

Ajakirjas European Heart Journal aasta jooksul ilmunud olulisematest kardioloogiaartiklitest

Mai Blöndal – Põhja-Eesti Regionaalhaigla

25. Põhjamaade-Balti kardioloogiakongressi üheks huvitavamaks osaks kujunes ajakirja European Heart Journal (EHJ) sessioon, mille eesmärk oli heita pilk aasta olulisematele artiklitele.

EHJ on viimaste aastatega teinud võimsa spurdi, muutudes mõjufaktoriga 15,2 üheks arvestatavamaks ajakirjaks kardiovaskulaarmeditsiinis. EHJ sessiooni teemadest on alljärgnevalt kajastatud südamepuudulikkust (1), kardiovaskulaarhaiguste ennetamist (2) ja piltdiagnoosimise meetodeid (3).

Südamepuudulikkus

Professor **Jyri Lommi** Helsingi Ülikoolist tõstis südamepuudulikkuse medikamentoosse ravi vallas esile PARADIGMa uuringu, kus võrreldi uue ühendi (koodnimega LCZ696) ja juba raviskeemi kuuluva angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori enalapriili mõju vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientide ravitulemustele (4, 5). LCZ696 on valsartaanist ja sakubitriilist koosnev kombinatsioonpreparaat, mis on oma ravimiklassi – angiotensiini II retseptori ja neprilüsiini retseptori inhibiitori (ARNI) – esimene esindaja. Uuring näitas, et LCZ696 vähendas esmase tulemusnäitaja, kardiovaskulaarse suremuse või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise esinemist 20% ning üldsuremust 16%. Seniste andmete põhjal on LCZ696 osutunud hästi talutavaks, muu hulgas ei ole sagedamini esinenud ka neerufunktsiooni halvenemist ega angioödeemi. Samas leiti LCZ696-grupis võrreldes enalapriilirühmaga sagedamini sümptomaatilist hüpotensiooni. Edasiste uuringute eesmärk on selgitada LCZ696 rolli südamepuudulikkusega haigete raviskeemis.

Uusi teadmisi südamepuudulikkusega patsientide ravikäsitusse tuli Troughtoni jt avaldatud metaanalüüsist, mille eesmärk oli hinnata naatriureetilise peptiidi väärtuse dünaamikast juhitud ravistrateegia mõju üldsuremusele (6). Selgus, et see strateegia

vähendab ainult alla 75aastaste patsientide üldsuremust, samas kui korduvat hospitaliseerimist südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete haiguste tõttu vajas vähem patsiente kõikidest vanuserühmadest. Tulevikus jääb hinnata, millise väärtusega on see ravikäsitus strateegia tegelikus kliinilises praktikas (7).

Südamepuudulikkusega haigete prognoosi mõjutavatest kaasuvatest haigustest oli fookuses rauapuudus, mis esineb kirjan-duse andmetel enam kui 40%-l patsientidest. Jankowska jt näitasid, et sõltumatult aneemia olemasolust on väikeste rauavarudega ja tsellulaarse raua väärtustega ägeda südamepuudulikkusega patsientidel suurem nii varajane kui ka hilissuremus (8). Uuringuga CONFIRM-HF näidati, et parenteraalne raudkarboksümaltoosi manustamine kroonilise südamepuudulikkusega patsientidele parandas sõltumatult aneemia olemasolust funktsionaalset võimekust ja elukvaliteeti ning seeläbi vähenes korduvate hospitaliseerimiste vajadus (9). Siiski pole näidatud, et parenteraalsete rauapreparaatide manustamine vähendaks kardiovaskulaarset suremust ja seetõttu ei kuulu need veel ka südamepuudulikkusega haigete rutiinsesse raviskeemi. Samuti vajab vastust küsimus, kas enteralselt manustatavatel rauapreparaatidel on parenteraalsete preparaatidega sarnane efekt ravitulemustele (10).

Kardiovaskulaarhaiguste ennetamine

Aasta 2014 tõi elava arutelu Euroopa ja Ameerika Ühendriikide kardiovaskulaarhaiguste ennetamise juhiste sarnasuste ja erinevuste üle (11). Professor **Francesco Cosentino** Karolinska Ülikoolist tõi välja, et erinevuste aluseks on eelkõige erimeelsused soovitude rakendamise meetodikas, mitte teadusuuringute sisulistes tulemustes. Ennetamise keskseks ideeks jääb kogu kardiovaskulaarse riski hindamine eesmärgiga mõjutada selle alakomponente, milleks on kõrge vererõhk,



Mai Blöndal

väikese tihedusega lipoproteiini kolesterool (*low-density lipoprotein cholesterol* – LDL-C), suure tihedusega lipoproteiini kolesterool (*high-density lipoprotein cholesterol* – HDL-C), suhkruainevahetuse häired, vähene füüsiline koormus, suitsetamine, ülekaal ja tasakaalustamata toitumine.

Uuringus EUROASPIRE IV näidati, et ravimite määramise sageduse suurenemisest hoolimata on Euroopas endiselt olulisi puudujääke südame isheemiatõvega haigete kardiovaskulaarhaiguste ennetuse eesmärkide saavutamises (12). Näiteks jätkab suur osa patsiente ägeda koronaarsündroomi ja/või pärgarterite revaskulariseerimise järel ikkagi suitsetamist, toitub ebatervislikult, nende füüsiline koormus on liiga vähene ning nad on ülekaalulised. Rõhutatakse vajadust töötada välja paremad ennetusprogrammid.

Sessioonil käsitleti aktuaalsemaid suundi lipiidide ainevahetuse häirete uuringutes. Grammar jt leidsid, et suuremat kardiovaskulaarset riski ei ennusta mitte ainult suurem LDL-C koguväärtus, vaid oluline on ka LDLi-osakeste läbimõõt (13). Nii on väikese ja suure läbimõõduga LDLi-osakesed seotud oluliselt suurema riskiga kui keskmise läbimõõduga osakesed. Samas otsitakse vastust küsimusele, kuhu asetada LDL-C alumine piirväärtus agressiivse statiinravi korral (14). Lisaks on leitud, et HDL-C alafraktsioonidel võib olla erinev mõju kardiovaskulaarsele riskile. Näiteks demonstreeriti uuringus TRIUMPH, et HDL-C 3. alafraktsioon on ägeda müokardiinfarkti teiseses ennetuses seotud suurema kardiovaskulaarse riskiga kui teised alafraktsioonid (15).

Düslipideemiate ravi vallas on paljutõttavaks osutunud prooteiini konvertaasi subtilisiini-keksiini tüübi 9 inhibitsioon. Mitmed monoklonaalsed antikehad on veel uurimisel ja esialgsete andmete kohaselt on need osutunud hästi talutavaks ja on tõhusad LDL-C taseme alandamisel.

Piltagnostikameetodite areng võimaldab üha täpsemini visualiseerida pärgarterite aterosklerootilist kahjustust. Uusi väärtuslikke teadmisi on saadud intravaskulaarsest ultrahelist (IVUS), millest tänu aterosklerootilise naastu ulatuse ja konsistentsi hindamise võimalusele loodetakse edaspidi suurt kasu, et mõista ennetustegevuste mõju mehhanismi ja hinnata kardiovaskulaarset riski (16, 17). Näiteks ilmnes uuringus IBIS-4 IVUSega hinnatuna hästi aterosklerootilise naastu regressioon vastuseks agressiivsele statiinravile (18).

Piltagnostikameetodid

Olulisematest uuringutest kardiovaskulaarsete piltagnostikameetodite vallas andis ülevaate EHJ peatoimetaja asetäitja ja Euroopa Kardioloogide Seltsi järgmine president professor **Jeroen Bax** Leideni Ülikoolist.

Võimas tehniline areng võimaldab üha mitmekülgsemalt visualiseerida nii pärgarterite aterosklerootilist kahjustust, müokardihaigusi kui ka mõista ja lokaliseerida rütmihäirete tekkepõhjust. Samuti on patsientide uuringud muutumas instrumentaalsemaks. Nõnda on lääneriikides üha kättesaadavamaks muutumas kaasaskantav ehokardiograafia-seade, mis on teatud haigusseisundite korral osutunud igapäevases kliinilises praktikas väärtuslikuks alternatiiviks tavapärasele transtorakaalsele ehokardiograafiale (19).

Varasematest uuringutest on teada, et pärgarterite suurem kaltsiumisisaldus viitab ulatuslikumale aterosklerootilisele kahjustusele. Siiski peetakse seda eelkõige stabiilse haiguse tunnuseks. Al-Mallah jt näitasid oma uuringus, et pärgarterite kompuuterangiograafia võimaldab tuvastada kliiniliselt olulised kahjustused ka neil stenokardia sümptomitega patsientidel, kellel kaltsiumisisaldus on väga väike (20). Sellised patsiendid on eelkõige nooremad, lühikese kaebusanamneega ja tihti kaasuva diabeediga haiged ning väike kaltsiumisisaldus tähendab siinkohal hoopis ebastabiilsemat naastu ja suuremat kardiovaskulaarset riski.

Lootustandev ja kliinilise praktika jaoks olulise väärtusega oli Robbersi jt uuring, mis näitas, et hilise kontrasteerumise alusel südame magnetresonantstomograafias on võimalik ennustada vatsakeste tahhükardia tekkimise riski vahetult pärast müokardiinfarkti (21). See võimaldaks varasemast täpsemini leida patsiente, kes vajaksid äkksurma esmaseks ennetamiseks implanteeritavat kardioverter-defibrillaatorit. MRT tehniline areng võimaldab ka usaldusväärsemalt kvantifitseerida müokardi kontrasteerumist ning seeläbi näiteks täpsemalt hinnata isheemiast päästetud müokardi määra ja sellele tuginedes võrrelda ravimeetodite, sh revaskulariseerivate meetodite tõhusust (22).

KIRJANDUS

1. Voors AA, Ruschitzka F. The year in cardiology: heart failure 2014. *Eur Heart J* 2015;36:421–4.
2. De Backer G, Kastelein JJ, Landmesser U. The year in cardiology 2014: prevention. *Eur Heart J* 2015;36:214–8.
3. Gaemperli O, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. The year in cardiology 2014: imaging. *Eur Heart J* 2015;36:206–13.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.

5. Desai A, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015 (in press).
6. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1559–67.
7. Cowie MR. BNP-guided therapy for chronic heart failure: anything more than just an attractive concept? *Eur Heart J* 2014;35:1507–9.
8. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:2468–76.
9. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–68.
10. Rocca HP, Crijs HJ. Iron i.v. in heart failure: ready for implementation? *Eur Heart J* 2015;36:645–7.
11. Ray KK, Kastelein JJP, Boekholdt SM, et al. The ACC/AHA 2013 guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with the ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014;35:960–8.
12. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015 (in press).
13. Grammer TB, Kleber ME, März W, et al. Low-density lipoprotein particle diameter and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2015;36:31–8.
14. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J* 2014;35:1996–2000.
15. Martin SS, Khokhar AA, May HT, et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention: the Lipoprotein Investigators Collaborative. *Eur Heart J* 2015;36:22–30.
16. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J* 2013;34:3182–90.
17. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *Eur Heart J* 2015;36:472–4.
18. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2015;36:490–500.
19. Gianstefani S, Catibog N, Whittaker AR, et al. Pocket-size imaging device: effectiveness forward-based transthoracic studies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:113–39.
20. Al-Mallah M H, Qureshi W, Lin FY, et al. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary calcium scoring in symptomatic patients with suspected coronary artery disease? Results from the prospective multicenter international CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:267–74.
21. Robbers L F, Delewi R, Nijveldt R, et al. Myocardial infarct heterogeneity assessment by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging shows predictive value for ventricular arrhythmia development after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1150–8.
22. Hammer-Hansen S, Ugander M, Hsu LY, et al. Distinction of salvaged and infarcted myocardium within the ischaemic area-at-risk with T2 mapping. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1048–53.

Ravi digoksiiniga südamepuudulikkuse ja kodade virvendusarütmia puhul suurendab suremusriski

Digoksiini on kliinilises tegevuses ravimina kasutatud üle 200 aasta. Kaks selle põhilist kasutusnäidustust on südamepuudulikkuse vasaku vatsakese puudulikkuse korral, ning ka kodade virvendusarütmia korral. Esimese näidustuse kliiniline tõendus põhineb toetub kolmele uuringule, millest ainult üks on suurem juhuslikustatud platseeboga kontrollitud uuring. Mis puutub teise näidustusse, kodade virvendusarütmiasse, siis selle kohta ei ole tehtud juhuslikustatud uuringuid, millele toetuda, et hinnata digoksiini tõhusust. Vaatamata sellele on digoksiini kasutamine raviks neil näidustustel kirjas hiljuti koostatud ravijuhendis.

On teada, et digoksiinil on kitsas terapeutiline vahemik ning sel on teiste ravimitega olulisi koostoimeid. Seetõttu võib see ravim osutada kahjulikuks, kui ravimikasutus pole korrektne ning vere-seerumis ei kontrollita regulaarselt digoksiini kontsentratsiooni.

Järjestikustes hiljutistes uurimustes on tõsiselt kaheldud digoksiini kasulikkuses, kui see lisatakse südamepuudulikkuse nüüdisaegsele ravile. Mõned uuringud on näidanud kahjulikku toimet, mis on suurendanud suremust.

Selliste vasturääkivate tõttu tehti süstemaatiline seni avaldatud andmete analüüs, et hinnata selle ravimi tõhusust ja ohutust. Eesmärk oli leida patsiendid, kellele digoksiin tõenäoliselt kasulik ei ole, ja uurida, ega see ei suurenda suremust.

Otsingu tulemusel osutus 1524 uuringust analüüsiks sobivaks ainult 19. Analüüsimisel tulid

arvesse 326 426 patsiendi andmed. Digoksiini kasutamine oli seotud suurenenud suhtelise riskiga (riskitiheduste suhe (HR) 1,21; 95% usaldusvahemik (uv) 1,07–1,38; $p = 0,01$). Võrreldes isikutega, kes ei saanud glükosiide, oli kodade virvendusarütmia diagnoosiga alarühmal, mis koosnes 235 047 patsiendist, digoksiinravipuhune suremuse risk suurenenud 29% (HR 1,29; 95% uv 1,21–1,39). 91 379 südamepuudulikkusega patsiendil oli digoksiiniga seotud suremuse risk suurenenud 14% (HR 1,14; 95% uv 1,06–1,22).

Metaanalüüs kõigi olemasolevate andmeallikate põhjal näitab, et digoksiini kasutamine raviskeemis suurendab suremusriski, seda eriti kodade virvendusarütmia patsientidel.

ALLIKAS

Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *European Heart Journal* 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv143