

## Intervjuu 2013. aasta riikliku teaduspreemia laureaatide prof Jaan Eha ja prof Mihkel Zilmeriga

2013. aasta riiklik teaduspreemia meditsiinivaldkonnas anti TÜ kardioloogia kliiniku ja TÜ Kliinikumi südamekliiniku juhatajale prof Jaan Ehale ning TÜ biokeemia instituudi juhatajale prof Mihkel Zilmerile uuringutsükli „Südame ja veresoonekonna siirdemeditsiinilised uuringud“ eest. Laureaatidega vestles Eesti Arsti peatoimetaja Andres Soosaar.

### Mis on teile preemia toonud uuringute põhitulemused ja seisukohad?

**Jaan Eha:** Oleme viimastel aastatel püüdnud ühise uurimisrühmaga selgitada aordi ja magistraalarterite teatud omadusi ja nendega seotud biokeemilisi näitajaid, et saada aimu, mis toimub nende veresoonte aterosklerootilise kahjustuse väga varastes etappides, s.t enne kui tavapärased kliinilised võtted annavad tunnistust ateroskleroosi ning sellest tuleneva elundikahjustuse olemasolust. Seega on meie uuringute eesmärk luua rohkem võimalusi veresoonekonnakahjustuse võimalikult varajaseks diagnoosimiseks ning ka vastavate patoloogiliste protsesside edasise kulu võimalikult tõhusaks pärssimiseks erinevate võtetega.



Prof Jaan Eha

**Mihkel Zilmer:** Metodoloogilises plaanis oleme soovinud kõnealuse veresoontetüübi tervise hindamiseks mitteinvasiivsete võtetega (registreerides pulsilaine levikut erinevates arterites) selgitada uuringutes osalenud patsientidel, kel on eri järgus erinevad veresoonekonnahaigused, suurte arterite elastsust ning teisi mehaanilisi omadusi. Lisaks sellele oleme samal ajal määranud veres nii juba tuntud kui ka uute võimalike ateroskleroosimarkerite sisaldust. Üha rohkem ilmneb, et viimastel aastakümnetel juba klassikalisteks peetud ateroskleroosi riskitegurite hindamine ja biomarkerite (nt kolesterool ja lipoproteiinide erinevad fraktsioonid) sisalduse muutused ei peegelda haiguse riski ega kulgu täiel määral, mistõttu on haigusprotsessi adekvaatsemaks mõistmiseks vajalik täiendada seda kirjeldavate näitajate arsenalit. Meie uuringud on kinnitanud, et väikse tihedusega lipoproteiinide (LDL) oksüdeeritud vormi ja mitmete uudsete põletikumarkerite ja kaltsiumiainevahetuse markerite muutused veres seostuvad veresoonte aterosklerootilise kahjustuse tekkega. Tähtis on mõista, et teatud keeruka struktuuriga biomolekulide korral ei sisaldu nende kliinilise tähendusega informatsioon üksnes aine kontsentratsiooni näitajas, vaid ka selle erinevate alavormide n-ö biokvaliteedis. LDLide näitel ongi selgunud, et teatud juhtudel ei pruugi me analüüsis leida nende üldsisalduse suurenemist, kuid just samaaegne aine oksüdeeritud vormi osakaalu suurenemine viitab ometi veresoonte aterosklerootilise kahjustuse olemasolule.

**Jaan Eha:** Üheks oluliseks tööks on olnud beetablokaatorite nebivolooli ja metoprolooli antihüpertensiivse toime võrdlev

hindamine meie tööühma käsutuses olevate uurimismeetodite abil. Teema aktuaalsust on suurendanud veel omakorda asjaolu, et mõned aastad tagasi hakkas erialastes ringkondades kostma üha enam häält selle poolt, et beetablokaatorid tuleks välja arvata kõrgvererõhktõve esimese valiku ravimite seast. Meie uuringud näitasid, et mõlemad beetablokaatorid langetasid üheaastase jälgimisperioodi jooksul vereõhku õlavarrearteris ühtviisi, kuid nebivolool oli metoproloolist märksa tõhusam tsentraalse arteriaalse vererõhu (aordis südame lähistel) langetaja. Uuringuravimitel ilmnis ka erinev mõju meie uuritud veresoonte elastsetele omadustele ja biokeemilistele markeritele. See andis meile alust järelduseks, et nebivoloolil on metoprolooliga võrreldes väljendunud vaskulo- ja kardioprotektiivne toime. Heameel on märkida, et see töö on rahvusvaheliselt leidnud suurt tähelepanu ja pälvinud üldiselt kolleegide tunnustuse, aga ka asjalikke kriitilisi ettepanekuid edasiseks uurimistööks.

**Mihkel Zilmer:** Tõepoolest, veresoonte ateroskleroosilise kahjustuse areng läbib astmeti teatud kindla stsenaariumi, mis algab endoteeli düsfunktsiooni, oksüdatiivse stressi ja põletikuga. Neid veresoone seina talitluse häirimise varaseid faase saab komplekselt hinnata erinevate uurimismeetodite kombineerimisega ning nii on omakorda võimalik patsientidele anda võimalikult varakult optimaalseid soovitusi oma veresoonekonna tervise parandamiseks.

### Preemia toonud uuringud kuuluvad siirdemeditsiini valdkonda. Kuidas hindate siirdemeditsiini käekäiku üldisemalt ning selle mõju konkreetsemalt teie ühistele teadusuuringutele?

**Mihkel Zilmer:** Akadeemilises arstiteaduses on ikka veel prekliiniline ja kliiniline pool sisuliselt üksteisega õige nõrgalt seotud, kuigi füüsiline vahemaa (nt TÜ Kliinikumi ja Biomeedikumi vahel) on ju tühine. Seetõttu on väga hea meel näha viimastel aastal nii Tartus kui ka paljudes teistes keskustes arusaamade põhjalikku muutumist ning järjest süvenevat väga erinevate valdkondade teadlaste ja institutsioonide paindlikku koostööd. Siirdemeditsiini (*translational medicine*) idee ei seisne erinevate teadusüksuste formaalses ühendamises, vaid ühise



**Prof Mihkel Zilmer**

eesmärgi ja huvide nimel oma kompetentsuse ja võimaluste koondamises keerukate meditsiiniprobleemide lahendamiseks.

**Jaan Eha:** Pean siirdemeditsiini puhul väga oluliseks uurimistöö uuel tasemel tunnetuse ja sünergia tekkimist partnerite vahel. Meie uurimisrühmas on see nõnda ka realiseerunud, sest aastaid kestnud ühise tegevuse tulemusena mõistame üksteist poolt sõnalt ning üksteise kogemused ja võimalused rikastavad vastastikku. Heameel on märkida, et Tartu biokeemikute ja kardioloogide algatatud veresoonteuringuid puudutava koostööga on nüüdseks liitunud ka siinse lastekliiniku ja närvikliiniku uurijad ning siirdemeditsiini puhul oleks õigem koostöö kirjeldamisel rääkida pigem avatud ja paindlikust võrgustumisest. Samas tuleb siiski selgelt tunnistada, et siirdemeditsiin ei ole ega küllap saagi olla Eesti tervishoiu peavooluks, pigem on sellest innustunud visionäärikalduvustega arstid ja arstiteadlased, kelle eesmärgiks on meditsiini olemasolevaid piire nihutada või mõnest kohast neid hoopis kaotada.

**Mihkel Zilmer:** Meie koostöös on erilist tähtsust mänginud endoteelikeskuse asutamine 2004. aastal. Kuigi see keskus ei paista silma mastaapse taristu ega koosseisuga, on sellel institutsioonil olnud ideelise ühendaja ja praktilise teostuskohana keskne roll TÜ kardioloogia kliiniku ja biokeemia instituudi ateroskleroosi puudutava uurimistöö integreerimisel. Heameel on tõdeda, et keskuse tegevust edendab järgmine põlvkond võimekaid arstiteadlasi (dr Priit Kampus, dr Jaak Kals jt). Samuti väärrib märkimist, et mitmel keskusesse kaasatud klinitsistil on tahtmist

ja pealehakkamist teha õppetööd biokeemiakursuste raames arstiõppe üliõpilastele. Selline õppetegevuse ja teadustöö lõimimine aitab samuti kaasa siirdemeditsiini ideede levikule ja edenemisele.

## **Siirdemeditsiini üheks eesmärgiks on laborites loodud uue teadmise kiire ja sihipärane rakendamine kliinilises praktikas. Samas esitatakse kliiniliste uuringute korraldusele ja ravijuhendite koostamisele järjest rangemaid nõudeid, mis teeb kliinilisele soovitusel vajaliku tõenduspõhise saavutamise järjest töö- ja ajamahukamaks. Millised on teie arvates võimalused siirdemeditsiini uuringute tulemuste kiiremaks jõudmiseks reaalsesse kliinilisse praktikasse?**

**Jaan Eha:** Ei ole vähimatki kahtlust selles, et ravijuhendid on kujunenud tänapäevase kliinilise meditsiini tähtsateks töövahenditeks ning arstid peaks nägema nendes oma tegevusele tugevat liitlast, mitte vastast. Ravijuhendisse on asjatundjate süstemaatilise töö tulemusena fikseeritud konkreetse kliinilise probleemi mõistmise ja käsitlemise põhilised seisukohad ja soovitused, mis saadakse tõenduspõhise meditsiini kaanonite kohaselt olemasolevate uuringute ja metaanalüüside tulemustest. Seega loovad kehtivad ravijuhendid kliiniliste seisundite käsitlemise standardid, mis ühelt poolt pakuvad klinitsistidele parima teadusliku tõendusega soovitusi vastava haiguse diagnoosimiseks, ennetamiseks ja raviks ning teiselt poolt pakub juhendi korrektne järgimine arstile õiguslikku kaitset, kui keegi peaks tema tegevuse kvaliteedi konkreetsetes olukorras kahtluse alla panema. Kui rääkida arstikunstist, siis võiks öelda nõnda, et see algab just sellel hetkel, kui selgub, et konkreetsel patsiendil ei ole ravijuhendi järgimine andnud soovitud tulemusi. Siirdemeditsiini uuringud aitavad kaasa lahenduse leidmisele just sellistes olukordades, mille kohta olemasolevas ravijuhendis soovitus puudub.

Samas on ilmne, et kvaliteetsete ravijuhendite koostamine on organisatoorselt väga töömahukas, nõuab võimekat ekspertide rühma, samuti ei saa nad kunagi päris valmis ja vajavad pidevat uuendamist. Seetõttu on sujuvaks kõrgetasemeliste ravijuhendite koostamiseks ja uuendamiseks võimalised üksnes suured kliinilise meditsiini kooslused (nt rahvusvahelised ja suurte

riikide erialaseltsid) ning igal ravijuhendi koostamist planeerival institutsioonil ja töörühmal tasuks kõigepealt kriitiliselt hinnata oma võimekust selle töö tegemiseks ning protsessi edaspidise jätkusuutlikkuse tagamiseks.

**Mihkel Zilmer:** Kui mõelda meie tööde ja tegemiste peale, siis väärib veel kord rõhutamist asjaolu, et need uuringud tegelevad ateroskleroosi nn subkliiniliste fenomenidega, mistõttu ei olegi imestada, et nende käsitlused ei kajastu veel käibivates kliinilistes juhtnöörides. Samas ei vähenda see sugugi nende väärtust, sest haiguse eelkliiniliste faasidega tegelemine loob pikemas perspektiivis võimaluse haiguse ja normi piiri täpsemaks fikseerimiseks ning sellest tulenevalt ka tõhusamad ja odavamad (ka oma eluviisi muutmise kaudu) võimalused haiguse ennetamiseks ja esmaste nähtude korrigeerimiseks. Samuti leiavad selliste uuringute tulemused piisava tõenduse olemasolu korral ühel päeval tee ka ravijuhenditesse üldisemaks järgimiseks. Nii on juhtunud näiteks homotsüsteiiniga, mida meiegi aastate eest uurisime ja mis nüüdseks on saanud juba ravijuhendite teemaks.

Mis puutub lokaalsetesse ja väikeste riikide ravijuhenditesse, siis tuleb lisaks kohalike majanduslike asjaolude arvestamisele mõnikord silmas pidada keskkondlikke tingimusi, mis mõjutavad ühe või teise kliinilise olukorra käsitlust. Olgu sellise erisuse näiteks D-vitamiini sisalduse normi alumise piiriga seonduv, mis näiteks Eestis ja Vahe-mere maades on paratamatult erinev. Eesti ravijuhendite koostajatel soovitaksin senisest enam oma meeskondadesse kaasata valdkonda tundvaid prekliiniliste alade esindajaid.

## **Mis on teie teised uurimisvaldkonnad ja praegu käsil olevad tööd? Millised on teie teadusharu olulisemad arengutendentsid?**

**Jaan Eha:** Kardioloogia on paisunud väga suureks alaks, mille alaosaade areng on õige suurel määral iseseisvunud, mistõttu on keeruline välja tuua neis mingeid universaalseid suundumusi. Mainimist väärib siiski see, et paljudes kardioloogia lõikudes seostatakse lähituleviku edusamme haiguste senisest märksa tõhusama ennetamisega, millele aitab omakorda kaasa parem teavitustöö patsientide hulgas. Lisaks eespool kirjeldatud uuringutele oleme viimastel

aastatel tegelenud mitmete südamehaiguste epidemioloogiaga ning üritanud senisest märksa enam olemasolevaid andmekogusid sellesse tegevusse kaasata. Samuti olen pidanud oluliseks Eesti kardioloogia regionaalse arengu ühtlustamist ning selle raames tublisti panustanud nüüdisaja kliiniliste võimaluste loomisse Ida-Viru Kesksaiglas ja Pärnu Haiglas.

**Mihkel Zilmer:** Ka meditsiiniline biokeemia on kujunenud väga suureks, mitmekesiseks ja teiste aladega läbipõimunud valdkonnaks. Pean selle üheks oluliseks tulevikusuundumuseks kliinilise meditsiiniga senisest veelgi tihedamat integratsiooni, mis väljendub kliinilistele probleemidele biokeemia võimalustega lahenduste pakkumises, ning teiseks metaboolmikas toimuvat. Oleme instituudis püüdnud nende arengusuundadega kaasa minna nii organisatsiooni kui ka vahendite poolest. Tänapäevane biokeemiline/metabooliline analüüs on tehniliselt läinud sedavõrd tundlikuks, täpseks ja võimsaks, et võimaldab organismi mis tahes osast saadud materjalil hinnata kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt kõiki seal olevaid ainevahetuse komponente ning nende üheaegsel analüüsil saadavad ainevahetuse mustrid võimaldavad täiesti uuel tasemel hinnata terves ja haiges organismis toimuvat.

### Kuidas hindate meditsiiniuuringute hetkeseisu Eestis?

**Mihkel Zilmer:** Vahendite ja taristu mõttes ollakse üldjoontes väga heal rahvusvahelisel tasemel, samuti töötavad väga hästi mitmed uuringurühmad erinevate probleemide lahendamisel. TÜ arstiteaduskonnas tegutseb juba siirdemeditsiini tippkeskus ning selle võimekus paraneb lähiajal veelgi, kui teadlased saavad enda käsutusse uue hoone ühes väga moodsa sisseseadega. Arvestades Eesti arstiteaduse potentsiaali ja vajadust meditsiiniuuringute järele, ei saa rahul olla rahastamise senise tasemega. Et käia sama jalga põhjamaade ja teiste arstiteaduse esirinnas olevate maadega, tuleb selle valdkonna uuringuid senisest märksa enam rahastada.

**Jaan Eha:** Iga riigi, sh Eesti meditsiinis tuleb eristada rahvusvahelist ja rahvuslikku mõõdet ning meditsiin saab jõudsalt areneda siis, kui nende vahel on kujunenud üks vastastikku stimuleeriv tasakaaluseisund. Konkreetse riigi tervishoius ei ole võimalik

olulisi eesmärke saavutada ainult ühe abil või üht teisega asendades. Eesti arstiteaduse oluliseks probleemiks on klinitsistide ebapiisav motiveeritus teha teadustööd ning see võib kujuneda edaspidi väga tõsiseks siinse arstiteaduse arengut piiravaks teguriks. Oma tegevuses arstimise, õpetamise ja teadustöö ühitamine esitab meedikule mitmes mõttes väga suuri nõudmisi ning ma ei näe tänapäevase elukorralduse puhul erilist võimalust, et oma karjääri alguses olevad noored kolleegid võtaksid selle raskuse kanda ilma piisava ühiskonnapoolse tunnustusega. Kindlasti ei soodusta noorte teadustöö kasuks valiku tegemist Eesti teaduse domineerivalt projektipõhine rahastamine ning teadurite arstidest märgatavalt madalam palgatase.

### Kuidas hindate Eesti meditsiini hetkeseisu? Mis oleks teie jaoks kõige akuutsem lahendamist vajav tervishoiuprobleem?

**Mihkel Zilmer:** Lähikondsete mitmete isikliku elu kogemuste alusel väidan, et Eesti meditsiin on patsiendi jaoks igati võrreldav Lääne-Euroopa riikide omaga ning kättesaadavuse mõttes isegi sageli ületab neid. Loomulikult vajaks see rohkem vahendeid, kuid me peaks siiski ka selles valdkonnas silmas pidama ühiskonna lähimineviku keerukat arengulugu.

**Jaan Eha:** Leian, et olemasoleval kujul on Eesti tervishoid minetamas oma jätkusuutlikkust ning on korralduse ja rahastamise mõttes sisenenud suletud ringi, millest väljapääs nõuab selgelt eesmärgistatud tegevust. Kujunenud olukorda iseloomustavad jätkuv otsustamatus olulistes küsimustes (nt haiglavõrgu tulevik) riiklikul tasandil ning tervishoiu rahaliste vahendite ebapiisavus. Viimast probleemi lahendatakse krooniliselt personalikulude arvelt ja see on kaasa toonud suure hulga meedikute lahkumise riigist, siiajäajate töökoormuse kasvu ning väljendunud tööstressi ja läbipõlemise nähud. Oleme praeguseks mänginud oma tervishoiu õheneval noateral kõndima, kuid kukkumine võib sealt olla väga järsk ja valus. Praktiseeriva arsti vaatevinklist häirivad ka meedias domineeriv negatiivne suhtumine meedikute tegemistesse ning liiga paljude patsientide ülimalt ükskõikne suhtumine oma tervisesse, mis mõlemad avaldavad selgesti negatiivset mõju arstimise tõhususele.