. — 16. *Henz, B. M., Metzner, P., O'Keefe, E. a.o.* Allergy, 1998, 53, 2, 180—183. — 17. *Juhlin, L.* Allergy, 1995, 50, 24, 36—40. — 18. *Katz, R. M.* Pediatr. Asthma, Allergy Immunol., 1996, 10, 3, 93—100. — 19. *Kay, G. G., Berman, B., Mockoviak, S. H. a.o.* Arch. Internal Med., 1997, 157, 2351—2356. — 20. *Mauracher, E. H., Riches, D. J.* Immunol. Allergy Pract., 1992, 14, 6, 223—229. — 21. *Meltzer, E. O.* Allergy, 1995, 50, 24, 41—47. — 22. *McClue, J. D.* Arch. Family Med., 1996, 5, 464—468. — 23. *Nolen, T. M.* Clin. Ther., 1997, 19, 1, 39—55. — 24. *Monroe, E. W.* Clin. Ther., 1992, 14, 1, 17—21. — 25. *Murris-Espin, M., Melac, M., Charpentier, J. C. a.o.* Ann. Allergy Asthma Immunol., 1998, 80, 5, 399—403. — 26. *Nightingale, C. H.* Pharmacotherapy, 1996, 16, 5, 905—914. — 27. *O'Hanlon, J. F.* Antihistamines and driving performance: The Netherlands. J. Respirat., 1988, 9, 12—17. — 28. *Patel, P., Gratton, D., Eckstein, G. a.o.* J. Dermatol. Treat., 1997, 8, 249—253. — 29. *Ramaekers, J. G., Uiterwijk, M. M. C., O'Hanlon, J. F.* Eur. J. Clin. Pharmacol., 1992, 42, 363—369. — 30. *Roth,*

T., Roehrs, T., Koshorek, G., a.o. J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 80, 1, 94—98. — 31. *Simons, F.E.R.* Allergy, 1995, 50, 24, 7—11. — 32. *Simons, F. E., Fraser, T. G., Reggin, J. D. a.o.* Pediatr. Allergy Immunol., 1996, 7, 22—27. — 33. *Simons, F. E., Fraser, T. G., Reggin, J. D. a.o.* Clin. Exp. Allergy, 1996, 26, 9, 1092—1097. — 34. *Spaeth, J., Klimek, L., Mosges, R.* Allergy, 1996, 51, 12, 893—906. — 35. The impact of allergic rhinitis on quality of life and other airway diseases. Allergy, 1998, 53, suppl. 41, 7—31. — 36. *Tillement, J.-P.* Allergy, 1995, 50, 24, 12—16. — 37. *Tõruvere, T.* Eesti Arst, 1998, 3, 215—219. — 38. *Valk, P. J., Simons, R. M., Struyvenberg, P. A. a.o.* Am. J. Rhinol., 1997, 11, 1, 27—33. — 39. *Volkerts, E. R., van Laar, M.* Allergy, 1995, 50, 24. — 40. *Vuurman, E. F. P. M., van Veggel, L. M. A., Uiterwijk, M. M. C. a.o.* Ann. Allergy, 1993, 71, 121—126.

Summary

Comparison of the first-generation and the second-generation antihistamines. The article reviews the effects of antihistamines on sedation and motor and cognitive function, and compares the clinical effects of a new generation of antihistamines with those of older antihistamines.

The older first-generation antihistamines have recognized efficacy in providing symptomatic relief of allergic symptoms, but they can cause significant sedation and deterioration in cognitive functioning, verbal performance and psychomotor functioning. Allergic rhinitis itself causes CNS effects, such as sedation and impaired learning and performance. Therefore, it is important to minimize additional adverse effects when choosing antihistamine pharmacotherapy. Compared with the older antihistamines, the second-generation non-sedating antihistamines provide comparable relief of allergic symptoms with much less sedation and impairment of cognitive and psychomotor functioning.

The availability of the non-sedating antihistamines offers a safer alternative for patients with allergic symptoms. Use of these agents can improve quality of life and increase satisfaction with the health care received.

IMOVANE®

Zopikloon

KIIRE UINUMINE

uinumine 15-20 minutiga

ja **RAHULIK UNI KOGU ÖÖ**

füsioloogiline unestruktuur

tagavad, et **ÄRKAD VÄRSKENA**

väike risk järelnähtude tekkeks

ja **ALUSTAD EDUKAT PÄEVA.**

madal sõltuvus-, tagasilöögi
ja suitsiidipotentsiaal

Näidustus: Lühiajalist medikamentoosset ravi vajavad unehäired.
IMOVANE® on retseptiravim.

 **RHÔNE-POULENC RORER**

Lisainformatsiooni saab Rhône-Poulenc Rorer Eesti esindusest:
Olevimägi 16 Tallinn 10123, Tel. 26 273 480

Krooniline igapäevane peavalu

Viktor Brin

transformeerunud migreen, ravimitest tingitud peavalu, antinotsitseptiivne süsteem, depressioon

Rahvusvaheline peavalude klassifikatsioon (3) põhineb hoogude laadil ega arvesta häire loomulikku kulgu inimese elu jooksul, mistõttu nimetatud klassifikatsiooni rakendamine krooniliste peavalude puhul on piiratud (4, 7, 8, 9). 35—40% patsientidest, kes pöörduvad USA peavalukeskustesse, kannatab igapäevaste või peaaegu igapäevaste peavalude all (7, 8, 9). Ka meie kogemus on näidanud, et patsiendid pöörduvad arsti poole peavalu tõttu alles siis, kui see on saagenenud (üle ühe päeva nädalas) või on migreenihood muutunud senistest raskemaks ja kestvamaks. Ei ole harvad need juhud, kus valuaisting peas esineb pidevalt. Sageli on kättesaadavad valuvaigistid selleks ajaks muutunud mitteefektiivseks, nende annuse suurendamine enam ei aita.

Käesoleva artikli eesmärk on näidata episoodiliste peavalude krooniliseks muutumise põhjusi, kirjeldada kroonilise igapäevase peavalu kliinilist pilti ning rääkida selle profülaktikast ning ravi võimalustest.

N. T. Mathew defineerib kroonilist igapäevast peavalu järgmiselt: heterogeenne erinevate alatüüpidega peavalu, mis esineb igapäevaselt või peaaegu igapäevaselt vähemalt kuue kuu vältel. On mitmeid kroonilise igapäevase peavalu klassifikatsioone, toome siinkohal Mathew' variandi (7).

Kroonilise igapäevase peavalu kliinilised tüübid on järgmised.

1. Transformeerunud migreen: a) ravimitest tingitud; b) ravimitega mitte seotud.

2. Krooniline pingepeavalu.

3. Primaarselt kujunenud krooniline igapäevane peavalu (*new daily persistent headache*).

4. Posttraumaatiline peavalu.

Transformeerunud migreen. Nendel haigetel on algselt selgesti ajaliselt eristatavad peavaluhood, mis enamasti algavad teisel-kolmandal elukümnendil. Migreenihood saagenevad ning ilmnevad mittepetsiifilised hoogudevahelised valud. Peavalu muutub igapäevaseks või peaaegu igapäevaseks enamasti 35—40-aastaselt. Kui algul oli tegemist ühepoolse pulseeriva peavaluga, siis nüüd pideva valu foonil esinevad hood on kahepoolsed, tuimad ja suruvad, väheste vegetatiivsete ja visuaalsete sümptomitega; siiski võib säilida ka ühepoolne valu. Algselt auraga migreen muutub neil juhtudel aurata migreeniks ning läheb seejärel üle krooniliseks igapäevaseks peavaluks. Perekonna anamnees on sageli positiivne, mõnikord ilmneb teatud seos menstruaaltsükliga ning identifitseeritavate vallandavate teguritega. Tihti (61%-l) esineb perikraniaalsete lihaste valulikkus, samuti hellus ja pinge kuklaalusel alal, suure kuklanärvi piirkonnas (7, 8).

Krooniline pingepeavalu. Episoodiline pingepeavalu, mis sageli kujutab endast tavapärast reaktsiooni stressile, võib üle minna krooniliseks, samas esineb ka algselt kroonilist pingepeavalu. Viimasele on omased difuussed, suruvat pigistavat laadi ning enamasti kerge kuni mõõduka intensiivsusega valud. Sageli kur-

davad haiged, et peavaluga kaasneb tunnetatud pinge kaela- ja õlavõõrme muskulatuuris ("sooned on üleval"). Peavalule võib lisanduda peapööritus, mis on tingitud lihastest lähtuvast patoloogilisest impulsatsioonist vestibulaartuumadesse (2). Mõnikord ilmnevad ka foto- ja fonofobia ning kerge iiveldus. Erinevalt transformeerunud migreenist puuduvad selgelt eristatavad valuhood. Neil haigeil võib esineda mitmese lokalisatsiooniga valupisteid peas ja ka mujal kehas (14). Transformeerunud migreeni ja kroonilise pingepeavalu põhierinevus seisneb migreenihoogude anamneesi puudumises pingepeavalude korral (14).

Primaarselt kujunenud krooniline igapäevane peavalu. On patsiente, kellel peavalu algab äkki ning jääbki püsima, kusjuures eelnev migreeni või pingepeavalu anamnees puudub ning ei ole ka viiteid traumale või psühholoogilisele stressile. Seega võib peavalu algus meenutada subarahnoidaalset hemorraagiat. Etioloogilise tegurina tuleb arvesse Epstein-Barri viirus, sest immunoloogilised uuringud on paljudel nendel haigetel näidanud Epstein-Barri viirusest põhjustatud aktiivse infektsiooni olemasolu. See haigus paraneb tavaliselt iseenesest (8, 14).

Kroonilised posttraumaatilised peavalud. Ajukoljutraumaga seonduvad peavalud on senini olnud diskussiooni teemaks. D. C. Haas (5) on analüüsinud posttraumaatilisi peavalusid suurel haigete populatsioonil ning jõudnud järeldusele, et need ei ole idiopaatilistest peavaludest eristatavad (75%-l esinevad kroonilised pingepeavalud; 21%-l aurata migreen ning 2%-l mitteklassifitseeritavad peavalud). Vallandavaks asjaoluks on siin nähtavasti psühholoogilised tegurid. Öelduga haa-

kub klinitsistidele hästi teadaolev fakt, et posttraumaatilistel peavaludel puudub korrelatsioon trauma raskusega, ning asjaolu, et trauma vallandab peavalu sageli just haigeil, kellel neid on olnud ka varem, samuti vegetolabiilsetel isikutel. Nende puhul on väga sageli ette tulnud ka valuvaigistite ning trankvillisaatorite liigtarbimist. Eraldi tuleks rääkida traumadest, millega kaasneb kaela hüperekstensioon (nn. *whiplash*-tüüpi trauma). Selline löök võib osutada tservikogeense peavalu põhjuseks (2).

Ravimite liigtarbimisest tingitud peavalu (*analgesic related headache, drug-induced headache, analgesic rebound headache*). N. T. Mathew iseloomustab seda kroonilise igapäevase peavalu alaliiki järgmiselt: püsiv peavaluravimi tarvitamise ahel, millele on iseloomulik igapäevane peavalu ning prognoositav vajadus valuvaigisti ja/või ergotamiini järele (7).

Peavalu vallandub vähesest füüsilisest või vaimsest pingest, tühisest emotsioonist. Kaasnähtudeks on asteenia, iiveldus, rahutus, ärritatavus, mäluprobleemid, kontsentratsioonivõime langus ja depressioon. Sageli esinevad uinumisraskused ning väga iseloomulik on varajane ärkamine tugeva peavaluga (või selle tõttu?). See põhjustab õhtust rahustite tarvitamist (diasepamiid, barbituraadid) ning hommikuti analgeetikumide või ergotamiini võtmist suurtes annustes, sageli koos kofeiiniga (11). Ilmneb valuvaigistite sagedama tarvitamise ning annuse suurendamise tendents, kusjuures enamasti minnakse üle liitpreparaadile. Sageli võetakse ravimit peavalu ootuses või hirmus ähvardava peavalu ees. Analgeetikumide igapäevase tarvitamise foonil migreeni preventiivne ravi enam ei mõju.

Võrreldes episoodiliste migreenihoogude all kannatavate haigetega, on kroonilise igapäevase valuga patsientidel kalduvus depressiooni tekkeks, mida näitavad elevieritud depressiooniskaalad (Zung, Beck). MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) skaalad toovad isiksuse anomaalse profiili olemasolu esile 61%-l kroonilise igapäevase peavalu all kannatajaist, kusjuures domineerivad hüphondria, depressioon ja hüsteeria (10).

Kroonilise igapäevase peavalu patogenees. Peavalu intensiivsus on determineeritud ajuarteritest ja perikraniaalsetest müofastsiaalsetest kudetest lähtuva valutaju (notsitseptiooni) summast, mis konvergeerub *nervus trigeminus'*e *nucleus caudalis'*e neuronitele; need omakorda alluvad tsentraalsele modulatsioonile (8, 9, 14). Migreeni puhul on ülekaalus vaskulaarsetelt struktuuridelt lähtuv impulssatsioon. Vaskulaarsete, müogeensete ja tsentraalsete tegurite osatähtsus varieerub erinevatel patsientidel ning samal patsiendil elu jooksul. Arvatakse, et *nervus trigeminus'*e *nucleus caudalis'*e sensibilisatsioon, mis kujuneb siseneva notsitseptiivse informatsiooni sagenemise tõttu kas vaskulaarsetelt või müofastsiaalsetelt struktuuridelt, põhjustabki kroonilise igapäevase peavalu. Oletatakse, et valuvaigistite ülemäärane tarvitamine surub maha antinotsitseptiivse süsteemi. On võimalik, et krooniline valuvaigistite tarvitamine tingib valuhölbustavate neuro-nite hüperaktiivsust ajutüves (14).

Kroonilise igapäevase peavalu ravi. Idiopaatilise peavalu ravi põhimõtted on ka eesti keeles kättesaadavad (2, 6, 15). Krooniliseks muutunud peavalu ravi eeldab aktiivset koostööd patsiendi ja arsti vahel, mis kestab kuid, isegi aastaid.

Kroonilise igapäevase peavalu all kannatavatel haigetel esinevad madal vastupanuvõime eluraskuste suhtes (*low frustration tolerance*), unehäired, depressioon. Seetõttu peab arst süüvima patsiendi elustiili, püüdma mõista tema emotsionaalseid ja psühholoogilisi vajadusi (12, 14).

Kroonilise igapäevase peavalu ravi esmaseks sammuks peab olema patsiendi vabastamine valuvaigistite võtmisest. Siin on tegemist detoksifikatsiooniga (*detoxification*), mis enamasti eeldab statsionaari tingimusi. Harjumuslike valuvaigistite ärajätmine kutsub alati esile võõrutussündroomi (*withdrawal syndrome*), mida iseloomustavad rahutus, peavalu ägenemine (nn. *rebound headache*), iiveldus, oksendamine, unetus, diarröa, treemor, käitumishäired ja depressioon (1, 8, 14). Eriti väljendunud on nimetatud nähud, kui patsient tarvitab ergotamiini- ja/või barbituraadisaldusega valuvaigisteid. Need avaldused on eriti intensiivsed kolmandal-neljandal päeval, kuid võivad persisteerida ka mitme nädala vältel. Ülimalt oluline on jagada patsiendile selgitusi valuvaigisti ärajätmise möödapääsmatuse kohta.

Võõrutamist hõlbustavatest preparaatidest kasutatakse kõige enam tritsüklilisi antidepressante: 25—50 mg amitriptüliini ööseks (hästi sobib *retard*-preparaat sarteen). Amitriptüliini pikaajaline tarvitamine — ligikaudu kuus kuud — aitab taastada antinotsitseptiivse süsteemi, mis on kroonilise igapäevase peavalu puhul maha surutud. Amitriptüliin stabiliseerib serotoniinireseptorite tundlikkust, pärsides serotoniini tagasihaaret. Seetõttu uuritakse ka tsipramiili tüüpi antidepressantide kasutamist samal eesmärgil. U. Bonucelli ja kaasautorid soovivad lisaks amitriptüliinile manustada 4 mg deksametasooni päevas intramuskulaarselt

kahe nädala vältel sihiga vähendada perivaskulaarset põletikku, mis on tähtis tegur migreeni patogeneesis (1).

Valude kupeerimiseks on veeni manustatud dihüdroergotamiini, samuti sumatriptaani (14). Võõrutussündroomi leevendamiseks oleme kasutanud neuroleptikume: 1—2 mg fluanksooli, 20—30 mg tioridasiini päevas. Valuhoogude kupeerimiseks soovitame asendada liitpreparaadi reumavastase vahendiga (diklofenak, ibuprofeen), mis antidepressandi või neuroleptikumi foonil annavad häid tulemusi juba üsna mõõdukas annuses. Õnnestunud võõrutamise korral muutub taas tõhusaks migreeni preventiivne ravi, näiteks toimivad hästi beetaadrenergiliste lõpmete blokaatorid.

Eelnevast tuleneb peavalude krooniliseks muutumise vältimise tohutu sotsiaalne ja meditsiiniline tähtsus. Arvestades idiopaatiliste peavalude väga suurt esinemissagedust populatsioonis, on näidustatud senisest tunduvalt ulatuslikum ning järjekindlam selgitustöö elanikkonna seas. Tähtis on probleemist teadvustada ja sellealaste teadmistega rikastada esimese etapi arste. Enamik peavalude all kannatajaid kasutab ning jääb valude leevendamiseks kasutama käsimüügis olevaid vahendeid (13), millest tuleneb ka proviisorite osatähtsus nende patsientide nõustamisel.

KIRJANDUS: 1. *Bonucelli, U., Nuti, A., Lucetti, C. a.o.* Cephalalgia, 1996, 16, 197—200. — 2. *Brin, V., Kaasik, A.-E.* Eesti Arst, 1996, 6, 505—511. — 3. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cronical neuralgias and facial pain. Cephalalgia, 1998, 8, suppl. 7. — 4. *Diener, H. C.* Cephalalgia, 1993, 13 (suppl. 12), 68—71. — 5. *Haas, D. C.* Cephalalgia, 1996, 16, 486—493. — 6. *Kaasik, A.-E., Brin, V.* Eesti Arst, 1990, 5, 367—371. — 7. *Mathew, N. T.* Cephalalgia, 1993, 13 (suppl. 12), 78—83. — 8. *Mathew, N. T.* Neurology, 1993, 43 (suppl. 3),

26—33. — 9. *Mathew, N. T.* In: 8th Congress of the International Headache society. Amsterdam, 10—14 June 1997, Abstract book, 205. — 10. *Mongini, F., Defilippi, N., Negro, C.* Headache, 1997, 37, 83—87. — 11. *Paiva, T., Farinha, A., Martins, A.* Arch. Intern. Med., 1997, 157, 15, 1707. — 12. *Ryan., C. W.* Am. Fam. Physician, 1996, 54, 3, 1051—1057. — 13. *Sheftell, F. D.* Neurol. Clin., 1997, 15, 1, 187—198. — 14. *Silberstein, I. D.* Headache, 1994, 34, 2—7. — 15. *Zupping, R.* Peavalu. Tartu, 1983.

Summary

Chronic daily headaches. The evolution of episodic headaches to chronic daily headaches is briefly given. The clinical picture, some aspects of pathogenesis and treatment of this entity is discussed. The actuality of the problem is emphasized.

Kroonilise pingepeavalu päritolust. Eesmärgiga selgitada kroonilise pingepeavalu päritolu uurisid Taani teadlased 93 abielupaari ja 377 nende esimese astme sugulast. Selgus, et lähisugulastel oli kroonilise pingepeavalu risk 3,14-kordne ning abielupaaridel 0,82-kordne. Seega on kroonilise pingepeavalu tekkes oluline tähtsus pärilikkusel.

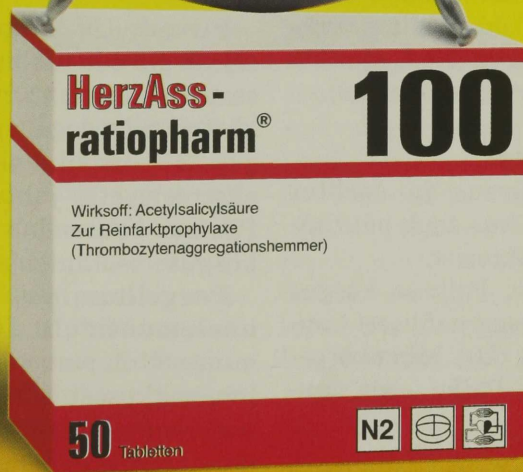
Brit. Med. J., 1997, 314.

ratiopharm

TÄPNE NAGU KELL!



Maailmas esimene
100 mg atsetüülsalitsüülhappe
sisaldusega monoterapeutikum



näidustatud
trombooside
profülaktikaks,
südame-
isheemiatõve,
müokardi- või
ajuinfarkti korral

Esindaja Eestis: SIROWA EESTI OÜ Põllu 89b Tallinn, 10920 tel 677 7917, faks 677 7918

Täpsem informatsioon raviarstilt või patsiendi infolehel!

Ultraviolettkiirgus ja selle mõju inimese tervisele

Mai Vaht

ultraviolettkiirgus, D-vitamiin, ainevahetus, immuunsus, päikesepõletus, nahakasvajad

Seoses inimtegevuse põhjustatud osoonikihi hõrenemisega stratosfääris on suurenenud tähelepanu ultraviolettkiirguse (UV-kiirgus) bioloogilisele toimele. UV-kiirgus ei mõjuta mitte ainult inimese tervist, vaid kogu taime- ja loomariiki maailmas ning vees.

UV-kiirgus on elektromagnetlainetus, mis jaotatakse vastavalt füüsikalistele omadustele ja bioloogilisele toimele kolme lainela piirkonda: UVC — 100—280 nm, UVB — 280—320 (280—315) nm ja UVA 320—400 (315—400) nm (11, 20). Nahapinnale jõudnud UV-kiirgus neeldub, peegeldub ja hajub. Peegeldumine ja hajumine toimuvad ka naha erinevatel struktuuridel (karvanääpsud, rasunäärmed, rakuelemendid). Nahka ja silma tungimise sügavus sõltub lainepikkusest: UVC — marrasknahk, sarvkest, UVB — pärisnahk, lääts ja klaaskeha; UVA — nahaaluskude, klaaskeha. Vähesel määral jõuab UV-kiirgust siiski ka silma võrkkestale — UVB alla 1% ja UVA alla 2% kogukiirgusest, lastel veidi enam (20).

Looduslik UV-kiirgus

UV-kiirguse intensiivsus ja spekter maapinnal ning kohas, kus asub päevitaja, sõltuvad mitmest faktorist.

Päikese seniitnurk. Päikese kõrgus horisondi kohal sõltub geograafilisest laiusdest, kuust ja kellaajast (20). Mida kõrgemal horisondi kohal on Päike, seda suu-

rem on UV-kiirguse intensiivsus ja lühilainelisema spektri osatähtsus (16).

Osoonikihi paksus. UV-kiirgus, mis on lühilainelisem kui 280—290 nm, absorbeeritakse atmosfääris (11, 12, 20). Viimastel aastakümnetel on stratosfääri osoonikiht hõrenenud, millest tingituna suurenevad UV-kiirguse intensiivsus ja lühilainelisema spektri osatähtsus (20). Samal ajal on kasvanud maapinna lähedal troposfääriosooni kontsentratsioon peamiselt autode heitgaasidest UV-kiirguse toimet tekkinud fotokeemiliste reaktsioonide käigus. Eestis on osoonikihi paksust mõõdetud Tõravere Observatooriumis 1993. aastast alates ning on leitud hälbeid osoonikihi paksuses kahanemise suunas, mida peetakse üle Eesti liikunud väikesteks osooniaukudeks (19). Osoonikihi paksusel on looduslik muutlikkus. Eesti kohal on osoonikihi paksus talvel veidi väiksem kui suvel. Kõige hõredam on osoonikiht oktoobris (5).

Atmosfääri seisund ja pilvisus. Atmosfääri gaasid ja aerosoolid, sealhulgas saaste, absorbeerivad ja hajutavad UV-kiirgust, vähendades UV-kiirguse taset maapinnal (12). Kui Päike asub madalamal horisondi kohal, on päikesekiirte teekond pikem ja hajumine suurem (20).

Pilved. UV-kiirgust nõrgendav toime sõltub pilvede tüübist, kõrgusest ja optilisest tihedusest (20). Kui pool taevast on kaetud pilvedega, siis nõrgeneb UV-kiirgus 44%, täieliku pilvisuse korral 72% ja ekstreemsetel juhtudel isegi 90% (20). Pilvisus suurendab pikemalainelise UV-kiirguse osatähtsust (16).

Peegeldumine ümbritsevatelt pinnaelementidelt. UV-kiirguse peegeldumine sõltub pinna iseärasustest, kiirguse lainepikkusest ja langemisnurgast. Kõige tugevamini peegeldavad puhas kuiv lumi (kuni 100%), samuti määrdunud niiske lumi ja jää. Suhteliselt tugevad peegeldajad on vesi, vineer, paekivi, must asfalt ja

liiv (12). Kuiv valge liiv peegeldab tugevamini kui niiske liiv (8).

Määstikes suureneb kõrguse kasvamisel lühilainelisema UV-kiirguse osatähtsus (16). Maapinnal ja selle lähedal koosneb UV-kiirgus kolmest komponendist: otsene kiirgus Päikeselt, difuusne kiirgus taevast hajumise tõttu atmosfääris ja peegeldused ümbritsevatelt pindadelt (12). Pilvitu taeva korral moodustab difuusne kiirgus 40% ja isegi enam kogu UV-kiirgusest maapinnal. Pilvisus ja atmosfääri aerosoolide kontsentratsiooni tõus suurendavad difuusse UV-kiirguse osatähtsust (11, 12).

Bioloogiline toime

UV-kiirguse esilekutsutud bioloogilised efektid sõltuvad lainepikkusest (11, 20). Mida lühilainelisem on UV-kiirgus, seda suurem on tema energeetiline potentsiaal (9, 20). UV-kiirguse bioloogilise toime aluseks on fotokeemilised protsessid kudedes. Fotokeemiliste reaktsioonide, mille laad sõltub UV-kiirguse lainepikkusest ja koe molekulide ehitusest, tagajärjel tekkinud fotobioloogilised protsessid võivad kesta sekunditest aastateni. Footoni absorbeerumise tagajärjel molekulis tekib ergastatud seis, tekivad aktiivsed osakesed ja vabad radikaalid.

Fotokeemiliste reaktsioonide ajal toimuvad muutused nukleiinhapete, valkude ja lipiidide ehituses, kahjustuvad rakumembraanid ja organellid ning muutub nende funktsioon. Fotokeemiliste reaktsioonide tagajärjel võib rakk surra (20). UV-kiirguse toimel suurenevad keratinotsüütides tsütokiinide ja kasvufaktorite produktsioon, raku pinna retseptorite ekspressioon (15), rakkude proliferatsioon (20), vabanevad serotoniin, histamiin, atsetüülkoliin (9). Organismi kui tervikut mõjutatakse reflektorsel teel ja ainete poolt, mis tekivad fotokeemiliste reaktsioonide ajal (9).

Fotobioloogiliste efektide käivitumine

sõltub peamiselt UV-kiirguse läviannusest, vähem kogudoosist. Liialt väikesed UV-kiirguse doosid jäävad efektita, suberütematoossed doosid avaldavad biopositiivset toimet, erütematoosete dooside korral suureneb tervisekahjustuse risk (16). Minimaalne erüteemdoos (MED) on UV-kiirguse doos, mis kutsub eelnevalt kiiritamata nahal esile selgelt eristatava erüteemi (11, 20).

Kasulikud toimed

D-vitamiini süntees. UV-kiirguse, mille lainepikkus on alla 315 nm, toimel sünteesitakse naha epidermaalrakkudes leiduvast 7-dehüdrokolesteroolist ehk provitamiin D₃-st (pro D₃) previtamiin D₃ (pre D₃), mis sooja toimel isomeriseerub mitme päeva jooksul vitamiin D₃-ks (22, 21). Pre D₃ sünteesiks piisab väikestest, alla 1 MED-i UV-kiirguse doosidest (21) ja katmata nahapinnast kätel ning näol (20). Minimaalne kogudoos, mis tagab vitamiin D aastase vajaduse, on 55 MED-i (20). Korduvate, isegi pikka aega kestvate päevitamiste korral ei saavutata vitamiin D toksilist taset veres tänu nahas olevatele reguleerivatele faktoritele, mis takistavad pre D₃ kuhjumist (erineva absorptsioonispektriga fotoisomeerid, liigse vitamiin D₃ lagundamine UV-kiirguse poolt).

Vanemaealistel inimestel takistab paksenenud epidermis UV-kiirte tungimist sügavamale nahka, samuti on vähenenud pro D₃-sisaldus nahas. Pigmentatsioon vähendab, kuid ei takista pre D₃ sünteesi (21). Päikesekaitsevahendid vähendavad pre D₃ sünteesi (20, 21), mida on täheldatud ka lastel, rasedatel, rinnaga toitvatel emadel ja soolestiku imendumishäiretega haigetel (20). Et vanemaealistel inimestel võib D-vitamiini resorptsioon soolestikust olla vähenenud, siis on päikesekiirgus ja kunstlik UVB-kiirgus arvestatavad meetmed osteoporoosi profülaktikas (7).

Ainevahetus, vereringe, koormusta-

Iuvus. Korduvate UV-kiirguse suberütematoosete dooside toimel langeb venoosse vere hapniku osarõhk, suureneb hapniku kasutamine kudedes (13), väheneb laktaadisisaldus vereseerumis (1, 2), paranevad vere reoloogilised omadused (1), väheneb vereplasma viskoossus, paraneb erütrotsüütide deformatsioonivõime, väheneb erütrotsüütide agregatsioon (13), tugevneb vagotoonus (1, 17, 18), väheneb rahuoleku ja koormusejärgne pulsisagedus ning langeb süstoolne vererõhk (1, 2). Koormustaluvuse suurenemine (1, 17, 18) ja vaimse töövõime paranemine kestavad ligikaudu 1—1,5 kuud (17, 18). Hüperkolesteroleemiaga haigetel suureneb korduvate UV-kiirguse suberütematoosete dooside toimel HDL-kolesterooli sisaldus (2).

Mittespetsiifilise immuunsuse tugevnemine. Korduvad UV-kiirguse suberütematoossed doosid soodustavad polünukleaarsete leukotsüütide väljapaiskumist depoodest vereringesse ja nende kemotaksise ning fagotsütoosivõime paranemist (13).

Kahjulikud toimed

Päikesepõletus, fotosensibilisatsioon. Päikesepõletuse kergematel juhtudel tekib erüteem, raskematel põletik vilvide ja ketendusega. Erüteem ilmub 3—5

tundi pärast UV-kiirguse ekspositsiooni algust ja on maksimaalne 8—24 tunni vahel ning kaob 3 päeva jooksul (20). Maksimaalne efektiivsus erüteemi tekkeks on lainepikkustel 300 nm ringis, MED on selles piirkonnas 150—2000 J/m². Pike-mate lainepikkuste korral vajatakse erüteemi tekkeks suuremat UV-kiirguse doosi (11, 20). Üle 60-aastastel inimestel on erüteemi tekkeks kuluv ekspositsiooniaeg pikenenud.

Erüteemi korral esinevad nahas perivenulaarne ödeem, lümfotsütaarne infiltratsioon, pindmise vaskulaarse võrgustiku laienemine, endoteelirakkude suurenemine, hulgaliselt põletiku mediaatoreid, kasvufaktorite suurenenud tase. Erüteemi tekke eest kaitsevad teatud määral pigmentatsioon ja päikesekaitsevahendid (20). Naha tundlikkuse järgi UV-kiirguse suhtes eristatakse 6 nahatüüpi, neist neli esimest esineb europiidsel, viies mongoliidsel ja kuues negriidsel populatsioonil (11, 20) (vt. tabel).

Fotosensibilisatsiooni korral tekib päikesepõletus selliste lainepikkuste ning UV-kiirguse dooside korral, mis muidu on hästi talutavad (20). Fotosensibilisatsiooni põhjuseks on keemilised ained, mis naha sattudes põhjustavad fotoallergilisi ja fototoksilisi nähte (6, 20). Fototoksiliste reaktsioonide korral muutub keemiline

Tabel. MED erinevate nahatüüpide korral

| Naha tüüp | Päevitumata naha värv | Tundlikkus UV-kiirguse suhtes | MED (J/m ²) | Naha reaktsioon UV-kiirgusele |
|-----------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|--|
| I | Valge | Väga tundlik | 150—300 | Kergelt tekkiv põletus, ei pigmenteeru |
| II | Valge | Väga tundlik | 250—350 | Kergelt tekkiv põletus, pigmenteerub minimaalselt |
| III | Valge | Tundlik | 300—500 | Mõõdukas põletus, pigmenteerub järk-järgult (helepruun) |
| IV | Helepruun | Mõõdukalt tundlik | 450—600 | Minimaalne põletus, pigmenteerub hästi (mõõdukalt pruun) |
| V | Pruun | Vähetundlik | 600—1000 | Harva tekkiv põletus, pigmenteerub tugevalt (tumepruun) |
| VI | Tumepruun, must | Mittetundlik | 1000—2000 | Põletust ei teki, sügavalt pigmenteerunud (must) |

aine UV-kiirguse toimel aktiivseks (3, 6, 20) või tekivad vabad radikaalid (3). Fotoallergiliste reaktsioonide korral muutub fotoprodukt, seostudes valkudega, allergeniks (3, 6).

Fotosensibilisatsiooni võivad põhjustada mitmesugused kemikaalid, pesemisvahendid, kosmeetikatooted, ravimid (3, 6, 20), samuti päikesekaitsevahendid (20) ja organismis leiduvad ained, näiteks porfüriinid (3, 6). Kui aine satub naha pinnale (pesemisvahendid, kosmeetikatooted jm.), on reaktsioon lokaalsem ja pindmises. Kui aine satub nahka vereringest (ravimid), on reaktsioon üldisem ja sügavamal nahas (3). Fotosensibilisatsiooni kutsuvad esile UVB- ja UVA-kiirgus ning osaliselt ka nähtav valgus (6, 20). Ravimid, mis võivad põhjustada fotosensibilisatsiooni, on ära toodud farmakoterapia käsiraamatus arstidele (10). Fototundlikkust soodustavad ja võivad põhjustada ainevahetus-, endokriin- ja närvisüsteemi häired (3).

DNA mutatsioonid. Lühilainelisema UV-kiirguse korral otseselt DNA molekuli poolt absorbeeritud foton põhjustab mutatsioone. Pikematel lainepikkustel on DNA kahjustused oksüdatiivset laadi ja seetõttu nõrgemad, premutageensed. UV-kiirgus aktiveerib mõningaid geene (20).

Immuunsupressioon. Tekib peamiselt UVB toimel ning on lokaalne (nahas) ja süsteemne (kogu organismis). Immuunsupressiooni tõttu nõrgeneb spetsiifiline rakuline immuunsus, kahjustuvad antigeeni presenteerivate rakkude morfoloogia ja funktsioon, keratinotsüütidest vabanevad immuunsupressiivsed ained (15), formeeruvad funktsionaalsed T-pärssijarakud ja suureneb nende aktiivsus (15, 20), vähenevad TH₁CD4 rakkude aktiivsus (15), CD4/CD8 suhe, NK-rakkude aktiivsus (20).

UV-kiirgus ei põhjusta antikehade vastuse ega makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse nõrgenemist. Fotoretseptor, mis

vahendab immuunsupressiooni teket, on naha sarvkihis asuv urokaanhape (15). Immuunsupressiooni tekkeks ei ole vaja suuri UV-kiirguse doose, naha Langerhansi rakkude funktsioon häirub juba vähe-ma kui poole MED-i korral (20).

Inimestel on erinev geneetiline tundlikkus UV-kiirguse põhjustatud immuunsupressiooni tekkes (15). UV-kiirgus võib suurendada inimeste vastuvõtlikkust infektsioonidele (15, 20). Sotsis tehtud kliinilises uuringus viibisid terved vabatahtlikud Moskva elanikest mehed rannas, saades suurtes doosides päikesekiirgust. Immunoloogiliste näitajate langus püsib osaliselt kaks kuud pärast puhkuse lõppu, samuti põdesid nad sagedamini külmetushaigusi ühe kuu jooksul pärast katse lõppu võrreldes kontrollrühmaga (4). UV-kiirgus aktiveerib ka otseselt *Herpes simplex*'i ja HIV-i (20). Immuunsupressiooni eest ei kaitse melaniin, sest urokaanhape paikneb nahas pindmisemal (15). Päikesekaitsevahendite immuunsupressiooni takistava toime kohta on vasturääkivaid andmeid (15, 20), seega tuleks päikesekaitsevahenditega olla päevitamisel ettevaatlik (15).

Kasvajate teke. Nahakasvajate esinemissageduse suurenemise üks põhjusi on UV-kiirguse toimel tekkinud oksüdatiivsed muutused kudedes, rakkude intensiivistunud proliferatsioon (20), immuunsupressioon (15, 20) ja DNA mutatsioonid (14, 20). Melanoomide arengus ei ole niivõrd oluline UV-kiirguse kogudoos, kui võrd mittepigmenteerunud naha harv intensiivne päevitamine. Sel juhul ei jõua käivituda kompensatoorsed mehhanismid (pigmentatsioon, epidermise paksenemine). Nahavähi tekkes on oluline kogudoos. Päikese põletus suurendab tunduvalt riski haigestuda nahavähki ja melanoomi. Sagedamini haigestuvad heledama nahaga inimesed, eriti piirkondades, kus UV-kiirguse intensiivsus on suur (20).

Naha vananemine. Degeneratiivsed

muutused nahas on tingitud DNA mutatsioonidest (14), UV-kiirguse mõjust kollageen- ja elastiinkududele, veresoontele, keratinotsüütidele ja melanotsüütidele. Fotovananemise vältel tekivad tedretähnid, läätslaigud, melanotsüütneevused, teleangiiektaasiad, naha kortsumine ning atrofia ja muud naha muutused (20).

Silmakahjustused. Need võivad olla ägedad või kroonilised. UVB-kiirguse toimele tekivad ägedad kahjustused — fotokeratiit ja fotokonjunktiviit. Vaatamata silma küllaltki suurele tundlikkusele UV-kiirguse suhtes, ei teki fotokeratiiti kuigi sageli, sest silma ümbritsevad struktuurid vähendavad UV-kiirguse jõudmist silma. UV-kiirguse toimele tekkinud silma kroonilisteks kahjustusteks peetakse katarakti, vähki, uveaalmelanoomi, pingveekulit. Andmed nende haiguste seose kohta UV-kiirgusega on vasturääkivad, kuid kiirgust peetakse üheks soodustavaks teguriks (20).

Organismi kaitsemehhanismid

Pigmentatsioon. Kiire pigmentatsiooni korral hakkab koos UVA-kiirguse ekspositsiooniga nahas olemasolev melaniin kohe tumenema. Kiire pigmentatsioon ilmneb mõne tunni möödudes ning selleks on vajalik eelneva pigmentatsiooni olemasolu. UVB-kiirguse toimele tekib mõne päeva jooksul püsivam hiline pigmentatsioon, mis on seotud melaniini sünteesiga naha basaalkihis melanotsüütide poolt. Melaniin väldib päikesepõletust ja mõningal määral nahakasvajaid (20), kuid ei takista immuunsupressiooni teket (15).

Antioksidandid. Oksüdatiivsete kahjustuste eest kaitseb nahas, silmades ja vereplasmas leiduv antioksidantide süsteem, millesse kuulub hulgaliselt vesi- ja rasvlahustuvaid antioksidante ning antioksidantseid ensüüme (20).

Epidermise paksenemine. Paksenenud epidermis hajutab UV-kiirgust ja

takistab selle sügavamale nahka tungimist (20).

DNA reparatsioon. DNA kontrollimine ja taastamine toimuvad pidevalt ka ilma eksogeensete faktorite mõjuta. Fotoensümaatilise reparatsiooni ajal kõrvaldatakse UV-kiirguse ja nähtava valguse tekitatud spetsiifilised DNA kahjustused. Andmed fotoensümaatilise reparatsiooni esinemise kohta inimesel ja imetajal on vasturääkivad (20).

Immuunsupressiooni peetakse organismi kaitseks vältimaks autoimmuunreaktsiooni UV-kiirguse toimele kahjustunud koe struktuuride vastu (15).

Silma kaitse. Silmalaud, kulmukaared ja otsmik peegeldavad ning hajutavad UV-kiirgust, kaitstes silma liigse kiirguse eest. Tugeva valguse käes sulgevad inimesed silmalaud või kissitavad. Suurem osa silma jõudnud UV-kiirgusest neeldub pisarates (20).

Kokkuvõte. Loodusliku UV-kiirguse intensiivsuse ja spektri tugeva sõltuvuse tõttu lokaalsetest tingimustest ja ajast ei ole võimalik täpselt arvutada saadava UV-kiirguse doosi. Teades aga UV-kiirgust mõjutavaid tegureid, on võimalik viia tervisekahjustuse risk miinimumini. Väikesed kaasaskantavad UV-meetrid, mis mõeldavad MED-i, aitavad täpsustada UV-kiirguse doosi. Arvestada tuleb ka iga inimese individuaalset tundlikkust UV-kiirguse suhtes.

Teavet MED-i ja osoonikihi paksuse kohta saab internetist Tõravere Observaatoriumi koduleheküljelt.

KIRJANDUS: 1. *Barth, J.* Biopositive Wirkungen der UV-Strahlung. Talassotherapie. München, 1993, 103—108. — 2. *Barth, J., Kohl, V., Hahnefeld, M.* Hautarzt, 1994, 45, 10, 702—707. — 3. *Beluha, U. K.* Fotodermatozõ. Taškent, 1988. — 4. *Bogoljubov, V. M., Komkarov, A. V., Kharitonov, V. F.* The Effect of Solar Radiation on Changes in the Immunity of Healthy People. Talossetherapie. München, 1993, 73—76. — 5. *Eerme, K.* Eesti

Füüsika Seltsi Aastaraamat 1997. Tartu, 1998, 150—158. — 6. *Epstein, H. J., Wintroub B. U.* Photosensitivity to Drugs. In: Photomedicine vol. I. Florida, 1987, 145—161. 7. *Falkenbach, A.* Prevention of Osteopenia at Health Resorts. The Impact of Heliotherapy. Health Resort Medicine. München, 1995, 123—126. — 8. *Jungmann, H.* Heliotherapie und Sonnenbäder an Nord- und Ostsee. Thalassotherapie. München, 1993, 55—57. — 9. *Kamenetskaja, T. M.* Svetoletšeniye. Kurortologija i fizioterapia tom I. M., 1985, 519—532. — 10. *Kiivet, R.-A., Harro, J., Maimets, M., Rägo, L.* Farmakoterapia käsiraamat arstidele. Tartu, 1995. — 11. *Leszynski, K.* Assessment and Comparison of Methods for Solar Ultraviolet Radiation Measurements. Helsinki, 1995. — 12. *Madronich, S.* In: Environmental UV Photobiology. New York, 1993, 1—40. — 13. *Meffert, H.* UV-Therapie stimulierte periphere Durchblutung, Sauerstoffverwertung, Kalziumstoffwechsel und unspezifische Resistenz. Talassotherapie. München, 1993, 93—98. — 14. *Mitchell, D. L., Karentz, D.* The Induction and Repair of DNA Photodamage in the Environment. Environmental UV Photobiology. New York, 1993, 345—378. — 15. *Noonan, F. P., De Fabo, E. C.* UV-Induced Immunosuppression: Relationships between Changes in Solar UV Spectra and Immunologic Responses. Environmental UV Photobiology. New York, 1993, 113—148. — 16. *Piazena, H.* Die Erfassung und Dosierung der lokal-zeitlichen ultravioletten Sonneneinstrahlung — eine Voraussetzung zur erfolgreichen Heliotherapie. Talassotherapie. München, 1993, 99—102. — 17. *Rahmanov, R. S., Svarovskaja, L. I., Berzin, I. A.* Teoria i praktika fizitšeskoj kulturõ, 1986, 1, 53. — 18. *Rahmanov, R. S., Žuk, E. G., Berzin, I. A.* Gig. i san., 1988, 7, 88—89. — 19. *Ross, J., Veismann, U.* Tähetorni kalender, 1997, 77—83. — 20. Ultraviolet Radiation. Environmental Health Criteria 160. World Health Organisation. Geneva, 1994. — 21. *Webb, A. R.* Vitamin D Synthesis under Changing UV Spektra. Environmental UV Photobiology. New York, 1993, 185—202.

the total ozone column, the intensity and spectrum of the natural UV radiation on the ground also depends on the zenith angle of the Sun, the state of the atmosphere and cloudiness, also the reflection of UV radiation from the surrounding surface elements. The nature of the photochemical and photobiological processes evoked by UV radiation depends on the wavelength of the UV radiation, and such processes have both beneficial and harmful effects on human health. If the dosage of UV radiation is too low, photobiological processes do not start in tissues, but if they are too high, the risk of harmful effects on health increases. Suberythral dosages of UV radiation have a beneficial effect on the synthesis of vitamin D, oxidative processes in tissues, blood circulation, and innate immunity. The harmful effects of UV radiation are sunburn and photosensitivity, impairment of acquired immunity, DNA mutations, ageing of the skin and contribution to the formation of tumours, damages to eyes. The human organism has protective mechanisms that decrease the manifestations of the harmful effects of the UV radiation. In order to select a correct dosage of natural UV radiation for the attainment of the desired effect and for the avoidance of harmful effects, it is necessary to take into account the factors influencing natural UV radiation.

Summary

Ultraviolet radiation and its effect on human health. Due to the depletion of the ozone layer in the stratosphere, the intensity of the natural ultraviolet (UV) radiation and the percentage of the shorter-wave spectrum are increasing on the ground. In addition to

KUIDAS SA SAAD AIDATA ÜLEKAALULIST HÜPERTOONIKUT?

GOPTENI EELISED

- Ainult 1 kapsel päevas – mugav patsiendile
- Hea kontroll vererõhu üle – kindel toime 24 tundi^{1,3}
- Kõrge lipofiilsus – efektiivne ülekaalulistel^{1,4,5}
- Ohutus tagatud kõrgeima maksimaalse ja minimaalse toime suhtarvu tõttu^{2,8}
- Madal akumulatsiooni risk – eritub nii maksa kui ka neerude kaudu^{6,7}

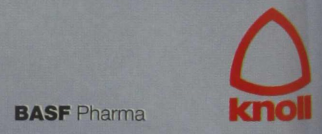
Täpsem informatsioon
Pharmaca Esticas



Kirjandus:

- 1 Pauly N. C. Safar M. E. Journal Cardiovascular Pharmacology 1994 ; 23 (Suppl. 4): S 73 - S 76
- 2 Gaillard C. A., de Leeuw P. W. American Heart Journal 1993; 125: 1542 - 1546
- 3 Cesarone M. R. et al. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1994; 23 (Suppl. 4): S65 - S72
- 4 Brunner H. R. et al. American Journal Cardiology 1992; 70: 27D - 34D
- 5 Chevillard C. et al. Journal Cardiovascular Pharmacology 1994; 23 (Suppl. 4): S11 - S15
- 6 Sica D. A. Journal Cardiovascular Pharmacology 1992; 20 (Suppl. 10): S13 - S20
- 7 Adapted from Bevan E. G. et al. British Journal Pharmacology 1992; 33: 237P
- 8 Zannad F. Drugs 1993; 46 (Suppl. 2): 172 - 182

Müügiloa hoidja Eestis:
MediNet International Ltd, Soome
Tallinnas tel/faks 6 443 575



KOGEMUSTE VAHETAMINE JA KASUISTIKA

Ekstramedullaarse blastse kriisiga kroonilise müeloidse leukeemia juht

Mari Punab Andres Kulla Hele Everaus

krooniline müeloidne leukeemia, ekstramedullaarne blastne kriis

Krooniline müeloidne leukeemia (KML) on vereloome polüpotentse tüviraku klonaalne proliferatiivne haigus, mida iseloomustab granulotsüütide liigne produktioon. Haiguse kulus eristatakse kolme staadiumi: krooniline faas, aktseleeratsioon ja blastne kriis. 8—10%-l juhtudest on esimeseks haiguse transformatsiooni väljenduseks nn. ekstramedullaarne blastne kriis, mis ennetab haiguse sellele staadiumile iseloomulikke muutusi lüüdis ja perifeerses veres (1, 2).

Käesolevas artiklis esitatakse ekstramedullaarse blastse kriisiga kulgenud kroonilise müeloidse leukeemia juht, tuues esile diagnoosimisraskused.

Haigusjuht. 57-aastane naine avastas vasakul pool kaelal peopesasuuruse esilevõlvuva moodustise, mis oli tekkinud märkamatu. Et moodustis polnud valulik ja mõõtmetelt enam ei suurenenud, siis patsient arsti poole ei pöördunud. Kolm nädalat hiljem, juhuslikul visiidil perearsti juurde, leiti, et patsiendil on ka põrn suurenenud ning ta suunati Tartu Ülikooli Maar-

jamõisa Haigla hematoloogiaosakonda uuringutele Hodgkini lümfoomi suhtes.

Hospitaliseerimisel oli patsiendil kaelal vasakul pool 4×7 cm suurune tihke valutuumor, mis meenutas lümfisõlmede konglomeraati, sellest tagapool 2 cm läbimõduga tihke sõlm ning väljendunud splenomegalia (põrna mõõtmed 17×9×19 cm).

Perifeerses veres oli mõdukas leukotsütoos nihkega vasakule kuni blastideni. Aneemiat ega trombotsütopeeniat ei esinenud. Perifeerse vere analüüs on toodud tabelis.

Tabel. Perifeerse vere näitajad

| | |
|---------------|--------------------------|
| Leukotsüüdid | 17×10 ⁹ /l |
| Erütrotsüüdid | 4,94×10 ¹² /l |
| Hemoglobiin | 263×10 ⁹ /l |

Leukotsütaarne valem (%)

| | |
|------------------|------|
| segmenttuumsed | 45,0 |
| kepttuumsed | 26,0 |
| metamüelotsüüdid | 5,5 |
| müelotsüüdid | 3,0 |
| eosinofiilid | 3,0 |
| basofiilid | 1,0 |
| blastid | 1,0 |
| lümfotsüüdid | 11,5 |
| monotsüüdid | 3,0 |

Vere biokeemilistes analüüsides esines LDH aktiivsuse (717 U/l) ja β_2 -mikroglobuliini kontsentratsiooni tõus (4680 ng/ml).

Patsiendi kaelal olevast moodustisest tehti biopsia lahtisel ja peennõelameetodil. Histoloogiliselt: tegemist oli keskosas nekrotiseerunud tuumoriga, mida infiltreerisid rohked eosinofiilsed, sealhulgas ka mitteküpsed granulotsüüdid. Säilinud kasvajarakkudest ääris koosnes suurte ümarovaalsete tuumade ja prominentsete tuumakestega blastsetest rakkudest. Viimased infiltreerisid ka ümbritsevat raskude, selge lümfisõlme struktuur polnud eristatav (vt. fotod 1 ja 2).

Diferentsiaaldiagnostiliselt oletati morfoloogilise leiu alusel anaplastse maligne lümfoomi, madalalt diferentseerunud sarkoomi või ka anaplastse vähi võimalust. Diagnoosi täpsustamiseks tehti immunohistokeemilised reaktsioonid, kasutades monokloonseid antikehi: tsütokeratiin — negatiivne, vimentiin — negatiivne,

Mari Punab, Hele Everaus — Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastehaigla

Andres Kulla — Tartu Ülikooli Maarjamõisa Haigla

CD30 — negatiivne, CD3 — negatiivne, CD45RO — negatiivne, CD20 — negatiivne, LCA (*leucocyte common antigen*) — positiivne kasvajasises infiltraadis leiduvates granulotsütaarse rea kühsetes rakudes ja vahevormides, samuti paiguti atüüpilistes kasvajakarakkudes. Immunohistokeemiliste uuringute tulemuste põhjal oli tegemist müeloproliferatiivse protsessiga, seejuures domineeris blastrakuline infiltratsioon.

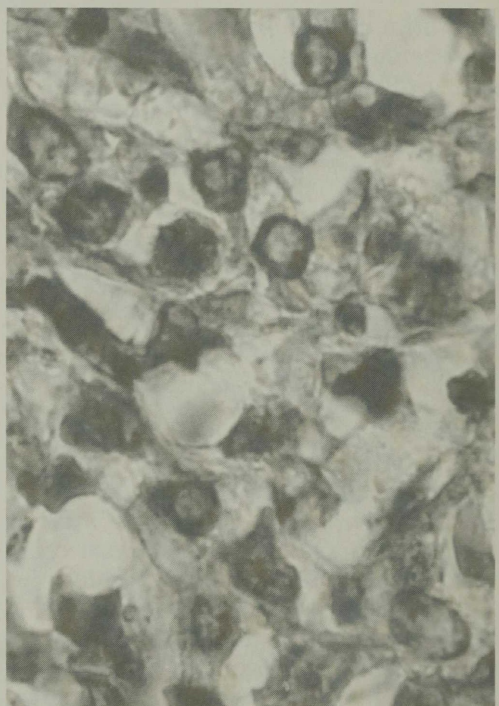
Luuüdi histoloogilisel ja tsütoloogilisel uuringul leiti hüpertsellulaarne luuüdi granulopoeesi domineerimisega. Ülekaalus olid küpsed segmenttuumsed granulotsüüdid, mille kõrval leidis samuti müelopoesirakkude vahevorme ning laiade väätidena blastseid rakke. Megakarüotsüüdid paiknesid kolletena, demonstreevades paiguti düsplastilisi muutusi. Puna-verelooma elemente oli hajusalt vähesel hulgal. See morfoloogiline leid kinnitab blastse transformatsiooni faasis kroonilise müeloidse leukeemia diagnoosi.

Tsütogeneetilisel uuringul (PCR — polümeraasi ahelreaktsiooni meetodil) Philadelphia kromosoomi ei leitud.

Arvestades eespool toodud uuringute tulemusi, diagnoositi Philadelphia kromosoomi suhtes negatiivset kroonilist müeloidset leukeemiat ekstramedullaarse blastse kriisiga (verelooma blastsetest eellasrakudest infiltraadiga pehmetes kudedes).

Kroonilise müeloidse leukeemia korral haigus kas varem või hiljem progresseerub, minnes kroonilisest faasist üle blastse kriisi faasi. Viimasele on iseloomulik verelooma eellasrakude hulga kiire suuremine luuüdis ning perifeerses veres. 2/3-l juhtudest on tegemist müeloidse (peamiselt müelo- või müelomonoblastne, harva ka erütro- või megakarüoblastne variant), 1/3-l lümfoidse transformatsiooniga. Kuni 10%-l juhtudest võib haiguse transformatsiooni esimeseks tunnuseks olla ekstramedullaarne blastne kriis — kasvajasise infiltraadi teke lümfisõlmedes (kõige sagedamini), pehmetes kudedes, luudes, rinnanäärmes, seedetraktis või mujal, ennetades muutusi luuüdis ja perifeerses veres ning põhjustades raskusi diagnoosimisel (1, 2, 9).

Üks sagedamaid diagnostilisi probleeme histopatoloogias on madala diferentseeru-



Mikrofotod 1 ja 2. Lümfisõlme histoloogiline leid: leukeemilise infiltraadi moodustavad ümarate või ovaalsete tuumade ning prominentsete tuumakestega polümorfsete blastid ja erineva küpsemisastmega eosinofiilsed ja basofiilsed granulotsüüdid. Värving hematoksüliin — eosiiniga. Mikrofotol 1 suurendus 400×, mikrofotol 2 1000×.

misastmega kasvajate histogeneetilise kuuluvuse määramine. Viimasel põhinevad tuumorite morfoloogiline diagnoosimine ning klassifitseerimine. Patohistoloogilises diferentsiaaldiagnostikas on sageli probleemiks anaplastse vähi, malignse lümfoomi, amelanootse malignse melanoomi ja madalalt diferentseerunud sarkoomi omavaheline eristamine. Immunohistokeemiline meetod võimaldab selgitada kasvajarakkude koelist kuuluvust antud koetüübile isomaste tsütoskeleti valkude või pinnastruktuuride (retseptorite) kindlakstegemise kaudu (6, 8).

Mainitud juhul välistatigi immunohistokeemilise meetodi abil vähi metastaasi (reaktsioon tsütokeratiini suhtes negatiivne), sarkoomi (reaktsioon vimentiini suhtes negatiivne), samuti anaplastse lümfoomi (B- ja T-lümfotsüütide markerid negatiivsed) võimalus. LCA positiivsus haiguse esmase manifestatsioonina ilmnenud kasvajalises infiltraadis kaelal viitas eelkõige müeloproliferatiivse protsessi võimalusele, diagnoos kinnitus luuüdi histoloogilisel ja tsütoloogilisel uuringul.

Tsütogeneetilisel uuringul (PCR-metodil) on Philadelphia kromosoom [t(9; 22)(q34;q11)] leitud 85—90%-l KML-haigetest. Täiendavate molekulaarsete meetoditega (restriktsioonanalüüs, Southern blotting) on näidatud, et valdavalt kõigil KML-haigetel esineb defekt 22. kromosoomi pikas õlas (1). Haiguse progresseerumisel lisanduvad uued geneetilised kõrvalekalded: trisoomia 8, kahekordne Philadelphia kromosoom, isokromosoom 17 (3, 7). Tihe korrelatsioon on leitud tuumor-supressorgeeni P53 punktmutatsioonide ja ekstramedullaarse blastse kriisi tekke vahel, sarnane seos medullaarse blastse kriisiga aga puudub (4, 5). Philadelphia kromosoomita krooniline müeloidne leukeemia iseloomustub atüüpilise ning aggressiivsema haiguskuluga (1, 3).

Blastse kriisi staadiumis jääb ravi tulemus enamasti tagasihoidlikuks. Erinevate KML-haigete rühmade kliiniliste ja hematoloogiliste näitajate analüüsil on näidatud, et lümfoidsele transformatsioonile on iseloomulik haiguse kroonilise faasi lühem kestus, sagedam ekstramedullaarsete blastsete infiltraatide teke, parem ravile allumine ning pikem elulemus (10).

Müeloidse blastse kriisi korral on haigete keskmine elulemus 2—6 kuud. Ekstramedullaarse blastse kriisi korral, kui luuüdi haaratus ei ole nii kiire, võib elulemus ulatuda ühe aastani (1, 10).

Tartu Ülikooli Maarjamõisa Haiglas viimase 25 aasta jooksul ravil viibinud KML-haigete hulgas on praeguseks kaks dokumenteeritud ekstramedullaarse blastse kriisi juhtu.

KIRJANDUS: 1. *Beutler, E., Lichtman, A. M., Coller, B. S. a.o.* Williams Hematology. 5. kd. McGraw-Hill Inc., USA, 1995. — 2. *Cervantes, F., Rozman, M., Nicolas, J. M. a.o.* Sangre, 1989, 34 (2), 96—98. — 3. *Koepke, J. A.* Laboratory Hematology. New York, 1984. — 4. *Marasca, R., Longo, G., Luppi, M. a.o.* Leukeemia and Lymphoma. 1994, 16 (1—2), 171—175. — 5. *Marasca, R., Luppi, M., Barozzi, P. a.o.* Leukemia and Lymphoma, 1996, 24 (1—2), 175—182. — 6. *Muro-Cacho, C. A.* Journal of the Mifflitt Cancer Center, 1998, 5 (1), 53—63. — 7. *Papenhausen, P. R., Moscinski, L. C., Binnie, C. G.* Journal of the Moffitt Cancer Center, 1997, 4 (5), 389—398. — 8. *Peckham, M., Pinedo, H. M., Veronesi, U.* Oxford Textbook of Oncology. Oxford, 1995. — 9. *Specchia, G., Palumbo, G., Pastore, D. a.o.* Leuk. Res., 1996, 20 (11—12), 905—908. — 10. *Urbano-Ispizua, A., Cervantes, F., Matutes, E. a.o.* Leukemia, 1993, 7, (9), 1349—1354.

Summary

Extramedullary blast crisis in chronic myelocytic leukemia. We report a patient with Philadelphia chromosome negative chronic myelocytic leukemia with extramedullary blast crisis and discuss some problems of differential diagnosis. In 8—10% of cases the first sign of transformation of chronic myelocytic leukemia to blastic phase may be extramedullary manifestations of blast crisis preceding the corresponding changes in bone marrow and peripheral blood. These myeloblastic tumors may easily be interpreted as malignant lymphoma or sarcoma and complex investigation using morphological and immunohistochemical methods is needed to avoid misdiagnoses.

aknefug®-EL



Lahus

Papulopustuloosse akne paikseks raviks

Toimeaine: **erütromütsiin**
(10 mg/ml).

Abiained: isopropüülmüristaat, 2-propanool

Pärsib *Propionibacterium acnes*'e, aga ka stafülo-, entero- ja streptokokkide kasvu naha rasunäärmete follikuliitides.

- kiire ja lihtne kasutusviis
- eriti sobilik päevaseks kasutamiseks (puudub fotosensibilisatsiooni oht)
- hästi talutav ka tundlikule nahale.

Kasutamine: kantakse 2 korda päevas haigestunud nahale vatipulga abil. Ravi kestus keskmiselt 4 nädalat.

Pakend: lahus, 60 ml keeratava korgiga klaaspudel.

RETSEPTIRAVIM

Hind apteegis kuni 116.50

Tootja: Dr. Wolff, Bielefeld, Saksamaa

Eesti esindus: Sirowa Eesti OÜ, Põllu 89b, Tallinn

Täpsem info: Pharmaca Estica 1999

TERVISHOIUTÖÖ KORRALDUS

Vaba juurdepääsuga endoskoopia: gastrooskoopia ilma gastroenteroloogi saatekirjata

Riina Salupere

vaba juurdepääsuga endoskoopia, patsiendi informeeritud nõusolek, gastrooskoopia otstarbekus

Nn. vaba juurdepääsuga endoskoopia (ingl. k. *open-access endoscopy*) mõiste on kasutusel 1990-ndaist aastaist. Selle mõistega tähistatakse endoskoopilist protseduuri (gastrooskoopiat, aga ka koloskoopiat või sigmoidoskoopiat), millele suunab uuritava perearst (üldarst) ja mis tagab ambulatoorsele patsiendile seedetrakti endoskoopia ilma gastroenteroloogi eelneva konsultatsioonita. Patsiendile on oluline, et protseduuri ooteaeg lüheneb ja seetõttu on protseduur talle kergelt kättesaadav (10, 12). Perearst saab uuringu tulemuse suhteliselt kiiresti teada. Gastroenteroloogile on seevastu oluline, et tal jääb rohkem aega muu töö jaoks.

Vaba juurdepääsuga endoskoopia areng on olnud üks põhjusi, miks endoskoopiate arv on suurenenud. Näiteks Põhja-Ameerikas ja Austraalias on see põhjustanud samaaegselt histoloogiliste uuringute 50%-lise kasvu (5). Uuritavate arvu suurenemisel, vaatamata sellele, et patsient pääseb endoskoopiale ilma gastroenteroloogi eelneva konsultatsioonita, võivad tekkida

järjekorrad (2, 7, 12). Probleemiks võib osutuda ka asjaolu, et patsiendi vaevused ei pruugi alati tuleneda seedetrakti ülalosa haigusest. Sellisel juhul ei anna gastrooskoopia perearstile vastust patsiendi haiguse kohta.

Tuleb nõustuda, et vaba juurdepääsuga endoskoopia seab perearstile palju suuremad nõudmised kui seni. Lisaks sellele, et gastrooskoopia ei pruugi alati selgitada patsiendi vaevuste põhjust, peab perearst ka oskama õigesti hinnata endoskoopialeid. Näiteks, kui gastrooskoopial diagnoositakse reflüksösofagiiti või mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest põhjustatud haavandit ning samaaegselt leitakse ka *Helicobacter pylori*, siis peab perearstil olema piisavalt teadmisi, et otsustada, kas *Helicobacter pylori* hävitamine on neil juhtudel otstarbekas.

Vaba juurdepääsuga endoskoopia arenguga on väga tihedalt seotud ka patsiendi informeeritud nõusolek (ingl. k. *informed consent*). Patsiendi informeeritud nõusolek tähendab, et patsient saab aru gastrooskoopia eesmärgist ja vajalikkusest, protseduuri olemusest, võimalikust riskist ning informeerituna ja vabatahtlikult annab oma nõusoleku. Patsiendil peab olema enne gastrooskoopiat piisavalt aega ja võimalusi saada lisateavet, sealhulgas ammendavaid vastuseid oma küsimustele (4, 13). Ta saab vajaliku info kas perearsti või gastroenteroloog-endoskopiisti käest suuliselt või kirjaliku infolehe kaudu.

Vaba juurdepääsuga endoskoopiat käsitlevais artiklis ollakse kategoorilised väites, et informeeritud nõusoleku jaoks ei ole vahetult enne endoskoopiat enam aega, kogu vajaliku info peab patsient saama saatva arsti või siis kirjaliku infolehe kaudu (13). Probleem on oluline, sest näiteks S. P. Pereira küsitles pärast gastrooskoopiat patsiente ning küsitletuist 12% vastas, et neid polnud piisavalt informeeritud, ja 22% leidis, et neile ei antud piisavalt aega küsimuste esitamiseks (13).

Vaba juurdepääsuga gastrooskoopia arengust ning gastrooskoopiate arvu suurenemisest tulenes omakorda vajadus arutada gastrooskoopia otstarbekuse (ingl.

k. *appropriateness of endoscopy*) üle ning võtta kasutusele otstarbekust määravad juhised (2, 3, 9). Endoskoopiat peetakse otstarbekaks, kui kasu patsiendi tervisele ületab kõik võimalikud riskid (9). Ameerika Ühendriikides lähtutakse 1992. aastal heakskiidetud kriteeriumeist, mille järgi peetakse gastroskoopiat vajalikuks näiteks sel juhul, kui patsiendil on düsfagia; odünofaagia; teadmata põhjustel oksendamise; ülakõhuvaevuste säilimine, vaatamata eelnevale kahenädalasele histamiin₂ retseptorite antagonistide kasutamisele; ülakõhuvaevused, millega kaasnevad nn. ohusümptomid (kaalulangus, aneemia, meleena); seedetrakti verejooks; peensoole biopsia vajadus või maohaavandi paranemise jälgimine (6).

Otstarbetu on gastroskoopia juhul, kui patsiendil on näiteks kõrvetised, mis aluvad ravile; samuti metastaatilise adenokartsinoomi algkolde otsimiseks, juhul kui endoskoopia tulemus edasist ravi ei mõjuta, või kaksteistsõrmikuhaavandi paranemise jälgimiseks (6). Ent neid juhiseid ei saa pidada absoluutseks, sest näiteks Šveitsis tehtud uurimuses leiti kliiniliselt olulisi seisundeid võrdse sagedusega nii otstarbekate kui ka mitteotstarbekate näidustustega uuritute rühmas (6). Samuti arvatakse, et erinevate piirkondade (näiteks Ameerika ja Euroopa) jaoks ei saa kasutada ühesuguseid juhiseid (2, 3).

Gastroskoopia tulemuste analüüs võimaldab hinnata vaba juurdepääsuga endoskoopia resultaati. Näiteks on võrreldud perearsti ja gastroenteroloogi poolt suunatud endoskoopialeidu ning tõdetud, et statistiliselt tõepärast normaalsete endoskoopialeidude erinevust ei olnud (1, 10). Olulist erinevust ei olnud ka tõsiste haiguste, näiteks maovähi puhul, mis avastati kolmel 352-st perearsti poolt suunatud ja kolmel 323-st gastroenteroloogi poolt suunatud (10).

Kaudselt on vaba juurdepääsuga endoskoopia arenguga ja gastroskoopiate arvu tõusuga seotud ka öde-endoskoopistide (ingl. k. *nurse endoscopist*) teke. Näiteks H. I. Flett, kes võrdles öe ja arsti diagnostilist gastroskoopiat 100 järjestikuli-

sel haigel videolintidel, leidis, et mõlemas rühmas õnnestusid gastroskoobi siseseviimine, söögitoru, mao ja duodeenumi vaatlus võrdselt, samuti ei erinenud ka endoskoopia kestus (8). H. I. Flett järeldas, et Liverpoolis võib väljaõppinud öde-endoskoopist teha diagnostilist gastroskoopiat heal tehnilisel tasemel. Üldjuhul siiski ei ole öde-endoskoopistide kasutamine laialdast heakskiitu pälvinud.

Vaba juurdepääsuga endoskoopia arengust maailmas tulenes vajadus analüüsida probleemi ka Eestis. Samuti on teada, et kõik endoskoopilised protseduurid vajavad perioodilist kriitilist arvustamist ning endoskoopialeidude analüüsi (4, 11). Gastroskoopialeidude analüüs on oluline veel ka seetõttu, et haiguse leidmise võimalikkus on gastroskoopia kasulikkuse peamine parameeter.

Ajavahemikul 4. veebruarist 7. märtsini 1997 registreeriti Tartu Ülikooli Maarjamõisa Polikliiniku endoskoopiakabinetis viie nädala jooksul gastroenteroloog-endoskoopistide poolt järjestikuliselt kõik diagnostilised gastroskoopiad vastava küsitluslehe alusel.

Nimetatud ajavahemikul tehti 189 gastroskoopiat. Uuritavate seas oli 103 meest ja 86 naist. 188 patsiendi jaotumus vanuse põhjal oli järgmine: alla 20 aasta 8 patsienti, 21—40 aastat 72, 41—60 aastat 86, üle 61 aasta 22. Võrreldes uuritavate jaotumust vanuse järgi samalaadse uurimistööga Šveitsis, selgub, et Tartus oli uuritavaid vanuses üle 61 aasta 12% ja Šveitsis 20% (6). Ehkki keskmine eluiga Eestis on lühem kui Šveitsis, uuritakse tõenäoliselt eakaid inimesi Eestis vähem. Ka teistes riikides on viiteid gastroskoopia alakasutamisele üle 65-aastaste patsientide uurimisel (9).

Kui analüüsida gastroskoopiaid suunava arsti järgi, siis Tartu Ülikooli Maarjamõisa Polikliiniku endoskoopiakabinet töötab sisuliselt kui vaba juurdepääsuga endoskoopiakabinet, kus 67%-l suunatuist on gastroskoopia vajaduse otsustanud perearst. Ainult 15%-l Tartus gastroskoopiale suunatud haigeist on seda teinud gastroenteroloog eelneva konsultatsiooni

põhjal. Samuti on gastroskoopiale suunanud ka muud erialaspetsialistid (kirurg, hematoloog, reumatoloog jt.).

Huvipakkuv olukord selgub gastroskoopia normaalse ja haigusliku leiu omavalhelise suhte analüüsimisel. Näiteks normaalse leiu osatähtsus on Eestis (48%) sama mis Šveitsis (52%). Seega on võrreldavates vanuserühmades enam kui kolmandik haigeist kliiniliselt olulise diagnoosita (näiteks krooniline gastriit, normaalne operatsioonijärgne leid, diafragmaalhernia) endoskoopialeiuga. Vähkkasvaja leidmise tõenäosus vaba juurdepääsuga endoskoopiakabinetis on umbes 1% gastroskoopiaist (6). Küsitluse läbiviimise ajal ei diagnoositud ühtki vähkkasvajat, kuid näiteks Maarjamõisa Polikliinikus diagnoositi 1996. aastal 1697 gastroskoopiast maovähk 18 juhul (1,1%) ja 1997. aastal 1744 gastroskoopiast maovähk 23 juhul (1,3%).

Maohaavandi osatähtsus (7%) Maarjamõisa Polikliinikus vastab nimetatud haiguse osatähtsusele (6%) Šveitsis (6). Üllatav on tulemus kaksteistsõrmikuhaavandi kohta. Kui Šveitsis leiti 442 gastroskoopiast kaksteistsõrmikuhaavand 8%-l juhtudest, siis Maarjamõisa Polikliinikus keskmiselt 23%-l juhtudest. Seega meil diagnoositi kaksteistsõrmikuhaavandit kolm korda sagedamini kui Šveitsis. Küsitavaks jääb, kas kaksteistsõrmikuhaavand esineb meil sagedamini, kas kaksteistsõrmikuhaavand ägeneb sagedamini või suunab arst kaksteistsõrmikuhaavandiga haige liiga tihti (iga ägenemise korral) uuesti gastroskoopiale. Ühelegi neist küsimustest käesolev küsitlus vastata ei võimalda. Kui võrreldavas J. J. Conversi töös (6) diagnoositi reflüksösofagiiti 15%-l, siis Maarjamõisa Polikliinikus oli see ainult 6%. Võimalik, et selline tulemus viitab gastroösofageaalse reflüks-haiguse mitte nii sagedale esinemisele Eestis võrreldes teiste riikidega.

Kokkuvõtteks tuleb tunnistada, et vaba juurdepääsuga gastroskoopia tuleneb eeskätt esmatasandi (perearsti) töö korrastamise vajadusest. Paljudel juhtudel ei ole eelnev gastroenteroloogi konsultatsioon

hädavajalik, küll aga võib osutada vajalikuks gastroenteroloogi abi endoskoopialeiu interpreteerimisel ning haigele edasise ravi soovitamisel.

KIRJANDUS: 1. *Adang, R. P., Vismans, F. J., Talmon, J. L. a.o. Gastroenterology*, 1994, 106, 4, A2. — 2. *Axon, A. Endoscopy*, 1996, 28, 8, 722—723. — 3. *Axon, A. Gastroenterology*, 1997, 112, 4, 1376—1380. — 4. *Bailey, R. J., Barkun, A., Brow, J. a.o. Can. J. Gastroenterol.*, 1996, 10, 4, 237—242. — 5. *Bogomoletz, W. V. Gut*, 1997, 41, suppl. 3, A3. — 6. *Convers, J. J., Burnand, B., Froehlich, F. a.o. Endoscopy*, 1996, 28, 8, 661—666. — 7. *Cowan, R. E., Lerwill, R. J. Endoscopy*, 1994, 26, 4, A 138. — 8. *Flett, H. I., McPhillips, J., Brown, M. G. Endoscopy*, 1997, 29, 7, 574. — 9. *Froehlich, F., Pache, I., Burnand, B. Gastroenterology*, 1997, 112, 3, 690—697. — 10. *Johnston, S. D., Kirby, J., Mackle, E. Endoscopy*, 1997, 29, 7, 571. — 11. *Lalor, E., Thomson, A. B. R. Can. J. Gastroenterol.*, 1996, 10, 6, 381—384. — 12. *Patel, D. G. Can. J. Gastroenterol.*, 1995, 9, 7, 367. — 13. *Pereira, S. P., Hussaini, S. H., Wilkinson, M. L. Endoscopy*, 1994, 26, 4, A9.

Summary

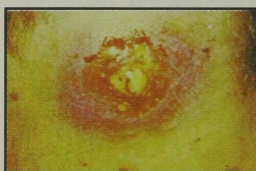
Open-access endoscopy: upper endoscopy by request of primary care physicians. Endoscopy is the first-line investigation for patients with upper gastrointestinal symptoms. Advantages of open-access endoscopy: is easily accessible, provides rapid evaluation, provides a definite answer in most cases. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines concerning the appropriateness of endoscopy have been described. Informed consent must be secured for all endoscopic procedures.

In the present study, the referrals for upper gastrointestinal endoscopy in an open-access system were prospectively evaluated. This study was performed between February 4, and March 7, 1997. 189 consecutive outpatients referred to the endoscopy unit at Maarjamõisa Polyclinic were included in the study. 6% of the upper gastrointestinal endoscopies demonstrated esophagitis, 7% gastric ulcer and 23% duodenal ulcer.

Fucidin®



Imendumise jõud



Näidustused. Stafülokokkide, streptokokkide ja teiste fusidiinhappe suhtes tundlike mikroorganismide põhjustatud nahainfektsioonid.

Tähtsamad näidustused on:

Impetiigo
Erütrasma
Karbunkulid
Küünevalli põletik
Kirurgilised haavad
Traumajärgne nahapõletik

Varikoossed haavandid
Pindmised haavad
Higinäärpõletik
Põletused
Acne vulgaris
Mädapaised

Manustamine. Salv, kreem: manustatakse kahjustatud pinnale 2-3 korda ööpäevas 7 päeva vältel. Kasutatakse katva sidemega või ilma.

Kõrvaltoimed. Fucidin on märkimisväärselt hästi talutav, ülitundlikkusreaktsioone täheldatakse väga harva.

Pakend. Salvi, kreemi 15g tuubis.

Täpsem informatsioon Pharmaca Esticas

Tootja:
Leo Pharmaceutical Products, Taani



Müügiloa hoidja Eestis:
MediNet International Ltd, Soome
Tallinnas tel/faks 644 3575



MediNet
INTERNATIONAL LTD

Eesti elanikkonna hinnang esmatasandi tervishoius aset leidnud muudatustele

Ruth Kalda Kaja Põlluste
Margus Lember

esmatasandi tervishoid, Eesti, muudatused, perearstid, esmatasandi arstiabi korralduse hinnang

Ümberkorraldusi Eesti tervishoius alustati ravikindlustussüsteemi rakendamise-ga 1992. aastal. Esimesed diplomeeritud perearstid asusid tööle 1993. aastal (1, 3). 1994. aastal vastu võetud "Tervishoiukorralduse seadus" määras arstiabi etapid ning omavalitsuste ülesanded arstiabi tagamisel (5). 1999. aastaks on ümberõppekursuste ja residentuuri kaudu koolitatud ligikaudu 400 perearsti, mis on pool Eestile vajalikust.

Sotsiaalministri 1997. aasta määruste-ga määratleti esimese etapi arstiabi andvad arstid, kinnitati perearstipraksise tegevusvormis töötavate arstide tegevusjuhend ja rahastamise kord ning anti esmatasandi arstidele võimalus asuda haigekassaga otselepingusse (6, 7). See oli osa tegevuskavast, et ellu viia eesmärk luua viie aastaga efektiivselt toimiv, inimestele elukohajärgselt kättesaadav, järjepidevust tagav, koolitatud ja treenitud ning täisvastutust omavatel perearstidel põhinev, ühtselt korraldatud, kogu Eestit hõlmav esmatasandi arstiabi süsteem (11). Elanike jaoks tähendas see eelkõige registreerumist omal valikul kindla esmatasandi arsti nimistusse ning paljude eriarstide vastuvõtule pöördumisel esmatasandi arsti saatekirja vajalikkust.

Käesoleva töö eesmärgiks oli teada saada, mida arvavad toimunud muudatustest

Eesti elanikud ja kuidas nad on rahul esmatasandi arstiabi korraldusega tervikuna.

Uurimismaterjal ja -metoodika. Ankeetküsitluse personaalintervjuudena korraldas AS Emor 1998. aasta oktoobris. Küsitleti kokku 997 Eesti Vabariigi alalist elanikku vanuses 15—74 aastat. Küsitletavate leidmiseks kasutati lähteadressi ja "noorte meeste reeglit" linnades ning süstemaatilise väljavõtu meetodit alevikes ja külates. Valim vastas nii sooliselt, vanuseliselt kui ka rahvusvaheliselt struktuurilt Eesti elanikkonnale. Ankeet, mis oli koostatud TÜ teadlaste ja AS Emori ühistööna, sisaldas küsimusi vastaja isiku, tema tervisliku seisundi ning esmatasandi arstiabi korralduse kohta.

Uurimistulemused ja arutelu. Küsitletuist 46% peab oma **tervislikku seisundit** üldiselt heaks. End terveks pidavate inimeste seas on enam mehi, samuti noori, alla 24-aastasi vastajaid. 33% küsitletuist arvab, et nende tervis on normaalne, vahetevahel peavad aga siiski arsti poole pöörduma. 21% küsitletuist peab oma tervist pigem halvaks, nad vajavad sageli arstiabi ja ravimeid, kõige suurema osa sellest rühmast moodustavad üle 65-aastased (60% selle vanuserühma vastajaist). Viimase 12 kuu jooksul on jaoskonnaarsti poole pöördunud 25%, perearsti poole 52% ja eriarsti poole 48% vastajaist. Haiglas on viibinud 16% küsitletuist. Aasta jooksul ei ole arstidega kokku puutunud vaid kolmandik 15—74-aastastest Eesti elanikest.

Haigekassa kindlustust on vastavalt küsitluse tulemustele 90%-l Eesti 15—74-aastastest inimestest. Et Eestis on kõigile kuni 18-aastastele elanikele ning pensionäridele ravikindlustus garanteeritud, on kindlustust omavate isikute arv Eestis siiski üle 90%.

Vastajaist 68% ütleb, et nad on end perearsti juurde registreerinud. Kõige rohkem on **perearsti juurde registreerunud** Saaremaal, Hiiumaal, Põlva-, Jõgeva- ja Tartumaal (96—100%), kõige vä-

Ruth Kalda, Margus Lember — Tartu Ülikooli polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool
Kaja Põlluste — Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut

hem Tallinnas, kus perearsti juurde on end kirja pannud alla poole 15—74-aastastest elanikest (vt. joonis 1). Peaaegu pooled vastanuist registreerisid end perearstinimistusse ise ja vahetult arsti juures. Ida-Virumaal, aga ka Harju-, Järva- ja Raplamaal ning Tallinnas määrati inimene perearstinimistusse sageli elukohajärgses polikliinikus.

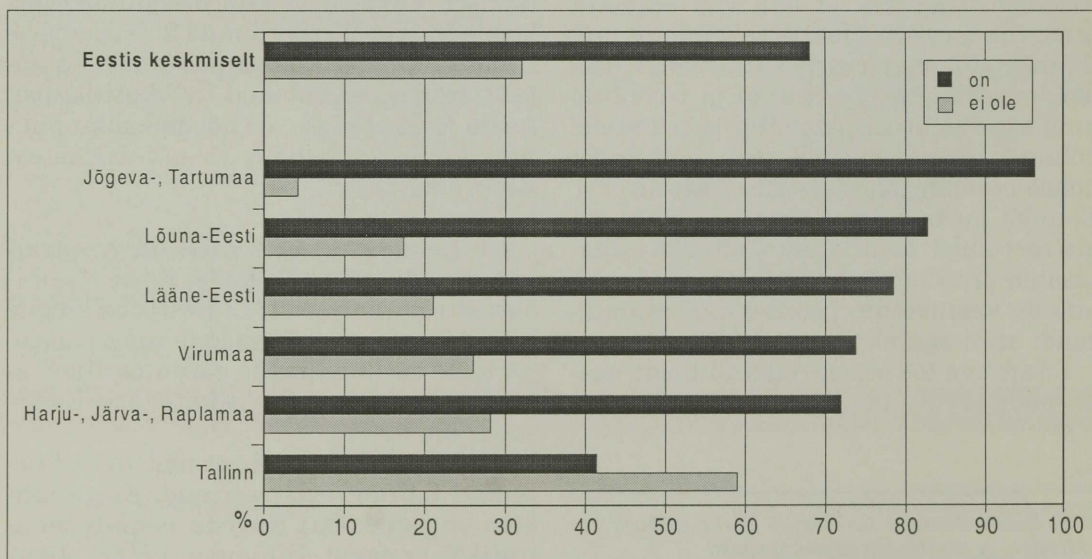
Kuidas ollakse informeeritud perearstireformi käigus toimunud muudatustest? Informatsiooni perearstisüsteemile ülemineku ja sellega kaasnevate muudatuste kohta omavad piisavalt või enam-vähem piisavalt ligikaudu pooled vastanuist. Piirkonniti on informeeritus erinev. Kui Tartu- ja Jõgevamaa vasta-jaist arvab kaks kolmandikku, et nad on muudatustega piisavalt kursis, siis tallinnlastest arvab sama vaid üks kolmandik (vt. joonis 2).

Paremini arvavad end informeeritud olevat isikud, kes registreerusid perearstinimistusse ise arsti juures (78% neist ütleb, et neil on informatsiooni piisavalt või enam-vähem piisavalt). Ühelt poolt on ilmselt piirkondades, kus teavet on paremini jagatud, inimesed olnud teadlikumad ka võimalusest vabalt arsti valida. Teisalt on vahetu kontakt arstiga omakorda

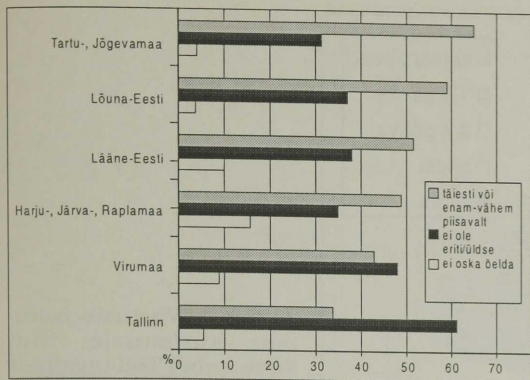
võimaldanud saada muudatuste kohta informatsiooni, niisamuti kui ka sõlmida isiklikke kokkuleppeid.

Kuidas on arstiabikorraldus muutunud seoses ülemineku perearstisüsteemile? 45% vastanuist ei tunneta arstiabikorralduses erilisi muutusi, neljandiku arvates on see muutunud paremaks ja 10% arvates halvemaks. Seega neid, kes tunnetavad arstiabikorralduse paranemist, on kaks ja pool korda rohkem kui neid, kes arvavad vastupidist. Ülejäänud 21% ei oska midagi vastata. Enamik neist ei ole aasta vältel arsti juures käinud. Piirkonniti on hinnangutes olulisi erinevusi (vt. joonis 3). Seda, et arstiabikorraldus on paremaks muutunud, arvatakse rohkem Lõuna-Eestis ning Tartu- ja Jõgevamaal, vähem Harju-, Järva- ja Raplamaal.

Kui ruttu pääseb perearsti vastuvõtule? Enamik inimesi pääseb esmatsandi arsti juurde samal päeval või siis 1—2 päeva jooksul (vt. joonis 4). Väga harva tuleb järjekorras olla 3—4 päeva või rohkem. 23% ei osanud sellele küsimusele vastust anda. Põhjuseks on ilmselt isikliku kogemuse puudumine, sest suur osa neist ei olnud küsitlusele eelne- nud aasta jooksul arsti juures käinud. Järjekorra pikkuses piirkonniti olulisi erine-



Joonis 1. Eesti 15—74-aastastest elanikest perearsti juurde registreerunud isikud (%).



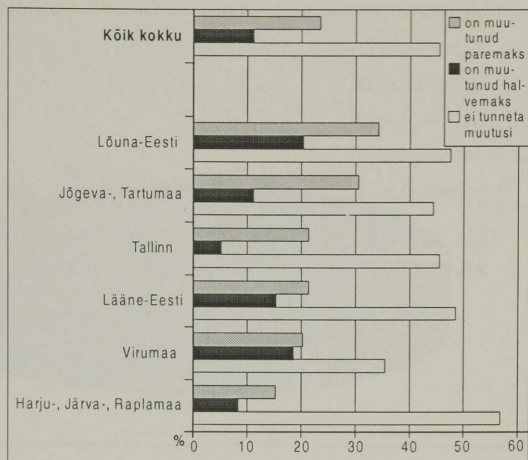
Joonis 2. Hinnang informatsiooni olemasolule seoses perearstisüsteemile üleminekuga kaasnevate muutustega.

visi ei ilmnenu. Nende tulemuste põhjal võib väita, et ligipäas esmatasandi arstibile on igati hea, arvestades ka rahvusvahelisi näitajaid.

Võrdluseks: Soome esmatasandi arstide seas 1992. a. läbiviidud uuringust selgus, et 19%-l juhtudest oli mitteägedate probleemide puhul ooteajaks isegi kuni kaks nädalat (2). Isikliku arsti süsteemi rakendamise järgselt on praegu Soomes lepinguliseks kohustuseks tagada vastuvõtt kolme päeva jooksul ning samasugune täiendus on tehtud ka Eesti perearstide 1999. aasta tüüplepingusse.

Kelle poole eelistaksid patsiendid haigestumise korral esmalt pöörduda? Ligikaudu pooled vastanuist (49%) eelistavad haigestumise korral pöörduda esmalt perearsti poole konsultatsioonile. Otse eriarsti juurde sooviks kohe minna 38% vastanuist; küsimusele ei oska vastata 13%. 1993. aastal, kui perearstid ei olnud veel tööle asunud, näitasid Tartus tehtud uuringu tulemused, et tartlaste eelistused arsti valikul jaotusid pere-, jaoskonna- ja eriarstide vahel enam-vähem võrdselt, kuigi perearsti eelistati pisut rohkem (10).

Käesoleva uuringu tulemustest ilmneb, et enam eelistavad perearsti need, kes on registreerunud perearstinimistusse ise (78%), samuti eelistavad perearsti üle 65-aastased isikud (57%). Ilmselt on vanemate inimeste puhul põhjuseks nii mitme haiguse üheaegne põdemine kui ka sot-



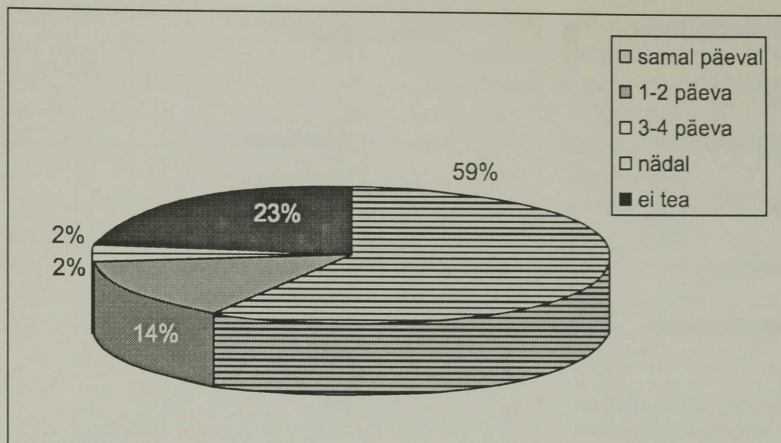
Joonis 3. Eesti 15–74-aastaste elanike hinnang arstiabikorraldusele seoses üleminekuga perearstisüsteemile.

siaalprobleemide sage lisandumine, mistõttu perearsti kui vahendaja ja ka ära kuulaja osa on eriti oluline (9). Mitut haigust korraga põdevad inimesed on ka varasema küsitluse andmeil eelistanud pöörduda oma probleemidega perearsti poole (10). Eelistuste erinevused arsti valikul tulevad ilmsiks ka piirkonniti (vt. joonis 5).

Missuguse arsti poole pöörduakse tavaliselt lapse haigestumise korral? Sellele küsimusele paluti vastata nendel 422 inimesel, kelle leibkonnas kasvas alla 16-aastasi lapsi. Vastused jagunesid perearsti ja jaoskonnalastearsti vahel enam-vähem võrdselt (vt. joonis 6).

Sagedamini pöörduakse perearsti poole Jõgeva- ja Tartumaal (69%), Lääne-Eestis (68%) ja Lõuna-Eestis (66%). Vastused kajastavad üsna selgelt olemasoleva arstiabi struktuuri: piirkondades, kus esmatasandil töötab rohkem perearste, neid rohkem ka eelistatakse.

Kas ollakse rahul valitud perearstiga/oma jaoskonnaarstiga? Valdavalt on inimesed oma arstiga rahul (vt. joonis 7). Perearsti juurde registreerunute ja mitteregistreerunute hinnangutes erinevusi ei ole, küll aga hindavad ise perearsti valinud inimesed oma arsti kõrgemalt (rahul 84%) kui need, kellele arst on määratud kas elukohajärgselt polikliini-



Joonis 4. Vastuste jaotumus küsimusele: "Kui kaua kulub Teil tavaliselt aega perearsti/jaaskonnaarsti juurde pääsemiseks?"

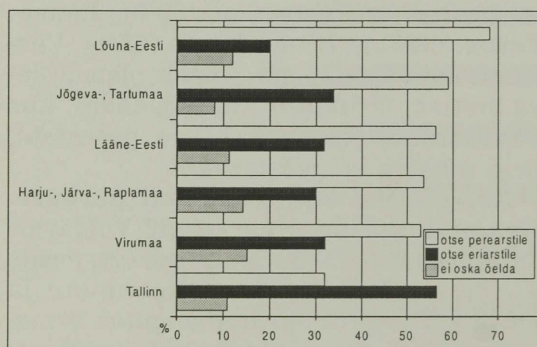
kus (rahul 70%) või kelle eest on valiku teinud keegi teine (71%). Sama on kinnitust leidnud ka mõningates teistes riikides tehtud uuringute varal (8). On leitud, et ise valides on patsiendi usaldus arsti vastu suurem, samuti on võimalik leida mõlemaid pooli rahuldavad kokkuleppe tingimused (eriti aktuaalne koduviisitude ja väljaspool tööaega antava abi osas), mistõttu hilisemaid rahulolematuse juhte on vähem.

Neljandik vastajaist ei oska oma arsti kohta hinnangut anda. Enamik neist ei ole aasta jooksul arsti poole pöördunud.

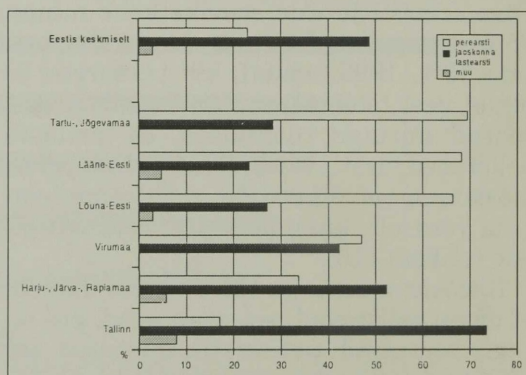
Küsitluse lõpul paluti inimestel vabalt vastata küsimusele: **Mis häirib Teid kõige enam praeguse arstiabikorralduse juures?** Vastanuid häiris kõige roh-

kem pikk ooteaeg vastuvõturuumi ukse taga (kokku 16% vastajate hinnangul); moodsa meditsiinitehnika puudumine: eelkõige Virumaa (21%) ja Lääne-Eesti elanike (18%) arvates; arstide ükskõikne suhtumine: rohkem Tallinnas ning Harju-, Järva- ja Raplamaal (18% nende piirkondade inimeste arvates) ning polikliinikute ja haiglate vilets seisukord: eeskätt 13% virumaa laste ja 12% tallinlaste arvates.

Kokkuvõte. Elanikkonna arvamuse küsimine on tervishoiusüsteemis toimuvate muutustate hindamise üks võimalusi (4). Käesoleva uuringu põhjal võib väita, et kuigi piirkonniti ilmnevad teatud erinevused, on perearstisüsteemile üleminek Eestis tervikuna senini kulgenud rahul-

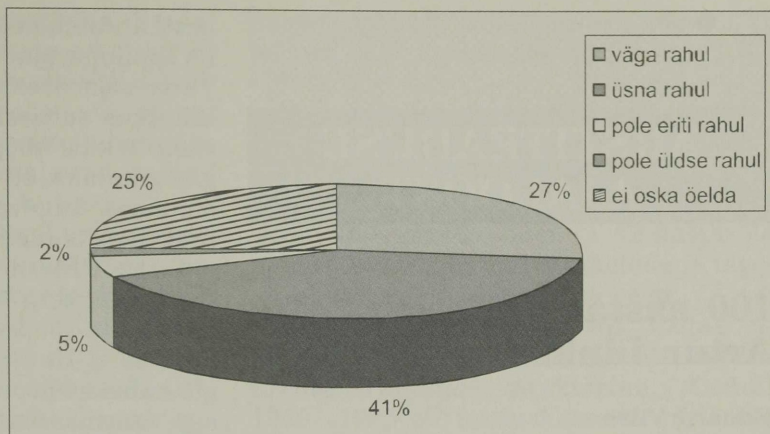


Joonis 5. Vastuste jaotumus küsimusele: "Kelle poole eelistaksite pöörduda enda haigestumise korral?"



Joonis 6. Vastuste jaotumus küsimusele: "Kelle poole pöördute tavaliselt lapse haigestumise korral?"

Joonis 7. Rahulolu valitud perearstiga/jaoskonnaarstiga.



davalt. Enamik inimesi on end perearstinimistusse registreerinud ja oma arstiga ollakse valdavalt rahul.

Uuele süsteemile ülemineku protsessis on tähtsal kohal elanike informeerimine esmatasandi tervishoius toimuvatest muudatustest. Elanike informeeritus võiks olla parem eeskätt Tallinnas, Harju-, Järva- ja Raplamaal. Piirkondades, kus inimestel on piisavalt teavet perearstisüsteemi kohta, on perearstinimistutesse registreerunute osa suur (Lõuna-Eesti, Jõgeva- ja Tartumaa ning Lääne-Eesti) ning enda ja oma laste haigestumise puhul eelistatakse pöörduda kõigepealt perearsti vastuvõtule.

Summary

Evaluation of changes in primary health care by the Estonian general population. The aim of the work was to find out whether the Estonian adult population (15—74 years) is informed on as well as satisfied with the reforms in primary health care. Most of the persons have chosen their personal physician and were satisfied with him. About half of the population was quite well informed on current changes in primary health care, but another half was not. Although there existed differences between different regions, it can be concluded that the primary health care reform in Estonia has been felt as successful by population.

Uurimus on valminud EV Sotsiaalministeeriumi tellimusel ja Eesti Tervishoiuprojekti toetusel

KIRJANDUS: 1. Lember, M. Eur. J. Gen. Prac., 1996, 2, 72—74. — 2. Lember, M., Kosunen, E., Boerma, W. Scand. J. Prim. Health Care, 1998. — 3. Maaros, H.-I. In: Education and research in public health and family medicine. WHO/World Bank Seminar, 28—29 Nov 1994, 19—24. — 4. Põlluste, K. Kvaliteet tervishoius kliendi seisukohalt. Tartu, 1996. — 5. Riigi Teataja I, 1994, 10, 133. — 6. Riigi Teataja. Lisa, 1997, 75, 430. — 7. Riigi Teataja. Lisa, 1997, 187/188, 1001. — 8. Schmittiel, J., Selby, J. V., Grumbach, K. a.o. JAMA, 1997, 278, 1596—1599. — 9. Tabenkin, H., Gross, R., Brammli, S. a.o. JAMA, 1998, 279, 1943—1948. — 10. Takker, U., Maaros, H.-I., Lember, M., Kermes, R. Eesti Arst, 1995, 3, 258—260. — 11. Vask, A. Rmt.: Eesti Tervishoiureformi konverentsi toimetised. Tallinn, 1997

ARSTITEADUSE AJALOOST

100 aastat professor Artur Linkbergi sünnist

Eduard Viira

õpinguaastad, töö Maarjamõisa II Haavakliinikus ja Toome I Haavakliinikus, repressioonid, veresoontekirurgia rajamine



16. aprillil 1999 möödus 100 aastat silmapaistva ja lugupeetud Eesti kirurgi, teeneka teadlase, paljude Teise maailmasõja järgsete kirurgide õpetaja ja suurepärase inimese professor Artur Linkbergi sünnist.

A. Linkberg sündis Järvamaal Väätša vallas, kus vanematel oli väike talu. Artur oli peres neljas laps. 1901. aastal, kui Artur oli kaheaastane, suri isa. Perekonna majanduslik olukord muutus raskeks. Artur hakkas seitsmeaastaselt karjas käima, et talveks kooliraha teenida. A. Linkbergi koolitee algas Väätšal, kus ta lõpetas kaheklassilise ministeeriumikooli. 1913. a. järgnesid õpingud Tallinnas Rabinovitši üldhariduslikel kursustel ja õhtugümnaasiumis, paralleelselt õppimisega töötas ta Tallinna Balti Puuvillavabrikus ja Balti Laevaehitustehases. Eesti Vabadussõjast võttis ta osa vabatahtlikuna (5).

1920. a. sai A. Linkbergist Tartu Üli-

kooli arstiteaduskonna üliõpilane. Ülikoolis õppimise ajal töötas ta üleajateenijana Tartu sõjaväeosas telefonistina ja naistekliinikus subassistendina. Huvi kirurgia vastu tekkis üliõpilasaastail. Tema kirurgiaõpetajaks oli R. Wanach, kellelt ta omandas tugeva aluse teadustööks ja praktiliseks tegevuseks kirurgia alal (4).

Tartu Ülikooli arstiteaduskonna lõpetas A. Linkberg 1925. a. detsembris. Järgmise aasta 15. jaanuaril kinnitati ta Maarjamõisa II Haavakliiniku hospitaalkirurgia kateedri nooremassistendiks, 1929. a. aga vanemassistendiks.

28. novembril 1929 kaitses A. Linkberg doktoriväitekirja teemal "Glükogenolüüsist ja glükolüüsist mitmesuguste kudede toimel anaeroobseis ja aeroobseis tingimustes". 29. mail 1930 pidas A. Linkberg eradotsendi prooviloengu — *venia legendi* teemal "Vasograafia ja selle kirurgiline tähtsus" — ja omandas eradotsendikutse. A. Linkberg oli üks esimesi Eestis, kes hakkas propageerima vasograafiat, mis alles 25 aastat hiljem leidis laialdast rakendamist ja edasiarendamist. Eradotsendina pidas üldkirurgia-, uroloogiaalaseid loenguid ja loenguid röntgendiagnoosimisest ning ravist luude haiguste korral.

1930. a. suunas ülikooli valitsus A. Linkbergi uroloogiaalasele täiendusele Viini Ülikooli kliinikutesse. Aastail 1933—1939 õnnestus tal korduvalt oma teadmisi täiendada Prantsusmaa, Saksamaa, Austria ja Ungari ülikoolides ning haiglates.

1936. a. kinnitati A. Linkberg dotsendiks ja 1938. a. kirurgiaprofessoriks. Alates 1933. aastast asendas A. Linkberg II Haavakliiniku juhatajat professor Konstantin Konikut, kes valiti haridus- ja sotsiaalministriks (1932—1933). 1933. a. tabas teenekat kirurgi ja õppejõudu professor K. Konikut (oli Päästekomitee liige, kes kuulutas 1918. a. välja Eesti Vabariigi) parempoolne halvatus. Töövõimetuna jäi ta ametlikult kliiniku juhatajaks edasi kuni surmani, 3. augustil 1936. a.

Kogu selle aja juhtis Tartu Ülikooli II Haavakliiniku kirurgia-, õppe- ja majandusalast tegevust tegelikult A. Linkberg. Kõik raskemad erakorralised ja plaanili-

Eduard Viira — Viljandi Maakonnahaigla kirurgiaosakond, Eesti Seeniorkirurgide Klubi sekretär

sed operatsioonid olid tema teha. Vaatamata sellele, et A. Linkberg oli prof. K. Konikut pidevalt asendanud ja oli tegelikult II Haavakliiniku juhataja, sai pärast professori surma selle kliiniku juhatajaks ikkagi prof. U. Karell. Esialgu jäi ta ka I Haavakliiniku (Toome) juhatajaks.

25. aprillil 1938 valiti konkursi korras I Haavakliiniku ja teaduskonnakirurgia kateedri juhatajaks prof. Artur Linkberg. Ta viis kliinikus läbi mitmeid olulisi muudatusi, näiteks haiglavoodite arvu suurendati 86-lt 120-le, laiendati operatsioonituba, viidi välja ajalooline auditoorium. Operatsioonituba sisustati kahe operatsioonilaua ja muu instrumentariumiga. Ei olnud piisav opereerimine kolm korda nädalas ühel laual, vaid opereerima hakati kuus korda nädalas kahel laual, ka öösiti ja pühapäeviti, kui selleks vajadus oli. Prof. A. Linkbergi ajal hakati arendama nn. suurt kirurgiat (6).

1938. a. juunis tegi A. Linkberg esimese südameoperatsiooni (*pericardiolysis et pericardiotectomy*).

1939. a. hakati prof. A. Linkbergi initsiatiivil valmistuma uue kirurgiakliiniku hoone ehitamiseks Toomele. Arhitekt Sultsoni projekteeritud 450 voodikohaga kliinik jäi ehitamata. Ehitustööd pidid algama 1940. a. (2), 1939. a. aga algas Teine maailmasõda ja kõik head plaanid lükkusid 20—25 aastaks edasi. Uus Maarjamõisa kirurgiakliinik valmis 1971. a., mille avamine jäi professoril nägemata.

Teise maailmasõja ajal jätkas kirurgia-kliinik haigete teenendamist ja üliõpilaste õpetamist. Ravile võeti ka Nõukogude armee sõjavange, kes olid haigestunud, viibides ebainimlikes laagritingimustes.

1940. a. asutas A. Linkberg Tartu Arstiriistade Tehase ning oli selle direktoriks 1943. aastani, mil ta vallandati kateedri juhataja ja ka tehase direktori kohalt sakslaste käskude ignoreerimise, juutidega sõbrustamise ja sõjavangide abistamise pärast. Sõja lõpuaastail (1943—1944) muutus töötamine kliinikus ohtlikuks. Tuli evakueeruda Naistekliinikusse ja hiljem Ulila koolimajja, rinde lähenemisel Tartule edasi Haapsallu, kus töötati kaks

kuud. Tartusse saabuti tagasi 1944. a. oktoobris. Sama aasta 24. detsembril avas kliinik taas ukсед.

1945. a. tegi A. Linkberg esimesena Eestis tehissöögitoru peensoolest (*oesophago-jejunostomia antesternalis*) 16-aastasele neiule. Esimese kopsuoperatsiooni (*lobectomy*) tegi ta 19-aastasele neiule. 1952. a. hakati torakotoomia tegemisel kasutama naerugaasi segu.

Ajavahemikul 1944—1951 töötas A. Linkberg kohakaasluse alusel Tartu Kliinikute Valitsuse direktorina. Aastail 1950—1955 oli teaduskonnakirurgia kateedri professoriks. Kateedri juhataja kohalt vallandati ta kui poliitiliselt mitteusustav. Võeti ära Eesti teenelise arsti nimetus. Aastail 1955—1963 oli A. Linkberg TÜ arstiteaduskonna dekaan.

Prof. A. Linkberg tegeles ka onkoloogiaga, uurides mao- ja rinnanäärmevähki. 21. märtsil 1934 asutati Eesti Vähi Vastu Võitlemise Selts, esimeheks valiti A. Valdes ja abiesimeheks A. Linkberg (1).

Esimese arterite transplantatsiooni Eestis homotransplantaadiga tegid 3. mail 1960 prof. A. Linkberg, E. Tünder ja K. Pöder (7). Seoses rekonstruktiivsete operatsioonidega tekkis vajadus kudede konserveerimise järele. 1960. a. alustas Tartu Linna Kliinilise Haigla juures tööd prof. A. Linkbergi asutatud kudede konserveerimise laboratoorium. 1960. a. algas vere-soontekirurgia osakonna organiseerimine. 1. jaanuaril 1965. a. kinnitati ametlikult oma koosseisudega 25 voodikohaga vere-soontekirurgia osakond (7).

1966. a. veebruaris loodi kunstliku neeru laboratoorium, hilisem tehisneeruosa-kond. Esimese dialüüsi tegemise au kuulus 1966. aasta 13. aprillil Harri Tihasele. Esimese neerusiirdamise Eestis sooritas prof. A. Linkberg 1968. aastal. Töötati välja neeruangiograafia ja dialüüsi näidustused (3, 7).

1954. a. liideti teaduskonnakirurgia kateeder topograafilise anatoomia ja operatiivse kirurgia kateedriga (6). Tekkis liitkateeder, kus õpetati erikirurgiat, uroloogiat, lastekirurgiat, ortopeediat ja topograafilist anatoomiat ning operatiivset ki-

rurgiat. Aastail 1955—1970 oli A. Linkberg selle kateedri juhatajaks.

Prof. A. Linkberg rajas Eesti kirurgide koolkonna — teda peeti Eestis töötavate kirurgide seenioriks. Tänu prof. A. Linkbergi headele organisatsioonivõimetele said teoks sellised ettevõtmised nagu Toome kliiniku rekonstrueerimine ja moderniseerimine aastail 1939—1940, purustatud kliiniku taastamine 1944. aastal, uue Maarjamõisa kirurgiakorpuse ehitamise organiseerimine, kuhu kliinik kolis 1971. a. septembris. Ta arendas edasi mao-sool-tetrakti kirurgiat, uroloogiat ja onkoloogiat, rajas veresoontekirurgiaosakonna. Toome kliinikus võttis dotsent A. Kivik kasutusele intubatsioonarkoosi koos juhitava hingamisega.

1969. a. loodi kateedri juurde veresoontekirurgia probleemilaboratoorium. Erilist tähelepanu pöörati aordi ja alajäsemete magistraalarterite aterosklerootiliste kahjustuste diagnoosimisele (aorto- ja arteriograafia) ja kirurgilisele ravile.

Tema juhendamisel võttis T. Sulling kliinikus kasutusele koronarograafia. Palju tööd tehti venoosse patoloogia ja flebograafia alal.

Prof. A. Linkbergi juhendamisel valmisid kandidaadiväitekirjad H. Petlemal 1950., N. Haugil 1954., E. Tünderil 1961., K. Pödral 1963., B. Pödral 1969., T. Sullingul 1967., E. Sepal 1967., H. Tikkol 1965., H. Tihasel 1967., K. Kullil 1968. ja L. Roostaril 1969. aastal. Tema juhendamisel valminud doktoriväitekirju kaitseisid E. Tünder 1967. ja K. Pöder 1971. aastal.

A. Linkberg oli suur autoriteet Eesti kirurgide ja meedikute peres üldse. Ta võttis osa paljude seltside ja komisjonide tööst, olles aastail 1954—1957 Tartu Kirurgide Seltsi esimeheks. 1946. a. omistati A. Linkbergile Eesti teenelise arsti ja 1965. a. teenelise teadlase nimetus.

A. Linkbergilt on ilmunud ligikaudu 170 teadustööd mao, söögitoru, veresoonte, südamekirurgia, uroloogia, kudede konserveerimise ja üldkirurgia alalt, mis on avaldatud ajakirjades “Eesti Arst”, “Nõukogude Eesti Tervishoid”, *Acta Chirurgica*

Scandinavica, *Zentralblatt für Chirurgie*, *Brun's Beiträge*, NSV Liidu kirurgiaajakirjades ja mitmes kogumikus. A. Linkberg oli aastail 1965—1970 Rahvusvahelise Kirurgide Seltsi (*Societe' Internationale de Chirurgie*) tegevliige, 1958. aastast alates ajakirja “Nõukogude Eesti Tervishoid” kolleegiumi liige.

1946. a. asutati A. Linkbergi initsiatiivil Üliõpilaste Teadusliku Ühingu kirurgiaring, sealt on välja kasvanud hulgaliselt Eesti tunnustatud kirurge. A. Linkberg hoidis ja hindas väga oma kollektiivi, eriti noori. Teda autasustati korduvalt NSV Liidu, Eesti Ülemnõukogu Presiidiumi, Eesti Tervishoiuministeeriumi, Tartu Ülikooli aukirjade ja käskkirjadega.

Prof. Artur Linkberg suri 10. veebruaril 1970 oma tööpostil igapäevaseid ülesandeid täites. Ta maeti Raadi kalmistule Tartus.

A. Linkberg oli abielus Leida Jürgenso-niga ja peres sündis poeg Jüri (1943—1987).

Lugupeetud professori mälestuseks on tema kodukohas Väätsal püstitatud mälestuskivi. Professori poolelijäänud tööd jätkavad tema õpilased.

KIRJANDUS: 1. *Kutsar, K.* Eesti Arst, 1989, 1, 5—16. — 2. *Käbin, I.* Rmt.: Eesti ajalugu arsti pilgu läbi. Tartu, 1998, 93—94. — 3. *Linkberg, A.* Kirurgia arengust ja õpetamisest Tartu Ülikoolis 1802—1968. Edasi, 1968, 86—88 ja 90—92. — 4. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1969, 3, 223—224. — 5. Postimees, 1939, 16. aprill, nr. 102, 8. — 6. Tartu Riikliku Ülkooli Arstiteaduskond aastail 1802—1975. Tartu, 1976, 53, 120—128. — 7. Tartu Ülikooli Teaduslik Raamatukogu. Artur Linkbergi Fond 70 (1—3), 1917—1982.

Summary

100 years from the birth of Prof. Artur Linkberg. Study years, work at Maarjamõisa 2nd Surgical Clinic and Toome I Surgical Clinic, repressions, founding of vascular surgery.

Tartu Ülikooli Silmakliiniku juhataja dotsent Valentin Savi

Aleksei Panov Leo Schotter

Esimeseks sõjajärgseks Tartu Ülikooli Silmakliiniku juhatajaks sai 1. jaanuaril 1945 dotsent Valentin Savi. V. Savi sündis 1. mail 1902. aastal Narvas. Oma vanemate seisuseks on ta märkinud talupojad. Isa August Savi pidas pärast revolutsiooni Narvas väikest vorstitööstust ja pärast tema surma 1923. aastal jätkas seal tööd tema abikaasa. Kõrvaltööjõudu ei kasutatud. V. Savi lõpetas 1920. a. Narva Gümnaasiumi ja teenis pärast seda reamehena Eesti Kaitseväes. Samal aastal astus ta Tartu Ülikooli arstiteaduskonda, mille lõpetas 1926. a.

Tema esimeseks töökohaks sai Hiiumaa, kus ta töötas ajavahemikul 1926—1927. 1928. aastal õnnestus tal viibida spetsialiseerumisel mitmes Euroopa silmakliinikus: Freiburgis prof. Axenfeldi juures, Prahas prof. Elschnigi kliinikus ja Zürichis prof. Fogti juures. Aastail 1928—1932 töötas V. Savi Tartu Ülikooli Silmakliiniku noorem- ja vanemassistendina. Selle aja vältel valmistas ta ette ja sooritas 1930. a. doktorandieksamid. Ajavahemikul 1932—1935 töötas ta Kuressaares, algul linnaarstina ja hiljem silmaarstina, 1935—1941 oli ta Tallinna Raudtee Poliikliniku silmaarstiks.

Saksa vägede lähenemisel Tallinnale evakueerus ta Venemaale, kus töötas 1941. a. detsembrini üldarstina Sverdlovski oblastis. V. Savi järgmised töökohad Venemaal olid: 1942. a. — Kirovi-nim. Polikliiniku silmaarst Tšeljabinskis; ajavahemikul 1942—1943 erivolitustega arst Eesti NSV Rahvakomissaride Nõukogu

juures Moskvast; 1943. a. mobiliseeriti ta Moskva Linna Sõjakomissariaadi poolt ja ta teenis vanemordinaatorina Kalininis.

Aastail 1943—1944 oli ta spetsialiseeritud Eesti velskrite-ämmaemandate kooli direktor ja õpetaja. Alates 1945. a. jaanuarist oli V. Savi taas Eestis ja tema esimeseks ja viimaseks töökohaks sai Tartu Ülikooli Silmakliinik, kus ta töötas kliiniku juhataja kohusetäitjana, dotsendina, kliiniku juhatajana ja kohakaasluse alusel Tartu Vabariikliku Haigla silmaosakonna juhatajana. V. Savi ei ole kunagi kuulunud ühtegi parteisse. Aastail 1939—1940 oli ta Kaitseleidu usaldusarst.

27. juunil 1949 kaitses V. Savi Tartu Ülikooli Teadusnõukogu ees kandidaadiväitekirja "Trahhoom ja selle vastu võitlus Eesti NSV-s". 28. jaanuaril 1950 andis kõrgem atestatsioonikomisjon talle dotsendikutse. Peale trahhoomiga seotu on V. Savi tegelnud mitme muu oftalmoloogia- ja üldmeditsiiniküsimusega ning avaldanud teadustöid. Ajakirjas "Eesti Arst" on ilmunud tema artiklid nägemisnärv atroofiast taabese korral ja ülevaade Saaremaa tervishoiuasutustest. Tema tööd trahhoomist, silmavigastustest ja kuderavist on jäänud käsikirjalisteks. Pärast sõda tegeles V. Savi ka silmavigastuste raviga, tema juhendamisel on ilmunud sel teemal kaks artiklit.

Tähelepanu väärib V. Savi töö organisaatorina. Rasketele sõjajärgsetele oludele vaatamata taastas ta täielikult laastatud silmakliiniku niivõrd, et kateedri ravi- ja õppetöö võis toimuda takistusteta ja täies ulatuses. Kliiniku haigevoodite arv suurenes 25-lt 45-ni. Muretseti ja renoveeriti instrumentariumi ja operatsioonivahendeid, taastati tol ajal Eestis ainus elektromagnet silmasiseste võõrkehade eemaldamiseks. Selle aparaadi konstruktsioonis tehti V. Savi kogemuste alusel mõningaid muudatusi. Ka ravimeetodite valikul märgiti V. Savi progressiivsust. Nii võeti silmakliinikus esmakordselt tarvitu-

sele penitsilliin ja kuderavi, juurutati ionofooresravi ning vöörkehade uudne lokaliseerimise viis. V. Savi loengud olid sisukad, koostatud süstemaatiliselt ja selgelt, tema praktikumid olid konkreetseid, selektused lühikesed, selged ja otstarbekohased.

Tartu Ülikooli arstiteaduskonna dekaani määratud komisjon koosseisus professorid E. Aunap, A. Valdes ja J. Haldre, kontrollides V. Savi akadeemilist tegevust dotsendikutse saamiseks, leidsid, et teadusliku uurimistö alal on V. Savi vähe teinud, mis oli aga arusaadav, arvestades tema elukäiku. Tösi huvi üldteaduslike probleemide ja erimeditsiiniliste küsimuste ning nende lahendamise vastu avaldus aruannetes, mida V. Savi sageli esitas konverentsidel ja Eesti Arstide Seltsis. Märjiti V. Savi oskust kaasa tõmmata teaduslikule kaastööle kateedri ja kliiniku personali.

Dotsent Valentin Savi suri 13. novembril 1958. aastal Tartus. Ta on maetud Tallinna Rahumäe kalmistule.

Summary

Ass. Prof. Valentin Savi — Head of the Eye Clinic of Tartu University.

MÖTTEVAHETUS

Mõtteid inimese elust ja arsti rollist selle hoidmisel

Lugedes R. Labotkini, H. Suija, V. Fedossovi artiklit Eesti arstide suhtumisest eutanaasiasse (vt. "Eesti Arst" nr. 1, 1999), tekkisid mul järgmised mõtted. Eutanaasia põhineb eelkõige inimese enese vabal soovil lõpetada oma maine teekond. See-ga võib eutanaasiat käsitada kui suitsiidi alavormi, kusjuures tegu ise jääks teiste teha. Antud probleemikäsitus keerleb just nimelt **teo** kui sellise ümber: kes teeks, kas teeks, millal teeks, kuidas teeks ja kes vastutab.

Suitsiidimõtteid peetakse haiguse avalduseks, raske depressiooni väljenduseks. Eutanaasia võimalikkusest räägitakse eelkõige raske, kroonilise, ravimatu haiguse korral. Sageli vastavad ka psüühilised haigused just neile kriteeriumidele. Kas tuleks korduvalt ebaõnnestunud suitsiidikatseid teinud inimesel aidata oma püüdlused väarikalt lõpule viia?

Inimese jaoks, kellel on tekkinud tõised plaanid siitilmast lahkumiseks, ükskõik, kas enese jõul või teiste abiga, on elu ilmselt muutunud tõeliseks piinaks, lõputuks valuks. Kas eutanaasiat mõista kui võimalust vabaneda valust? Tänapäeva meditsiini võimaluste juures võib muuta inimese füüsiliselt tundetuks, blokeerida mõtlemise, viia inimese narkoosi, mitte lasta tajuda (ebameeldivaid) aistinguid. Kas see on juba sissejuhatus eutanaasiasse? Kas see on mittetoimimine looduse seaduste kohaselt? Arstiteaduse arengu eesmärgiks on parandada inimeste

Veel kord eutanaasiast

Rootsi arst Axel Munthe on oma mälestustes ("San Michele raamat") toonud ära üpris tõsise loo perioodist, kui ta töötas Prantsusmaal L. Pasteuri juures. Enamasti on A. Munthe näidanud arstide tööd huvitavamana ja rõõmsamana, kui see tegelikult on. Peatükis "Patsiendid" on aga palju traagikat.

Järgnev lõik on lugu vene talupoegadest, keda olid hammustanud marutõbised hundid ja kes olid tsaari kulul Pariisi L. Pasteuri juurde saadetud. Nad olid kohutavalt pured ja lootust nende päästmiseks praktiliselt polnud. Ning talumehed haigestusidki marutõppe.

"Järgmisel päeval ilmutas teine mužikidest selgeid marutõve tunnuseid, ja varsti veel üks, ning kolm päeva hiljem olid nad kõik marutõbised. Nende ulgumist võidi kuulda üle terve Hôtel-Dieu, ja koguni Place Nôtre Dame'il, öeldakse. Terve haigla oli ärevil. Ükski ei tahtnud läheneda sellele haigetoale, isegi julged õed põgenesid hirmust rambunult. Võin veel praegugi näha Pasteuri kaamet nägu, kui ta käis voodi juurest voodi juurde ja vaatles neid surmamõistetuid, pilgus ääretu kaastunne. Ta vajus toolile, nägu käte vahel."

Kutsuti kohale prof. Tilliaux, kelle palatisse haiged kuulusid. A. Munthe iseloomustab professorit, kes oli Pasteuri üks paremaid sõpru, kui humaanset ja silmapaistvat kirurgi.

"Samal õhtul pidasid mõlemad mehed nõu. Pole palju neid, kes teavad, millise otsuse nad tegid, aga see oli see ainus õige ja oli neile mõlemale auks. Järgmisel hommikul oli kõik vaikne. Öö kestel oli need surevad mužikid aidatud valutsesse lõppu."

Paljud meist peavad L. Pasteuri arstiks, ent see pole nii, tuntud teadlane oli keemik ja mikrobioloog. L. Pasteurile tõi maailma kuulsuse marutõvevaktsiini valmistamine ja selle kasutuselevõtmine 1885. aastal. Louis Pasteur suri 1895. aastal. Eespool kirjeldatud sündmus leidis ilmselt aset nende kahe aastaarvu vahele jäänud ajal.

A. Munthe raamatut on lehitsenud ja väljakirjutusi teinud (ilma omapoolsete kommentaarideta)

neuroloog Haljeva Nilgo

kehalist ning vaimset heaolu, parandada elu kvaliteeti, võimaluse korral seda pikendades. Nii satub arst enese tahtest sõltumatult pooljumala rolli. Paljusid hirmutab vastutus, kohustus vastu võtta määravaid otsuseid, eksimishirm. Otsustamatust peidetakse tühja siblimise, mõtetu tegevuse, asjatu rapsimise taha. Elupäevi püütakse venitada kui kummipaela kvaliteedi kaotuse arvel. Räägitakse arstietikast, unustades, et ka surm on osa elust. Kaunistame mõtte, et inimesel peab olema õigus väärikalt surra, mõistega "passiivne eutanaasia", ning loodan, et seda ei võeta kui kutset mõrvale.

Uuringust selgus, et staažikamad arstid suhtuvad eutanaasiasse ettevaatlikumalt. Arvan, et tegemist on sealjuures ka vanemate inimestega, kes ajaliku lõpu lähenemisel väärtustavad elu kõrgemalt.

Kokkuvõtteks.

1. Inimestel võib erinevatel põhjustel eri aegadel tekkida soov lõpetada oma maine teekond.

2. Osa neist lõpetab selle ise, osa ootab kõrvalist abi.

3. Oma eksisteerimise nautimine on äärmiselt subjektiivne tunne, mida objektiivselt hinnata oskab vaid inimene ise.

4. Arsti ülesandena näen patsiendi rahulolupäevade suurendamist kõigi võimalike teadaolevate ja kättesaadavate vahendite abil ja kannatuspäevade vähendamist. Ära pikenda piinaperioodi, vaid aita muuta meeldivamaks järelejäänud aeg!

Psühhiaatria resident Anu Arold

MITMESUGUST

Helicobacter pylori infektsiooni ravi juhend

Katrin Labotkin Heidi-Ingrid Maaroo Riina Salupere

Helicobacter pylori, infektsioon, diagnoosimine, ravi, näidustused, põhimõtted

Helicobacter pylori osa mitmete seedetraktihaiguste patogeneesis on üldtunnustatud. Uuringute eesmärgiks kogu maailmas on olnud *Helicobacter pylori* infektsiooni täpsema ja kliiniliselt lihtsama diagnoosimise ning efektiivsema ravi kindlakstegemine. Uuringute kokkuvõtteid kajastavad konsensuskoosolekute otsused. Tähtsaimaks neist võib pidada 1994. aastal USA Tervishoiuinstituudi ja 1996. aastal Maastrichtis toimunud Euroopa *Helicobacter pylori* uurimisrühma konsensuskoosolekute otsuseid. Lähtudes nimetatud üldtunnustatud seisukohtadest, koostati ka Eestis *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi juhend, mille kiitis 23. oktoobril 1998 heaks Eesti Gastroenteroloogide Selts. Ravijuhend on soovitatavat laadi ja mõeldud nii perearstidele kui ka kõikidele arstidele, kes tegelevad *Helicobacter pylori* infektsiooni diagnoosimise ja raviga.

A. *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi näidustused

1. Endoskoopiliselt tõestatud peptiline haavand (maohaavand või kaksteist-

sõrmikuhaavand), seejuures kaksteist-sõrmikuhaavand ei vaja endoskoopilist kinnitust iga ägenemise korral.

2. Tüsistunud peptiline haavand (verejooks, üleõmbluse ja haavandi ekstsisiooniga ravitud perforatsioon).

3. Peptiline haavand pärast vagotoomiat või maoreseksiooni.

4. MALT-lümfoom — *mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma* (ing. k.).

Märkused.

Funktsionaalse düspepsia, mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest põhjustatud haavandi, gastroösofageaalse reflukshaiguse ja patsiendi sugulastel diagnoositud maovähi puhul ei ole *Helicobacter pylori* infektsiooni uurimise ja ravi vajalikkus piisavalt tõestatud.

Vaevusteta patsientidel ja mitteseedetraktihaiguste puhul ei ole *Helicobacter pylori* uurimine ega ravi otstarbekas.

B. *Helicobacter pylori* infektsiooni diagnoosimine

1. Histoloogiline meetod (vähemalt 1 proovitükk antrumist ja 1 korpusest gastroskoopia ajal).

2. Tsütoloogiline meetod.

3. Ureaasi kiirtest (proovitükis antrumist gastroskoopia ajal).

4. Seroloogiline meetod (*Helicobacter pylori* antikehade määramine kapillaarveres).

5. C13 (C14) hingamistest.

6. Bakterioloogiline meetod.

Märkused.

Helicobacter pylori määramiseks ei pea samal haigel kasutama üheaegselt mitut diagnostilist meetodit.

Kui gastroskoopia on haavandi diagnoosimiseks kliiniliselt näidustatud, siis võib proovitükkides kasutada kas ureaasi kiirtesti või histoloogilist meetodit või tsütoloogilist meetodit. Kui gastroskoopia kliiniliselt näidustatud ei ole (kaksteistsõrmikuhaavand eelnevalt endoskoopiliselt diagnoositud), siis on soovitatav kasutada seroloogilist meetodit või hingamistesti.

Üldjuhul on soovitatav lähtuda põhimõt-

Katrin Labotkin, Riina Salupere — Tartu Ülikooli Sisekliinik

Heidi-Ingrid Maaroo — Tartu Ülikooli polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool

test — *Helicobacter pylori* olemasolu uuri-
da siis, kui on näidustatud selle infektsiooni ravi.

C. *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi

1. Enne ravi alustamist määrata *Helicobacter pylori* infektsiooni olemasolu.

2. Ravis kasutatakse üheaegselt anti-sekretoorseid ravimeid (prootonpumba inhibiitorid või ranitidiinvismuttsitraat) ja antimikroobseid ravimeid (amoksitsilliin, klaritromütsiin, metronidasool).

3. Eelistatud on seitsmepäevane ravi.

4. Soovitavad ravimikombinatsioonid ja päevased ravimi annused: a) omeprasool 20 mg 2 korda ööpäevas, amoksitsilliin 1000 mg 2 korda ööpäevas, klaritromütsiin 500 mg 2 korda ööpäevas; b) omeprasool 200 mg 2 korda ööpäevas, metronidasool 500 mg 2 korda ööpäevas, klaritromütsiin 250 mg 2 korda ööpäevas; c) ranitidiinvismuttsitraat 400 mg 2 korda ööpäevas, metronidasool 500 mg 2 korda ööpäevas, klaritromütsiin 250 mg 2 korda ööpäevas; d) ranitidiinvismuttsitraat 400 mg 2 korda ööpäevas, amoksitsilliin 1000 mg 2 korda ööpäevas, klaritromütsiin 250 mg 2 korda ööpäevas.

5. *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi ebaõnnestumise korral otsustab edasised uuringud ja ravi gastroenteroloog.

D. *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi efektiivsuse kontroll

1. Tüsistumata kaksteistsõrmikuhaavand — *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi tulemust ei ole otstarbekas kontrollida, sest infektsiooni püsimisel tekib kliiniliselt uus ägenemine.

2. Tüsistumata maohaavand — maohaavandi paranemist kontrollitakse alati endoskoopiliselt ja histoloogiliselt 2–3 kuud pärast ravi, histoloogilise uuringuga (või ureaasi kiirtestiga) tõestatakse ka helikobakterite olemasolu või puudumist.

3. Tüsistunud peptiline haavand — *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi järgne helikobakterite olemasolu kontroll on vajalik, eelistatuim meetod on hingamistest. Haavandi üleõmbluse ja haavandi

ekstsisiooniga ravitud haigeid peab 2–3 kuu möödudes endoskoopiliselt kontrollima koos histoloogilise uuringuga helikobakterite olemasolu suhtes. Juhul, kui *Helicobacter pylori* kolonisatsioon on pärast ravi püsima jäänud, vajab patsient uute tüsistuste vältimiseks antisekretoorset säilitusravi. Säilitusravi peab kindlasti rakendama raskete kaasnevate haigustega eakatel patsientidel ning antikoagulantide ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisel, olenemata *Helicobacter pylori* olemasolust.

Märkused.

Helicobacter pylori infektsiooni kontroll tüsistumata maohaavandi ja tüsistunud peptilise haavandiga haigeil ei toimu mitte enne, kui infektsiooni ravist on möödunud vähemalt 6–8 nädalat.

4 nädalat enne kontrolli ei ole soovitatav kasutada prootonpumba inhibiitoreid, histamiin₂ retseptorite antagonistide, antibiootikume ega vismutipreparaate, sest võib saada valenegatiivse vastuse tingituna *Helicobacter pylori* supressioonist nende ravimite poolt.

Seroloogilist meetodit ei ole ravitulemuste kontrolliks soovitatav kasutada.

Seega toetab ravijuhend üldlevinud seisukohta, mille järgi *Helicobacter pylori* mõjutamine antimikroobsete ravimitega samaaegselt maosoolhappe sekretsiooni pärssimisega muudab peptilise haavandi loomulikku kulgu, hoides ära nii ägenemise kui ka vältides tüsistuste teket (7). Samuti käsitleb ravijuhend *Helicobacter pylori* seost MALT-lümfoomi tekkega. Eeldatakse, et 60–70%-l juhtudest järgneb infektsiooni edukale ravile MALT-lümfoomi taandareng (1, 3). *Helicobacter pylori* osa funktsionaalse düspepsia, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisel tingitud haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse patogeneesis on diskuteeritav, ei ole kinnitust leidnud ja seepärast ei ole ka infektsiooni ravi neil juhtudel õigustatud (6, 9).

Helicobacter pylori infektsiooni mõjutamisel on valikravimikombinatsiooniks kol-

mikravi kahe antibiootikumi ja antisekretoorse ravimiga, mis peab tagama helikobakterite kao üle 80%-l ravituist (3). Ravi tulemus sõltub mitmest tegurist, nagu helikobakteri resistentsusest antimikroobsete preparaaside suhtes, samuti patsiendi koostöövalmidusest ja reeglipärasest ravimite võtmisest. Hoolimata ravijuhendis soovitatud ravimikombinatsioonide kõrgest efektiivsusest, ei ole ravi siiski kõigil tulemuslik (2).

Tekib kaks probleemi: esiteks, mitu korda ravida ühel ja samal haigel helikobakterinfektsiooni; teiseks, kas ebaõnnestunud ravitulemuse korral peab patsiendiga tegelema perearst või gastroenteroloog. Üldjuhul soovitatakse mitte rakendada rohkem kui kaht järjestikust ravikuuri (4). Peetakse otstarbekaks, et haigeid, kelle helikobakterinfektsiooni ravi on ebaõnnestunud, konsulteerib gastroenteroloog, et määrata mikroobi antibiootikumide tundlikkuse alusel uus ravimikombinatsioon (3, 4). Tulemusteta kolmikravi puhul on mõnikord soovitatud kasutada nelikravi. Sel juhul kombineeritakse metronidasooli ja tetratsükliini prootonpumba inhibiitori ning vismutsubtsitraadiga (7). Mitme autori arvates on nelikravi siiski samade tulemustega või isegi vähem efektiivne kolmikraviga võrreldes. (7, 8). Nelikravi võib olla heade tulemustega juhul, kui eelnev ravimikombinatsioon sisaldas klaritromütsiini, samas võib aga valmistada pettumuse, kui eelnevas ravis oli raken-datud metronidasooli (7).

Helicobacter pylori infektsiooni ravi ebaõnnestumisest tingitud korduvate ravikuuride asemel on soovitatav kasutada peptilise haavandi ägenemise ja tüsistuste ärahoidmiseks säilitusravi. Säilitusravi on alati näidustatud vanemaealistel ja raskete kaasnevate haigustega patsientidel, samuti antikoagulantide ning mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutajail ka pärast edukat *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi (5, 7).

Ravijuhendis antud soovitused peaksid ühtlustama Eestis *Helicobacter pylori* infektsiooni diagnoosimise ja ravi printsiipe, samuti parandama esmatasandi arsti

ja erialaspetsialisti (gastroenteroloog, kirurg, mikrobioloog) koostööd. Paljude arstide poolt pikema aja jooksul rakendatud sarnased ravivõtted näitavad kokkuvõttes eri ravimikombinatsioonide efektiivsust ja mikroobi võimalikku ravimiresistentsuse teket Eestis.

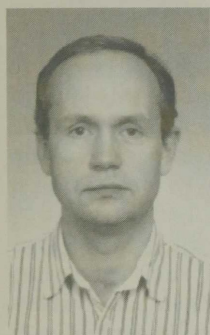
KIRJANDUS: 1. *Delcheir, J.-C., Ebert, M., Malfertheiner, P.* Curr. Opinion Gastroenterol., 1998, 14, suppl. 1, 41—45. — 2. *Lind, T., van Zanten, S. V., Unge, P.* Helicobacter, 1996, 1, 3, 138—144. — 3. *Malfertheiner, P., O'Morain, C., Michetti, P.* Curr. Opinion Gastroenterol., 1997, 13, suppl. 1, 1—7. — 4. The management of *H. pylori* infection. Guidance for the European Primary Care Physician. Pan-European Consensus on Patient Management for *H. pylori*. Bulletin, European Society of Primary Care Gastroenterology, 1998. — 5. National Institute of Health (NIH) Guidelines 1994 for *Helicobacter Pylori* Eradication, 1994. — 6. *Rauws, E.* Curr. Opinion Gastroenterol., 1998, 14, suppl. 1, 47—51. — 7. *Tytgat, G.* Digestion, 1998, 59, 446—452. — 8. *Unge, P.* Gastroenterology, 1997, 113, 5, 131—148. — 9. *Quina, M. G.* Curr. Opinion Gastroenterol., 1998, 14, suppl. 1, 53—55.

Summary

Management of *Helicobacter pylori* infection. The treatment of *H. pylori* in patients with gastric and duodenal ulcers and low grade gastric MALT lymphomas is beneficial and clearly indicated. This was recognized by the Estonian Society of Gastroenterology, which in October 23, 1998 recommended that patients with peptic ulcer disease be tested for *H. pylori* and be treated for the infection if it is present. The treatment should achieve an eradication rate of over 80%. It was recommended that the treatment should be triple therapy, consisting of a proton pump inhibitor or ranitidine bismuth citrate and two of clarithromycin, metronidazole and amoxicillin, in various combinations.

KAADRI ETTEVALMISTAMINE

Meditsiinidoktor Leho Kõiv



9. detsembril 1998 kait-
ses Tartu Ülikooli arsti-
teaduskonna magistri- ja
doktorikraadi kaitsmise
nõukogu ees väitekirja
“Sümpatoadrenaal- ja
hüpotalamohüpofüsaar-
adrenokortikaalsüsteemi
reaktsioon peaaajutrauma
ägedas perioodis” Tartu
Ülikooli Närvikliiniku
neurokirurg **Leho Kõiv**.

Leho Kõivu dissertatsioon
on valminud prof. Ain-Elmar Kaasiku juhenda-
misel. Oponentideks olid Tartu Ülikooli profes-
sorid Enn Seppet ja Rein Zupping. Oponen-
did leidsid probleemi olulise olevat, sest pea-
ajutraumade esinemissagedus on Eestis suur,
moodustades 260—450 juhtu 100 000 inimese
kohta aastas.

Märgiti tunnustavalt, et L. Kõivu teemava-
lik põhineb ilmselt tema aastatepikkusel neu-
rokirurgilisel praksisel ja vajadusel üldistada
oma töö tulemusi. Teatavasti kutsub peaja-
utrauma peale lokaalsete kahjustuste esile ka
stressikahjustusi kogu organismis. Sealjuures
on teadmised stressireaktsiooni iseärasustest
ajutrauma korral veel puudulikud. Oponentide
arvates õnnestus L. Kõivul tänapäevaste mee-
toditega kliiniliselt ja kompuutertomograafi-
liselt hästi uuritud haigetel stressihormoonide
määramise kaudu selgitada traumajärgsete sei-
sundite patogeneetilist mehhanismi.

L. Kõivu dissertatsiooni eesmärgiks oli uuri-
da eri raskustega peaaajutraumaga patsien-
tide veres traumajärgsel nädalal sümpatoadre-
naalsüsteemi (SAS) ja hüpotalamohüpofüsaar-
adrenokortikaalsüsteemi (HHAS) näitajates
tekkivaid muutusi; leida seoseid kompuuterto-
mograafiliselt kindlaks tehtud morfoloogiliste
muutuste ulatuse ja hormonaalsete nihete va-
hel; leida seaduspärasusi peaaajutraumaga hai-

gete SAS- ja HHAS-reaktsioonides. Kokku
uuriti 55 isoleeritud peaaajutraumaga meespat-
sienti, kes olid TÜ Närvikliinikusse hospitali-
seeritud 1—9 tundi pärast traumat.

Pärast kliinilise seisundi hindamist Glas-
gow' koomaskaala alusel tehti kompuutertomo-
graafiliselt kindlaks koljusise verevalumi
olemasolu (14 haigel, keda kohe opereeriti),
määrati verevalumi ja turse maht ajus,aju-
vatsakeste ja ajutüvetsisterni maksimaalne
laius jaaju keskjoone nihke indeks. Uuringut
korralditi 6. või 7. traumajärgsel päeval. Fluori-
meetriliselt määrati nii arteriaalse kui venoos-
se vere plasmas adrenaliini- ja noradrenaliini-
sisaldus, radioimmunoloogiliselt AKTH ja
kortisooli tase.

Dissertatsioonis õnnestus selgitada, et pea-
ajutrauma korral tekib SAS-i aktiveerumine.
Nimelt suurenes suurema ulatusega trauma
korral veres ka katehoolamiinide peegel. See-
vastu üliraske peaaajutraumaga haigetel olid
halva eluprognoosi näitajaks adrenaliini ja
noradrenaliini madalad väärtused. Peaaajutra-
uma mõjutas ka HHAS-reaktsiooni, kusjuures
mööduka trauma korral suurenes AKTH, su-
revatel haigetel aga kortisoolisisaldus.

Leiti seos kompuutertomograafiliselt kind-
laks tehtud ajustruktuuride muutuste ning
SAS-i ning HHAS-i muutuste vahel. Seega
stressihormoonide määramine peaaajutrauma-
ga haigetel ja nende võrdlemine patsiendi
kliinilise seisundi ja kompuutertomograafia
andmetega aitavad selgitada haiguse pato-
geneesi ja hinnata haigete eluprognoosi.

Leho Kõiv on sündinud 30. oktoobril 1959.
aastal Tartus. 1983. aastal lõpetas ta TÜ ar-
stiteaduskonna *cum laude*. Aastail 1983—1984
oli TÜ Närvikliiniku internatuuris, 1984. aast-
tast on töötanud sama kliiniku neurokirur-
giaosakonna arstina. Ta on kõrgema kategoor-
ia neurokirurg. L. Kõiv on end neurokirurgia
alal täiendanud Saksamaal ja Euroopa Neu-
rokirurgide Assotsiatsiooni korraldatud nelja-
aastases koolitustsükklis Türgis, Austrias,
Taanis ja Suurbritannias.

L. Kõivu teaduslikuks uurimisvaldkonnaks
on olnud ajutraumaga haigete hormonaalne
seisund. Tema publikatsioonide nimekirjas on
32 nimetust, neist seitse artiklit. Oma uuri-
mistulemusi on L. Kõiv tutvustanud arvuka-
tel teaduskonverentsidel. L. Kõiv on Eesti
Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi ning
Saksa-Balti Arstide Seltsi liige.

Marika Mikelsaar

Meditsiinidoktor Mai Ots



9. detsembril 1998 kaitses Tartu Ülikooli arstiteaduskonna magistri- ja doktorikraadi kaitsmise nõukogu ees väitekirja "Glomerulopaatiate progresseerumise iseärasused inimesel ja väikestel imetajatel" Tartu Ülikooli Sisekliiniku doktorant **Mai Ots**. Juhendajateks olid Tartu Ülikooli professorid

Vello Salupere ja Raivo Uibo. Uurimus tehti TÜ Sisekliinikus, ÜMPI immunoloogia õppetooli juures ja Harvardi Ülikooli (Boston, USA) nefroloogiaosakonnas. Oponentideks olid prof. Ilmars Lazovskis (Läti Meditsiiniakadeemia) ja prof. Enn Seppet (Tartu Ülikool). Oponentid leidsid, et M. Otsa uurimus on parim näide edukalt kombineeritud epidemioloogilise, kliinilise ja eksperimentaalse uurimuse kohta. Kroonilise neerupuudulikkuse ravi on oluline rahaline probleem kallihinnalise neeruasendusravi tõttu. Lisaks primaarsetele glomerulopaatiatele on süsteemseid haigusi, mis tüsistuvad neerukahjustustega, nagu näiteks elanikkonna hulgas laialt levinud diabeet ja hüpertensioon. Seetõttu on neeruhaiguste patogeneesimehhanismide uurimine ja neeruhaiguse progresseerumist ennetavate võimaluste kasutamine aktuaalne ning eriliselt tähtis kroonilise neerupuudulikkusega haigete elukvaliteedi parandamise ja neeruasendusravi vajavate haigete arvu vähendamise eesmärgil. Töö alusel esitatud soovitused neeruhaiguse monitoorimiseks ja progresseerumise aeglustamiseks annavad oponentide arvates disertatsioonile ka olulise praktilise väärtuse.

M. Otsa eesmärgiks oli uurida neeruhaiguse progresseerumise iseärasusi ning võimalusi selle protsessi aeglustamiseks. Uurimuse tegemiseks oli vaja kliinilisse praktikasse juurutada neerubiopsia, selle morfoloogiliseks interpretatsiooniks vajalikud meetodid ja seroloogilised testid. Töö teises osas uuriti neeruhaiguste progresseerumist eksperimentaalsel mudelitel. Kliinilises osas tehti diagnostiline neerubiopsia 136 glomerulopaatiahaigel.

Biopsiamaterjali uuriti valgus- ja immunofluorestsentsmikroskoobiga, seroloogiliste testidega määrati ANA, ANCA, SMA, anti-GBM, IgA-AGA antikehad haigete vereseerumis. Uuritutel leiti harvemini autoimmuunse ja suhteliselt sagedamini infektsioosse geneesiga glomerulopaatiat. Primaarsete glomerulopaatiat üldine esinemissagedus ei erinenud teiste riikide andmetest. M. Otsa uurimisel on suur teoreetiline väärtus, sest esmakordselt näidati IgA antigliadiini antikehade seost IgA-nefropaatia progresseerumisega.

Eksperimentaalses töös uuriti kroonilise neeruhaiguse progresseerumise iseärasusi väikestel imetajatel ning hinnati reniin-angiotensiinsüsteemi (RAS) blokeerivate ravimite toimet neeruhaiguse progresseerumisesse. Ilmekalt näidati RAS-i blokeerivate ravimite renoprotekteerivat toimet süsteemse ja intraglomerulaarse rõhu alanemise, proteiinuuria vähenemise ja morfoloogilise leiu alusel. Väikestel imetajatel neerupuudulikkuse väljakujunenud staadiumis alanud ravi võimaldas siiski haiguse progresseerumise kiirust vähendada. Samas aga ei olnud kombineeritud ravi angiotensiini konverteeritava ensüümi inhibiitori ja angiotensiini retseptori antagonistiga selles katses statistiliselt parema efektiga ravimite üksikkasutamisel saadust.

Mai Ots on sündinud 28. septembril 1958. aastal Tartus. 1984. aastal lõpetas ta TÜ arstiteaduskonna raviarsti diplomiga. Sisehaiguste internatuuris oli ta Tartu Maarjamõisa Haiglas. M. Ots on töötanud Tartu Ülikooli Sisekliinikus assistendina alates 1989. aastast, sealsamas oli ka doktorantuuris ajavahemikul 1992—1997. Ta on I kategooria nefrooloog. Tema peamisteks uurimisvaldkondadeks on olnud glomerulopaatiat epidemioloogia, diagnoosimise ja progresseerumise küsimused ning hüpertensiooni patogenees. Tema teaduslike publikatsioonide üldarv on 12, neist 7 on ilmunud rahvusvahelistes eelretsenseeritavates ajakirjades.

M. Ots on end täiendanud Soomes, Taanis ja USA-s, esitanud ettekandeid rahvusvahelistel konverentsidel. M. Ots on Eesti Nefroloogide Seltsi asutajaliige, samuti Eesti Katseloomade Seltsi ja Rahvusvahelise Nefroloogide Seltsi liige.

Marika Mikelsaar

TÄHTPÄEVAD



ENDEL VEINPALU, meditsiinidoktor, Pärnu Kurortoloogia ja Taastusravi Instituudi direktor, sai 27. veebruaril 1999 70-aastaseks.



HELLE-REET MARTINSON, Eesti Tervishoiumuuseumi direktor, sai 8. märtsil 1999 60-aastaseks.

INTERVJUU

Ravikvaliteedi järelevalve on haigekassa üks põhiülesandeid

Keskhaigekassa peadirektor Maris Jesse oli nõus ajakirjale "Eesti Arst" vastama haigekassa tööd puudutavatele küsimustele.



Kuivõrd tähtsaks peab Keskhaigekassa teenuste eest maksmisel ravi tulukust? Ravi efektiivsus võib olla väga erinev: kas haigekassa arvestab ravi eest tasumisel ka selle eeldatavat efektiivsust?

Nagu teate, tasub haigekassa raviasutusele vaid nende teenuste eest, mis on sotsiaalministri poolt kinnitatud ravikindlustuse raviteenuste hinnakirjas. Seega on esmatähtis, et hinnakirja jõuaksid need teenused, mis on efektiivsed, et maksu maksja poolt sotsiaalmaksu kaudu maks-

tud teenustest oleks kasu võimalikult paljudele inimestele. Keskhaigekassa osa näen eelkõige vastava hinnakirjakujunduse juures. Konkreetse patsiendi raviplaan koostab ikkagi arst. Tuletan vaid meelde, et haigekassa ja raviasutuse vahelise lepingu punkt 2.1.4. kohaselt peab tervishoiuasutus eelistama patsienti säästvaid ravimeetodeid.

Praeguse ravisüsteemi rahastamise korra juures peaks haigekassa üks põhiülesandeid olema ravikvaliteedi järelevalve. Kuivõrd tulemusrikkalt on haigekassa sellega tegelnud?

Olen nõus, et ravikvaliteedi järelevalve on haigekassa üks põhiülesandeid ning aasta-aastalt oleme hakanud sellega järjest enam tegelema — esmalt erinevate raviasutuste ja arstide töö võrdleva analüüsiga, ka haiguslehtede ja retseptide väljakirjutamise osas.

Haigekassa tegeleb praegu sisuliselt arstide finantseerimisega, mitte aga kindlustatute ravikulude katmisega. Kas selline vahekord on ratsionaalne?

Selles osas ei ole ma Teiega nõus. Haigekassa ja raviasutuse lepingu mahu kujunemise aluseks on prognoositud patsientide pöördumiste arv ja ravi keskmine maksumus.

Eesti ravikindlustuse üks loojaid Andres Ellamaa on väitnud, et kõik asjad paigutuvad oma kohale siis, kui raha jõuaks arstini patsiendi tasku kaudu ja haigekassa muutuks kindlustusasutuseks. Kas jagate seda arvamust?

Selline ravikulude hilisem kompenseerimine inimesele kas siis haigekassa või mõne muu asutuse poolt on kindlasti seotud tunduvalt suuremate administratiivkuludega kui tänane süsteem, kus raha liigub vaid haigekassa ja raviasutuse vahel. Takistuseks on ka asjaolu, et Eestis on palju inimesi, kellel ei pruugi seda raha olla, mida omast taskust arstile maksta,

et seda siis haigekassast alles kuu või kahe pärast tagasi saada.

Missuguses mahus ja missuguste eraarstidega sõlmib haigekassa lepingud? Missugused on selle valiku kriteeriumid?

Põhimõtteliselt ei tee haigekassa lepingute sõlmimisel vahet raviasutuste ja arstide vahel nende juriidiliste vormide alusel. Samuti ei ole keegi kehtestanud piiri, et eraarstidega tohib teha lepinguid kuni selle summani või protsendini eelarvest. Kõik uute nn. pearahalepingutega töötavad perearstid ongi eraarstid. Samuti on maakondi, kus kõik hambaarstid on eraarstid. Probleem on tõstatunud ja kahjuks ka püsima jäänud ennekõike Tallinna ja Tartu hambaarstidega, kus hambaravi eelarvest lihtsalt ei jätku kõikidele arstidele. Siis eelistatakse selliseid eraarste, kes patsiendilt haigekassa hindadele raha juurde ei võta või võtavad seda vähe.

Meie arstide palk sõltub eelkõige sellest, kuidas õnnestub haigekassaga lepingut sõlmida. Kas peate sellist arstide tasustamist õiglaseks?

Arstide ja teiste tervishoiuasutuses töötavate inimeste palk sõltub eelkõige sellest, kuidas asutust juhitakse. Hea juhtimisega asutuses tehakse ka head tööd, sellesse asutusse tahavad pöörduda patsiendid ning nende asutuste lepingumahud kasvavad suhteliselt kiiremini.

Mis põhimõttel kavandab ja realiseerib haigekassa haiguste ennetamisele suunatud tegevuse rahastamise?

Kooskõlas rahvatervise seadusega osaleb ravikindlustus tervise edendamise ja haiguste ennetamise alases tegevuses kõrvuti teiste finantseerimisallikatega (riigi- ja kohalik eelarve). Haiguste ennetamisele suunatud ravikindlustuse vahendite kasutamise aluseks on sotsiaalministri määrus, mis sätestab konkreetsed tegevused ning jätab 10% eelarvest kasutada vastavalt piirkondlikele vajadustele. Põhiline osa haiguste ennetamise rahast

läheb koolitervishoiu tarvis ning alla 7-aastaste laste profülaktilisteks läbivaatus-teks.

Kas peab paika avalikkuse kartus, et märgatav osa maksumaksjate rahast kulub ravikindlustussüsteemi tegevuse kuludeks ja ametnike ülalpidamiseks?

Haigekassade ülalpidamiskulud, sealhulgas ka töötajate palgad koos sotsiaalmaksuga on 1999. aastal kokku 46271300 krooni. Võrdluseks niipalju, et pensioniametite ülalpidamiskulud on 1999. aastal 64,6 miljonit ja Maksuametil 149,9 miljonit krooni. Meie ülalpidamiskulud on seega natuke üle 1% ravikindlustuse eelarvest. Rahvusvaheliselt peetakse kohustusliku kindlustuse puhul, mida meie ravikindlustus on, madalaks tegevuskulusid, mis on 3%, keskmine on 4–5% ümber. Erakindlustuse administratiivkulud on kuni 25%.

Varasemad vastuseta jäänud küsimused, nagu millised on kriteeriumid arstide/asutuste vahel valikute tegemiseks või et miks haigekassa ei ole senini tegelnud ravi tulukuse arvestamisega või ravikvaliteedi ning patsiendi tõelise esindamisega, on jäänud raha- ja inimeste puuduse taha. Haigekassade usaldusarstide palk on 4200–7000 krooni kuus.

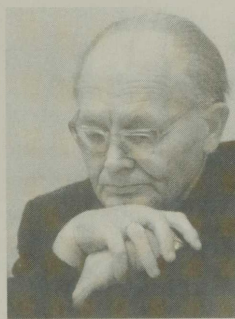
Missugusena näete Eesti ravikindlustussüsteemi tulevikku?

Lühidalt loetledes on eesmärgid järgmised: et ravikindlustussüsteem oleks stabiilne, tulude-kulude tasakaalu säilitav, järjest enam ravikvaliteedi küsimustega tegelev. Kitsam eesmärk on, et haigekassa saaks tervishoiusektoris konkurentsivõimeliseks ja hea mainega tööandjaks.

Keskhaigekassa peadirektorit Maris Jesset on küsitlenud Kuulo Kutsar

IN MEMORIAM

Konstantin Juhansoo



14. märtsil 1999. aastal suri oma kodus raske, ravimatu haiguse tagajärjel Eesti staažikamaid nakkushaiguste arste Konstantin Juhansoo. Ülimalt tahtejõulise ja tagasihoidliku isiksusena varjas ta esmaseid haigustunnuseid ka oma

kõige lähedasemate eest, püüdes haiguse olemuses ise selgusele jõuda.

K. Juhansoo sündis 31. oktoobril 1919. aastal Venemaal Smolenski raudteeinseneri esimese pojana. Kahe kuu vanusena opteerus vanematega Eestisse. Lapsepõlv ja esimesed kooliaastad möödusid Haapsalus, noorukiiga Tallinnas, kus ta lõpetas Tallinna Reaalgümnaasiumi. Koolipoisina mängis K. Juhansoo realkooli puhkpilliorkestris, mis regulaarselt esines öhtuti Tallinna kooliõpilaste liuväljal.

Gümnaasiumi lõpetamisele järgnes ajateenistus ratsarügemendis ja lipniku auastmega lõppenud õpingud Tondi Sõjakoolis. See andis õiguse õppida Tartu Ülikooli arstiteaduskonnas EV kaitseväe stipendiaadina.

Tallinna Reaalgümnaasiumi ja Tondi Sõjakooli kasvatus viis K. Juhansoo 1941. aastal vabatahtlikuna idarindele. 1942. aastal jätkas ta õpinguid, algul Tartus ja hiljem Gießeni Ülikoolis. Esimene menetluspraktika viis ta 1943. aastal Pariisi, järgmine aga 1944. aastal idarindele. Sõja lõppemise järel oli võimalik munder tsiviilrõivaste vastu vahetada ja asuda Saaremaal arsti kohusetäitjana likvideerima tüüfusepuhangut. Tartu Ülikooli lõpetas K. Juhansoo 1949. aastal, töötades paralleelselt Tartu Linna Kliinilises Nakkushaig-

las, mis jäigi ta töökohaks paljudeks aastateks, algul oli ta osakonnajuhataja ja aastail 1954—1959 peaarst. “Must” (õigemini “valge”) minevik ei lubanud teda kohe peaarstiks kinnitada. Ka siis, kui ta juriidiliselt oli juba peaarst, kirjutas ta allkirja andes tiitli ette ikka kt.

See aga ei muutnud K. Juhansoo suhet kollektiiviga. Ta oli osaline haigla esinduses suusarajal ja võrkpalliväljakul, joonistas lastele korraldatud nukuteatri etendusteks dekoratsioone, mängis kaasa näiteringis ja tõlkis selle jaoks poola keelest kaks lühinäidendit. Tema tõeliseks hobiks olid male, kirimale ja süvamuusika. Viimane küll mitte interpreedi, vaid andunud teadliku kuulajana.

Erudeeritud, võõrkeeli valdava arstina osales K. Juhansoo kliiniku teadustöös ning võttis osa konverentsidest, seminaridest. Spetsialiseerumis- ja täienduskursuste najal kujunes ta üle-eestiliseks eksperdiksi eriti ohtlike nakkuste alal.

Lastenakkushaigla kolimisel spetsiaalselt projekteeritud ja ehitatud hoonesse Lunini tänavas sai K. Juhansoo ülesandeks koostada uue haigla osakondade sisekorraeskirjad nakkuste levikut vältivast režiimist lähtudes. Muutuvad tingimused, lastehaigla ja õppetöö üldhuvid ning hoones tehtud ümberehitused muutsid arusaamasid rangest sanitaarrežiimist. 1991. aastal jäi K. Juhansoo vanaduspensionile.

K. Juhansoo viimaseks meditsiinalaseks tööks jäi 1997. aastal Tartu Tuberkuloosi Vastu Võitlemise Seltsile E. Valteri pildiraamatu “Tuberkuloos on nakkushaigus” vene keelde tõlkimine ja toimetamine.

Lähedaste, sõprade, kaastöötajate ja ravi-aluste mälestusse jääb Konstantin Juhansoo ausa, põhimõttekindla, nõudliku, sealjuures hoolitseva arsti ja inimesena.

Kolleegid

KROONIKA

Eesti Südameliit ja Eesti Arstide Liit korraldasid 27. märtsil 1999 Eesti Rahvusraamatukogu konverentsisaalis ühisseminari “Juhan Luiga — arst, kultuuritegelane ja poliitik”.

J. Luiga (31. märts 1873 — 19. oktoober 1927) oli eesti arst, publitsist ja kultuuritegelane. Aastail 1899—1908 oli Tartu Ülikooli õppejõud, hiljem Tallinnas era-, kooli- ja linnaarst. Ajavahemikul 1921—1927 oli Eesti Arstide Seltside Liidu esimees, ta oli ka I Riigikogu liige.

Üritusel oli Jaan Kelgult ettekanne “Juhan Luiga ja tervishoid”, Vaino Vahing rääkis Juhan Luigast kui kultuuriloolasest, Hando Runnel Juhan Luigast “Eesti mõtteloo” autorina.

Oli võimalik vaadata filmi “Juhan Luiga” ja ka näitust.

Anne Tallo

7. aprillil 1999 avas Tallinna Keskhaigla kuulumiskeskuse. Kuulumispuudega inimesed saavad nüüd kogu vajaliku abi ühest kohast. Kuulumiskeskuses on olemas nii arst, sotsiaaltöötaja kui ka spetsialistid, kes määravad inimese kuulumistugevust.

Keskuses saab abivajaja täpselt teada oma kuulumistugevuse, vajaduse korral ravi, leiab sobiva kuuldeaparaadi ning saab teavet kuulumispuudega inimeste õiguste kohta. Kuulumiskeskusesse võib tuua parandamiseks ka katkise kuuldeaparaadi. Haigekassas kindlustatuile on need teenused tasuta.

DOLOL®

Tramadolum

Kapslid

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus. Kapsel sisaldab 50 mg tramadolvesinikloriidi.

Näidustused. Mõõdukas ja tugev valu.

Kasutusala. DOLOL®¹ kasutatakse mõõduka ja tugeva ägeda ning kroonilise valu korral, samuti diagnostiliste või terapeutiliste protseduuridega seotud valu korral.

Annustamine. Annuse suurus sõltub valu intensiivsusest ja haige individuaalsest tundlikkusest. Soovitatav annus täiskasvanule ja üle 14-aastasele lapsele on 50 mg tramadooli suu kaudu kuni 4 korda ööpäevas. Ainult juhul, kui valuvaigistav toime ei ole eelpool toodud annuse kasutamisel küllaldane, võib manustada korraga 100 mg suu kaudu. Maksimaalne lubatud annus ööpäevas on 400 mg. Tavaliselt on valu leevendamiseks küllaldane annus 250 mg ööpäevas.

Alla 12-aastastele ei soovitata tramadooli manustada, sest ravimi ohtus ja efektiivsus on tõestamata. Ravi vajadusel on lastele üldjuhul piisav ööpäevane annus 1...2 mg/kg. Arvestades toimeaine suurt sisaldust ei tohiks DOLOL®-i kapsleid manustada lastele ja alla 14-aastastele noorukitele.

Alla 1-aastastele lastele tramadooli ei manustata.

Neeru- ja maksapuudulikkusega haigetele tuleb manustada väiksemaid annuseid.

Eakatele patsientidele võib manustada tavalises annuses.

Vastunäidustused. Ülitundlikkus tramadooli või morfiini derivaatide suhtes. Tramadooli ei manustata alla 1-aastastele lastele. Ravimit ei tohi kasutada ägeda alkohoolse intoksikatsiooni korral ning samaaegselt uinutite jt valuvaigistite ning psühhotroopsete ravimitega. Tramadooli ei kasutata samaaegselt või vahetult 2 nädalat enne saadud ravi MAO inhibiitoritega.

Ettevaatus! Järgmistel juhtudel on vajalik ettevaatus: kraniaalluude murrud, intrakraniaalne hüpertensioon, neeru- või maksapuudulikkus, krampi- ja šokiseisundid, epilepsia.

Tramadooli ei soovitata manustada kauem, kui selleks püsib otsene vajadus. Kroonilise valu korral võib ravimit kasutada pikaajaliselt ainult hädavajadusel ja meditsiinilise järelevalve all. Ravi tuleb esimesel võimalusel lõpetada.

Tramadooli manustamisel astmahaigetele on täheldatud hingamishäireid, eriti juhtudel, kus kombinatsioonis kasutatakse veel teisi tsentraalselt toimivaid ravimeid.

Tramadooli ei kasutata asendusravimina opiaatsõltuvuse korral. Kuigi tramadool on opiaatagonist, ei pärsi tramadool morfiini ärajäämanähte. **Liiklusohhtlikkus.** Ravimi toimel aeglustub reaktsioonikiirus, ravim on liiklusohhtlik. Tramadool võib põhjustada sedatsiooni ja unisust. Need nähud ilmnevad eriti koos samaaegse alkoholi ja teiste kesknärvisüsteemi toimivate ravimite kasutamisega.

Rasedus ja imetamine. Raseduse ja rinnaga toitmise ajal võib tramadooli kasutada ainult äärmisel vajadusel. Tramadool läbib platsentaarbarjääri, seetõttu ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Võib manustada sünnitegevuse ajal.

Uuringute andmetel on sisaldus rinnapiimas umbes 0,1%, seega ei ole soovitatav rinnaga toitmise ajal kasutada.

Kõrvaltoimed. Iiveldus, unisus, treemor, suukuivus, pearinglus, higistamine. Võivad tekkida oksendamine, kõhukinnisus, mao-sooletrakti ärritusnähud, peavalu, sügelus, krambid, rahutus, ortostaatiline hüpotensioon, tahhükardia, harva eufooria, düsfooria või sõltuvus.

Hingamise pärssimist ei saa täielikult välistada, kui annuseid on märkimisväärselt ületatud anesteesia ajal. Liiga kiire veeni manustamine korral võib tekkida kuumustunne, higistamine ja mõõduv tahhükardia. Üldjuhul tramadoolil kardiovaskulaarne toime puudub.

Koostoided. Karbamasepiin võib vähendada DOLOL®-i kontsentratsiooni plasmas, eliminatsiooni poolväärtusaga, valuvaigistav toimet.

Samaaegne tsimetidiini manustamine vähendab eliminatsiooni, kuid see ei ole kliiniliselt oluline.

Tramadooli ei tohi manustada koos MAO inhibiitoritega (vt Vastunäidustused).

Analgeetikumid ja teised kesknärvisüsteemi pärssivad vahendid, sh alkohol, tugevdavad DOLOL®-i toimet.

Koostoides neuroleptikumidega suureneb epileptiliste krampide tekke oht.

Üleannustamine. Mürgitusnähud on sarnased morfiinimürgistusega: miios, oksendamine, kardiovaskulaarne kollaps, unisus, krambid, kooma, respiratoorne depressioon, mittekardiaalne kopsuturse.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb haige kohe hospitaliseerida kuni nähtude taandumiseni.

Hingamishäirete likvideerimiseks süstida veeni naloksooni (morfiini antagonist), algannuses 2 mg. Sõltuvalt hingamise depressiooni astmest tuleb kasutada hapnikravi, kopsude abistavat või juhivat ventilatsiooni. Krampide korral manustada diasepaami.

Hemofiltratsiooni või hemodialüüsi teel elimineeritakse vaid tähtsusetu osa tramadoolist.

Omadused ja farmakokineetika. Tramadool on tsentraalse toimega tugev valuvaigisti. Toimib kesknärvisüsteemi kaudu sarnaselt opiaatidele (seondub kõikide opiaadireseptoritega, rohkem müü-, kappa- ja delta-retseptoritega), kuid pärsib samaaegselt ka monoamiinergilist süsteemi. Süsteemsed kõrvaltoimed on nõrgalt väljendunud. Võrreldes tüüpiliste opiaatagonistidega (nt morfiin, petidiin) või partsiaalagonistidega (buprenorfiin) tekib tramadooli kasutamisel hingamise ja südamegevuse pärssimist harvem (ainult üleannustamise korral). Väiksem on ka tolerantsuse ja ravim sõltuvuse kujunemise oht.

Suu kaudu manustamisel imendub tramadool kiiresti ja peaaegu täielikult. Ühekordse suu kaudu manustamise korral on bioasaadavus umbes 68%, pikaajalise kasutamise korral üle 90%.

Analgeetiline toime ilmneb 15...30 min. pärast ja kestab 6...8 tundi. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tunni möödudes. Plasmavalkudega seondub 20%. Eliminatsiooni poolväärtusae on 5...6 tundi. Metaboliseeritakse peamiselt maksas N- ja O-dimetüülilis, analgeetiline toime on ainult M-metaboliidil.

90% ravimist eritub uriiniga ja 10% roojaga. Vanemaealistel haigetel võib bioasaadavus suurendada ja poolväärtusae pikendada.

Säilitamine ja kõlblikusaeg. Toatemperatuuril (15...25 °C), 3 aastat.

Pakend. 50 mg kapslid, 20 tk blisterpakendis.



NYCOMED

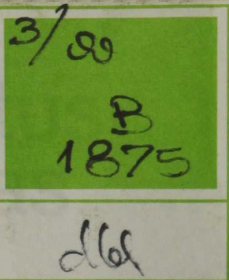
Nycomed SEFA A/S
Jaama 55B
Põlva 63308

Telefonid: 279/98 100

Fax: 279/98 101

Uus
NSAID

Uus saavutus
analgeesia



- Sama efektiivne kui 20 mg morfiini postoperatiivse valu korral.¹
- Peale kirurgilisi manipulatsioone eelistatud patsientide poolt morfiinile.¹
- Oluliselt paremini talutav kui opiaadid.¹⁻⁵
- Võrdselt hästi talutav enamuse patsientide poolt.⁶
- Vähemalt sama efektiivne kui teiste NSAID-ide maksimaalannused.⁷⁻⁸
- Ületab naprokseeni toimet vähivalu leevendamisel.⁹

1. Norholt SE et al. *Pain* 1996; 67:335-343.

2. Ilias W, Jansen M. *Br J Clin Pract* 1996; 50(4): 197-202.

3. Staunstrup H et al. *Abstract 8th World Congress on Pain, IASP, Vancouver, August 1996.*

4. Rosenow DE et al. *Clin Drug Invest* 1996; 11 (No 1): 11-19.

5. Rosenow DE et al. *Abstract 8th World Congress on Pain, IASP, Vancouver, August 1996.*

6. J.A. Balfour et al. *Drugs* 1996;51(4):639-657.

7. Bernstein R.M., et al. *Eur. jourm. of Cl. Res.* 1995; 7:259-273.

8. Kidd B. et al., *J. Rheumatology* 1996; 23:1605-1611.

9. Data on file, Nycomed Pharma.

Retseptiravim.

Pakendid. Tabletid 4 mg ja 8 mg, 20 tk. blisterpakendis.

Pulber süstelahuse valmistamiseks, 8 mg viaalis,

1 viaal + 2 ml ampull süsteveega.

Lisainformatsioon telefonil: 279/98111

xefo[®]
lornoxicam

Opioidi tugevusega uus NSAID

Nycomed SEFA A/S

Jaama 55b, 63308 Põlva

Tel: 279 98 100, fax: 279 98 101

 NYCOMED