

**Metronidasooli kontsentratsioon septilises šokis olevate patsientide vereplasmas ja lihaskoes**  
**Juri Karjagin<sup>1</sup>, Rein Pähkla<sup>2</sup>, Joel Starkopf<sup>1</sup>** – <sup>1</sup>TÜ anestesioloogia ja intensiivravi kliinik,  
<sup>2</sup>TÜ farmakoloogia instituut

septiline šokk, mikrodialüüs, metronidasool, lihaskude

Antibiootikumidel, sh metronidasoolil, on oluline koht sepsise ravis. Samas ei ole enamiku preparaatide kohta teada, kas septilise šoki puhul jõuab ravim piisavas kontsentratsioonis toimekohani, s.t interstitsiaalruumi. Rakkudevahelise ruumi koostist võimaldab hinnata mikrodialüüs.

Töös määrati metronidasooli kontsentratsioon septilises šokis olevate patsientide vereplasmas ja mikrodialüüsi abil lihaskoes ning võrreldi saadud tulemusi tervetel vabatahtlikel mõõdetud andmetega ja mikrobioloogia laboris väljakülvatud *B. fragilis*e MIC<sub>90</sub> (*minimal concentration inhibiting 90% of the strains tested*, minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon 90% tüvede suhtes) väärtustega. Autorite teada on see esimene uuring maailmas, kus mikrodialüüsi abil on määratud metronidasooli lihasesisene kontsentratsioon. Uuringu andmetel tagab 500 mg metronidasooli intravenoosne manustamine septilise šoki korral piisava lihaskoe kontsentratsiooni *B. fragilis*e grupi mikroobide vastaseks antibakteriaalseks toimeks, mis püsib vähemalt 10 tunni jooksul.

Sepsisesse haigestunud patsiendid moodustavad tänapäeval olulise osa intensiivravi vajavatest haigetest. Suremus septilise šokki on viimaste aastakümnete jooksul püsinud muutumatult suurena, ulatudes kuni 40%ni (1). Septilise šoki ravi tähtsaimateks eesmärkideks on infektsioonikolde lokaalne saneerimine, hemodünaamika taastamine ning õigeaegne ja tõhus mikroobivastane ravi.

Antibiootikumide toime eelduseks on ravimi piisav kontsentratsioon toimekohas ning otsene kontakt mikroobidega. Kaasaegsete antibiootikumide annustamissoovitused põhinevad üldjuhul uuringutel, kus ravimi kontsentratsiooni hinnatakse vabatahtlikel kas vereseerumis või koebiopsia homogenaadis (2). Bakteriaalsed infektsioonid lokaliseeruvad aga sageli rakkudevahelises ruumis. Ravimi kontsentratsiooni rakkudevahelises ruumis on võimalik hinnata mikrodialüüsi abil ehk meetodiga, mis võimaldab määrata erinevate madalmolekulaarsete ühendite sisaldust ekstratsellulaarses vedelikus (3).

Erinevate haigusseisundite puhul võivad ravimite farmakokineetika ja farmakodünaamika oluliselt muutuda (2). Mikrodialüüsi abil on näidatud, et septilises šokis

olevatel patsientidel erinevad  $\beta$ -laktaam-antibiootikumide vereseerumi ja lihaskoe kontsentratsioonid oluliselt tulemustest, mis on saadud tervetel vabatahtlikel (4).

Metronidasool on tuntud kui efektiivne, väheresistentne ning suhteliselt väikse toksilisusega anaeroobsete bakterite vastane antibiootikum (5). Aastatepikkune kasutamiskogemus ei anna alust kahelda metronidasooli efektiivsuses stabiilses üldseisundis patsientide puhul. Samas puuduvad andmed, mil määral mõjutavad septilise šokiga kaasnevad tõsised mikrotsirkulatsioonihäired metronidasooli farmakokineetikat ja rakkudevahelist kontsentratsiooni.

Eespool toodust lähtuvalt oli **uuringu eesmärgiks** määrata metronidasooli kontsentratsioon septilises šokis olevatel patsientidel vereplasmas ja lihaskoes ning võrrelda tulemusi nii heas üldseisundis patsientidelt saadud andmete kui ka mikrobioloogia laboris bakteriaalsetest külvidest isoleeritud *Bacteroides fragilis* e MIC<sub>90</sub> väärtustega.

### **Uurimismaterjal ja -meetodid**

Uuringu on heaks kiitnud Tartu Ülikooli eetikakomitee. Patsiente informeeriti töö sisust ja eesmärkidest ning kõik uuritavad andsid kirjaliku nõusoleku uuringus osalemiseks. Teadvuseta patsientide puhul võeti nõusolek lähisugulastelt.

### **Patsiendid**

**Septilise šoki rühm.** Uuringusse võeti kuus meespatsienti, kes viibisid ravil Tartu Ülikooli Kliinikumi üldintensiivravi osakonnas ning kellel esines nii septiline šokk vastavalt rahvusvahelise konsensuskonverentsi otsustele kui ka infektsiooniga kaasnev hüpotensioon, mis ei ole korrigeeritav üksnes infusiooniga (6). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle kehamassi indeks (KMI) oli üle 30, ning patsiente, kes olid viimase 48 tunni jooksul saanud metronidasoolravi. Septilise šoki põhjusteks olid kahel patsiendil bronhopneumoonia, mädasest koletsüstiidist üldperitoniit ja jämesoole perforatsioonist üldperitoniit, ühel juhul uroinfektsioon, küünar- ja õlavarre flegmoon. Patsientide antibakteriaalse ravi skeemi metronidasool ei kuulunud, uuringu eesmärgil kasutasime ühekordset ravimi manustamist.

**Kontrollrühm.** Kuus naispatsienti, kellel kasutati metronidasooli perioperatiivseks kemoprofülaktikaks plaanilises günekoloogilises kirurgias. Uuringust väljajätmise kriteeriumideks olid aktiivne põletikuline protsess, mis määratleti kui kõrge leukotsütoos, ja ülekaalulisus (KMI >30).

## Mikrodialüüsi- ja vereseerumi proovid

Mikrodialüüsi varustus pärines Rootsi firmast CMA / Microdialysis. Kasutasime kateetrit CMA 60 (membraani pikkus 30 mm ja membraani pooride suurus 20 kDa), pumpa CMA 107, perfusioonivedelikku T1 koostisega  $\text{Na}^+$  147 mmol/l,  $\text{K}^+$  4,0 mmol/l,  $\text{Ca}^{2+}$  2,3 mmol/l ja  $\text{Cl}^-$  156 mmol/l ning spetsiaalseid süstlaid.

Mikrodialüüsi kateeter asetati punktsiooni abil parema jala *m. vastus lateralis* e piirkonda. Katse ajal kasutati kateetri perfusioonikiiruseks 2  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Esimese 30 minuti jooksul võeti proov ( $\approx 60 \mu\text{l}$ ) nullnivoo määramiseks. Järgneva 30 min jooksul teostati retrodialüüs – kateetri perfundeerimine metronidasooli lahusega 5 mg/l – uuritava aine difusiooni määramiseks läbi mikrodialüüskateetri membraani (7). Järgnes 15minutine nn taastumisperiood, seejärel manustati 500 mg metronidasooli (Metronidazol Nycomed, Nycomed Austria GmbH, Linz, Austria) 10 min jooksul veenisisesse infusiooni teel ning koguti mikrodialüüsi proovid 10 tunni jooksul järgmistel aegadel: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 tunni möödudes ( $\approx 60 \mu\text{l}$ ) ning 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0 ja 10,0 tunni möödudes ( $\approx 120 \mu\text{l}$ ). Proovid külmutati kohe  $-20^\circ\text{C}$ -ni ja säilitati analüüsini.

Samal ajal mikrodialüüsi proovidega võeti vereseerumi proovid. Vereproovide võtmine toimus kontrollrühmas eraldi veenikanüülist *v. cubitalis* est ja septilise  $\text{S}^{\text{oki}}$  rühmas arterikanüülist.

Metronidasooli kontsentratsioon määrati TÜ farmakoloogia instituudi laboratooriumis, kasutades kõrgsurve vedelikkromatograafiat koos ultraviolettkiirguse neeldumise määramisega lainepikkusel 318 nm.

$\text{MIC}_{90}$  väärtused saadi TÜK mikrobioloogia labori andmebaasist, mis hõlmas kõiki *Bacteroides fragilis* e külve perioodil 1999–2002.

## Arvutused

*In vivo* taastumine ja metronidasooli kontsentratsioon kudedes arvatati välja retrodialüüsiga saadud individuaalsete kontsentratsiooniväärtuste alusel järgnevate valemite abil:

$$\text{taastumine (\%)} = 100 - (\text{konsentratsioon}_{\text{dialüsaat}} / \text{konsentratsioon}_{\text{perfusaaat}}) \times 100;$$

$$\text{kudede kontsentratsioon (mg/l)} = (\text{konsentratsioon}_{\text{dialüsaat}} \times 100) / \text{taastumine}.$$

Farmakokineetilised parameetrid – ümberjaotusruumala ( $V_{ss}$ ), eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $T_{1/2\beta}$ ), ravimi kliirens (CL), kõveraaluse pindala ( $\text{AUC}_{0-\infty}$  ja  $\text{AUC}_{0-10}$ ) – arvatati tarkvarapaketi Kinetica 2000 (versioon 3,0 demo, InnaPhase Corporation, USA) abil.

Metronidasooli lihaspenetratsiooni näitajana on kasutatud suhtearvud  $AUC_{0-10}$  lihas /  $AUC_{0-10}$  seerum ja  $AUC_{0-\infty}$  lihas /  $AUC_{0-\infty}$  seerum. Antimikrobiaalse aktiivsuse näitajana kasutasime maksimumkontsentratsiooni suhet  $MIC_{90}$  ( $C_{max}/MIC_{90}$ ) ja aega üle  $MIC_{90}$  ( $T > MIC_{90}$ ).

### Andmeanalüüs

Andmeanalüüs teostati tarkvarapaketi GraphPad Prism 3.00 abil. Statistiliseks testiks oli kahepoolne Manni-Whitney U-test, oluliseks peeti  $p < 0,05$ . Tulemused on esitatud keskmise  $\pm$  standardhälbena, kui ei ole teisiti märgitud.

### Tulemused

Tabel 1 illustreerib rühmade koosseisu. Patsiendid erinesid soolise kuuluvuse järgi, kontrollrühm koosnes üksnes naistest ja sepsiserühm meestest. Samuti erinesid kaal ja kasv, kuid kehamassi indeksi poolest olid rühmad võrdsed.

Siia tabel 1, asub artikli lõpus

Tabel 2 näitab septilises šokis patsientide individuaalseid näitajaid uuringu alguses. Patsientide seisundi tõsidust näitab ka fakt, et ükski patsientidest ei jäänud ellu.

Siia tabel 2, asub artikli lõpus

Keskmesed metronidasooli aja-kontsentratsiooni kõverad kontroll- ja septilise šoki rühmas on toodud joonisel 1. Metronidasooli kontsentratsioon vereplasmas on toodud tabelis 3. Ainuke näitaja, mille järgi rühmad erinesid, oli  $C_{max}$ , ülejäänud näitajad rühmade lõikes ei erine. Tabel 4 peegeldab lihaskoes mõõdetud näitajaid, *in vivo* taastumist ja metronidasooli penetratsiooni lihaskoesse  $AUC_{0-10}$  lihas /  $AUC_{0-10}$  seerum ja  $AUC_{0-\infty}$  lihas /  $AUC_{0-\infty}$  seerum suhete näol.

Siia joonis 1, joonise pealkiri asub artikli lõpus, joonis ise eraldi failis Karjagin\_Joonis2.xls

Siia tabel 3, asub artikli lõpus

Siia tabel 4, asub artikli lõpus

Aastatel 1999–2002 *Bacteroides fragilis* e rühma kuuluvate mikroobide  $MIC_{90}$  keskmine väärtus oli  $0,25 \pm 0,26$  mg/l.

### Arutelu

Uuringus leidsime, et metronidasooli standardannuse intravenoosel manustamisel septilises šokis haigetele saavutatakse ravimi lihasesisene kontsentratsioon, mis oluliselt ei erine heas üldseisundis patsientidel saadud väärtustest. Lihasesisene metronidasooli

maksimumkontsentratsioon oli  $8,2 \pm 4,5$  mg/l septilises šokis haigetel ning  $7,8 \pm 1,5$  mg/l kontrollrühma patsientidel.

Autorite teada on see esimene uuring maailmas, kus mikrodialüüsi abil on määratud metronidasooli lihasesisene kontsentratsioon. Varem publitseeritud uuringutes on metronidasooli koekontsentratsiooni määramiseks kasutatud kas koebiopsia või nahavilli meetodit (5, 8). Kuigi metronidasooli valkudega seondumine on vähene, mitte üle 20%, on nende meetodite üheks oluliseks puuduseks võimetus eristada valguga seotud ja seondumata ravimit. Mikrodialüüsis kasutatav poolläbilaskev membraan ei võimalda aga valkudel pääseda dialüsaati ning seega on kogutud materjalis ainult valguga seondumata ehk vaba, farmakoloogiliselt aktiivne fraktsioon (3).

Plaisance ja kolleegid (9) uurisid i/v metronidasooli farmakokineetikat kriitilises seisundis patsientidel, kellel esines neeru- ja/või maksafunktsiooni häireid. Kuigi esines farmakokineetiliste parameetrite suur varieeruvus, leiti, et sapiteede obstruktiivne haigus pikendab oluliselt metronidasooli vereplasma poolestusaega, mis varieerus 4,95–42,4 tunni vahel. Ka meie tulemustes esines poolestusaja suur varieeruvus: 5,85–19,6 tundi septilise šoki rühmas ja 8,0–21,0 tundi kontrollpatsientidel. Samas ei leidnud meie uuringus kinnitust hüpoteesi, et kriitiline seisund muudab oluliselt metronidasooli farmakokineetilisi näitajaid.

Kling ja Burman (8) uurisid metronidasooli kontsentratsiooni vereseerumis, jämesoole limaskestas, kõhulihastes ja kõhu nahaaluses koes. Uuringu tulemusena leiti, et metronidasoolil on hea penetratsioon lihaskoesse (0,94). Seisukohta kinnitavad ka meie uuringu andmed:  $0,88 \pm 0,47$  septilise šoki ja  $0,73 \pm 0,16$  ja kontrollrühmas.

Metronidasooli mikroobivastase toime üheks oluliseks eelduseks sarnaselt kinoloonide ja aminoglükosiididega on piisav maksimumkontsentratsioon (5). Uuringus leidsime, et septilises šokis haigetel oli lihaskoe maksimumkontsentratsioon ( $C_{max}$ )  $8,2 \pm 4,5$  mg/ml ja kontrollhaigetel  $7,8 \pm 1,5$  mg/l, mis on heas kooskõlas varasemate uuringute tulemustega (5). Adekvaatseks mikroobivastaseks toime avaldamiseks peaks  $C_{max}/MIC_{90}$  suhe olema mitte väiksem kui kaheksa kuni kümme. Kirjanduses andmetel varieerub metronidasooli peamiste ründaobjektide, *Bacteroides fragilis* e grupi mikroobide,  $MIC_{90} < 0,25$  kuni 8,0 mg/l (10). Seega on teoreetiliselt võimalik, et leitud maksimumkontsentratsioon ei ole piisav efektiivseks antimikroobseks toimeks. Küsimuse selgitamiseks analüüsisime meie haigla mikrobioloogia laboratooriumis isoleeritud *Bacteroides fragilis* e grupi mikroobide antibiootikumtundlikkust ( $MIC_{90}$ ). Selgus, et aastatel 1999 kuni 2002 isoleeritud *Bacteroides fragilis* e grupi mikroobid olid metronidasooli suhtes väga hea tundlikkusega. Uurimuses leitud metronidasooli lihaskoe  $C_{max}$  ületab keskmist  $MIC_{90}$   $32,7 \pm 18,1$  korda septilises šokis

haigetel ja  $31,1 \pm 6,2$  korda kontrollrühma patsientidel. Saadud tulemused näitavad esiteks lokaalsete mikroobide tundlikkuse teadmise olulisust ning teiseks annavad aluse aruteluks metronidasooli kasutamiserutiini üle. Nimelt manustatakse raskete infektsioonide puhul metronidasooli tavaliselt 500 mg kolm korda päevas. Meie uuringu põhjal, arvestades  $MIC_{90}$  andmeid, on võimalik soovitada manustamist 1000 või 1500 mg ühekordse i/v süstena päevas, mis peaks tagama adekvaatse vere- ja pehmete kudede kontsentratsiooni ning suurendama  $C_{max} / MIC_{90}$  suhet.

Erinevalt meie uuringu tulemustest on Joukhadar ja kaasautorid (4) leidnud, et piperatsilliini manustamisel septilises šokis haigetele on saavutatav ravimi lihaskoe kontsentratsioon ligi kümme korda väiksem kui tervetel vabatahtlikel. Tulemusi on seletatud rakkudevahelise ruumi infusioonravist tingitud liigekspressiooni, aga ka suurenenud albumiinilekke ja mikrotsirkulatsioonihäiretega vasoaktiivse ravi foonil. Uuringus ei ole me dokumenteerinud eelnevat infusioonravi ja vedelikubilanssi, seetõttu ei saa ka kommenteerida vedeliku liig- või alapakkumise mõju metronidasooli rakkudevahelisele kontsentratsioonile.

Üheks uuringu puuduseks on rühmade sooline erinevus. Samas puuduvad andmed, mis näitaks soolisi erinevusi metronidasooli farmakokineetikas. Oluline on märkida, et septilise šoki rühma patsientide kehakaal oli suurem kui kontrollrühma haigetel, mis on metronidasooli vereseerumi maksimumkontsentratsioonide erinevuse võimalikuks põhjuseks rühmade vahel.

## Järeldused

Uuringu andmed kinnitavad, et 500 mg metronidasooli intravenoosne manustamine tagab nii septilises šokis meespatsientidel kui ka suhteliselt tervetel naishaigetel *Bacteroides fragilis* e grupi mikroobide vastaseks toimeks piisava lihaskoe kontsentratsiooni, mis püsib vähemalt 10 tunni jooksul.

**Tänuavaldus.** Tööd on rahastanud Eesti Teadusfond (grandid nr 5304 ja 4428).

## **Kirjandus**

1. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078–86.
2. Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1996.
3. Müller M. Microdialysis. *Br Med J* 2002;324:588–91.
4. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of  $\beta$ -lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:385–91.
5. Lamp K, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:353–73.
6. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP–SCCP consensus conference on sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644–55.
7. Ståhle L, Segersvärd S, Ungerstedt U. A comparison between three methods for estimation of extracellular concentrations of exogenous and endogenous compounds by microdialysis. *J Pharmacol Methods* 1991;25:41–52.
8. Kling P, Burman LG. Serum and tissue pharmacokinetics of intravenous metronidazole in surgical patients. *Acta Chir Scand* 1989;155:347–50.
9. Plaisance KI, Quintiliani R, Nightingale CH. The pharmacokinetics of metronidazole and its metabolites in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:195–200.
10. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1990.

## **Summary**

### **Concentration of metronidazole in the plasma and muscle tissue of patients with septic shock**

Sepsis is the major cause of mortality in ICU. Microdialysis was introduced as a method to determine the content of the interstitial space. Metronidazole is a recognised antimicrobial agent which has high efficiency and a low rate of toxicity and resistance.

The aims of the study were to evaluate the concentration of metronidazole in the plasma and in the muscle tissue, using microdialysis, in patients with septic shock and to compare it with the respective concentrations in healthy volunteers and with the MIC<sub>90</sub> values for the *B. fragilis* group. The group of septic shock group consisted of six male patients admitted to the general ICU with diagnosed septic shock. The control group consisted of six female patients scheduled for surgery, in whom metronidazole was used for antimicrobial prophylaxis. Microdialysis perfusion rate was 2  $\mu$ l/min. Metronidazole 500 mg was given by i/v infusion over 10 min. During the first three hours microdialysis and blood sampling were performed after every 30 min and then after each hour up to ten hours after drug administration. Metronidazole determination was performed using HPLC with detection of ultraviolet absorption at 318 nm. The groups were not comparable in terms of gender, weight and height. Metronidazole peak concentration in the plasma of septic patients was 11.4  $\pm$  2.0 mg/l and in the plasma of the patients of the control group 16.5  $\pm$  4.6 mg/l (p < 0.05). Metronidazole peak concentration in the muscle of the septic patients was 8.2  $\pm$  4.5 mg/l and in the muscle of the patients of the control group 7.8  $\pm$  1.5 mg/l. C<sub>max</sub>/MIC<sub>90</sub> and T > MIC<sub>90</sub> were 23.3  $\pm$  5.4 and 36.2  $\pm$  25.2 hours for the septic patients and 31.1  $\pm$  6.2 and 32.7  $\pm$  18.1 hours for the control patients. During the years 1999–2002, MIC<sub>90</sub> for the *Bacteroides fragilis* group was 0.25  $\pm$  0.26 mg/l. The i/v administration of 500 mg metronidazole provides a concentration in the target tissue which is sufficient for killing the bacteria of the *Bacteroides fragilis* group.

jyrika@kliinikum.ee



**Tabel 1. Rühmade koosseis**

	Kontroll	Septiline šokk
Inimeste arv	6	6
Sugu m/n	0/6	6/0
Vanus	42,5 ± 9,1	58,2 ± 13,8
Kaal, kg	62,8 ± 13,9	77,5 ± 10,4*
Kasv, m	1,63 ± 0,1	1,70 ± 0,04*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,5 ± 4,0	25,8 ± 3,5

\* p < 0,05; rühmade vahel esineb statistiliselt oluline vahe.  
BMI – *body mass index* ehk keha massi indeks.

**Tabel 2. Septilises šokis olevate patsientide näitajad**

	Patsient 1	Patsient 2	Patsient 3	Patsient 4	Patsient 5	Patsient 6
Vanus	66	32	63	65	69	54
APACHE II (hospitaliseerimisel)	16	5	15	22	44	24
Vasopressoorsete ainete kasutamine uuringu ajal	Dopa / Nor/ Dobu	Dopa / Nor	Dopa / Nor	Dopa / Nor	Dopa / Nor	Dopa / Nor
Infusioon 12 t jooksul, ml	1625	2475	2095	2170	3500	2280
Diurees 12 t jooksul, ml	540	CVVHD	1950	1350	900	1350
Leukotsütoos uuringu päeval, mm <sup>-3</sup>	15,5	5,53	17,3	15,7	18,2	29,5
CRV, mmol/l	178	255	251	101	292	289
<b>Hemodünaamiline profiil uuringu alguses</b>						
Südamelöögi sagedus, l/min	142	86	102	78	112	84
Keskmine arteriaalne rõhk, mm Hg	99	86	110	103	84	89
Tsentraalne venoosne rõhk, mm Hg	17	12	22	12	12	21
Keskmine kopsuarteri rõhk, mm Hg	46	33	43	30	29	40
Kopsuarteri kiilumis rõhk, mm Hg	36	28	29	15	12	21
CI, l/min/m <sup>2</sup>	4,54	3,12	3,28	3,69	2,67	3,75
SVRI, dynes×sec×cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	1444	1894	2144	1974	2159	2049
PVRI, dynes×sec×cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	176	128	341	325	510	406
<b>Hapniku transport ja kasutamine</b>						
D <sub>O2</sub> , ml/min/m <sup>2</sup>	557	442	471	490	559	624
V <sub>O2</sub> , ml/min/m <sup>2</sup>	152	193	138	164	180	132
C <sub>aO2</sub> , ml/100 ml	14,3	14,2	14,3	17,1	21,0	16,7
C <sub>vO2</sub> , ml/100 ml	10,4	8,0	10,1	11,4	14,2	13,1
avD <sub>O2</sub> , ml/100 ml	3,9	6,2	4,2	5,7	6,8	3,5
Qs/Qt, %	22,6	13,2	9,9	6,8	20,6	13,6
FiO <sub>2</sub> , %	50,0	40,0	45,0	45,0	50,0	40,0
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	86,0	80,0	176	155	180	114
SvO <sub>2</sub> , %	71,0	55,0	72,0	68,0	65,0	79,0
pH	7,37	7,37	7,44	7,42	7,29	7,43
BE	-0,2	-3,3	2,5	-5,4	-9,0	3,4
Laktaat, mmol/l	3,8	6,0	1,4	2,8	5,1	1,2
Hgb, g/l	108	107	104	124	162	123

APACHE II – *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*, üldseisundi hindamise skaala; CI – südamete indeks; SVRI – süsteemse vaskulaarse resistentsuse indeks; PVRI – pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse indeks; D<sub>O2</sub> – hapniku transport; V<sub>O2</sub> – hapniku tarbimine; C<sub>aO2</sub> – arteriaalse vere hapnikusisaldus; C<sub>vO2</sub> – venoosse vere hapnikusisaldus; avD<sub>O2</sub> – hapniku arteriovenoosne vahe; Qs/Qt – šundi fraktsioon; FiO<sub>2</sub> – hapniku sisaldus sissehingatavas segus; PaO<sub>2</sub> –

hapniku osarõhk arteriaalses veres; SvO<sub>2</sub> - segavenoosse vere saturatsioon hapnikuga; Hgb – hemoglobiini kontsentratsioon; CRV – C-reaktiivse valgu kontsentratsioon, CVVHD – pidev venovenoosne hemofiltratsioon.

**Tabel 3. Vereseerumis mõõdetud metronidasooli kontsentratsioonid ning farmakokineetilised parameetrid**

	Kontroll	Septiline šokk
C <sub>max</sub> , mg/l	16,5 ± 4,6	11,4 ± 2,0*
T <sub>max</sub> , min	30	30
AUC <sub>0-10 t</sub> , mg/l×h	76,0 ± 19,4	66,6 ± 8,3
AUC <sub>0-∞</sub> , mg/l×h	142,0 ± 54,0	134,0 ± 39,5
V <sub>ss</sub> , l	50,6 ± 20,0	53,5 ± 4,0
Cl, ml/min	49,0 ± 27,0	56,2 ± 26,9
T <sub>1/2β</sub> , tunnid	12,9 ± 4,9	13,2 ± 5,3

\*p < 0,05; rühmade vahel esineb statistiliselt oluline vahe.

C<sub>max</sub> – maksimumkontsentratsioon; T<sub>max</sub> – aeg, kui saabus maksimumkontsentratsioon; AUC<sub>0-10 t</sub> ja AUC<sub>0-∞</sub> – pindala kõvera all; V<sub>ss</sub> – ümberjaotusruumala; Cl – vereseerumi kliirens; T<sub>1/2β</sub> – eliminatsiooni poolestusaeg

**Tabel 4. Lihaskoes mõõdetud metronidasooli kontsentratsioon, taastumine lihaskoe ja mikrodialüüsi kateetri vahel, kontsentratsiooni ning MIC<sub>90</sub> vahet ja penetratsioon seerumist lihaskoesse**

	Kontroll	Septiline šokk
Recovery, %	50,0 ± 9,7	54,9 ± 20,0
C <sub>max</sub> , mg/l	7,8 ± 1,5	8,2 ± 4,5
T <sub>max</sub> , min	114,0 ± 74,7	140,0 ± 92,3
AUC <sub>0-10 t</sub> , mg/l×h	54,1 ± 10,7	57,9 ± 29,9
AUC <sub>0-∞</sub> , mg/l×h	130,0 ± 53,4	242,0 ± 173,0
C <sub>max</sub> / MIC <sub>90</sub>	31,1 ± 6,2	32,7 ± 18,1
T > MIC <sub>90</sub>	23,3 ± 5,4	36,2 ± 25,2
AUC <sub>lihas</sub> / AUC <sub>seerum</sub> 0-10 t	0,73 ± 0,16	0,88 ± 0,47
AUC <sub>lihas</sub> / AUC <sub>seerum</sub> 0-∞	0,91 ± 0,19	1,69 ± 0,83

C<sub>max</sub> – maksimumkontsentratsioon; T<sub>max</sub> – aeg, kui saabus maksimumkontsentratsioon; AUC<sub>0-10 t</sub> ja AUC<sub>0-∞</sub> – pindala kõvera all; C<sub>max</sub>/MIC<sub>90</sub> – maksimumkontsentratsiooni ja MIC<sub>90</sub> suhe; T > MIC<sub>90</sub> – aeg üle MIC<sub>90</sub>; AUC<sub>lihas</sub>/AUC<sub>seerum</sub> – metronidasooli lihaskoe penetratsiooni näitaja.

Joonis 1 asub eraldi failis Karjagin\_Joonis2.xls

**Joonis 1. Metronidasooli kontsentratsioonide keskmised kõverad vereseerumis (tühjad kastid) ja lihaskoes (tühjad ringid) septilise šoki (punktirjoon) ning kontrollrühmas (täisjoon).**

**Tabel 1.** Ambulatoorsete arstivastuvõttude arv 1998–2002<sup>1</sup>

Aasta	Arsti ambulatoorsete vastuvõttude arv		Perearsti vastuvõttude osatähtsus kõigist ambulatoorsetest arstivastuvõttudest	Arsti ambulatoorsete vastuvõttude keskmine arv 1 inimese kohta		Keskmine perearsti külastuste arv elanikkonna küsitluste andmetel
	Kokku	sh perearsti vastuvõttud		Kokku	Perearsti vastuvõttud	
1998	8141515	1336739	16,4%	5,87	0,96	0,99
1999	8073029	1525673	18,9%	5,60	1,06	–
2000	8151104	1972280	24,2%	6,00	1,40	–
2001	8013315	2763460	34,5%	5,87	2,03	–
2002	7955184	3614688	45,4%	5,86	2,66	2,48

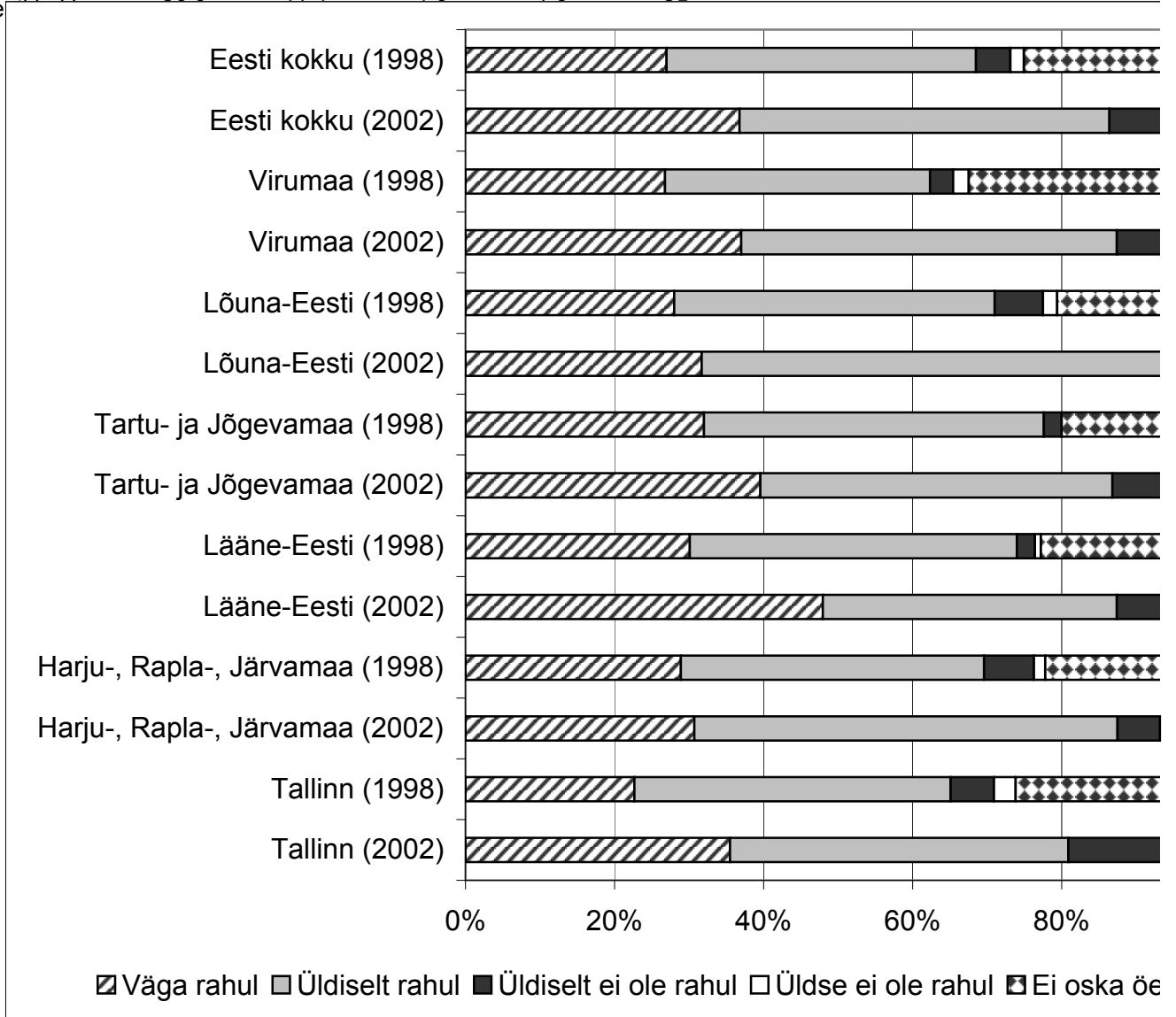
<sup>1</sup>Allikas: Sotsiaalministeeriumi kodulehekülg <http://www.sm.ee/est/pages/index.html>

**Tabel 2.** Eriarsti poole pöördumise eelistusi kujundavad tegurid

	Kohandatud šansside suhe	Usalduspiirid (95%)		p-väärtus
		Alumine	Ülemine	
Sissetulek ühe pere liikme kohta	0,914	0,868	0,963	0,001
Haridus	1,617	1,221	2,142	0,001
Elukoht	0,700	0,525	0,933	0,015
Rahulolu perearstiga	1,781	1,344	2,361	0,000

### Joonis 1. Perearstiga rahulolu hinnangute jaotus piirkondade kaupa 1998. ja 2002

	Väga rahul	Üldiselt rahul	Üldiselt ei ole rahul	Üldse ei ole rahul	Ei oska öelda
Tallinn (2002)	35,5	45,4	12,5	5,3	1,3
Tallinn (1998)	22,6	42,3	5,8	2,9	26,1
Harju-, Rapla-, Järvamaa (1998)	30,7	56,8	5,7	6,8	0
Harju-, Rapla-, Järvamaa (2002)	28,5	40,1	6,6	1,5	21,9
Lääne-Eesti (1998)	47,9	39,4	7	5,6	0
Lääne-Eesti (2002)	30,1	43,9	2,4	0,8	22,8
Tartu- ja Jõgevamaa (1998)	39,6	47,3	7,7	5,5	0
Tartu- ja Jõgevamaa (2002)	32	45,6	2,4	0	20
Lõuna-Eesti (1998)	31,7	63,5	1,6	0	3,2
Lõuna-Eesti (2002)	28	43	6,5	1,9	20,6
Virumaa (2002)	37	50,4	10,1	1,7	0,8
Virumaa (1998)	26,8	35,6	3,1	2,1	32,5
Eesti kokku	36,8	49,7	8,4	4,3	0,9



2. aastal.

