



EESTI KARDIOLOOGIDE SELTS  
ESTONIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

# Südamepuudulikkus

Erinumber



**EESTI ARST**

Eesti Arst 2019;98(Lisa 1):1–100



# Sisukord

- 2 Eessõna  
**Tiina Uuetoa, Pentti Pöder**
- 3 Kroonilise südamepuudulikkuse epidemioloogia, käsitlus ja prognoos  
**Tiina Uuetoa**
- 8 Kliiniline audit „Südamepuudulikkusega patsientide ravi kvaliteet Eesti haiglates“  
**Tiina Uuetoa, Marika Tammaru, Pentti Pöder**
- 21 Kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosimine  
**Ly Anton**
- 28 Krooniline südamepuudulikkus ja pildidiagnostika  
**Martin Serg, Monika Serg**
- 34 Kroonilise südamepuudulikkuse medikamentoosne ravi  
**Pentti Pöder**
- 42 Kroonilise südamepuudulikkuse resünkroniseeriv ja kardioverter-defibrillaatorravi  
**Priit Kampus**
- 49 Südamevatsakest toetav seade südamepuudulikkuse ravis  
**Günter Taal, Ingrid Merioja**
- 56 Kroonilise südamepuudulikkusega patsiendi jälgimine haiglaajärgses perioodis ja patsiendi nõustamine  
**Pille Teppand**
- 62 Südamesiirdamise roll südamepuudulikkuse ravis  
**Märt Elmet**
- 67 Krooniline südamepuudulikkus ja diabeet  
**Priit Pauklin**
- 74 Krooniline südamepuudulikkus ja kopsuhaigused  
**Alan Altraja**
- 85 Krooniline südamepuudulikkus ja krooniline neeruhaigus  
**Madis Ilmoja**
- 92 Krooniline südamepuudulikkus ja vähk  
**Riina Vettus**
- 98 Kroonilise südamepuudulikkuse tulevikuväljavaated  
**Pille Teppand**

**Toimetus:** Tiina Uuetoa, MD; Pentti Pöder, MD; Eli Lilles; Eeva-Liisa Piibeman

**Fotod:** Helin Loik-Tomson, Julia-Maria Linna, Liina Notta, Scanpix, erakogud

**Väljaandja:** Celsius Healthcare OÜ, 2019

## Eessõna

Südamepuudulikkus on üha sagedasem kardiovaskulaarhaigus. Arusaamine, et südamepuudulikkust on järjest rohkem, on tekitanud olukorra, kus enam pole tegu vaid n-ö puhtalt kardioloogilise haigusega ega kardioloogi haigega. Haiguse teatud faasis on südamepuudulikkusega patsient tõesti kardioloogi jälgimisel, eriti rasked ja tüsistustega, ravirefraktaarsed ja finaalsoadiumis haiged. Enamik südamepuudulikkusega patsientidest on aga leebemates haiguse staadiumites ja nende põhjushaiguste rida on kirju: südamehaiguste – nagu hüpertensioon, südame isheemiatõbi ja rütmihäired – kõrval rõhutatakse järjest enam kroonilise neerupuudulikkuse ja diabeedi rolli südamepuudulikkuse kujunemises ja prognoosis. Oluliseks valdkonnaks on saanud südamepuudulikkuse esinemine ja selle ohjamise võimalused onkoloogilistel haigetel.

Kesksele kohale südamepuudulikkusega patsiendi jälgimisel ja ravi korraldamisel seatakse Euroopas perearst. Regionaalsetes ja keskhaiglates tegelevad südamepuudulikkusega haigetega tava-

liselt kardioloogid, maakonnahaiglates eeskätt sisearstid. Seega – mitte ainult kardioloog ei ravi neid patsiente.

Oluline on veel see, et südamepuudulikkusega patsient on tavaliselt multimorbiidne, vastavalt on tema käsitus kompleksne ning vajab avaralt mõtlevat ja tegutsevart arsti.

Need on vaid mõned põhjused, miks leiame, et südamepuudulikkus väärib omaette erinumbrit. Eelmisel aastal toimunud konverents 6th Baltic Heart Failure Meeting kinnitas, et arstkonna huvi teema vastu pole rahuldatud.

Soovime erinumbriga anda kompleksse ülevaate südamepuudulikkuse teemast praeguses ajahetkes ning juhtida kolleegide tähelepanu sagedasele ja väga tõsise prognoosiga haigusele.

Täname kõiki kaastöötajaid, kolleege ja südamepuudulikkuse auditi meeskonda, kes on südamepuudulikkuse erinumbrisse panustanud.

**Tiina Uuetoa ja Pentti Pöder**  
Eesti Kardioloogide Seltsi  
südamepuudulikkuse töögrupp

# Kroonilise südamepuudulikkuse epidemioloogia, käsitus ja prognoos

Kroonilise südamepuudulikkuse (SP) korral väheneb südame võime efektiivselt töötada – tavaliselt tekib südamepuudulikkus pika aja jooksul ning kulgeb krooniliselt (1).



**Tiina Uuetoa,**  
kardioloog,  
Ida-Tallinna Keskhaigla

Hinnanguliselt põeb kroonilist südamepuudulikkust (KSP) nii USA-s kui Euroopas 1–2% elanikest (2–4), seejuures vanusega suurenevad järsult KSP intsidents ja esinemissagedus ning üle 70-aastastest esineb see kliiniline sündroom  $\geq 10\%$ -l (3). Keskmine vanus KSP diagnoosimisel Euroopas ja USA-s on 77 aastat (1, 2, 4). Meestel kujuneb KSP mõnevõrra sagedamini kui naistel, 55. eluaastal on meestel risk SP tekkeks 33% ja naistel 28% (5). Arvatavalt on Euroopas umbes kümme miljonit kliiniliselt väljendunud haigustunnustega KSP-ga patsienti. Täpne ülevaade KSP esinemisest Eestis puudub, kuid eelnevast arvutusloogikast lähtudes võiks Eestis kliiniliselt selgelt väljendunud haiguspildiga SP-patsiente olla umbes 25 000–30 000.

Märkimist väärib, et KSP on üks väheseid südame-veresoonkonnahaiguseid, mille põdejate hulk arenenud riikides kasvab, ja sellel on kaks peamist põhjust (6). Kõigepealt elanikkonna üldine vananemine – keskmiselt on KSP-ga patsient 74-aastane ja vanurite osakaal suureneb nii Euroopas kui Ameerikas (3, 4). KSP-ga patsientidest 85% on vanemad kui 65 aastat (2, 3). Osaliselt selgitab suurt esinemissagedust asjaolu, et eaga suureneb ka südame isheemiatõve (ja südameinfarkti) esinemissagedus ning see on tähtis KSP riskifaktor (7). Erinevate registreeritud ja andmebaaside alusel esineb KSP-d 20–30%-l infarkti põdenutest ja seda nii ST-elevatsiooniga kui ilma ST-elevatsioonita müokardiinfarktiga patsientidel, enam eakatel (8). Kuigi tänapäevane kiire revaskulariseerimine suudab SP tekkimist vähendada, on KSP esinemus infarkti põdenutel jätkuvalt väga suur (9). SP hospitaliseerimisel või selle kujunemine müokardiinfarkti järel on oluline halva prognoosi näitaja, see suurendab surma riski haiglaperioodil kuni neli korda ja märgib kuni viis korda suuremat suremuse riski üheaastase jälgimisperioodi jooksul alates infarkti tekkimisest (8).

## KSP riskifaktorid

Väga oluline KSP riskifaktor on kõrgenenud vererõhk. Pärast kohaldamist vanusega ja SP muude riskifaktoritega on hüpertensioosetel meestel risk KSP tekkeks kaks korda ja naistel kolm korda suurem kui normaalse vererõhuga inimestel (10). Hüpertoonikutel kujuneb KSP aastate jooksul. Kui Framinghami uuringu hinnangul oli 80-aastastel vererõhuga 140/90 mm Hg elukestev risk KSP tekkeks igal viiendal, siis nendel, kelle vererõhk on > 160/100 mm Hg, oli see kaks korda suurem (11).

Järjest enam rõhutatakse, et väga oluline KSP riskifaktor on diabeet (12). Diabeetikutel on KSP tekke risk 3–5 suurem kui mittediabeetikutel. II tüüpi diabeetikutel on KSP esinemissagedus üldpopulatsioonis 12%, kliinilistes ravimiuuringutes 10–30% (12). Hospitaliseeritud SP-patsientidel võib diabeedi esinemissagedus kasvada kuni 40%-ni. Diabeet suurendab KSP-ga patsiendi suremusrisi kuni 12 korda (12).

Paradoksaalsena on KSP suurema sageduse põhjus meditsiini kiire areng, mis on viinud erinevate esmaste südamehaiguste (eeskätt südameinfarkti ja kõrgenenud vererõhu) paremale ravile ja elua pikenemisele pärast ägedaid südameatakke (2, 6).

KSP õige ravi algab korrektsest diagnoosist ja seda on peetud võimalikuks komistuskiviks eeskätt ambulatoorses praktikas. Tõendus põhiste algoritmide praktiseerimine KSP diagnoosimises on esmatähtis eeskätt seetõttu, et KSP kliinilised sümptomid pole sellele sündroomile eriomased (3, 6). Vead ja ebakindlus diagnoosimisel võivad omakorda viia põhjendamatu teele käsitusotsustele ja ravile. Ratsionaalne ravi ei taga küll tervistumist KSP-st, kuid suudab haiguse kulgu soodsalt mõjutada, parandab patsientide elukvaliteeti ja prognoosi ning vähendab KSP-st tingitud hospitaliseerimiste arvu (3).

Mida suurem on KSP esinemus, seda enam on haigestumisega seotud hospita-

liseerimisi ja seoses haiguse raskusastme süvenemisega kasvab hospitaliseerimiste arv veelgi. Enamasti viib hospitaliseerimiseni KSP dekompenatsioon SP sümptomite süvenemisega ja vajadusega haiglaraviks (3). Ameerika Ühendriikides hospitaliseeritakse SP tõttu umbes 1 miljon patsienti aastas ja Euroopas on SP-hospitaliseerimiste ja kõikide hospitaliseerimiste suhtarv sarnane (3, 4). KSP on üle 65-aastastel juhtiv hospitaliseerimiste põhjus USA-s ja paljudes Euroopa riikides (3, 13) ning KSP-ga patsiendid satuvad sageli hospitaliseerimiste nõ surnud ringi. Rehospitaliseerimiste arv on märkimisväärne – esimesel haiglaajrgsel kuul rehospitaliseeritakse 24% KSP-ga patsientidest, esimese poole aasta jooksul 30–50% SP-patsientidest (3, 4, 13, 14).

Vaieldamatult vajutab KSP-ga patsientide kliinilisele profiilile, sündroomi kliinilisele kulule ja prognoosile pitseri sage komorbiidus (15). USA patsiendiregistri hiljuti publitseeritud analüüs osutas, et viimasel kümnendil on SP-patsientidel oluliselt sagenenud mittekardiovaskulaarhaigused (eeskätt krooniline obstruktiivne kopsuhaigus ja diabeet),  $\geq 3$  muu organsüsteemi haigust kaasub umbes kolmandikul SP-patsientidest (16). Sagedasemad mittekardiovaskulaarhaigused on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, krooniline neerukahjustus ja diabeet (30%), aneemia (30–70%), uneapnoe (50%) (17, 18). Polümorbiidsete SP-patsientide prognoos on halb – võrreldes vähem koormatud kliinilise anamneesiga alarühmaga on nendel suurem 30 päeva suremuse risk, samuti suurem hospitaliseerimiste risk nii SP dekompenatsiooni tõttu kui mõnel muul põhjusel (16). Üle 80% kõikidest haiglas toimunud surmadest tekib patsientidel, kellel on kaasuvat  $\geq 5$  kaasuvat haigust (16), samuti langeb nende arvele enim haiglaravi päevi (18). KSP-ga patsientide üldsusest suurendavad oluliselt kaasuv diabeet, neerupuudulikkus, aneemia ja krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (18).

Kaasuva haiguse alaravi või ägenemine võib olla nii iseseisev hospitaliseerimise põhjus SP-patsiendil kui põhjustada SP dekompensatsiooni (koos vajadusega haiglaravi järele). Kliinitsistid on murelikud, sest kuigi KSP-ga patsiendid muutuvad kliiniliselt komplekssemaks, ei ole keskmine haiglaravi kestus SP tõttu hospitaliseeritud patsientidel arenenud riikides viimasel dekaadil pikenenud ja see võib ohustada nii KSP kui kaasuvate haiguste optimaalset ravi (16).

KSP on suure suremuse ja haigestumusega kliiniline sündroom ning sellega kaasnevad märkimisväärsed tervishoiukulutused nii Euroopas kui Ameerika Ühendriikides, kus KSP-ga seotud ravikulud moodustavad umbes 2% tervishoiueelarvest ja kolm neljandikku ravikuludest läheb eakatele (19, 20). KSP globaalsetest ravikulutustest tehakse USA-s 28,4% (21). Suurim SP-ga seotud sotsiaalmajanduslik probleem on hospitaliseerimised, mis moodustavad kõikidest SP-ga seotud otsesest kulutustest keskmiselt 2/3 (erinevate uuringute alusel 44–96%) ja mahukaimaks kuluartikliks peetakse korduvaid hospitaliseerimisi (19, 20).

Hoolimata sellest, et viimasel kahel kümnendil on saavutatud märkimisväärsed edu KSP diagnostikas ja ravis, on nende haigete pikaajaline prognoos halb ja võrreldav onkoloogiliste haiguste prognoosiga – 50% raske KSP-ga patsientidest sureb ühe aasta jooksul (3, 4). On näidatud, et KSP-ga patsientide prognoos halveneb iga hospitaliseerimisega. Korduvate hospitaliseerimiste peamine põhjus on eeskätt KSP dekompenseerumine, mille sagedasim põhjus on alaravi, mis võib johtuda nii patsientide puudulikust ravisoostumusest kui olla suboptimaalsena korraldatud medikamentoosse ravi tulemus (3, 13, 22). Paraku on kõige enam alaravitud just kliiniliselt raskema SP-ga patsiendid, kellel tõendus põhiste ravimite kasutamine on näidanud suurimat kasu sündroomi kliinilisele kulule ja prognoosile (13).

## Kroonilise südamepuudulikkuse ravi

Praegu kehtiv Euroopa Kardioloogide Seltsi 2016. aasta ravijuhend määratleb esmavaliku ravimitena KSP-ga patsientidel, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (EF) on  $\leq 40\%$ , kolm ravirühma: angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid (nende talumatusel angiotensiin II konverteeriva ensüümi inhibiitorid),  $\beta$ -blokaatorid ja mineralokortikoidide retseptorite antagonistid (3). Tõendus põhine ravi KSP-ga patsientidel tagab parima tulemuse – elukvaliteedi paranemise, suremuse ja hospitaliseerimiste vähenemise. Sellest tulenevalt soovitatakse KSP-ga patsientide ravikvaliteedi indikaatoritena rakendada AKE inhibiitorite kasutamist ja ehokardiograafiat SP diagnoosimises (6).

Samas on kogu arenenud maailmas probleem, et kuigi ravimite kliinilistes uuringutes on medikamentoosse ravi ja nn aparaaditeraapiaga (resünkroniseerivad südamestimulaatorid ja implanteeritavad kardioverter-defibrillaatorid) saadud märkimisväärne hospitaliseerimiste ja suremuse vähenemine, ei ole rahvastikustatistika alusel toimunud läbimurret KSP murettekitavas epidemioloogias (6). Üheks oluliseks takistuseks peetakse efektiivse haigla järgse käsitlusalgoritmi puudumist, mis põhjustab ravitrajektoori katkemise (6, 13). Nii Euroopas kui USA-s on tõendus põhiste ravimite alakasutamine sage: KSP-ga patsientide haiglaravi jälgimise programmi EuroHeart Failure Survey II raporti alusel kasutati AKE inhibiitoreid 71%-l,  $\beta$ -blokaatoreid 61%-l ja mineralokortikoidide retseptorite antagonistide 48%-l patsientidest (23). Mitteoptimaalne ravipraktika on levinud väikeses ja keskmises sissetulekuga riikides, kus kirjanduse andmetel ravitakse KSP-ga patsiente 57%-l juhtudest AKE inhibiitoritega, 34% ravis kasutatakse  $\beta$ -blokaatoreid ja 32% ravis kasutatakse mineralokortikoidide retseptorite antagonistide (24). Samas

kasutatatakse 69%-l KSP-ga patsientidest ravimeid, mis on küll efektiivsed südame paispuudulikkuse sümptomite leevendamisel, aga millel prognoosilist kasu pole näidatud – diureetikume (24).

Andmed tõendus põhise medikamentoose ravi praktiseerimisest Eestis KSP-ga patsientidel on tagasihoidlikud. Retseptuuripõhine andmeanalüüs, mille viis läbi Eesti Haigekassa koos Maailmapangaga, raporteeris 1460 haigusjuhuga valimis, et 2013. aastal kirjutati Eestis haiglaajärgseks raviks 90 päeva jooksul retsepti alusel AKE inhibiitoreid 27%-le ja beeta-adrenoblokaatoreid 31%-le KSP-ga patsientidest (24). Analüüsitud valimis ostis apteegist AKE inhibiitori välja 62% ja  $\beta$ -blokaatori 73% nendest SP-patsientidest, kellele retsept oli kirjutatud (25). Siiski tasub käesolevalt Eesti olemasolevate ametlike SP medikamentoose ravi andmete tõlgendamisel ja üldistamisel olla ettevaatlik. Põhjusi saab nimetada mitu. SP-ga seotud retseptuuri andmete interpreteerimisel tuleb eeskätt arvestada sellega, et SP on kliiniline sündroom, mis kujuneb paljude n-ö alushaiguste (südame isheemiatõbi, südameinfarkt, hüpertensioon) tulemusena ja tüsistusena. SP esmavaliku ravirühmadest on AKE inhibiitorid ja  $\beta$ -blokaatorid nimetatud haiguste ravis samuti laias kasutuses. Arstlikus praktikas on retseptide väljastamisel harjumuspärane, et SP-patsientidele ravimite määramisel kasutatakse kõrvuti Rahvusvahelise Haiguste Klassifikatsiooni I50 ehk südame paispuudulikkuse diagnoosikoodi asemel või sellega paralleelselt sageli hüpertensiooni koodi (I11.0) ja erinevaid isheemiatõve koodi (I20 rühmast). See muudab ainult I50-l baseeruva retseptuuri alusel tehtud KSP tõendus põhise ravi hindamise vaieldavaks. Teiseks on oluline SP nn indikaatorravimite kasutuse hindamisel pidada silmas, et AKE inhibiitorid ja  $\beta$ -blokaatorid on Euroopa viimaste ravijuhendite alusel näidustatud esmavaliku ravimitena ainult nendel SP-patsientidel,

kellel vasaku vatsakese väljutusfraktsioon EF on  $\leq 40\%$ . Nimetatud raporti valimis (25) ei olnud patsiendid EF osas eelselekteeritud ning AKE inhibiitorite ja  $\beta$ -blokaatorite väljakirjutamise tava Eestis tuleks seetõttu käsitleda mööndustega. Täiendavat informatsiooni KSP ravimite kasutuse kohta on lisanud Eesti Kardioloogide Selts ja Eesti Haigekassa 2018. aastal lõppenud kliiniline audit, mille tulemused on esitatud käesolevas erinumbris.

Kõrvuti prognoosiliselt oluliste ravimite kasutamise tavaga peetakse kogu maailmas kriitiliseks KSP-ga patsientide haiglaajärgse ravi korraldamist. On näidatud, et enamik KSP-ga patsientidest jätkab ravi kodus (Kanada registri andmetel 68%) (4). KSP dekompenatsiooni vältimiseks ja haiglas saadud raviefekti kinnistamiseks loetakse ambulatoorses logistikas optimaalseks, et KSP-ga patsient teeks oma esimese haiglaajärgse visiidi arstile ühe kuu jooksul, olgu siis eriarstile (kardioloog) või perearstile. Kirjanduse andmetel jääb arstlikule jälgimisel vaid kolmandik KSP-ga patsientidest (13) ja vaegjälgimisega seostatakse SP kiiret ja sagedast dekompenatsiooni, eeskätt kliiniliselt olulise haigussündroomiga patsientidel. Eestis pöördub 30 päeva jooksul pärast haiglast väljakirjutamist vaid 26% KSP-ga patsientidest järelevisiidile perearstile-eriarstile (25).

Lõpetuseks, KSP on kompleksne kliiniline sündroom, millega sageli kaasnevad mittekardiovaskulaarsed haigused, mis enamasti kujuneb pärast 65. eluaastat, vajab sageli haiglaravi ja on raske prognoosiga.

## KASUTATUD KIRJANDUS

1. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJS, et al. Hospitalization of patients with heart failure. A population-based study. *Eur Heart J* 2002; 1; 23 (11): 877-85.
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83 (5): 596-602.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.



4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119 (14): e391–e479.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25 (18): 1614–1619.
6. Atherton JJ. Chronic heart failure: we are fighting the battle, but are we winning the war? *Scientifica* 2012; 2: ID 279731, 1–16.
7. Dargie H. Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues. *Heart* 2005; 91(Suppl II): ii3–ii6.
8. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-myocardial infarction heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018; 6: 179–86.
9. Jhund PS, McMurray JJV. Heart failure after acute myocardial infarction – a lost battle in the war on heart failure? *Circulation* 2008; 118: 2019–21.
10. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 5: 543–51.
11. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068–72.
12. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 853–72.
13. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012; 126: 501–506.
14. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 407–413.
15. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18, 891–975.
16. Sharma A, Zhao X, Hammill BG et al. Trends in noncardiovascular comorbidities among patients hospitalized for heart failure. Insights from the Get With The Guidelines–Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2018; 11:e 004646. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004646.
17. Mentz R, Felker GM. Noncardiac Comorbidities and Acute Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin* 2013; 9 (3): 359–vii. doi: 10.1016/j.hfc.2013.04.003.
18. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, Maggioni AP, Voors AA. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 103–111. doi: 10.1002/ehf.30.
19. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovascular Disorders* 2018; 18: 74.
20. Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *PharmacoEconomics*. 2008; 26 (6): 447–62.
21. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 171 (3): 368–76.
22. Joynt KE, Jha AK. Who has higher readmission rates for heart failure, and why? Implications for efforts to improve care using financial incentives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 53–59.
23. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725–2736.
24. Burch D. Heart failure: gaps in knowledge and failures in treatment. *PLoS Med* 2014; 11 (8): e1001702. doi:10.1371/journal.pmed.1001702.
25. Ravi terviklik käsitletus ja osapoolte koostöö Eesti tervishoiusüsteemis. Kokkuvõttev aruanne. Maailmapanga Grupp. Jaanuar 2015 (lk 36–37).

# Kliiniline audit

## „Südamepuudulikkusega patsientide ravi kvaliteet Eesti haiglates“

Eesti kroonilise südamepuudulikkusega (KSP) patsientide käsitluse kaardistamiseks eriarstiabis viidi Eesti Kardioloogide Seltsi ja Eesti Haigekassa koostöös perioodil 2016-2018 läbi kliiniline audit „Südamepuudulikkusega patsientide ravi kvaliteet“.



**Tiina Uuetoa,**  
kardioloog,  
Ida-Tallinna Keskhaigla



**Marika Tammaru,**  
teadusosakonna juhataja,  
Ida-Tallinna Keskhaigla



**Pentti Pöder,**  
kardioloog,  
Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla

Auditi valim moodustati juhuvalimi alusel haiglavõrgu arengukava haiglate 2015. aasta ravijuhtudest. Auditeerimise hindamiskriteeriumite koostamise alusdokument oli Euroopa Kardioloogide Seltsi 2012. aastal publitseeritud ägeda ja KSP diagnoosimise ja ravi juhend (1).

### Auditi korraldus

Eesti Haigekassa teavitas esmalt auditeeritavat tervishoiuteenuste osutajat auditi eesmärgist, hindamiskriteeriumitest, valimi mahust, ajakavast. Eesti Haigekassa osakonnad tellisid seejärel valimisse arvatud teenuseosutajalt haigusloo dokumendid vastavalt auditi ajalisele plaanile. Dokumentide üleandmine vormistati üleandmise-vastuvõtu aktiga piirkondliku osakonna ja auditeerija vahel või elektroonse andmevahetuse korral vastavalt andmevahetuse nõuetele. Konfidentsiaalsuse huvides asendati auditeeritavates juhtumites sisalduvad isikuandmed elektroonilisse andmebaasi sisestamisel unikaalse koodiga, mis võimaldas auditeerijatel juhtumeid tuvastada.

## **Auditi andmeanalüüs**

Andmete kirjeldavas analüüsis kasutati sagedustabelit koos suhteliste sagedustega, keskväärtuste ja levimusmäärade (%) arvutamist. Statistilise analüüsi meetodi valikul lähtuti tunnuse tüübist. Mitteamvuliste tunnuste korral kasutati haiglaliikide erinevuste määratlemiseks  $\chi^2$  - (hii-ruut test, ingl *Chi-square test*) või Fisheri testi (ingl *Fisher's exact test*).

Arvuliste tunnuste korral kasutati haiglaliikide erinevuste testimiseks Kruskal-Wallise testi. Lõplikku andmeanalüüsi jäid 411 patsiendi andmed.

## **Auditi valimi moodustamine**

Valimi moodustamise tingimused oli järgmised:

- 1) valik auditeeritavatest haiguslugudest moodustati ajavahemiku 01.01. – 31.12.2015 kohta;
- 2) raviarvel esmasena põhidiagnoosina või kaasuva diagnoosina I50, I50.1, I50.0, I50.9;
- 3) raviarvel oli üks järgmistest erialadest: kardioloogia, nefroloogia, pulmonoloogia, sisehaigused, üldarstiabi;
- 4) valimist välistati juhud, kui patsiendil oli 2014. aastal diagnoositud KSP (I50, I50.1, I50.0, I50.9) ja/ või sama diagnoosiga oli 2014. aastal patsiendile kirjutatud mõni ravim;
- 5) samal raviarvel ei tohtinud olla järgmiste teenuste koode: 1F2102 (ühe südameklapi või südamekasvaja või VAD-seadme paigaldamise operatsioon), 1F2101 (koronaararterite šuntimine), 1F2103 (südameklappide operatsioon), 1F2104 (kombineeritud südameoperatsioon), 1F2105 (operatsioon üleneval aordil või aordikaarel), 1F2106 (kaasasündinud südamerikke operatsioon ilma kunstliku vereringeta), 1F2107 (kaasasündinud südamerikke operatsioon kunstliku vereringega), 1F2108 (surnud doonori südame käitus siirdamiseks, sh südame eemaldamine);
- 6) samal raviarvel SP diagnoosiga välistati järgmised diagnoosikoodid: Z95.1, Z95.2, Z95.3; Z95.4; I21–I22.9.

Eelnevalt kirjeldatud valimi moodustamise tingimustele vastasid 817 patsiendi andmed. Lõplikusse valimisse jäi analüüsiks 501 patsienti, kellel diagnoositi 2015. aastal esmakordselt elus KSP. Igast haiglavõrgu arengukava haigla liigist (Jõgeva Haigla SA arvestati üldhaiglate hulka) valiti juhuvalimi alusel 166 kuni 168 raviarvet. Igast haiglast valiti juhuvalimi alusel proportsionaalselt lähtuvalt 2015. aastal esitatud raviarvete auditeeritavad haiguslood. Lõplik valim 2015. aastal haiglavõrgu arengukava haiglates (raviarvete andmebaasi alusel, n = 501) esitatud ravidokumentide alusel moodustus järgmiselt:

- 1) piirkondlikud haiglad – kokku 166 patsienti;
- 2) keskhaiglad – kokku 167;
- 3) üldhaiglad – kokku 168.

Lõplikku andmeanalüüsi jäid 411 patsiendi andmed ravidokumentidest. Andmeanalüüsist jäeti välja 90 patsiendi haiguslood, sest tegemist ei olnud esmase SP-ga patsiendiga (tegemist oli kodeerimisveaga) või auditeerija hinnangul ei olnud patsiendil SP-d.

## **Auditi hindamiskriteeriumid**

Auditi hindamiskriteeriumid puudutasid järgmiseid valdkondi:

- 1) esmaselt diagnoositud SP-patsientide üldandmed;
- 2) hospitaliseerimise andmed (objektiivne uuring, analüüsid, instrumentaalsed uuringud);
- 3) SP diagnoosi õigsus/ kinnitus ravidokumentide alusel (sümptomid, analüüsid ja uuringud SP diagnoosi kinnituseks raviguhendi soovitusel);
- 4) SP võimalikud kardiovaskulaarsed põhjushaigused ja kardiovaskulaarsed riskifaktorid haigusloo alusel;
- 5) ülevaade kaasuvatest haigustest;
- 6) SP haiglaravi;
- 7) kaasuvate haiguste ravi haiglas;
- 8) SP tõendus põhised ravimid haiglast väljakirjutamisel;
- 9) SP-patsientidele antud haigla järgsed soovitusel, haigla järgse jälgimise korraldus.
- 10) dokumentatsioon.

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

**Tabel 1.** Südamepuudulikkusega patsientide vanuse erinevus haiglaliikide kaupa (Kruskal-Wallis test,  $p = 0,023$ )

Vanus aastates	Haigla liik			
	Piirkondlik	keskhaigla	üldhaigla	Kokku
Keskmine (SD)	69,1 (14,6)	70,7 (13,2)	73,6 (12,6)	71,1 (13,6)
Mediaan (IQR)	70 (20)	73 (18,5)	77 (21)	73 (20)

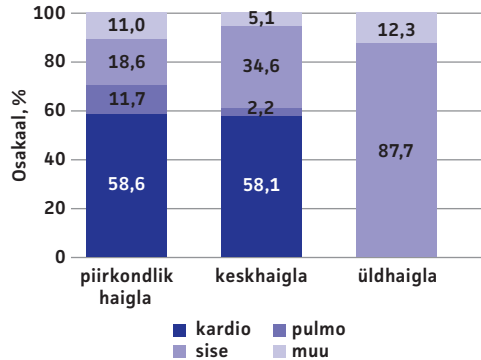
### Auditi tulemused

#### Kirjeldavad andmed hospitaliseerimisel

Tabelis 1 on esitatud ülevaade auditis olnud patsientide keskmisest ja mediaanvanusest haigla liikide kaupa. Patsientide keskmine vanus auditi valimis oli 71,1 eluaastat. Oluline erinevus patsientide vanuses tuli ilmsiks ainult piirkondlike ja üldhaiglate võrdluses (vastavalt  $69,1 \pm 14,6$  aastat piirkondlikes vs.  $73,6 \pm 13,6$  aastat üldhaiglates,  $p < 0,05$ ).

Auditi patsientidest oli 51,3% mehi ja 48,7% naisi. Kesk- ja piirkondlikes haiglates oli patsientide hulgas enam mehi, üldhaiglates olid üle poolte patsientidest naised (57,7%).

Ülekaalukalt hospitaliseeriti SP-patsiendid kas sisehaiguste osakonda (45,7%;  $n = 188$ ) või kardioloogiaosakonda (39,9%;  $n = 164$ ), harvem pulmonoloogiaosakonda (4,9%;  $n = 20$ ) või muudesse osakondadesse (9,5%;  $n = 39$ ). Üldhaiglates hospitaliseeriti SP-patsiendid ülekaalukalt siseosakondadesse (87,7%) (joonis 1). Piirkondlikes ja keskhaiglates hospitaliseeriti üle poolte patsientidest kardioloogiaosakondadesse (58,6% ja 58,1%), keskhaiglates hospitaliseeriti märkimisväärne



**Joonis 1.** Südamepuudulikkusega patsientide hospitaliseerimine osakondade järgi: erinevus haiglaliikide kaupa

osa patsientidest ka siseosakondadesse (34,6%). Muudest osakondadest hospitaliseeriti SP-patsiente enam intensiivravi osakonda (11) ja kirurgiaosakonda (9).

Enamik esmase SP-patsientidest hospitaliseeriti erakorraliselt (93,4%), haiglaliikide lõikes erinevusi ei olnud (tabel 2).

Auditi valimis toodi üle poolte SP-patsientidest haiglasse kiirabiga (60,5%, tabel 3). Kokku toodi kiirabiga haiglatesse 231 patsienti, kelle ravidokumentidest oli kiirabikaart leitav 90%-l juhtudest.

**Tabel 2.** Hospitaliseerimise näidustused: erinevused haiglaliikide kaupa (hii-ruut test,  $p = 0,052$ ).

Hospitaliseerimise näidustus	Haiglaliik n (%)			
	piirkondlik	keskhaigla	üldhaigla	Kokku
plaaniline	13 (9,0)	11 (8,1)	3 (2,3)	27 (6,6)
erakorraline	132 (91,0)	125 (91,9)	127 (97,7)	384 (93,4)
Kokku	145	136	130	411

**Tabel 3.** Hospitaliseerimise viis haiglaliikide kaupa (hii-ruut test,  $p = 0,052$ )

Erakorralise hospitaliseerimise viis	Haiglaliik, n (%)			
	piirkondlik	keskhaigla	üldhaigla	Kokku
Toodud kiirabiga	77 (58,8)	70 (56,0)	84 (66,7)	231 (60,5)
Pöördumine perearsti saatekirjaga	20 (15,3)	19 (15,2)	25 (19,8)	64 (16,8)
Patsient pöördus ise EMO-sse	14 (10,7)	26 (20,8)	13 (10,3)	53 (13,9)
Muu	20 (15,3)	10 (8,0)	4 (3,2)	34 (8,9)
Kokku patsiente	131	125	126	382

\* N = 382, sest kahe patsiendi andmed puudusid.

**Tabel 4.** Intensiivravi II–III astme palatisse hospitaliseerimine: erinevus haiglaliikide kaupa (hii-ruut test,  $p < 0,0001$ ).

Hospitaliseerimine II–III astme intensiivravipalatisse	Haiglaliik n (%)			
	Piirkondlik	Keskhaigla	Üldhaigla	Kokku
jah	65 (44,8)	58 (43,0)	29 (22,3)	152 (37,1)
ei	80 (55,2)	77 (57,0)	101 (77,7)	258 (62,9)
Kokku	145	135	130	410

\* N = 410, sest ühe patsiendi kohta andmed puudusid.

Piirkondlikes ja keskhaiglates hospitaliseeriti II–III astme intensiivravipalatisse ligi pooled patsientidest (vastavalt 44,8% ja 43% patsientidest,  $p < 0,001$  võrreldes üldhaiglatega) (tabel 4). Juhtudel, kui SP-patsient hospitaliseeriti haiglas esmaselt II–III astme intensiivravipalatis, oli ravi keskmine kestus neli päeva.

Keskmine haiglaravi pikkus SP-patsientidel auditi valimis oli 9,7 päeva. Kõige lühem oli keskmine haiglaravi pikkus keskhaiglates – 8,6 päeva, piirkondlikes haiglates 10,0 ja üldhaiglates 10,7 päeva ( $p < 0,05$  võrreldes keskhaiglatega).

Audit hindas ravidokumentide alusel, mis oli juhtiv hospitaliseerimise põhjus esmaselt diagnoositud SP-patsientidel (hinnangu tegid auditeerijad, joonis 2).

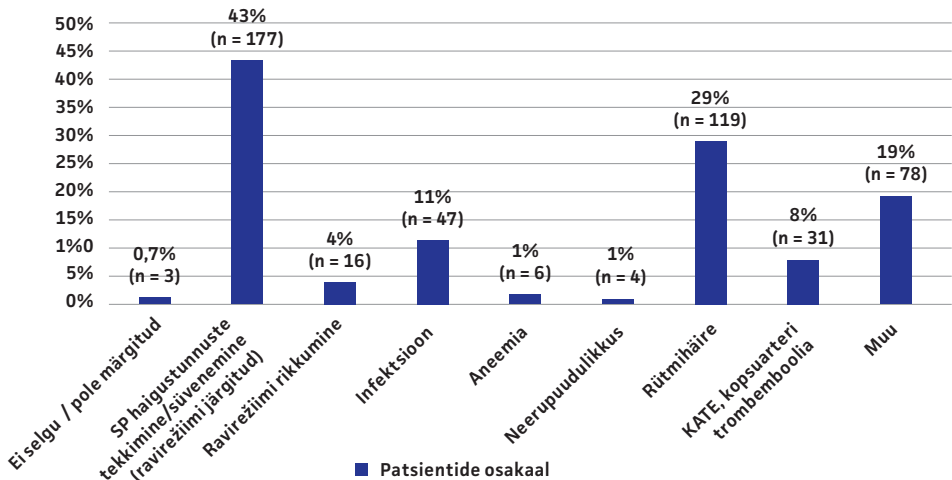
Ülekaalukalt oli juhtiv hospitaliseerimise põhjus SP haigustunnuste tekkimine ja/või süvenemine, seejuures olid patsiendid oma senisest ravirežiimist kinni pidanud juhtudel, kui olid varem

püsil ravil (43,1%). Sageduselt järgmine hospitaliseerimiste põhjus oli rütmihäire (22,9%), ülekaalukalt sagedasim rütmihäire oli kodade virvendusarütmia tahhüfrekventse vatsakeste tööga.

Audit analüüsis, kuidas oli vormistatud SP diagnoos epikriisis (joonis 3). Kõikide haiglaliikide võrdluses esinesid siin statistiliselt olulised erinevused ( $p < 0,001$  hii-ruut testiga). Nõnda märgiti piirkondlikes haiglates KSP diagnoos enamasti tüsistusena – 64,1%-l juhtudest. SP diagnoos märgiti eelistatult kaasuva haigusena keskhaiglates (57%) ja üldhaiglates (48,5%). Seejuures märgiti üldhaiglates teiste haiglaliikidega võrreldes SP põhidiagnoosina oluliselt sagedamini (26,9%, võrreldes 6,2% piirkondlikes ja 1,5% keskhaiglates).

Audit kaardistas, kas ja kuidas märgitakse kliinilistes haiguslugudes KSP funktsionaalset raskusastet – NYHA klassi (joonis 4).

## SÜDAMEPUUDULIKKUS



Joonis 2. Hospitaliseerimise juhtiv põhjus

Valimis märkisid NYHA klassi enim piirkondlikud haiglad ja see oli haigusloost leitav pooltel juhtudel. Keskaiglates oli NYHA klassi märkimine pisut tagasihoidlikum. Üldhaiglate haiguslugudes ei olnud NYHA klass enamikel juhtudel märgitud.

Audit hindas ravidokumentide alusel, kuidas kinnitus KSP diagnoos audit alusdokumendi, Euroopa 2012. aasta ravijuhendis soovitatud objektiivsete uuringute ja analüüsides: EKG, natriureetilised

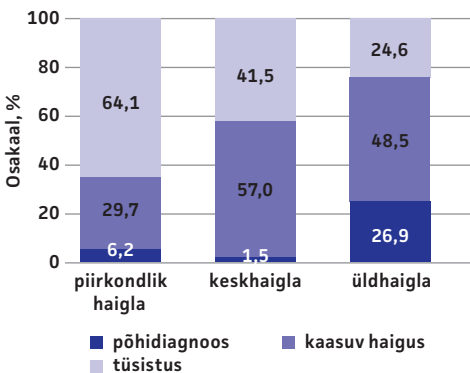
peptiidid, ehokardiograafiline uuring (ehhoKG), röntgen ning sümptomid.

### EKG

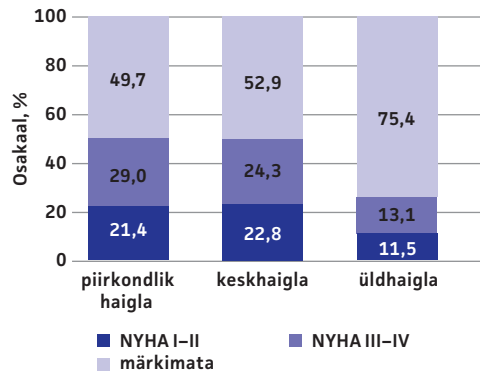
Kuna EKG on audit alusdokumendi alusel kõikidel SP kahtlusega patsientide diagnoosi algoritmi osa, siis hinnati, kas EKG oli 24 tunni jooksul tehtud.

Kiirabiga hospitaliseeritud 231 patsiendist oli EKG kiirabis tehtud 69,5%-l.

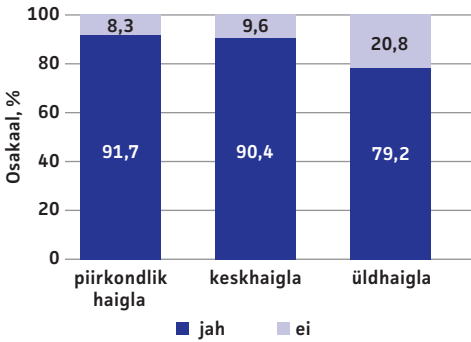
Haigla perioodi esimesel ööpäeval oli audit valimisse kaasatud 411 patsiendist



Joonis 3. Südamepuudulikkuse diagnoos epikiisis haigla liikide kaupa



Joonis 4. NYHA klassi (grupeeritud) märkimine haigla liikide kaupa



Joonis 5. Natriureetiliste peptiidide määramine haiglaaliikide kaupa

tehtud EKG 389 patsiendil ehk 94,5%-l patsientidest: piirkondlikes haiglates 98,6%-l, keskhaiglates 95,6%-l ja üldhaiglates 89,2%-l patsientidest. Haiglas tehti 24 tunni jooksul esimene EKG 70% juhtudest EMO-s, 30%-l osakonnas ja EKG oli leitav haigusloost 88,5%-l juhtudest. Haigla liigiti statistiliselt olulised erinevused puudusid.

### Natriureetilised peptiidid

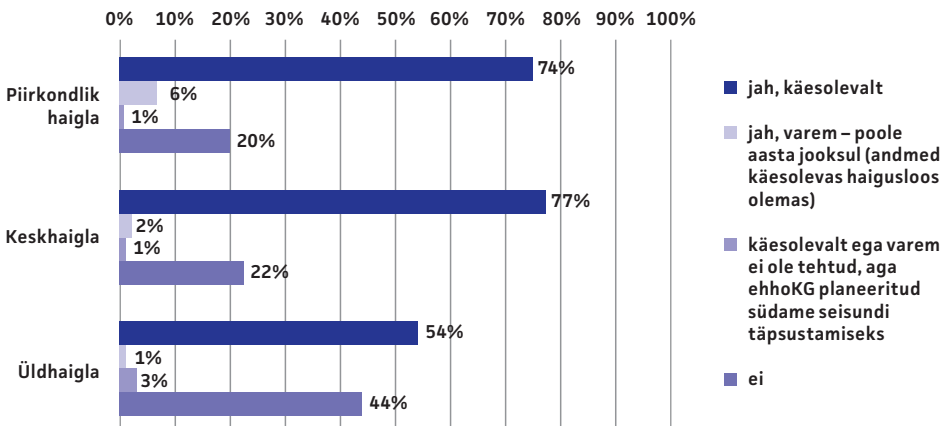
Valimis olid natriureetilised peptiidid (BNP/NT-proBNP), mida Euroopa ravijuhend soovib kriitilise tähendusega analüüsina KSP diagnoosimisel, tehtud

enamikul patsientidest – 87,3%-l (joonis 5). Seejuures määrati natriureetilisi peptiide üldhaiglates oluliselt harvem – 79,2%-l patsientidest ( $p = 0,003$  võrreldes piirkondlike haiglatega,  $p = 0,01$  võrreldes keskhaiglatega).

Auditi valimis olid natriureetilised peptiidid määratud haiglasse saabumise esimesel ööpäeval 87%-l patsientidest (358 patsiendil) ja nendel patsientidel esines hospitaliseerimisel natriureetiliste peptiidide taseme tõus 95%-l juhtudest. BNP/NT-proBNP korduv määramine haiglaravi ajal oli suhteliselt levinud (44%), kuigi audit ei vaadanud sihipäraselt, kas korduvanalüüs oli tehtud seoses haiglaravilt lahkumisega (ja arvatavalt raviefekti hindamiseks).

### Ehhokardiograafiline uuring

Üldvalimis oli ehhoKG tehtud ligi kolmveerandil patsientidest – 71,1% - l, seejuures arvestati teostatud ehhoKG-na ka uuringud, mis olid tehtud poole aasta jooksul enne hospitaliseerimist (3%-l patsientidest). Auditi alusel joonistusi välja selged erinevused üldhaiglates, võrreldes piirkondlike ja keskhaiglatega – ehhoKG oli tehtud piirkondlikes haiglates 80%-l ja keskhaiglates 77,9%-l patsientidest ( $p = 0,67$  võrreldes piirkondlike



Joonis 6. Ehhokardiograafia tegemine haiglaaliikide kaupa

haiglatega), üldhaiglates umbes pooltel patsientidel (53,9%,  $p < 0,001$  võrreldes piirkondlike ja keskhaiglatega) (joonis 6). Haigusloo alusel planeeriti ehhoKG südame seisundi täpsustamiseks teha lähiajal (mitte hospitaliseerimisel) 1,5%-l patsientidest. SP-patsientide üldvalimis ei tehtud ega planeeritud ehhoKG tegemist umbest kolmandikul SP-patsientidest (28%).

### Röntgen

Röntgeniülesvõtte rindkerest (või muu piltidiagnostiline kopsude uuring) teostati SP-patsientidel hospitaliseerimise ajal keskhaiglates 88,1%-l patsientidest, üldhaiglates 86,9%-l patsientidest ja piirkondlikes haiglates 79,2%-l patsientidest, seejuures tehti röntgeniülesvõtte rindkerest (või muu piltidiagnostiline kopsude uuring) kõikides vaadeldud raviasutustes ülekaalukalt esimesel ööpäeval pärast hospitaliseerimist. Haiglatevahelised statistiliselt olulised erinevused puudusid (hii-ruut testiga  $p = 0,049$ ).

### Kliinilised sümptomid

Auditi valimis olid enamusel patsientidest (87%) SP sümptomid ravidokumentides diagnoosi kinnituseks märgitud. Kõige sagedasemad sümptomid 358 patsiendi jaoks (kelle andmed haigusloos olid olemas) olid järgmised: õhupuudus/hingeldus – 80%, tursed – 43%, väsimus/jõuetus – 44%. Lisaks esinesid 23%-l patsientidest muud sümptomid (kaalutõus, isutus jm). Hospitaliseeritud patsientide sümptomid olid märgitud regionaalhaiglates 85%-l, keskhaiglates 88% ja üldhaiglates 89%-l patsientidest. Haiglaliikide vahel olulisi erinevusi auditi valimis ei olnud ( $p = 0,595$ ).

Audit hindas samuti, kuidas olid auditi valimis määratud antropomeetrilised näitajad (kasv ja kaal). Kehakaalu peetakse lihtsaks ja usaldusväärseks näitajaks, mille dünaamilise määramisega saab hinnata diureetilise ravi efektiivsust. Ravidokumentide alusel analüüsiti kehakaalu andmeid patsientide hospitaliseerimisel

ja haiglast väljakirjutamisel. Kõige sagedamini oli haiglasse saabumisel patsientide kehakaal määratud piirkondlikes haiglates (75,9%-l), järgnesid keskhaiglad (66,9%) ja üldhaiglad (46,2%,  $p < 0,0001$  üldhaiglad vs. teised haiglaliigid). Dünaamiliselt, s.o ka haiglast lahkumisel oli patsientide kehakaal määratud oluliselt harvem kui hospitaliseerimisel: 17,2%-l patsientidest piirkondlikes haiglates, 7%-l keskhaiglates ja 5%-l üldhaiglates ( $< 0,05$  piirkondlikud haiglad vs. teised haiglaliigid).

Lisaks kaardistas audit, millised põhianalüüsid olid SP-patsientidel tehtud haiglasse saabumisel. Hemoglobiini väärtused olid määratud kõikidel auditi valimi patsientidel. Keskmine Hgb väärtus hospitaliseerimisel oli meestel 139 g/l ja naistel 126 g/l. Kreatiniini neerufunktsiooni näitajana oli vereanalüüsides määratud kõikidel patsientidel ja 63%-l juhtudest esitas kohalik labor ka glomerulaarfilt ratsiooni kiiruse (GFR). Auditi andmetel erinesid lokaalsete laborite tegevused GFR-i hindamisel statistiliselt oluliselt kõikide haiglaliikide võrdlustes ( $p < 0,001$ ). Peaaegu kõikidel patsientidel (97,9%) oli GFR määratud piirkondlikes haiglates; üle pooltel patsientidest (60,3%) oli GFR määratud keskhaiglates; üldhaiglates oli GFR määratud veerandil patsientidest (24,6%). Nendel 155 patsiendil, kelle GFR-i väärtuseid ei esitanud kohalik labor, arvutas selle väärtuse auditeerija. Keskmine GFR-i väärtus SP-patsientide valimis oli 66 ml/min/1,73 m.

Audit hindas, kui paljudel patsientidel olid ravidokumentides esitatud andmed SP võimalike riskifaktorite osas. Suurim andmete defitsiit esines kahe riskifaktori osas, need olid suitsetamine (info puudus 35%-l juhtudest) ja alkoholi kuritarvitamine (info puudus 41%-l patsientidest). Suitsetamise osas olid auditi valimis andmed märkimata regionaalhaiglates 43 patsiendil (30% antud haiglatüübi valimist), keskhaiglates 65 patsiendil (48%) ja üldhaiglates 36 patsiendil (28%). Suitsetajaid/endisi suitsetajaid (loobumisest möödunud  $\geq 1$  aasta) oli auditi valimis regio-



naalhaiglates vastavalt 40/12 patsienti (28%/8,4% antud haiglatüüpide valimist), keskhaiglates 27/11 patsienti (20%/8,1% antud haiglatüüpide valimist) ja üldhaiglates 27/2 patsienti (21%/1,6% antud haiglatüüpide valimist).

Alkoholi kuritarvitamise osas ilmnesis selged erinevused haiglaliikide kaupa: regionaalhaiglates märgiti alkoholi kuritarvitajatena 13 patsienti (9% antud

haiglaliigi valimist), keskhaiglates 24 patsienti (18% antud haiglate valimist) ja üldhaiglates 27 patsienti (21% antud haiglaliigi valimist).

Kõige sagedasema kardiovaskulaarse riskifaktorina (ja SP võimaliku põhjushaigusena) esines hüpertensioon – üle pooltel patsientidest (n = 262 – 64%), Hüpertoonikuid oli regionaalhaiglates 87 patsienti (60%), keskhaiglates 89 patsienti

**Tabel 5.** Muud olulised kaasuvad haigused südamepuudulikkusega patsientidel raviarsti hinnangul või diagnoosina haigusloos (n = 411 patsienti)

<b>Diabeet</b>	<b>N</b>	
jah, varasem	47	11%
jah, käesolevalt diagnoositud	8	2%
<b>Krooniline kopsuhaigus</b>		
Jah/nendest KOK	66/42	16%, sh KOK kopsuhaigustest 64%-l
<b>Aneemia</b>		
jah, varasem	22	5%
jah, käesolevalt diagnoositud	64	16%
<b>Neerupuudulikkus</b>		
jah, varasem	24	6%
jah, käesolevalt diagnoositud	78	19%
<b>Pahaloomuline kasvaja</b>		
jah, varasem	49	12%
jah, käesolevalt diagnoositud	8	2%
<b>Olulised liigesprobleemid</b>		
jah, varasem	29	7%
jah, käesolevalt diagnoositud	4	1%
<b>Kliiniliselt oluline hüpertüreosis</b>		
jah, varasem	5	1%
jah, käesolevalt diagnoositud	5	1%
<b>Kliiniliselt oluline hüpotüreosis</b>		
jah, varasem	17	4%
jah, käesolevalt diagnoositud	9	2%
<b>Depressioon</b>		
jah, varasem	7	2%
jah, käesolevalt diagnoositud	6	1%

KOK – krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

(65%) ja üldhaiglates 86 patsienti (66%). Hüpertensioonile järgnes sageduselt kodade virvendusarütmiat, mida esines 235 patsiendil (57%). 155 virvendusarütmiaga patsiendil ehk 66%-l diagnoositi virvendusarütmiat esmakordselt elus käesoleval hospitaliseerimisel. Oluline klapirike (alates keskmisest raskusastmest ehhoKG alusel) esines pooltel patsientidest (50%), kõige sagedamini esinev klapiptoloogia oli mitraalregurgitatsioon. Düslipiideemia oli haigusloos raporteeritud 16%-l patsientidest (n = 65). Varasem müokardiinfarkt ja/või koronaarinterventsioonid (perkutaanne koronaarinterventsioon ja koronaaršunteerimine) olid anamneesis 12% patsientidest (n = 52). Umbes iga kümnes patsient oli varem põdenud insulti (n = 49 - 12%).

Kuna SP-patsiendid on tavaliselt polümorbiidsed, siis hindas audit, kui paljudel SP-patsientidest esinesid raviarsti hinnangul või diagnoosina haigusloos muud kaasuvad haigused. Kuigi valimi andmetabelid olid küllalt lünklikud, esines SP-patsientidel sageli kaasuv oluline patoloogia ja mitmeid olulisi kaasuvaid haiguseid diagnoositi märkimisväärselt sageli esmakordselt elus käesoleval hospitaliseerimisel. Enim diagnoositi esmakordselt elus käesoleval hospitaliseerimisel neerupuudulikkust (19%) ja aneemiat (16%, tabel 5).

### Senine kardiovaskulaarne medikamentoosne ravi haiguslool alusel

Auditi hinnangul kasutas 63% patsientidest enne hospitaliseerimist erinevaid kardiovaskulaarsüsteemi toimivaid ravimeid (n = 259): regionaalhaiglates 61% patsientidest, keskhaiglates 57% patsientidest ja üldhaiglates 72% patsientidest, haiglaliigiti olulisi erinevusi ei olnud. Kõige populaarsemad olid varasemas kardiovaskulaarses ravis  $\beta$ -blokaatorid (45%), järgnesid AKE (angiotensiin-konverteeriv ensüüm) inhibiitorid (AKEI) (33%), diureetikumid (30%) ja antiagregandid (23%).

Lisaks kasutas 15% valimi patsientidest enne haiglaravi 38 muud ravimit, millest enim kasutatud olid mittesteroidsed põletikuvastased ja diabeediravimid, rahustid ja prootonpumba inhibiitorid.

Antiarütmikumide kasutas enne hospitaliseerimist 16 patsienti ja need olid järgmised: propafenoon - 11 patsienti, amiodaroon - kolm patsienti ja sotalool - kaks patsienti.

Antikoagulante kasutas varem 30 patsienti, nendest 14 varfariini ja 16 patsiendi varasemas raviskeemis oli direktne suukaudne antikoagulant.

### Südamepuudulikkusega patsientide medikamentoosne ja mittemedikamentoosne ravi hospitaliseerimise ajal

Ravimirühmadest kasutati SP-patsientidel hospitaliseerimise ajal enim  $\beta$ -blokaatoreid (72,3%) ja lingudiureetikume (70,1%) (tabel 6). Ülekaalukalt said patsiendid, kelle raviskeemis oli lingudiureetikum, seda haiglaperioodil ka intravenoosselt (n = 204, 71%). Kasutamise sageduselt haiglaravi ajal järgnesid AKEI (45,5%), digoksiin (34,1%), mineralokortikoidretseptorite antagonist (MRA) (30,9%) ja angiotensiin II 1. tüüpi retseptorblokaatorid (ARB) (11,7%). Vaadeldud ravimite klasside kasutamises haiglaliikide kaupa erinevusi esile ei tulnud, v.a digoksiin, mida kasutati haiglaperioodil oluliselt sagedamini üldhaiglates (p < 0,001 piirkondlik vs. üldhaigla ja p = 0,011 keskhaigla vs. üldhaigla).

Haiglaperioodil kasutati järgmiseid intravenoosseid ravimeid: noradrenaliin - 24 patsiendil, dopamiin - 18 patsiendil, dobutamiin - kuuel patsiendil, adrenaliin - kuuel patsiendil, milrinoon - kahel patsiendil, levosimendaan - kahel patsiendil, mesatoon - ühel patsiendil.

Haiglaperioodil kasutati SP-patsientidel ravis vere hüübivust mõjutavaid ravimeid järgmiselt: (1) antiagregantidest kasutati ülekaalukalt atsetüülsalitsüülhapet (113 patsienti, 27,5%), oluliselt tagasihoidlikumalt klopidogreeli (15 patsienti,

3,7%); (2) märkimisväärselt sageli kasutati haiglaravi ajal antikoagulante – 72%-l kõikidest patsientidest, s.h ülekaalukalt kasutati madalamolekulaarset hepariini (230 patsiendil ehk 78%-l), järgnesid varfariin – 79 ja fragmiin – 79 patsiendil. Mitte ühelgi patsientidest ei kasutatud haiglaperioodil direktseid suukaudseid antikoagulante. Antikoagulantide kasutatud ravidoose ja näidustusi audit sihipäraselt ei vaadeldud.

Ühel viiendikul patsientidest (n = 83 – 20%) kasutati haiglaravi ajal antiarütmikumide, enamasti amiodarooni – 84%-l patsientidest, kellel rütmihäire spetsiifiline ravi oli korraldatud (n = 70).

Statiine manustati 55 patsiendile (13%) ja nitropreparaate 48 patsiendile (10%), Ca-kanali blokaatoreid sai 104 patsienti (25%).

Mittekardiovaskulaarsetest ravimitest rakendati antibakteriaalselt ravi 40%-l patsientidest, valuravi sai 29% patsientidest (nendest 42% mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid), diabeediravimeid kasutati 11%-l patsientidest, 6,6%-l teostati aneemia raviks erütrotsüütide suspensiooni ülekanne.

Hapnikravi kasutati 46%-l patsientidest (n = 188), neil patsientidel kasutati enamasti hapnikumaski või ninasondi (91%). Haiglaperioodil intubeeriti 4,5% patsientidest (n = 19).

Protseduuridest, mida SP-patsientidel teostati haiglaravi ajal, oli kõige sagedasem kardioversioon – 56 patsiendil (13,6%). Kardioversioon teostati 53 patsiendil ehk 95%-l kodade virvendus- või laperdusarütmia näidustusega, kolmel patsiendil ventrikulaarse tahhükardia/fibrillat-

**Tabel 6.** Südamepuudulikkusega patsientide medikamentoosne haiglaravi

Ravim, ravimrühm	Haiglaliik			Kokku, n = 411 patsienti	p-väärtus kõikide haiglaliikide võrdluses
	piirkondlik	keskhaigla	üldhaigla		
<b>Põhiravimid</b>					
AKEI	75 (51,7)	54 (39,7)	58 (44,6)	187 (45,5)	p = 0,13
ARB	13 (9,0)	17 (12,5)	18 (13,9)	48 (11,7)	p = 0,42
β-blokaator	101 (70,0)	100 (73,5)	96 (73,9)	297 (72,3)	p = 0,68
MRA	42 (29,0)	50 (36,8)	35 (26,9)	127 (30,9)	p = 0,68
Lingudiureetikum	101 (69,7)	100 (73,5)	87 (66,9)	288 (70,1)	p = 0,50
Tiasiididiureetikum	23 (15,9)	12 (8,8)	18 (13,9)	53 (12,9)	p = 0,20
<b>Muud ravimid</b>					
Digoksiin	32 (22,1)	45 (33,1)	63 (48,5)	140 (34,1)	p < 0,001 piirkondlik vs. üldhaigla ja p = 0,011 keskhaigla vs. üldhaigla
Muud inotroopsed ravimid	19 (13,1)	12 (8,8)	16 (12,3)	47 (11,4)	p = 0,49
Morfiin	9 (6,2)	9 (6,6)	4 (3,1)	22 (5,4)	p = 0,39
Eufülliin	16 (11,0)	19 (14,0)	9 (6,9)	44 (10,7)	p = 0,18
Glükokortikoidid	29 (20,0)	14 (10,3)	22 (16,9)	65 (15,8)	p = 0,13
Antiagregandid	47 (32,4)	36 (26,5)	45 (34,6)	128 (31,1)	p = 0,40
Antikoagulandid	101 (70,1)	97 (71,2)	101 (77,4)	299 (72,4)	p = 0,49

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

siooni tõttu. Haiglaperioodil elustati 12 patsienti (3%): kuus patsienti keskhaiglates, viis regionaalhaiglates ja üks patsient üldhaiglas. Südamestimulaator implanteeriti kokku haiglas 13 patsiendile (3%), s.h kahel patsiendil implanteeriti kardioverter-defibrillaator (ICD). Südamestimulaator implanteeriti kahel patsiendil keskhaiglas ja ülejäänutel regionaalhaiglates. Ühel patsiendil teostati regionaalhaiglas kateeterablatsioon kodade virvendusarütmia näidustusega. Dialüüsi või ultrafiltratsiooni vajas haiglaperioodil kolm patsienti (0,7%).

### Medikamentoosne ravi haiglast väljakirjutamisel

Analüüsi valimi neid patsiente, kes ei surnud haiglaperioodil ( $n = 363$ , tabel 7). Kolmveerandile (74,8%) südamepuudulikusega patsientidest oli ambulatoorseks raviks välja kirjutatud  $\beta$ -blokaator. Üle pooltele (64 %) patsientidest määrati koduse ravi skeemis lingudiureetikum. Ordineerimise sageduselt järgnesid vaadeldud ravimitest AKEI (46%), MRA-d (30,8%), tiasiiddiureetikumid (12,2%). Kõige vähem kirjutati patsientidele haiglast lahkumisel välja ARB-e (11,1%). Ainus oluline erinevus vaadeldud ravimklasside kaupa ilmnes AKEI osas: kõige sage-

damini määrati neid koduseks raviks piirkondlikes haiglates ja kõige vähem keskhaiglates ( $p = 0,012$  regionaalhaigad vs. keskhaiglad).

Auditi valimis olid SP-patsientidel enim kasutatud AKEI ramipriil (64%) ja perindopriil (22%); enim kasutatud ARB oli telmisartaan (62,5%) ja enim kasutatud  $\beta$ -blokaator oli metoprolool-suksinaat (81,5%).

Audit hindas ka seda, kas raviarstid olid tõendus põhiste ravimite mitteordineerimise korral esitanud haigusloos põhjenduse oma kliinilise otsuse selgituseks – seda oli tehtud üksikjuhtudel ja haiglaliikide kaupa erinevusi ei olnud. Nõnda olid AKEI osas selgitused ravimi puudumise korral ravidokumentides leitavad vaid 2%-l patsientidest,  $\beta$ -blokaatorite jaoks 8,8%-l ja MRA jaoks polnud põhjendust kordagi esitatud.

Audit hindas, kui paljud SP-patsientidest said tõendus põhiseid ravimeid sihtdoosides (nagu need on kehtestatud ravijuhendiga). Ravijuhendis soovitatud AKEI soovitusliku sihtdoosiga lahkus haiglaravilt 27% SP-patsientidest; ARB-i sihtdoosiga kirjutati haiglaravilt välja 50% patsientidest,  $\beta$ -blokaatori sihtdoosiga 4% ja MRA sihtdoosiga 73% SP-patsientidest.

Tabel 7. Medikamentoosne ravi haiglast välja kirjutamisel

Ravimrühm	Haigla liik			Kokku	p-väärtus haiglaliikide võrdluses
	piirkondlik	keskhaigla	üldhaigla		
AKEI	71 (55,5)	42 (36,5)	53 (44,9)	166 (46,0)	$p = 0,01$ piirkondlikud vs. keskhaiglad
ARB	12 (9,4)	13 (11,4)	15 (12,7)	40 (11,1)	$p = 0,70$
$\beta$ -blokaator	101 (78,9)	89 (77,4)	80 (67,8)	270 (74,8)	$p = 0,099$
MRA	36 (28,1)	44 (38,3)	31(26,3)	111 (30,8)	$p = 0,10$
Tiasiiddiureetikum	19 (14,8)	10 (8,7)	15 (12,7)	44 (12,2)	$p = 0,10$
Lingudiureetikum	83 (64,8)	75 (65,2)	73 (61,9)	231 (64,0)	$p = 0,84$

\*Andmed haigla järgse ravi osas puudusid kahe keskhaigla patsiendi jaoks ja neid patsiente andmeanalüüsi ei lülitatud.

## Soovitused pärast haiglaravi

Haiglajärgsed soovitused elukorralduse ja tervisekäitumise osas patsiendile olid epikriisides esitatud umbes kolmandikul juhtudest (35,7%). Kõige rohkem oli tervisekäitumise soovitusi patsientidele haiglajärgseks perioodiks epikriisides dokumenteeritud piirkondlikes haiglates (41,2%), järgnesid keskhaiglad (40,9%) ja üldhaiglad (23,7%). Üldhaiglates anti koduse ravi ja elukorralduse soovitusi oluliselt harvem, võrreldes teiste haiglaaliikidega ( $p < 0,05$ ).

Soovitused edaspidiseks ravi jälgimiseks ja korrigeerimiseks olid olemas umbes pooltes epikriisides (52,7%): enim soovitusi oli dokumenteeritud piirkondlikes haiglates – 64%, järgnesid keskhaiglad – 55%. Teistest haiglaaliikidest oluliselt vähem anti ravikorralduslikke soovitusi üldhaiglates – 39% ( $p = 0,01$  võrreldes piirkondlike ja keskhaiglatega).

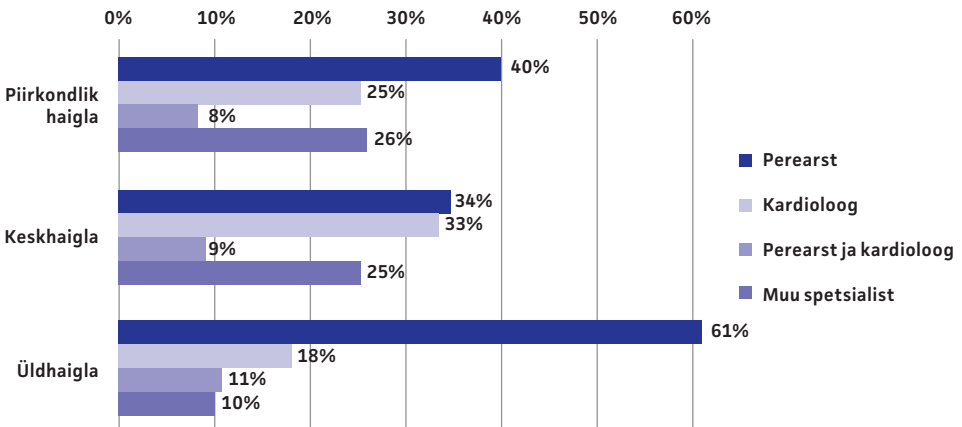
SP-patsientide haiglajärgset ravi korraldava arsti oli auditi valimis märgitud 69%-l patsientide epikriisidest. Kõige rohkem esitati ravidokumentides infot kureeriva arsti kohta piirkondlikes haiglates (77,3%), järgnesid keskhaiglad (69%) ja üldhaiglad (59,3%). Haiglat võrdluses esines oluline erinevus piirkondlike ja üldhaiglate vahel ( $p = 0,002$ ).

Edaspidi jäid SP-patsiente üldjuhul jälgima perearstid (44%), oluliselt harvem kardioloogid (26%) (joonis 7). Muu spetsialisti korraldada jäeti ravi 21%-l juhtudest ja 9%-l patsientidest oli korraldatud ravi kardioloogi ja perearsti koostöös. Üldhaiglad eristusid piirkondlikest ja keskhaiglatest: oluliselt harvem jäid patsiendid kardioloogi või muu spetsialisti jälgimisele ja valdavalt oli jälgivaks arstiks märgitud perearst ( $p < 0,05$ ). Juhtudel, kui kureeriv arst oli märgitud, oli 67%-l haiguslugudes esitatud ka järgmise visiidi toimumise aeg.

## Haiguse lõpe ja haiglajärgne ravi esmaselt diagnoositud südamepuudulikkusega patsientidel

Haiglaravi ajal suri valimisse kaasatud patsientidest 48 (11,7%), nendest 27 meest ja 21 naist (vastavalt 13% meespatsientidest ja 11% naispatsientidest) ja haiglaaliikide lõikes olulisi erinevusi ei olnud ( $p = 0,285$ ). Lahang teostati 25%-l ( $n = 12$ ).

Haiglajärgselt jätkus ravi kodus 82%-l patsientidest, hooldus- või põetusasutuses 12%-l ja teises haiglas 4%-l juhtudest, 3%-l juhtudest oli haigusloo alusel võimatu hinnata, kus patsiendi ravi jätkus. Haiglaaliigiti esines haiglajärgse ravi logistikas oluline erinevus: üldhaiglate patsienti-



Joonis 7. Ambulatoorselt südamepuudulikkusega patsienti jälgiv arst haiglaaliikide kaupa

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

dest suunati hooldusravile 18,5%, see oli oluliselt enam kui keskhaiglates (7,8%) ja piirkondlikes haiglates (8%) ( $p < 0,005$ ).

### Kokkuvõte

Audit kaardistas esmakordselt Eestis komplekselt esmase südamepuudulikkusega patsientide diagnoosimise ja ravi erinevaid aspekte, laiema kliinilise profiili ja käsitluse haigusloolise ravidokumentatsiooni alusel (paberkandjal ja digilugude baasil). Audit leidis haigla liigiti erinevusi südamepuudulikkusega patsientide demograafilistes näitajates, diagnoosimise algoritmi rakendamises ja diagnoosi vormistamises, käsitluse logistikas ja raviarstide profiilis, haiglaravis ja edasise ravi korraldamises, samuti ravidokumentides. Audit pidas vajalikuks osutada, et esialgselt valimist jäeti välja 90 patsienti 501-st – sagedasim põhjus oli auditeerija hinnangul asjaolu, et antud patsientidel ei olnud südamepuudulikkust. Vale kliinilise hinnangu tõttu tuli sel põhjusel elimineerida tervelt 18,1% esmaselt analüüsi arvatud haiguslugudest. Auditi hinnangul osutab see, et SP diagnoos on

Eestis levinud nn vihmavarju-diagnoos, mille alla arvestatakse (eeskätt multimorbiidseid eakamaid). KSP korrektne käsitlus algab diagnoosist ja seda suudab teha arst, kes suudab KSP õigeaegselt diagnoosida ja õigesti ravida. Auditi hinnangul on Eestis vajalik KSP kliinilise sündroomi käsitluse laiapärgaline koolitus arstidele ning SP diagnoosimise ja ravi ühtlustamiseks ravijuhendi koostamine.

Auditi järelduste kohta saab põhjalikumalt lugeda haigekassa kodulehel – [www.haigekassa.ee](http://www.haigekassa.ee)

Autorid tänavad auditi kliinilist meeskonda koosseisus Märt Elmet, Ly Anton, Sirje Masik, Leili Kütt, Marit Aasaru, Henri Kaljumäe, Risko Majas, Madli Haldre, Pille Teppand, Eno-Martin Lotman, Oliver Rosenbaum, Maarja Maser, Helena Nestor, Priit Pauklin, Teele Pern, Kaarel Puusepp, Mari Metsla, Pille Bušin, Urmo Kiitam.

Autorid tänavad Eesti Haigekassa esindajaid Tiina Unukainenit, Priit Lundi ja Sirli Joonat.

### KASUTATUD KIRJANDUS:

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; 33: 1787–1847.

# Kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosimine

Seoses nüüdisaegse meditsiini pakutavate ravivõimaluste paranemisega on muutunud keerulisemaks ka kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosimine. Südamepuudulikkusega patsiendid on sageli eakad ning mitmete krooniliste kardiaalsete ja mittekardiaalsete haigustega, mis muudab sümptomite ja kliinilise leiu hindamise raskemaks.



**Ly Anton,**  
kardioloog,  
Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla

Selliste patsientide käsitlemisel, kes pöörduvad vastuvõtule esmakordselt tekkinud südamepuudulikkusele viitavate kahtlaste sümptomite või tunnustega, tuleks esmalt leida vastused järgmistele küsimustele:

- kas haige kaebused on põhjustatud südamepuudulikkusest,
- missugune on südamepuudulikkuse vorm ja raskusaste,
- milline on põhihaigus, mis on põhjustanud südamepuudulikkuse kujunemise.

## Südamepuudulikkuse sümptomid

Kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosimise alus, nagu enamiku haigusseisundite korral, on täpse ja põhjaliku anamneesi võtmine ja objektiivse seisundi hindamine. Viited põetud südamehaigusele (näiteks müokardiinfarkt, müokardiit) anamneesis suurendavad oluliselt kroonilise südamepuudulikkuse tõenäosust kaebuste põhjustajana. Tüüpilised südamepuudulikkuse sümptomid, nagu rahuolekus või füüsilisel koormusel

tekkiv hingeldus ja kiire väsimine, on arstidele hästi tuntud. Kahjuks on antud sümptomid mittespetsiifilised ja neid tuleb eristada teiste võimalike haiguslike seisundite põhjustatud sümptomitest. Sümptomite ja tunnuste tõlgendamist ja äratundmist raskendavad kaasuvad haigused, ülekaal, patsientide kõrge iga. Uuringute alusel on näiteks südamepuudulikkuse diagnoosimisel hingelduse sensitiivsus 66%, tursete sensitiivsus 23%, kopsudes esinevate paisuräginate sensitiivsus 13% (1). Kokkuvõtteks võib öelda, et sümptomid ja tunnused on küll olulised, et arst teadvustaks südamepuudulikkuse olemasolu võimaluse, aga diagnoos peab leidma kinnitust objektiivsete uuringute alusel.

Südamepuudulikkusega haige diagnoosimisel on oluline kehakaalu hindamine, mis aitab tuvastada vedeliku liia dekompenseeritud südamepuudulikkusega haigel ja hinnata dünaamikas ravi tulemuslikkust. Kahheksia ja väga väike kehakaal südamepuudulikkusega haigel on seotud tõsisema prognoosiga (2).

## Elektrokardiograafia

Pärast anamneesi võtmist ja objektiivse seisundi hindamist kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosi kahtlusega patsiendil on järgnev uurimismeetod elektrokardiograafia (EKG). EKG võib viidata läbi põetud müokardiinfarktile,

**Tabel 1.** Südamepuudulikkuse sagedamini esinevad sümptomid

Vedelikupeetusest kopsudes ehk kopsupaisust tingitud. Põhjus: süda ei suuda verd kopsudest vastu võtta ega endast välja pumbata	Süsteemsest venoosest paisust tingitud vedelikupeetus kudedes. Põhjus: süda ei suuda eri kehaosadest pärit verd vastu võtta ega endast välja pumbata	Südame pumbafunktsiooni halvenemisest, väikesest minutimahust ja organismi ebapiisavast verega varustamisest tingitud
Pingutusdüspnoe	Perifeersed tursed	Vähenenud koormustaluvus väsimus
Ortopnoe	Paismaks, astsiit, kõhuvalu, iiveldus	Uriinihulga vähenemine
Paroksüsmaalne öine düspnoe	Uriinihulga vähenemine seoses vedeliku ümberpaigutamisega kudedesse	Hüpotoonia, vaimse seisundi muutused

rütmihäiretele, vatsakeste ülekoormusele ja teistele südamehaigusele viitavatele patoloogilistele seisunditele. Kui patsiendi eelnev haiguslugu ei viita põetud südamehaigusele, objektiivne leid ja EKG on normaalsed, siis on südamepuudulikkuse diagnoos ebatõenäoline ja tuleks kaaluda teisi diagnoose. Kui esineb vähemalt üks kõrvalekaldumine, tuleks jälgida lisatud Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhistes kirjeldatud südamepuudulikkuse diagnoosimise algoritmi (2).

Sõltuvalt võimalustest, arsti kogemusest ja otsustest oleks järgmine uuring plasma natriureetiliste peptiidide (NP) määramine, et hinnata ehkardiograafia vajadust või suunata patsient kohe südame ultraheli uuringule.

## Natriureetiliste peptiidide määramine

Natriureetiliste peptiidide määramine [NT-proBNP (B-tüüpi natriureetilise

” Kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosimise alus, nagu enamiku haigusseisundite korral, on täpse ja põhjaliku anamneesi võtmine ja objektiivse seisundi hindamine.

propeptiidi N-fragment) ja BNP (B-tüüpi natriureetiline peptiid)] on alates nende kasutusele tulekust kliinilisse praktikasse olnud oluline abistav võte südamepuudulikkuse diagnoosimisel ebaselgete kliiniliste tunnuste tõlgendamisel ja teinud võimalikuks kiiremini jõuda õige diagnoosini. NP-d sünteesitakse südamelihase rakkudes vastusena südame seinapinge ja plasmamahu suurenemisele ning neil on diureetiline, natriureetiline ja vasodilateeriv toime (3). NT-proBNP elimineeritakse neerude kaudu, mistõttu neerufunktsiooni halvenedes selle kontsentratsioon vereserumis suureneb.

Euroopa Kardioloogide Seltsi 2016. aasta ravijuhistes soovitatakse kasutada NP piirväärtusi, mis on väiksemad kui 35 pg/ml BNP ja 125 pg/ml NT-proBNP puhul südamepuudulikkuse välistamiseks. Peptiidide suurenenud väärtused toetavad südamepuudulikkuse diagnoosi, kuid ei kinnita seda (2). Tuleb arvestada, et paljud teised südame-veresoonkonna ja mittekardiaalsed haigused võivad tõsta NP taset ja takistada nende tõlgendamist südamepuudulikkuse diagnoosimisel. Samuti sõltub NP väärtus patsiendi east (tabel 2).

ACC/AHA ravijuhised soovitavad NP määrata mitte ainult südamepuudulikkuse diagnoosi välistamiseks, vaid ka tõenäosuse toetamiseks. Lisaks soovitatakse preventsiiooni eesmärgil määrata NP-d



suure SP tekkeriskiga patsientidel võimaliku ennetava ravi rakendamiseks. Kroonilise südamepuudulikkusega haigetel soovitatakse kasutada NP määramist riski hindamiseks. NP soovitatakse määrata haige hospitaliseerimisel südamepuudulikkuse dekompensatsiooni tõttu ja enne haiglast väljakirjutamist (4).

Ehhokardiograafia on südamepuudulikkuse diagnoosi kinnitamise alus ja ühtlasi määrab see ka südame puudulikkuse tüübi: säilinud (HFpEF), vähenenud (HFrEF) ning mõõdukalt vähenenud väljutusfraktsiooniga (HFmrEF).

Kui südamepuudulikkus uuringute alusel kinnitub, tuleb täpsustada südamepuudulikkuse etioloogia ehk põhihaigus, mis on südamepuudulikkuse tekkimise

põhjus, ja alustada sobiva raviga. Kuna ehhokardiograafiat ja teisi piltdiagnoositikameetodeid, mis on alus südamepuudulikkust põhjustavate haiguste täpseks diagnoosimiseks, käsitletakse käesolevas väljaandes eraldi artiklis, siis pööran selles artiklis tähelepanu diagnoosimiseks vajalike piltdiagnoosikavälistele meetoditele.

Lisaks südamepuudulikkuse diagnoosi kinnitamisele, etioloogia ja vormi määramisele tuleb hinnata ka südamepuudulikkuse raskusastet. Kõige tavapärasem meetod on patsiendi funktsionaalse klassi määramine NYHA järgi, mis põhineb patsiendi igapäevase tegevusega seotud koormustaluvuse hindamisel.

Koormustaluvuse objektiivsemaks hindamiseks, düspnoe diferentsiaal-

**Tabel 2. Natriureetiliste peptiidide väärtusi mõjutavad seisundid (3)**

	<b>Natriureetiliste peptiidide väärtused võivad olla suuremad</b>	<b>Natriureetiliste peptiidide väärtused võivad olla väiksemad</b>
Kardiaalsed tegurid	Kodade virvendusarütmia	HFpEF
	Parema südamepoole kardiomiopaatia	Parema vatsakese isoleeritud puudulikkus
	Klapirikked	Osaliselt ravitud südamepuudulikkus
	Hüpertroofiline kardiomiopaatia	
	Äge koronaarsündroom	
	Müokardiit	
	Perikardihaigused	
	Kardioversioon	
	Toksiinidest ja ravimitest põhjustatud müokardikahjustus	
Ekstrakardiaalsed tegurid	Neerupuudulikkus	Rasvumus
	Vanus	Biotiin
	Kopsuarterite emboolia	
	Pulmonaalne hüpertensioon	
	Sepsis	
	Suured põletuskahjustused	
	Ajuinsult	
	Aneemia	
	Maksatsirroos	

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

**Tabel 3.** Natriureetiliste peptiidide väärtuste hindamine sõltuvalt vanusest erakorralise meditsiini osakonnas südamepuudulikkuse ägenemise kahtlusel ja ambulatoorsel vastuvõtul stabiilsel haigel (5)

Vanusegrupid	Piirväärtused BNP	Piirväärtused NT-proBNP	Sensitiivsus, %	Spetsiifilisus, %
<b>Südamepuudulikkuse ägenemise kahtlusel</b>				
< 50 aastat		450 pg/ml	85,7	93,9
55–75 aastat		900 pg/ml	79,3	84,0
> 75 aastat		1800 pg/ml	75,9	75,0
Väljalülitamise piirväärtus	30–50 pg/ml	300 pg/ml	93,9	71,7
<b>Ambulatoorsel vastuvõtul kroonilise südamepuudulikkuse väljalülitamise piirväärtus</b>	< 35 pg/ml	<125 pg/ml		

**Tabel 4.** HFrEF, HFmrEF, HFpEF südamepuudulikkuse tüüpide definitsioon

Südamepuudulikkuse tüübid	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriteeriumid			
1. Südamepuudulikkusele viitavad sümptomid	+	+	+
2. EF	< 40%	40–49%	> 50%
3. Lisakriteeriumid	–	1. Natriureetiliste peptiidide kõrgenenud väärtused BNP > 35 pg/ml või NT-proBNP > 125 pg/ml 2. Südame funktsionaalsete või struktuursete muutuste olemasolu, mis võiksid põhjustada südamepuudulikkust	1. Natriureetiliste peptiidide kõrgenenud väärtused BNP > 35 pg/ml või NT-proBNP > 125 pg/ml 2. Südame funktsionaalsete või struktuursete muutuste olemasolu, mis võiksid põhjustada südamepuudulikkust

**Tabel 5.** Südamepuudulikkuse klassifikatsioon NYHA (New York Heart Association) järgi

NYHA I	Kehaline aktiivsus ei ole piiratud. Tavaline keheline aktiivsus ei põhjusta väsimust, hingeldust, südamepekslemist
NYHA II	Rahuolekus sümptomeid ei ole. Vähenenud füüsilise koormuse piiratus. Igapäevase füüsilise koormuse juures tekib kerge jõuetus, õhupuudus
NYHA III	Rahuolekus sümptomeid ei ole. Märgatav füüsilise koormuse vähenemine. Kerge füüsilise tegevuse põhjustab kaebusi
NYHA IV	Kaebused rahuolekus. Füüsilise tegevuse piiratud, kehalisel koormusel sümptomid süvenevad

diagnostikaks kasutatakse erinevaid koormusteste.

- Kuue minuti kõnnitest võimaldab objektiivsemalt hinnata patsiendi koormustaluvust ja hilisemalt ka haige seisundi dünaamilist jälgimist. Uuringut saab teostada ilma olulise aparatuurita üldkasutatavas ruumis, kus on võimalik määrata kindel vahemaa (soovitavalt vähemalt 20–30 m), mida patsient läbib enda poolt valitud tempos kuue minuti jooksul. Hinnatakse läbitud vahemaa pikkust, hapniku saturatsiooni, väsimuse astet, südame löögisagedust. Terve mees käib kuue minutiga keskmiselt 580 meetrit, naine 500 meetrit. Sõltuvalt east on norm meestele arvatav valemist  $867 - (5,71 \times \text{vanus aastates}) + (1,03 \times \text{pikkus cm})$  ja naistele  $525 - (2,86 \times \text{vanus aastates}) + (2,71 \times \text{pikkus cm}) - (6,22 \times \text{BMI})$  (6).
- Koormustest koos EKG registreerimisega on vajalik kaasuva koronaarhaiguse diagnostikaks müokardi isheemia leidmiseks.
- Kardiopulmonaalset koormustesti kasutatakse ebaselge düspnoe diferentsiaaldiagnostikas. Test on vajalik ka südamesiirdamise või mehaanilise vereringe toetuse vajaduse hindamiseks.

### **Laboratoorsed uuringud**

Lisaks NP-le on soovitatav südamepuudulikkusega patsientidel määrata järgmised laboratoorsed analüüsid: Hgb ja leukotsüütide arv, Na, K, urea, kreatiniin koos eGFR-ga, maksafunktsiooni näitajad (bilirubiin, ASAT, ALAT, GGT), glükoos, HbA1c, lipiidide profiil, TSH, ferritiini, transferiini saturatsioon. Analüüside alusel on võimalik hinnata patsiendi sobivust spetsiifilisteks ravimeetoditeks ning leida taaspöörduvaid või ravitavaid südamepuudulikkuse põhjuseid ja kaasuvaid haigusi.

Südamepuudulikkusega haigetel esineb sageli neerude düsfunktsioon, mis halvendab prognoosi. Põhjuseks

minutimahu vähenemine, venoosne pais, renaalne vasokonstriksioon. Neerude düsfunktsioon võib südamepuudulikkusega haigel esineda ka koos kaasuva neerude parenhüümi või renovaskulaarse haigusega. Neerude funktsiooni mõjutavad ka südamepuudulikkuse ravis kasutatavad angiotensiini-konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB-id).

Aneemia ja rauapuudus sõltumata aneemiast on samuti sagedased südamepuudulikkuse komplikatsioonid. 2016. aasta Euroopa Kardioloogide Seltsi ravisjuhistes on rõhutatud ferritiini ja transferiini saturatsiooni jälgimise vajadust (1–2 korda aastas).

Süsteemset venoosset paisust tingituna suurenevad kroonilise südamepuudulikkuse korral maksa ensüümide ja bilirubiini väärtused veres.

### **Südamepuudulikkuse diagnoosimisel harvem kasutatavad uuringud**

Rutiinset geneetilist uurimist südamepuudulikkuse diagnoosiga patsiendid enamikul juhtudel ei vaja. Geneetikaalane konsultatsioon on soovitatav patsientidel, kellel on diagnoositud hüpertroofiline kardiomüopaatia, idiopaatiline dilatatiivne kardiomüopaatia või parema vatsakese arütmogeenne düsplaasia. Restriktiivne kardiomüopaatia ja isoleeritud mittekompaktse müokardiga kardiomüopaatia on tõenäoliselt geneetilise päritoluga ning nende korral tuleks kaaluda geneetilisi uuringuid (2). Müokardi biopsia võtmist tuleks kaaluda kiiresti progresseeruva ja standardravile allumatu südamepuudulikkuse korral, kui on tõenäoline, et spetsiifilist diagnoosi saab kinnitada ainult müokardi koematerjali põhjal ning spetsiifiline ravi on saadaval ja efektiivne (2).

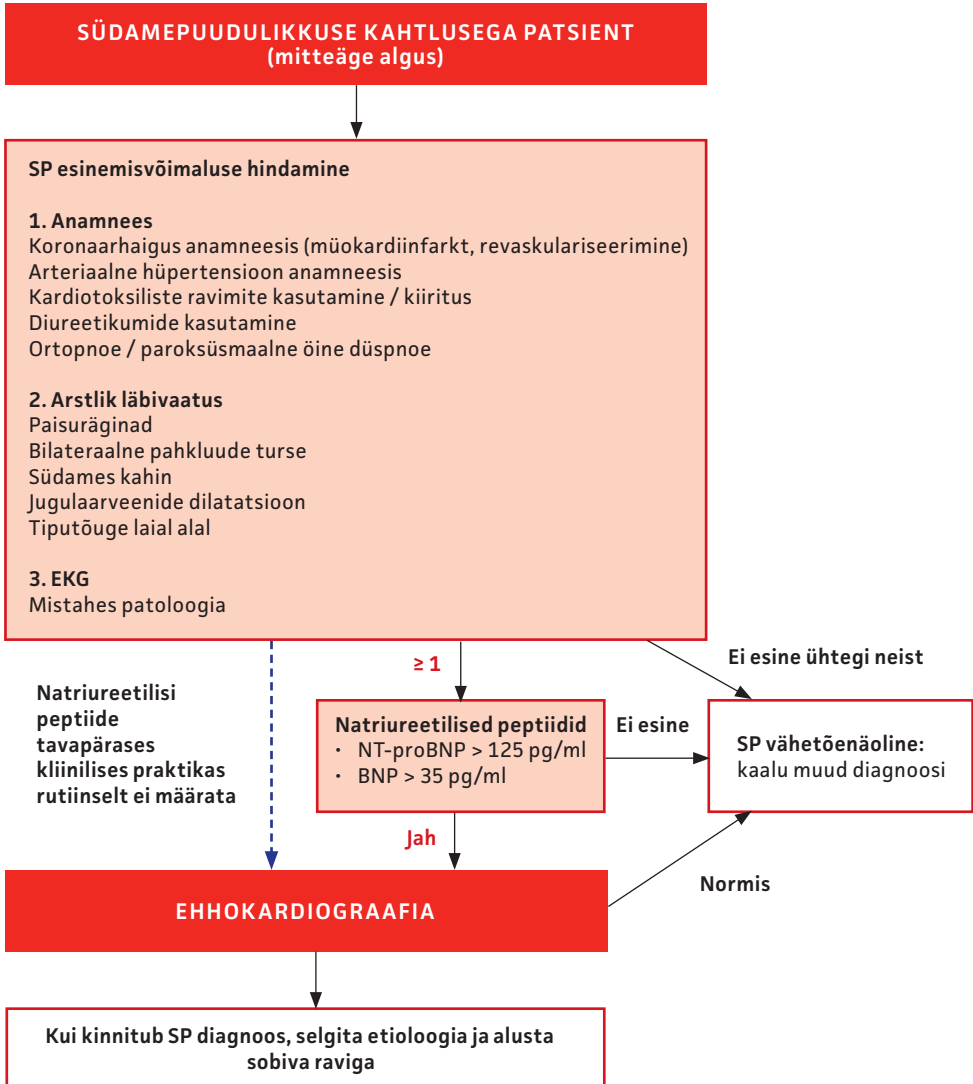
Südame parema poole ja kopsuarteri kateteriseerimist tuleks diagnostilistel eesmärkidel kaaluda ehokardiograafial leitud pulmonaalrõhu rõhu tõusuga patsientidel hemodünaamilise staatuse täpsustamiseks, et eristada säilinud

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

süstoolse funktsiooniga südamepuudulikkuse korral tekkinud pulmonaalhüpertensiooni teistest pulmonaalhüpertensiooni vormidest või hinnata pulmonaalhüpertensiooni taaspöörduvust enne klapioperatsiooni. Südame parema poole kateteriseerimist kasutatakse ka raske südamepuudulikkusega patsientidel, kui

hinnatakse nende sobivust südamesiirdamiseks (2, 7).

Säilinud süstoolse funktsiooniga südamepuudulikkust (HFpEF) esineb seoses elanikkonna vananemisega üha sagedamini. Kaasuvate hulgiptoloogiate tõttu on neil patsientidel SP diagnoosimine sageli keerukas.



Joonis 1. Ägeda ja kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosimine ja ravi juhend 2016 (2)



Kaasuvate haiguste tõttu muutunud südamepuudulikkuse avaldumise kliiniline pilt ja normaalne südame efektiivne väljutusfraktsioon raskendavad HFpEF-i diagnoosimist. Samuti võivad kaasuva haiguse ravimiseks kasutatavad preparaadid põhjustada südamepuudulikkuse kujunemist või mõjutada südamepuudulikkuse ravimite toimet.

Kaasuvate haiguste tõttu muutunud südamepuudulikkuse avaldumise kliiniline pilt ja normaalne südame efektiivne väljutusfraktsioon raskendavad HFpEF-i diagnoosimist. Samuti võivad kaasuva haiguse ravimiseks kasutatavad preparaadid põhjustada südamepuudulikkuse kujunemise (nt onkoloogiliste haiguste ravis kasutatavad antratsükliinid) või mõjutada südamepuudulikkuse ravimite toimet (nt NSAIDide toimel väheneb arteriaalse hüpertensiooniravimite toime).

HFpEF-i korral sagedamini esinevad kaasuvad haigused, millele pöörata tähelepanu:

kardiaalsed: kõrgvererõhktõbi, kodade virvendusarütmia;

mittekardiaalsed haigused: insult, halvaloomused kasvaja, krooniline neerude puudulikkus, obstruktiivne kopsuhaigus, uneapnoe, aneemiad, diabeet, ülekaal, psühhiaatrilised häired.

HFpEF-i kujunemisel on oluline vasaku vatsakese lõõgastumishäire ja diastoolse mahu vähenemine. Nendele patsientidele on iseloomulik vasaku vatsakese lõpp-diastoolse rõhu tõus, vasaku koja rõhu tõus ja dilatatsioon. Kuni 30%-l HFpEF patsientidest kandub vasaku koja kõrgeenenud rõhk ka kopsuvereringesse, põhjustades

pulmonaalhüpertensiooni kujunemise, mis põhjustab diferentsiaaldiagnostilisi probleeme teistest pulmonaalhüpertensiooni põhjustavatest haigustest eristamisel. Ebaselgetel juhtudel on mõnikord südamepuudulikkuse diagnoosimise aluseks südame parempoolsete õõnte kateteriseerimise teel mõõdetud vasakpoolsete südameõõnte täitumisrõhkude tõus (7).

#### KASUTATUD KIRJANDUS

1. Cowie M.R. et al. Incidence and etiology of heart failure; a population based study. *Eur Heart Journal* 1999; 20 (6): 421–428.
2. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
3. Hanna K. Gaggin et al. The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J Supplements* 2018; 20 (Supplement G): G11–G20.
4. Clyde W. Yancy et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136 (6): e137–e161.
5. Januzzi JJ et al. N-terminal pro-BNP in the Emergency Department: the ICON-RELOADED study. *J AM Coll Cardiol* 2018; 71: 1191–1200.
6. Sinh S.J. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/ American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests. *European Respiratory J* 2014; 44: 1447–1478.
7. Galie N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.

# Krooniline südamepuudulikkus ja pildiagnostika

Pildiagnostika omab olulist tähtsust kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosimisel, annab viiteid selle tekkepõhjuste kohta (nt südame isheemiatõbi, klapihaigused), aitab hinnata patsientide prognoosi ning teha raviotsuseid. Peamised südamepuudulikkusega patsientidel kasutusel olevad südame pildiagnostika meetodid on ehkardiograafia, magnetresonantstomograafia (MRT), kompuutertomograafia (KT), rindkere röntgeniülesvõtte, koronaarangiograafia ja nukleardiagnostika.



**Martin Serg,**  
kardioloog,  
Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla,  
Tartu Ülikool



**Monika Serg,**  
radioloog,  
Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla

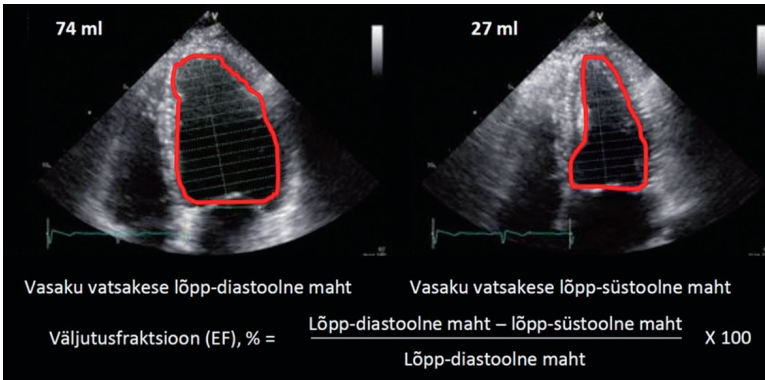
## EHKOKARDIOGRAAFIA

Transtorakaalne ehkardiograafia on esmavaliku-uuring nii vasaku kui parema vatsakese süstoolse ja diastoolse funktsiooni hindamiseks (1). Uuring ei kasuta ioniseerivat kiirgust ning on portatiivne. Ehkardiograafia abil saab hinnata müokardi struktuuri ja funktsiooni ning võimalik on kaudselt hinnata ka intrakardiaalset rõhku. Ehkardiograafial on oluline roll südameklappide struktuuri ja funktsiooni hindamisel, sest kõikide südameklappide funktsioonihäire (nii stenoos kui regurgitatsioon) võib põhjustada südamepuudulikkust.

## Vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni hindamine

Vasaku vatsakese süstoolset funktsiooni hinnatakse enamasti modifitseeritud Simpsoni meetodit kasutades. Väljutusfraktsioon (*ejection fraction*, EF) on vasaku vatsakese poolt süstolis väljutatud vere mahu protsent võrreldes vatsakese

lõpp-diastoolse veremahuga (joonis 1). Kui vasaku vatsakese kontraktiilsus väheneb, siis süstolis väljutatava vere maht, seega ka EF, väheneb. Väljutatava vere maht sõltub vasaku vatsakese suurusest. Kui vasak vatsake on suur, tagab ka kerge vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni vähenemine piisava südame minutimahu. Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhise (1) järgi jaotatakse südamepuudulikkusega patsiendid säilinud EF-iga (EF  $\geq$  50%), keskmises vahemikus EF-iga (EF 40–49%) ning vähenenud EF-iga (EF  $<$  40%) gruppi. Samas, kliinilises praktikas kasutatakse sageli Ameerika ja Euroopa pildiagnostika seltside klassifikatsiooni (tabel 1) (2). Juhul kui ehkardiograafilise pildi kvaliteet ei ole piisav, võib kogenud arst vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni hinnata visuaalselt (kirjeldades EF-i vahemikku). Samuti võib kasutada intravenooset ehkontrastainet, et parandada endokardi piiri visualiseerimist (2). Regionaalsete kontraktsioonihäirete hindamine on eriti vajalik südame isheemiatõve ja müokar-



**Joonis 1.** Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni hindamine modifitseeritud Simpsoni meetodi järgi nelja kambri vaates. Vasaku vatsakese endokardi piir on märgitud punase joonega. Vasaku vatsakese väljutatud veremaht jagatakse lõppdiastoolse mahuga ning esitatakse protsendina. Täpsema väljutusfraktsiooni tulemuse saab, kui sama mõõtmine on tehtud ka kahe kambri vaates ning kasutatakse kahe mõõtmise keskmist (sel juhul nimetatakse seda *biplane*-meetodiks). Joonisel oleva patsiendi väljutusfraktsioon on: (74 ml – 27 ml) / 74 ml x 100 = 64%.

diidi kahtluse korral. Doppler-meetodid võimaldavad hinnata hemodünaamilisi parameetreid, nagu südame minuti- ja löögimaht.

Üks võimalik südamepuudulikkuse sümptomite põhjus on vatsakeste düssünkroonsus, mis on põhjustatud Hisi kimbu vasaku või parema sääre blokaadist. Ehhokardiograafia abil on võimalik eristada interventrikulaarset (vasaku ja parema vatsakese vahelist) ja intraventrikulaarset (vasaku vatsakese sisest) düssünkroonsust. Ehhokardiograafia aitab selekteerida patsiente, kellele resünkroniseeriv (CRT) kardiostimulaator võiks parandada prognoosi (3).

Kolmedimensionaalne (3D) ehhokardiograafia parandab vasaku vatsakese mahu ning väljutusfraktsiooni mõõt-

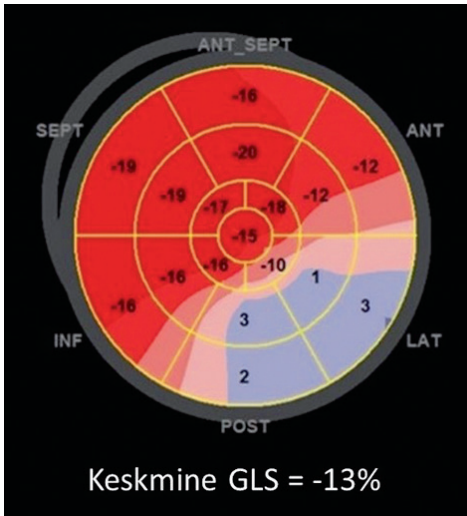
mistäpsust ning tulemused on võrreldavad südame MRT-ga (4). 3D-ehhokardiograafia eeldus on uuringu hea pildikvaliteet, mis ei pruugi igal patsiendil õnnestuda.

Globaalse longitudinaalse deformatsiooni (*global longitudinal strain, GLS*) hindamine *speckle tracking* meetodiga on uudne ja väga tundlik süstoolse funktsiooni hindamise meetod, mis hindab vasaku vatsakese müokardi liikumist (deformatsiooni) anduri suunas süstolis (5). Uuringu tulemus esitatakse sageli keskmise maksimaalse deformatsiooniga, mis normaalse südame korral on -20% ringis (sõltub aparadi tootjast) (joonis 2). GLS-i hindamist dünaamikas kasutatakse kardiotoksilist kemoterapiat saavatel patsientidel, sest see võimaldab avastada varajast südamekahjustust.

**Tabel 1.** Väljutusfraktsiooni järgi vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni hindamine sõltuvalt soost (2, modifitseeritud)

	Normaalne	Kergelt vähenenud	Mõõdukalt vähenenud	Raskelt vähenenud
EF, mehed (%)	52–72	41–51	30–40	< 30
EF, naised (%)	54–74	41–53	30–40	< 30

EF, väljutusfraktsioon



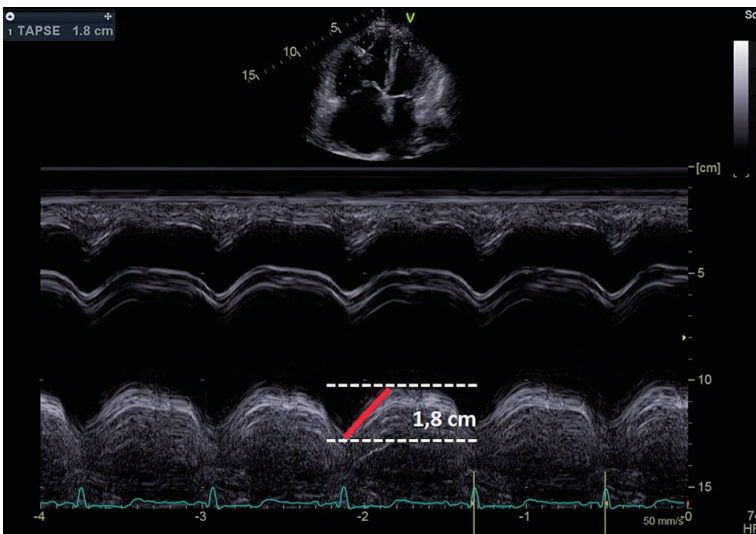
**Joonis 2.** Vasaku vatsakese globaalse longitudinaalse deformatsiooni hindamine *speckle tracking* meetodiga. Vasak vatsake on jaotatud 17 segmendiks, iga segmendi maksimaalne deformatsioon on numbriliselt esitatud. Punane värv näitab müokardi lühenemist süstolis (normaalne); sinine värv näitab müokardi pikenemist süstolis (ebanormaalne). Näites oleval patsiendil on ebanormaalne deformatsioon lateraalses seinas pärast läbipõetud müokardiinfarkti.

## Vasaku vatsakese diastoolse funktsiooni hindamine

Juhul kui patsiendil on vasaku vatsakese süstoolne funktsioon normaalne, kuid tal esinevad südamepuudulikkuse kaebused ja sümptomid ning natriureetilise peptiidi taseme tõus (NT-proBNP või BNP), siis võib patsiendil esineda säilinud väljutusfraktsiooniga (ehk diastoolne) südamepuudulikkus. Ehhokardiograafia on kliinilises praktikas ainuke vasaku vatsakese diastoolse funktsiooni hindamise meetod. Diastoolse funktsiooni hindamine on kompleksne, hõlmates vasaku koja mahu, trikuspidaalklapi regurgitatsiooni maksimaalse rõhugradiendi ning nii puls-Doppleri kui koe-Doppleri parameetrite hindamist (6). Nende mõõtmiste alusel on võimalik kaudselt hinnata vasaku vatsakese täitumisrõhku (st vasaku vatsakese eelkoormust).

## Parema vatsakese funktsiooni ja kopsuringerõhu hindamine

Ehhokardiograafial on oluline roll ka parema vatsakese süstoolse funktsiooni hindamisel. Parema vatsakese süstoolset funktsiooni hinnatakse klassikaliselt *M-mode*'is trikuspidaalklapi fibroosrõnga



**Joonis 3.** Parema vatsakese süstoolse funktsiooni hindamine trikuspidaalklapi fibroosrõnga süstoolse liikumisamplituudi järgi (TAPSE). Süstolis liigub trikuspidaalklapi fibroosrõngas anduri poole. Normväärtus on  $\geq 1,7$  cm.



süstoolse liikumisamplituudi (*tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE*) järgi (joonis 3).

Kuigi TAPSE on lihtsasti teostatav ja robustne mõõde, on tema puudus üksnes longitudinaalse liikumisamplituudi hindamine. Parema vatsakese pindala osaline muutus (*fractional area change, FAC*) hindab nii parema vatsakese longitudinaalset kui ka radiaalset funktsiooni, mistõttu on see hea ehogeensusega patsiendil eelistatud meetod parema vatsakese süstoolse funktsiooni hindamiseks (joonis 4).

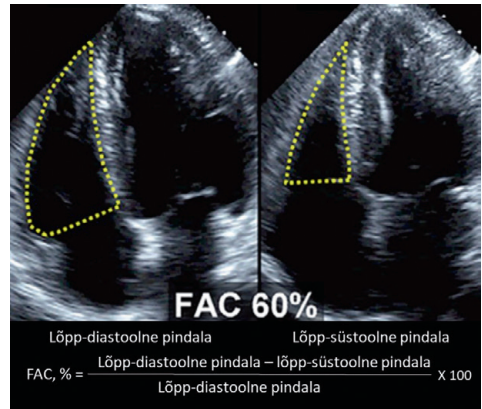
Ehhokardiograafia võimaldab hinnata ka südame parema poole rõhkusid. Trikuspidaalklapi regurgitatsiooni Dopplermõõtmise järgi on võimalik hinnata kopsuarteri süstoolset rõhku. Parema koja rõhku hinnatakse alumise õonesveeni diameetri mõõtmisel väljahingamisel ja suhtelise muutusega sissehingamisel. Normaalselt väheneb sissehingamisel alumise õonesveeni diameeter > 50%; alumise õonesveeni suurenenud diameeter ja selle vähenenud respiratoorne variaabelsus viitab parema koja (sh tsentraalse venoosse) rõhu tõusule.

## KOMPUUTERTOMOGRAAFIA

KT peamine roll südamepuudulikkusega patsientidel on oluliste stenooside välistamine pärgarterites KT-angiograafial. Uuring on põhjendatud südame isheemiatõve väikese ja keskmise riskiga patsientidel, kuna uuringul on suur negatiivne ennustav väärtus (7). Tuleb siiski pidada silmas, et KT-uuring ei võimalda hinnata stenoosi hemodünaamilist olulisust. KT-tehnoloogia areng on võimaldanud uuringu kiirguskoormust oluliselt vähendada, kuid endiselt on vajalik joodi sisaldava kontrastaine manustamine, mis on probleem patsientidel, kellel esineb suurem kontrastainest tingitud neerukahjustuse risk.

## MAGNETRESONANTSTOMOGRAAFIA

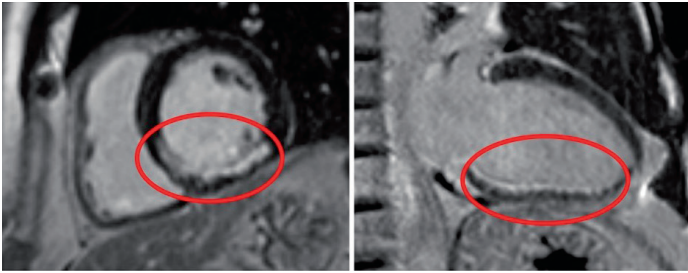
MRT-uuring võimaldab luua väga kvaliteetseid kujutisi südamest, kasutamata



**Joonis 4.** Parema vatsakese süstoolse funktsiooni hindamine *fractional area change* (FAC) järgi (2, modifitseeritud). Normväärtus on  $\geq 35\%$ .

selleks ioniseerivat kiirgust, mis on antud uuringumeetodi oluline eelis KT-uuringu ees. Diagnostilised kujutised on võimalik saada suurel enamusel patsientidest ning erinevalt ehhokardiograafiast on kujutised võimalik salvestada kindlates tasapindades. MRT võimaldab täpselt hinnata südame morfoloogiat, südamekambrite suurust ja südame funktsiooni. Kasutades erinevaid seeriaid gadoliiniumi sisaldava kontrastainega ja ilma, võimaldab MRT iseloomustada müokardi kude ning hinnata selle eluvõimelisust (8). MRT suudab eristada isheemilist kardiomüopaatiat mitteisheemilisest, kasutades T1-kaalutud kujutistel gadoliiniumi sisaldava kontrastaine hilise kontrasteerumise mustrit. Normaalses müokardis hilist kontrasteerumist ei esine. Varasemale infarktile viitav muster MRT-s on subendokardiaalne või transmuraalne kontrasteerumine ühe või rohkema koronaararteri varustuselal (joonis 5).

Isheemilisel kardiomüopaatial südamepuudulikkuse põhjusena on halvem prognoos kui mitteisheemilisel kardiomüopaatial (9). Ligikaudu 15%-l dilateerunud vasaku vatsakesega patsientidest, kellel koronaarangiograafial olulisi stenoose ei

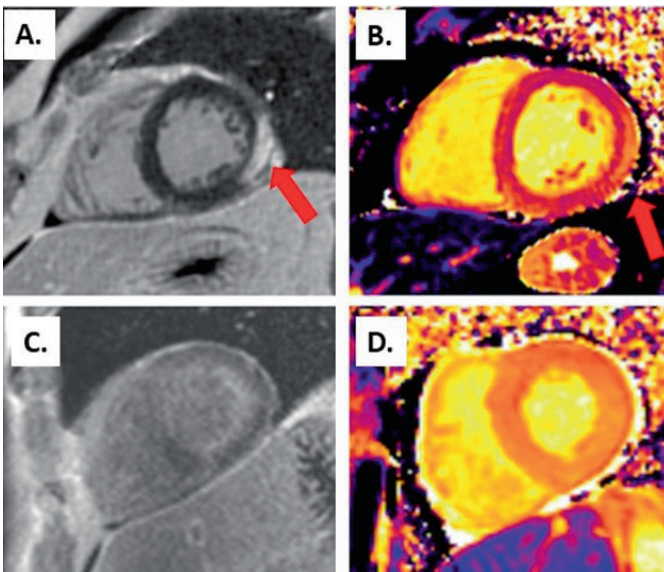


**Joonis 5.** Isheemilisele kahjustusele tüüpiline subendokardiaalne hilise kontrasteerumise muster vasaku vatsakese alaseinas (hilise kontrasteerumine märgitud ringiga).

esinenud, leiti MRT-uuringul varasemale infarktile tüüpiline hilise kontrasteerumise muster – neil patsientidel oleks ilma MRT-uuringuta ekslikult diagnoositud dilatatiivne kardiomiopaatia (10). MRT-vasodilataatorkoormustest võimaldab hinnata müokardi perfusioonihäiret isheemilise kardiomiopaatia korral. Mitteisheemilise kardiomiopaatia korral hilist kontrasteerumist ei esine või esineb olenevalt etioloogiast muu hilise kontrasteerumise muster. Lisaks abistab MRT müokardiidi diagnoosimisel ning on abiks ka teiste spetsiifiliste kardiomiopaatiate diagnoosimisel, nagu infiltratiivsed kardiomiopaatiaid või vasaku vatsakese *noncompaction* (joonis 6). MRT-uuring võimaldab hinnata patsiendi prognoosi

olenemata südamepuudulikkuse etioloogiast. Enamusel juhtudest on hilise kontrasteerumise substraat armkude, mis suurendab ventrikulaarse arütmia tekke riski ning on seotud kardiovaskulaarsete tüsistuste ja südame äkksurmaga. Armi suurus MRT-uuringul ennustab patsiendi prognoosi olenemata vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist (11).

MRT puudused on piiratud kättesaadavus ja kõrge hind. Lisaks ei ole võimalik uurida MRT-ga mitteühilduvate seadmetega patsiente ning patsiente, kes ei suuda hingamispuudulikkuse tõttu lamada või kellel on klaustrofoobia. EKG-ga sünkroniseerimine võib olla raskendatud patsientidel, kellel on kodade virvendus, sagedased ekstrasüstolid või lai QRS-komp-



**Joonis 6.** Näited müokardi hindamisest südame magnetresonants-tomograafiaga. A. Müokardiit. Kõlgseina subepikardiaalne hilise kontrasteerumine märgitud noolega. B. Müokardiit. Signaali tõus T1 kaardistamisel samas piirkonnas märgitud noolega. C. Amüloidoos. Esineb muutunud signaal vatsakese õõnes hilise kontrasteerumise kujutistel ja raskused müokardi signaali mahasurumisega. D. Amüloidoos. Difuusne T1 signaaliintensiivsuse tõus T1 kaardistamisel.

leks. Uute makrotsükliliste gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete ohutusprofiil on parem, kuid neid tuleks siiski kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle eGFR on < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (12).

**NUKLEARDIAGNOSTIKA**

Müokardi perfusiooni SPECT- (*single photon emission computed tomography*) ja PET- (*positron emission tomography*) uuringud sobivad müokardi isheemia ja eluvõimelisuse hindamiseks ning müokardi funktsiooni hindamiseks. Nukleardiagnostiliste uuringute puudused on väiksem pehmete kudede lahutusvõime ning uuringuga kaasnev kiirguskoormus (13).

**KORONAARANGIOGRAAFIA**

Koronaarangiograafia on invasiivne ioniseerivat kiirgust kasutav uuring, mille käigus viiakse kodarluuarteri või reiarteri punktsioonikohast piki arterit kateeter pärgarteri suistikusse ning süstitakse sinna kontrastainet. Koronarograafiat kasutatakse südamepuudulikkuse etioloogia selgitamisel peamiselt patsientidel, kellel mitteinvasiivsed uuringud viitavad südame isheemiatõvele.

**RINDKERE RÖNTGENUURING**

Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel on rindkere röntgenuuringul eelkõige tähtsuse dekompenatsioonihindamisel. Rindkere röntgenuuringul võib esineda viiteid muudele (peamiselt kopsudega seotud) südamepuudulikkusega sarnaseid kaebuseid põhjustavatele haigustele.

**KOKKUVÕTE**

Piltdiagnostika erinevad meetodid võimaldavad kinnitada kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosi, täpsustada selle põhjuseid ja prognoosi ning abistavad ravitaktika valikul ja ravi efektiivsuse hindamisel. Südamepuudulikkusega patsiendi piltdiagnostilist hindamist tuleks alustada transtorakaalse ehhokar-

diograafiaga, kuid lisauuringutena tuleks vastavalt kliinilisele vajadusele kaaluda MRT-d, KT-d, koronaarangiograafiat ja nukleardiagnostilisi uuringuid.

**KASUTATUD KIRJANDUS**

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–70.
3. Mele D, Luisi GA, Malagù M, Laterza A, Ferrari R, Bertini M. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony: Does it still matter? *Echocardiography* 2018; 35: 707–15.
4. Shimada YJ, Shiota T. A meta-analysis and investigation for the source of bias of left ventricular volumes and function by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2011; 107: 126–38.
5. Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: Current status and future directions. *Circulation* 2012; 125: e244–8.
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321–60.
7. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
8. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445–53.
9. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1781–8.
10. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108: 54–59.
11. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 100: 930–6.
12. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2013; 23: 307–18.
13. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361: 374–9.

# Kroonilise südamepuudulikkuse medikamentoosne ravi

Kroonilise südamepuudulikkuse (KSP) medikamentoosse ravi alus on jätkuvalt polüteraapia (1, 2). Kesksel kohal ravis on neurohormonaalse aktivatsiooni vähendamine. Seni on kõigi medikamentoosnes ravis kasutatavate preparaatide efektiivsust tõestatud vähenenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%, HFrEF) patsientidel.



**Pentti Pöder,**  
kardioloog,  
Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla

tuse korral alternatiivina angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARBid),  
2)  $\beta$ -blokaatorid,  
3) mineralokortikoidi retseptori antagonistid (MRAd).  
Nimetatud ravimirühmad on soovitatavad kõikidele HFrEF-patsientidele.

## RAVIMID, MILLEL ON TÕESTATUD KSP PROGNOOSI PARANDAV TOIME

Enim kasutatavad ravimite rühmad on:  
1) angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEId) või nende taluma-

## Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEId) ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARBid)

Mitmed suured randomiseeritud uuringud on tõestanud nende ravimite efektiivsust nii hospitaliseerimiste vähendamisel kui

**Tabel 1.** Kroonilise südamepuudulikkuse ravis kasutatavad AKEId ja ARBid (ööpäevane doos)

	Algannus	Sihtannus
<b>AKE inhibiitorid</b>		
Enalapriil	2,5 mg x 2	10–20 mg x 2
Kaptopriil	6,25 mg x 3	50 mg x 3
Lisinopriil	2,5–5 mg x 1	20–35 mg x 1
Ramipriil	2,5 mg x 1	10 mg x 1
Trandolapriil	0,5 mg x 1	4 mg x 1
<b>Angiotensiin II retseptori blokaatorid</b>		
Kandesartaan	4–8 mg x 1	32 mg x 1
Losartaan	50 mg x 1	150 mg x 1
Valsartaan	40 mg x 2	160 mg x 2

ka elulemuse parandamisel (3–8). Oluline on, et ravimeid kasutataks või pürgitaks kasutama **sihtannustes**, ehk siis neis, mis uuringutes on näidanud kasulikku toimet. Ravimite alg- ja sihtannused on toodud tabelis 1.

Sagedamini esinevad kõrvaltoimed (ja sihtdoosi saavutamist piiravad toimed) on nii AKEI kui ka ARBi kasutamisel neerupuudulikkus, hüperkaleemia ja hüpotensioon, harva angioödem. AKEI kasutamisel võib patsientidel kõrvaltoimena esineda kõha (põhjus bradükiniini lagundamist pärssiv toime), sellisel juhul on haigele näidustatud ARB.

AKEI ja ARBi kooskasutamine ei ole soovitatav kõrvaltoimete suure ohu ja seeläbi ebasoodsa riski/kasu suhte tõttu Ravi korraldamise soovitusi.

- Algannuse järel doosi kahekordistada kahenädalaste intervallidega.
- Ülestiitrimise ebaõnnestumisel manustada väiksemas doosis, ravi mitte lõpetada.
- Ravi käigus tuleb jälgida patsiendi vererõhuväärtusi ning urea, kreatiniini ja K<sup>+</sup> taset – analüüse korrata kaks nädalat pärast ravi alustamist ja ravimi doosi suurendamist. Eriti oluline on see kaasuva neerupuudulikusega haigetel. Esialgne urea, kreatiniini ja K<sup>+</sup> taseme tõus vereanalüüsid on sage ega vaja ravi lõpetamist või ravimi tiitrimise katkestamist; lubatav on kreatiniini taseme tõus kuni 50% esialgsest või kuni 266 µmol/l ja/või K<sup>+</sup> taseme tõus kuni 5,5 mmol/l. Kui esineb edasine kreatiniini



AKEI ja ARBi kooskasutamine ei ole soovitatav kõrvaltoimete suure ohu ja seeläbi ebasoodsa riski/kasu suhte tõttu.

ja K<sup>+</sup> taseme tõus, tuleb vähendada ravimi annust poole võrra ja korrata vereanalüüse 1–2 nädala pärast (9).

### β-blokaatorid

Sarnaselt AKEI ja ARBidega on β-blokaatorid efektiivsed nii hospitaliseerimiste vähendamisel kui ka elulemuse parandamisel (10–13). Ravimite alg- ja sihtannused on toodud tabelis 2.

Sarnaselt AKEI ja ARBidega tuleks algannuse järel doosi kahekordistada kahenädalaste intervallidega. Sagedamini esinevad kõrvaltoimed on β-blokaatori kasutamisel bradükardia ja erutusjuhtehäired. Kasutamise vastunäidustused on kliiniliselt oluline bradükardia ja II–III astme atrioventrikulaarne blokaad (kardiostimulaatori puudumisel), kaasuva bronhiaalastma korral tuleks otsus ravimi kasutamise suhtes langetada igal patsiendil individuaalselt.

Oluline on AKEI/ARBi ja β-blokaatorite kasutamisel pidada silmas, et ravi alustamisel ei pea eelistama ühte teisele, s.t võib alustada ravimist AKEI/ARBiga ning lisada seejärel β-blokaatori või vastupidi, arvestades patsiendi hemodünaamikat ja kliinilist seisundit.

**Tabel 2.** Kroonilise südamepuudulikkuse ravis kasutatavad β-blokaatorid (ööpäevane doos)

	Algannus	Sihtannus
Bisoprolool	1,25 mg x 1	10 mg x 1
Karvedilool	3,125 mg x 2	25 mg x 2
Metoproloolsuksinaat	12,5–25 mg x 1	200 mg x 1
Nebivolool	1,25 mg x 1	10 mg x 1

### Mineralokortikoidiretseptori antagonistid (MRAd)

MRAd on näidustatud kolmanda prognoosi parandava ravimina lisaks AKEI/ARBile ja  $\beta$ -blokaatorile. MRAdest on KSP ravis kasutusel spironolaktoon ja eplerenoon. Kolm suuremat kliinilist uuringut on näidanud MRAd kasutamisel nii NYHA III–IV kui ka NYHA II klassi vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga (LVEF  $\leq$  35%) KSP-patsientide prognoosi paranemist (14–16).

Algannus mõlema ravimi korral on 12,5–25 mg ja sihtannus 100–200 mg. Kuna MRAd kõrvaltoimed on sarnaselt AKEI/ARBidega neerupuudulikkus, hüperkaleemia ja hüpotensioon, siis on ka MRAd lisamisel raviskeemi vaja jälgida vererõhu väärtusi ning urea, kreatiini ja K<sup>+</sup> taset. Olulisemad vastunäidustused on hüperkaleemia, raske neerupuudulikkus ja Addisoni tõbi.

### Sakubitriil/valsartaan

Tegemist on kombinatsioonpreparaadiga (ARB valsartaan ja neprilüsiini inhibiitor sakubitriil e ARNI), mille näidustus on NYHA II–IV KSP vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga (LVEF  $\leq$  35%), alternatiivina AKEI/ARBile, kui AKEI/ARBi,  $\beta$ -blokaatori ja MRA kooskasutamisel on patsient jätkuvalt sümptomaatiline. Ravimi efektiivsus KSP sümptomaatika ja prognoosi paranemise suhtes pärineb uuringust PARADIGM-HF, kus ravimi kasutamine vähendas võrreldes enalapriiliga kardiovaskulaarse suremuse, üldsuremuse ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste riski (17).

” Oluline on AKEI/ARBi ja  $\beta$ -blokaatorite kasutamisel pidada silmas, et ravi alustamisel ei pea eelistama ühte teisele.

Sakubitriili/valsartaani algannus on 49 mg / 51 mg kaks korda ööpäevas, kliinilisel vajadusel võib alustada annusega 24 mg / 26 mg kaks korda ööpäevas. Sarnaselt AKEI ja ARBiga tuleks sakubitriili/valsartaani algannuse järel doosi kahekordistada iga 2–4 nädala järel, eesmärkannus on 97/103 mg kaks korda ööpäevas. Kuna sakubitriili/valsartaani kõrvaltoimed on sarnaselt AKEI/ARBiga hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerupuudulikkus, siis on ka selle ravimi kasutamisel vaja hoolikalt jälgida vererõhu väärtusi ning urea, kreatiini ja K<sup>+</sup> taset. AKEI ja sakubitriili/valsartaani kooskasutamine ei ole lubatud, üleminekul AKEI-ravilt sakubitriil-/valsartaanravile peab olema AKEI viimase annuse võtmisest olema möödas 36 tundi, et vältida angioödeemi teket.

### Ivabradiin

Ivabradiin toimib selektiivse ja spetsiifilise inhibiitorina südame erutustekkesüsteemi If voolu, mis kontrollib siinussõlme spontaanset diastoolset depolarisatsiooni ja seeläbi südame löögisagedust. Kardiaalsed toimed on siinussõlmespetsiifilised, s.t ravim ei muuda intraatriaalse, atrioventrikulaarse ega intraventrikulaarse ülejuhte kiirust ega müokardi kontraktiilsust või ventrikulaarset repolarisatsiooni.

Uuringus SHIFT vähendas ivabradiini kasutamine kardiovaskulaarset suremust ja KSP hospitalisatsioonide sagedust (18). Ivabradiin on näidustatud raviks NYHA II–IV klassi KSP vähenenud LVEFigal (LVEF  $\leq$  35%) siinusrütmiga patsientidel, kelle pulsisagedus on  $\geq$  75 löögi minutis; eeldus on eelnev KSP optimaalne ravi (AKEI/ARB,  $\beta$ -blokaator ja MRA). Ivabradiini võib kasutada ka  $\beta$ -blokaatori asemel, kui  $\beta$ -blokaator on vastunäidustatud või esineb selle talumatus.

Peamised kõrvaltoimed on bradükardia ja ventrikulaarne ekstrasüstoolia, ravimispetsiifiline kõrvaltoime aga helendav

Tabel 3. Kroonilise südamepuudulikkuse ravis kasutatavad diureetikumid

	Algannus (mg)	Maksimaalne päevaannus (mg)
<b>Lingudireetikumid</b>		
Furosemiid	20–40	600
Torasemiid	5–10	200
<b>Tiasiidid</b>		
Hüdrokloortiasiid	25	100
Indapamiid	2,5	5
Metolatsioon	2,5	10

nägemisfenomen (fosfeenid). Olulisemad vastunäidustused on siinussõlme nõrkuse sündroom, totaalne atrioventrikulaarne blokaad, aga ka normofrekventne siinusrütm või bradükardia (südamesagedus < 70 lööki minutis) ning hüpotensioon.

## RAVIMID, MILLEL EI OLE NÄIDATUD KSP PROGNOOSI PARANDAVAT TOIMET

### Diureetikumid

Diureetikumid on näidustatud KSP raviks haigetel, kel esineb kopsupais või perifeersed tursed. Need on ainsad ravimid, mis KSP korral vähendavad vedeliku retensiooni, eelkõige omavad sellist toimet lingudireetikumid. Seetõttu, vaatamata tõendus põhiste andmete puudumisele diureetikumide mõjust patsiendi prognoosile, on diureetikumid jätkuvalt KSP ravi nurgakivi. Diureetikume tuleb alati manustada koos AKEI/ARBi,  $\beta$ -blokaatori ja MRAGA. Ebapiisava ravivastuse korral tuleks suurendada lingudireetikumi annust või lisada raviskeemi tiasiid (1, 2).

Olulisemad kõrvaltoimed diureetikumide kasutamisel on elektrolüütide tasakaalu häired, eelkõige hüpokaleemia (mistõttu tuleb ravi käigus jälgida K<sup>+</sup> taset ja vajadusel seda korrigeerida), kreatiniini sisalduse suurenemine veres, dehüdratsioon ja hüpovoleemia.

” Vaatamata tõendus põhiste andmete puudumisele diureetikumide mõjust patsiendi prognoosile on diureetikumid jätkuvalt KSP ravi nurgakivi.

### Digitaalis

Andmed digitaalse rolli kohta KSP ravis on vastukäivad. Digoksiin on näidanud mõningast efektiivsust südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste vähendamisel, kuna aga ravimi efektiivsus on parem raskelt vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga (LVEF < 25%) patsientidel, siis tuleks ravimit kasutada eelkõige selles populatsioonis (19, 20). Kaasuva kodade virvendusarütmia patsientidel võib digoksiini kasutada vatsakeste löögisageduse vähendamise eesmärgil lisaks optimaalsele  $\beta$ -blokaatorravile.

Raskemad digitaalse kõrvatoimed on bradükardia, blokaadide teke, ventrikulaarsed rütmihäired. Vastunäidustused on II-III astme atrioventrikulaarne blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom (kardiostimulaatori puudumisel), lisajuhtetee olemasolu, obstruktiivsed südamehaigused (näiteks hüpertroofiline kardiomiopaatia, aordiklapi raske stenoos).

Alustage  
südamepuudulikkusega  
patsientidel (LVEF  $\leq 35\%$ )<sup>3</sup> varakult  
ravi **ENTRESTOga** (sakubitriil/valsartaan)  
ja hoidke nad õigel teel<sup>1</sup>

**ENTRESTO** (sakubitriil/valsartaan)  
annab patsiendile pikema  
ja kvaliteetsema elu ning  
vähem haiglas veedetud päevi<sup>1,2</sup>



**Entresto**  
sakubitriil/valsartaan

**MÄRKA JA ALUSTA KOHE!**

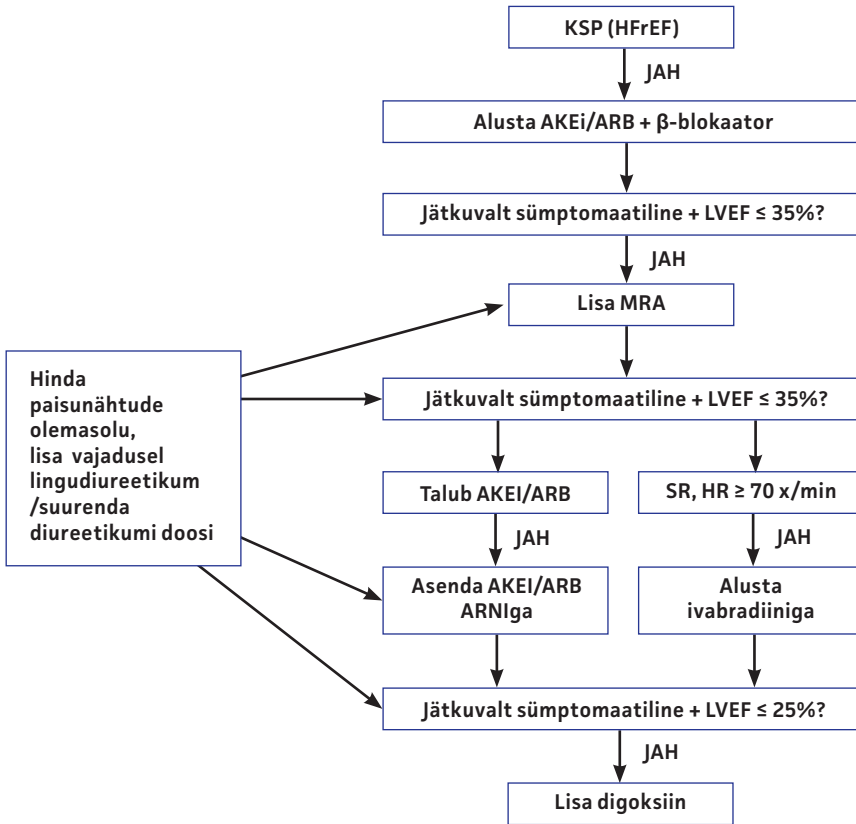
**Entresto** (sakubitriil/valsartaan) 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg või 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid. **Näidustus:** täiskasvanute raviks, kellel esineb sümptomaatiline südamepuudulikkus koos väljutusfraktsiooni vähenemisega. **Retseptiravim. Müügiloo hoidja:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Iirimaa. **Lisateave:** [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) ja **müügiloo hoidja esindus:** SIA Novartis Baltics Eesti filiaal, Pärnu mnt 141, 11314, Tallinn, tel: 6.630.810.

LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon)

**Vited:** 1. Entresto (sakubitriil/valsartaan). Ravimiomaduste kokkuvõte 07/2018. 2. Lewis EF, et al. *Circ Heart Fail*. 2017;10(8):e008430. 3. Sotsiaalministeerium (2018).

<sup>1</sup> Soodustavimite loetelu ja piirhindade muutmise 1. jaanuar 2019. Kasutatud 25.02.2019 [https://www.bagekaasa.ee/sites/default/files/Teavitus\\_7.pdf](https://www.bagekaasa.ee/sites/default/files/Teavitus_7.pdf)





Joonis 1. KSP medikamentoosse ravi algoritm

Probleem on digoksiini kitsas terapeutiline aken, s.t digoksiini kontsentratsioon veres peaks optimaalseks raviefektiks olema 0,5–0,9 ng/ml (21). Seepärast olgu kliinilises praktikas reeglits, et digoksiini määramise korral mõõdetakse haigel regulaarselt (3–6-kuuse intervalliga) ka digoksiini kontsentratsiooni. Digoksiini üledoseerimisel on tõsine oht intoksikatsiooni (ja seeläbi raskete kõrvaltoimete) tekkeks, seda eriti eakatel ja neerupuudulikkusega patsientidel.

Digoksiini tavaline päevadoos on 0,125–0,25 mg (viimast doosi kasutada vaid juhul, kui haigel ei ole kaasuvat neerupuudulikkust).

Eakatel patsientidel ja kaasuva neerupuudulikkusega patsientidel on päevadoos 0,0625–0,125 mg. Kroonilise neerupuudulikkusega haigetel tuleks digoksiini asemel kasutada digitoksiini, uuring digitoksiini efektiivsusest on momendil käimas (22).

**KSP RAVI VASAKU VÄTSAKESE SÄILINUD VÄLJUTUSFRAKTSIOONIGA (LVEF ≥ 50%, HFPEF)**

Kahjuks puuduvad tõendus põhised andmed medikamentoosse ravi efektiivsusest vasaku vätsakese säilinud väljutusfraktsiooniga (LVEF > 50%) patsientidel, mistõttu nende patsientide ravi

põhiprintsiip on patsientide südamepuudulikkuse sümptomaatika parandamine (diureetikumid) ja põhjustavate haiguste, nagu hüpertensiooni, isheemiatõve ja kodade virvendusarütmia adekvaatne medikamentoosne ravi.

Lisaks tuleb märkida, et sageli on HFpEF-patsientide hospitaliseerimise ja KSP sümptomaatika halvenemise põhjus mittekardiovaskulaarsed haigused. Seetõttu on eriti selle grupi patsientide prognoosi parandamisel oluline kaasuvate haiguste sõelumine ja nende adekvaatne ravi.

### KAASUVAD HAIGUSED JA KSP MEDIKAMENTOOSNE RAVI

KSP medikamentoosse ravi aspektist on viimastel aastatel enim tähelepanu pälvinud diabeet. Uuringus EMPA-REG vähendas naatriumi-glükoosi kotranspordi 2 (SGLT2) inhibiitor empaglifloosiin haiglaravi vajava südamepuudulikkuse tekke riski (23, 24). Täpsemad uuringud empaglifloosiini toimest KSP-haigetel on käimas (25).

Teine enim uuritud kaasuv probleem on rauavaegus, mis halvendab KSP-haigete prognoosi sõltumata aneemia olemasolust (26). Uuring FAIR-HF näitas, et intravenoosse raua manustamine parandas patsientide sümptomaatikat ja koormustaluvust (27). Seepärast on intravenoosse raua manustamine soovitatav kõikidele rauadefitsiidiga KSP-haigetele (1).

### RAVIMID, MILLE KASUTAMINE KSP-HAIGETEL EI OLE SOOVITATAV

Kardiaalsetest ravimitest tuleks vältida Ca-antagonistide, eelkõige diltiaseemi ja verapamiili ning alfa-adrenoblokaatoreid, kuna nad võivad põhjustada südamepuudulikkuse halvenemist ning suurendavad seeläbi hospitaliseerimise riski. Dihüdropüridiini-tüüpi Ca-antagonistide (amlodipiini ja felodipiini) kasutamine on lubatud HFrEF-patsientidel vaid juhul, kui esineb kaasuv näidustus

(hüpertensioon, südame isheemiatõbi) nende kasutamiseks (1).

Moksonidiini ei tohiks HFrEF-patsientidel vererõhu langetamiseks kasutada, kuna see suurendab nendel patsientidel surma riski (28). Ka I klassi antiarütmikumide (flekainiid, propafenoon) kasutamist tuleks vältida, sest nad võivad provotseerida fataalseid ventrikulaarseid rütmihäireid ning vähendada elulemust (1).

Teistest ravimirühmadest on KSP-haigetel mittesoovitavad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja diabeediravimid tiasolidiindioonid (glitsoonid), kuna nende kasutamisel suureneb südamepuudulikkuse halvenemise ja hospitaliseerimise risk (29).

### KOKKUVÕTE

KSP medikamentoosse ravi võimalused on jätkuvalt paranemas. Lisaks juba viimase paarikümne aasta jooksul kasutuses olevate AKEI/ARBidele,  $\beta$ -blokaatoritele ja MRAdele on lisandunud ivabradiin ja mõne aasta eest sakubitriil/valsartaan (ARNI). Viimane on juba saanud I klassi näidustuse nii Euroopa kui ka USA ravijuhistes.

Problemaatilisim on HFpEF-patsientide ravi, kuna seni ei ole ükski ravim parandanud kliinilistes uuringutes nende patsientide prognoosi. Ilmselt just see on lähiaastate olulisim KSP-alane uurimis-teema.

### KASUTATUD KIRJANDUS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016; 18: 891–975.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1495–539.
3. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429–35.

4. SOLVD Investigators Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
5. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312–8.
6. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velasquez EJ et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.
7. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362 (9386): 759–66.
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355 (9215): 1582–7.
9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (10): 933–89.
10. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
11. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–07.
12. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658.
13. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–25.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
16. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.
19. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
20. Gheorghiu M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 551–9.
21. Adams KF Jr, Butler J, Patterson JH, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1072–81.
22. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005326-38/DE>
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
24. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526–34.
25. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Jardiance+and+heart+failure>
26. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 1872–80.
27. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–48.
28. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail*. 2003; 5 (5): 659–67.
29. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11: 115–128.

# Kroonilise südamepuudulikkuse resünkroniseeriv ja kardioverter-defibrillaatorravi

Viimase 20 aasta jooksul on resünkroniseeriv (CRT) ja kardioverter-defibrillaatorravi (ICD) tõusnud olulisele kohale kroonilise südamepuudulikkusega (SP) haigete ravis. Patsientidel, kellel esineb oluline vasema vatsakese süstoolse funktsiooni vähenemine ja düssünkroonsus, parandab aparatuuriviisi elukvaliteeti, koormustaluvust ja prognoosi, see on sageli SP-haigete raviarsenali viimane etapp, aga ka sild vasema vatsakese abistava seadme ja südamesiirdamiseni.

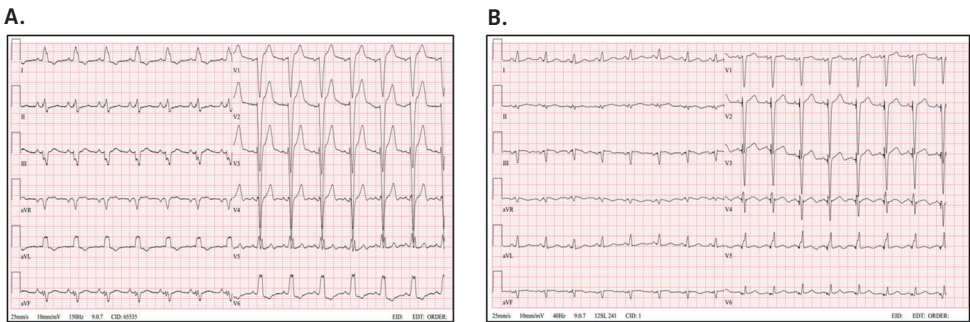
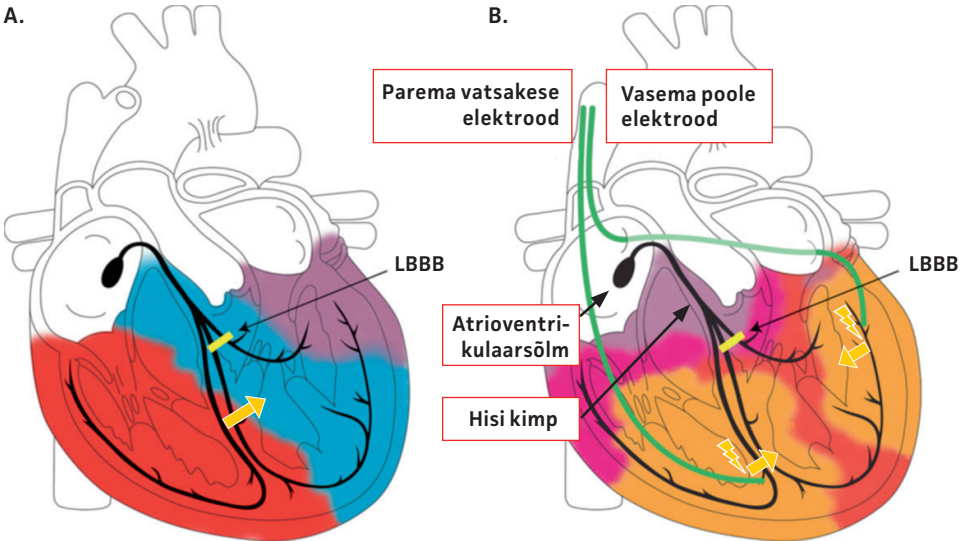


**Priit Kampus,**  
kardioloog,  
kardioloogiadotsent,  
Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla,  
Tartu Ülikool

Kroonilise SP patogeneesis on kesksel kohal südamelihaskude progresseeruv kahjustus. Haigusest on haaratud ka spetsiifilised erutustekke- ja juhtesüsteemi rakud ning lisaks kaasneb vasema vatsakese süstoolse (kontraktilise) funktsiooni halvenemisel sageli ka juhtesüsteemi haaratusest tingitud südamelihase aktivatsiooni häirimine. Siinussõlmest alguse saav depolarisatsioonilaine liigub läbi atrioventrikulaarsõlme (AV) Hisi kimbu paremat ja vasemat säärt pidi vatsakeste kardiomüotsüütideni. Vatsakese elektriline aktivatsioon on elektrokardiogrammil (EKG) nähtav QRSi väljalöögina, mille kestus jääb normis alla 100 ms.

SP korral võib erutustekke- ja juhtesüsteemi haaratus olla väga erineval tasemel. Kui siinussõlme kahjustuse korral on esmane tunnus aeglane siinusrütm, siis juhteteede haaratus avaldub AV- või Hisi kimbu parema ja vasema sääre blokaadina, tekitades düssünkroonsust südame töös, mis kliiniliselt avaldub minutimahu vähenemises ja SP süvenemises. AV-blokaadi korral esineb düssünkroonsus kodade ja vatsakeste töö vahel, Hisi kimbu säärite blokaadide korral avaldub see juba vatsakestevahelise ja vatsakesesisese düssünkroonsusena.

**Hisi kimbu vasema sääre blokaad** (ingl *left bundle branch block* – LBBB) võib esineda kuni 30%-l SP-haigetel (1, 2) ja on seotud SP-patsiendi halvema prognoosiga ning kardialese äkksurma riskiga (1–3). LBBB korral toimub vasema vatsakese vaheseina aktivatsioon oluliselt varem kui vatsakese külgeinas, tekitades vatsakeste vahelise, aga ka vasema vatsakese sisese mehaanilise kontraktilise düssünkroonsuse (joonis 1A). Kui SP korral on oluliselt halvenenud vasema vatsakese süstoolne



**A.** Hisi kimbu vasema sääre blokaadiga (LBBB) kaasnev vasema vatsakese düssünkroosus: vasema vatsakese külgsena hilisem aktivatsioon (aktivatsiooni ajaline järjekord: varajane punane ja hiline lilla).

Tüüpiline siinsüütmiga LBBB-tüüpi 12-lülituseline elektrokardiogramm

**B.** Resünkroniseeriva raviga (CRT) saavutatud vasema vatsakese vahe- ja külgsena üheaegne aktivatsioon (kollane). Paigaldatud parema vatsakese elektrood ja koronaarsinuse kaudu vasema vatsakese külgsena elektrood.

12-lülituseline elektrokardiogramm

**Joonis 1.** Modifitseeritud Rao P ja Faddis M artiklist. Heart 2017 (13)

funktsioon ning sellele lisandub ka vahe- ja külgsena ajaliselt erinev lihaskontraktsioon, halveneb veelgi südame võimekus verd pumbata, häirub ka papillaarlihaste töö ja mitraalklapi sulgumine, soodustades mitraalpuudulikkust ja südame negatiivset remodellatsiooni.

Tavaliselt piisab juhteteede haaratuse diagnoosimiseks tavalise 12-lülitusega EKG registreerimisest. Pikenenud PR-intervall viitab AV juhtivuse häirele või blokaadile, EKG-l pikenenud QRS-kompleksi ajaline kestvus ja selle muutunud morfoloogia aga Hisi kimbu parema või vasema sääre



# MULTIPOINT™ PACING UNMATCHED CRT RESPONSE.

In a European study, patients receiving MultiPoint™ Pacing from initial implant demonstrated **90% CRT response rate at 12 months** when compared to traditional Bi-V pacing with a quadripolar lead.<sup>1</sup>



Quartet™ Family of LV Leads  
Quadra Assura MP™ CRT-D  
Quadra Allure MP™ CRT-P

1. Zanon, F., Marcantoni, L., Baracca, E., Pastore, G., Lanza, D., Aggio, S., . . . Prinzen, F. W. (2016). Acute Optimization Of Left Ventricular Pacing Site Plus Multipoint Pacing Improve Remodeling And Clinical Response Of CRT At One Year Follow Up. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(13), 1280.

SJM.com  
St. Jude Medical is now Abbott.

**Brief Summary:** Prior to using these devices, please review the User's Manual for a complete listing of indications, contraindications, warnings, precautions, potential adverse events and directions for use.

**Caution:** Product referenced is approved for CE Mark. Device depicted may not be available in all countries. Check with your Abbott representative for product availability in your country.

Unless otherwise noted, all marks herein are trademarks of the Abbott group of companies.

© 2019 Abbott. All Rights Reserved.

EM-MLP-0616-0024(1) | Item approved for international use only.

haaratusele (inter-ja intraventrikulaarse sünkronisatsioonihäire olemasolust). QRSi ajaline kestvus > 120 ms viitab juba olulisele südamelihase elektrilise juhtesüsteemi häirele, mida kirjanduse andmetel võib esineda kuni kolmandikul SP-haigetest (1, 2).

### Resüncroniseeriv kardiostimulatsioon

Kui AV-blokaadist tingitud kodade ja vatsakeste vahelist juhteteede häiret saab ravida kahe kambri südamestimulaatori implantatsiooniga, siis vatsakeste väljendunud sünkronisatsioonihäiret on võimalik kõrvaldada **resüncroniseeriva kardiostimulatsiooniga** (joonis 1B).

1990-ndate keskel välja töötatud CRT-metoodika on tänapäeval laialt kasutusel SP-haigete ravis, kellel esineb lisaks vasema vatsakese süstoolse funktsiooni halvenemisele ka oluline düssüncroonsus. Resüncroniseeriv aparaat erineb kardiostimulaatorist selle poolest, et lisatakse ka kolmas vasema vatsakese elektrood ja aparaadi kaudu on võimalik rakendada ka kardioverter-defibrillaatorravi. Rangluualuse veeni kaudu sisestatud kolmest elektroodist kaks paigaldatakse röntgenkontrolli all parema koja kõrva piirkonda ja parema vatsakese vaheseina. Kolmanda CRT elektroodi sisestamiseks kanüleeritakse esmalt paremasse kotta suubuv koronaarsüüsi suue ja röntgenkontrolli all viiakse antud veeni kaudu vasema vatsakese külgele peale CRT juhe (joonis 1B). Üksikutele juhtudel (~2%) ei õnnestu protseduuri ajal leida koronaarsüüsi või puudub veenil anatoomiline külgharu, siis paigaldab vasema poole juhtme hiljem südamekirurg vasempoolse külgtorakotoomia kaudu.

Kümned randomiseeritud uuringud enam kui 4000 patsiendil on kinnitanud, et CRT-ravi parandab SP-patsientide elukvaliteeti, koormustaluvust, hospitaliseerimist ning haigete pikaegset prognoosi (nii

” Kümned randomiseeritud uuringud enam kui 4000 patsiendil on kinnitanud, et CRT-ravi parandab SP-patsientide elukvaliteeti, koormustaluvust, hospitaliseerimist ning haigete pikaegset prognoosi.

kardiovaskulaar- kui ka üldsuremust) (4, 5). Üks esimesi ja suuremaid SP medikamentoose ning CRT-ravi võrdlusuuringuid (CARE HF uuring) avaldati 2005. aastal (6). Uuringusse kaasati 819 patsienti vasema vatsakese vähenenud süstoolse funktsiooniga (EF ≤ 35%) ja QRSi laiusega üle 120 ms. Ligi kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul vähenes CRT-ravigrupis SP-haigete üldsuremus 36% võrreldes medikamentoose ravi saavate haigetega. Hilisem uurimus (COMPANION-uurimus), kus lisaks CRT-ravile rakendati kardiaalse äkksurma profülaktikaks ka kardioverter-defibrillaatorravi (CRT-ICD), aitas veelgi efektiivsemalt vähendada üld- ja kardiaalsete äkksurmade esinemissagedust (7).

Suurt läbimurret SP-haigete ravis lubav CRT-ravimeetod leidis kiiret kasutust ja implantatsioonide arv hakkas maailmas jõudsalt kasvama, kuid sai ka peagi esimese tagasilöögi. Esmalt väikesemahulistest vaatlusuuringutest ja hiljem ka suurematest registriuuringutest selgus, et mitte kõik SP-patsiendid, kellel esineb lai QRSi kompleks, ei saa ravimeetodist kasu. Erinevate uuringute alusel pea kolmandik patsiente on CRT-ravile resistentid (inglise keeles *non-responders*) (8).

Tagasiulatuvalt vaadati läbi mitmete varasemate uuringute tulemused, kus erilist tähelepanu pöörati just QRSi morfoloogiale ja selle kestusele. Uuringutest selgus, et kõige paremat prognostilist edu said patsiendid, kelle QRSi morfoloogia oli

LBBB-tüüpi ja kestus vähemalt 130 ms (9). Esines lineaarne korrelatsioon LBBB tüüpi QRSi kestuse ja prognostilise edu vahel, kusjuures kõige parem CRT ravivastus oli üle 150 ms (10) korral.

Parema sääre blokaadi või mittespetsiifilise sääreblokaadi pildiga patsiendid CRT-ravist abi tavaliselt ei saanud. Lisaks selgus, et kuni 10%-l juhtudest ei suudetud tagada CRT-juhtme optimaalset asukohta, seda nii anatoomiliste erisuste kui ka operaatori väheste oskuste tõttu (11). Haigetel võib puududa koronaarveeni optimaalne külgharu või esineda külgseina armkude (infarktikolle), mis takistab efektiivse CRT-ravi läbiviimist.

Paremaks ravi juhtimiseks on tänapäeval töötatud välja mitmepolaarsed (neli erinevat elektroodi) CRT-juhtmed, mis võimaldavad hiljem optimeerida stimulatsiooni kohta, aga ka viia läbi mitmes südame segmendis samaaegset stimulatsiooni (*multipolar pacing*) või seda teha lisa CRT-juhtme lisamisega (*multisite pacing*). Uuringute faasis on ka vasema vatsakese endokardiaalse stimulatsiooni väljatöötamine, seda eelkõige juhtmevaba kardiostimulaatorite arenguga.

Euroopa Kardioloogide Seltsi 2016. aasta SP ravijuhis (12) soovitab CRT-ravi sümptomaatilistel siinusrütmiga SP-patsientidel, kellel vaatamata optimaalsele medikamentoosle ravile on vasema vatsakese süstoolne funktsioon alla 35% ja QRSi morfoloogia on LBBB-tüüpi, kestusega  $\geq 150$  ms (IA klassi näidustus) või LBBB-tüüpi QRSi morfoloogia kestus 130–149 ms (IB klassi näidustus).

Kui SP-patsiendil kaasneb AV-blokaad, tuleb enne kardiostimulaatori paigaldust hinnata vasema vatsakese süstoolset funktsiooni ja selle olulise vähenemise (EF < 40%) korral on soovitatav implanteerida CRT-aparaat (12). Parema vatsakese krooniline stimulatsioon põhjustab vähemal või suuremal määral ise düssünkroonsust ja aastatega võib kujuneda välja vasema vatsakese süstoolse funktsiooni vähenemine. Oluline on neid haigeid regulaarselt jälgida, SP-kaebuste ja vasema vatsakese progresseeruva süstoolse funktsiooni halvenemise korral tuleb kaaluda tavastimulaatori uuendamist CRT-aparaadi vastu. Uudse ravimeetodina on tänapäeval töötatud välja ka tehniliselt keerukam Hisi kimbu stimulatsioon, kus elektrood kinnitatakse paremas kimas otse Hisi kimbu tüve piirkonda (enne jagunemist paremaks ja vasemaks sääreks) ja sellega välditakse stimulatsioonist tingitud vatsakeste düssünkroonsust (13).

**Kodade virvendusarütmia (KVA)** on SP-patsientidel kõige sagedasem rütmihäire, millega kaasneb sageli vatsakeste kiire sagedus ja patsiendid vajavad lisaks püsivale antikoagulatsioonile ka agressiivset sageduskontrolli. Tulenevalt ebaregulaarsest ja kiirest vatsakeste tööst ei pruugi vähenenud süstoolse funktsiooni ja laia QRSiga patsiendid CRT-ravist kasu saada (14). SP süvenemisel tuleb kaaluda siinusrütmi taastamise-säilitamise strateegia (rütmikontroll) ja AV-sõlme kateeterablatsiooni (sageduskontroll) vahel. Hiljuti avaldatud CASTLE-AF uuringus

” Tänapäeval on ICD näidustatud sekundaarsel kardialse äkksurma preventatsioonil patsientidele, kes on edukalt taaselustatud äkksurmast üle vatsakeste fibrillatsiooni või kellel on dokumenteeritud eluohtlikke ventrikulaarseid rütmihäireid. Primaarsel preventatsioonil paigaldatakse ICD haigetele, kellel on suur äkksurma risk.



(15) parandas KVA kateeterablatsioon siinusrütmi säilitamisel SP-haigete prognoosi ja õigustab ka antud haigete grupis üha enam argessiivset rütmikontrolli. Kui siinusrütmi taastamisest on loobunud ja patsient vastab CRT näidustusele, tuleks planeerida varajases etapis ka AV-sõlme kateeterablatsioon.

### Kardioverter-defibrillaatorravi

Krooniline SP ja vasema vatsakese süstoolse funktsiooni halvenemine suurendab eluohtlike ventrikulaarsete rütmihäirete ja kardialse äkksurma riski. Kardialset äkksurma esineb SP-haigete grupis 6–9 korda rohkem kui üldpopulatsioonis (16). Piltlikult öeldes – mida raskem on vasema vatsakese süstoolne funktsiooni langus ja SP kliiniline raskusaste, seda suurem on patsiendi äkksurma risk. ICD on efektiivne ravimeetod kardialse äkksurma ennetamiseks suure riskiga patsientide grupis (12).

Esimesed juhuslikustatud uurimused, kus võrreldi ICD ja medikamentoosse antiarütmilise ravi mõju ventrikulaarse rütmihäire tõttu elustatud haigete suremusele, muutsid oluliselt tänapäeva arusaama südamehäire tõttu tekkinud äkksurma ennetusest. Raske südamehaige rütmihäirest tingitud suremus vähenes eri uurimuste alusel ICD-rühmas kuni 50% (17). Järgnesid primaarse preventiooni uurimused, kuhu kaasati suure riski tunnustega patsiendid, näiteks need, kellel oli südamelihaseinfarkti järel vasema vatsakese süstoolne funktsioon halvenenud, s.t väljutusfraktsioon oli < 30–35%. II MADIT uurimuse alusel vähenes kaheksa aasta jooksul kardialne suremus ICD-rühmas 34%, vaatamata adekvaatsele revaskularisatsioonile ja optimaalsele medikamentoosle ravile (18).

Tänapäeval on ICD näidustatud sekundaarsel kardialse äkksurma preventioonil patsientidele, kes on edukalt taaselustatud äkksurmast üle vatsakeste

fibrillatsioonile või kellel on dokumenteeritud eluohtlikke ventrikulaarseid rütmihäireid. Primaarsel preventioonil paigaldatakse ICD haigetele, kellel on suur äkksurma risk (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon alla 35% ning kliiniliselt väljendunud südamepuudulikkus (NYHA klass II–III)). (12). Seega kasutatakse enamikul patsientidest, kes vajavad CRT-ravi, ka ICD-ravi võimekusega aparate.

Eestis implanteeritakse ICD ja CRT mõlemas regionaalhaiglas (Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis) umbes 150 aparati aastas. Pea kõik ICD- ja CRT-patsiendid on tänapäeva Eestis mobiilside kaudu kodus kaugjälgimisel, mis võimaldab kohe reageerida eluohtlikele rütmihäiretele ning vajaduse korral viivitamata sekkuda või ravi korrigeerida.

Tegemist on kalli ravimeetodiga ja aastane implantatsioonide arv on piiratud. Resünkroniseeriv ravi on tavaliselt tagatud enamusele SP-patsientidest, kellel on ravijuhiste järgi I klassi näidustus. 2016. aastal läbi viidud üleeuroopalises CRT vaatlusuuringus eristus Eesti range patsientide valik kriteeriumide alusel, pea 96%-l haigetest esines LBBB-tüüpi sääreblokaad ja 92%-l oli QRSi kestus üle 150 ms, samas kui keskmine Euroopa näitaja oli vastavalt 73% ja 68% (19).

Sekundaarses preventioonis on tagatud Eestis kõikidele haigetele defibrillaatorite kättesaadavus ja need juhud moodustavad pea kolmandiku implantatsioonidest. Primaarses preventioonis tuleb kindlasti arvesse patsiendi vanus ja kaasuvad haigused, iga konkreetse haigusjuhu korral teeb ICD implantatsiooni kohta otsuse üldjuhul kahest elektrofüsioloogist ning raviarstist koosnev konsiilium. Kui võrrelda CRT- või ICD-ravi kättesaadavust Euroopas, jääme keskmiste implantatsioonide sageduselt miljoni elaniku kohta veel alumise kolmandiku piirile (20).

Nii eriala kestlik rahastus kui ka arstkonna teadlikkuse parandamine SP-haigete käsitlusest parandab loode-tavasti lähiaastatel nüüdisaegsete SP ravimeetodite kättesaadavust ka Eestis.

## KASUTATUD KIRJANDUS

1. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398–405.
2. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJ, et al. Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: evidence from the CHARM programme. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 510–7.
3. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace* 2009; 11: 10–14.
4. García García MA, Rosero Arenas MA, Ruiz Granell R, et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy devices and implantable cardioverter defibrillators in the treatment of heart failure due to severe systolic dysfunction: systematic review of clinical trials and network meta-analysis. *Heart Asia* 2016; 8(1): 8–15.
5. Jiang M, He B, Zhang Q. Comparison of CRT and CRT-D in heart failure: systematic review of controlled trials. *Int J Cardiol* 2012; 158 (1): 39–45.
6. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *N Engl J Med.* 2005; 352 (15): 1539–49.
7. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2140–50.
8. Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2014; 130 (1): 87–90.
9. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Feb; 23 (2): 163–8.
10. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 370 (18): 1694–701.
11. Khan FZ, Virdee MS, Fynn SP, Dutka DP. Left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: where and how? *Europace* 2009; 11 (5): 554–61.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–2200.
13. Rao P, Faddis M. Cardiac resynchronization therapy: current indications, management and basic troubleshooting. *Heart* 2017; 103: 2000–2007.
14. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011; 8 (7): 1088–94.
15. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018; 378 (5): 417–427.
16. Santangeli P, Dello Russo A, Casella M, et al. Left ventricular ejection fraction for the risk stratification of sudden cardiac death: friend or foe? *Intern Med J* 2011; 41: 55–60.
17. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Metaanalysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmic vs. implantable defibrillator study. Cardiac arrest study Hamburg. Canadian implantable defibrillator study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071–8.
18. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the multicenter automatic defibrillator implantation trial II. *Circulation* 2010; 122: 1265–71.
19. Dickstein K, Normand C, Auricchio A et al. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronization therapy in 11 088 patients—who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1039–1051.
20. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2017; 19: ii1–ii90.

## Südamevatsakest toetav seade südamepuudulikkuse ravis

Lõppstaadiumis südamepuudulikkus on levinud probleem ning elanikkonna vananemisega haigestumiste arv kasvab. Mehaanilised vereringetoetuse seadmed, eriti just vasaku vatsakese abistamise seadmed, on tänapäeval üha rohkem kasutuses lõppstaadiumis südamepuudulikkuse ravis. Tänu tehnoloogia arengule on patsientide elulemus ning elukvaliteet märkimisväärselt paranenud.



**Günter Taal,**  
kardiokirurgia  
kirurg-vanemarst,  
Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla



**Ingrid Merioja,**  
kardiokirurgia  
arst-resident

Artikli eesmärk on anda ülevaade pikaajaseks kasutamiseks mõeldud mehaanilise vereringetoetuse vahenditest.

Antud ravimeetodiga kaasneb mitmeid tüsistusi, kuid vaatamata kaasuvatele probleemidele on teatud patsientide jaoks mehaanilised vereringe abistamise seadmed kättesaadav alternatiiv doonorsüdamele või vaheetapp sobiva organi ootamisel. Tänu tehnoloogia täiustumisele on vatsakese abistamise seadmed (*ventricular assist device* – VAD) teatud juhtudel aina sagedamini lõplik ravimeetod. Võrreldes optimaalse medikamentoosse raviga parandavad need seadmed oluliselt patsientide elulemust.

Südamepuudulikkus haarab maailmas vähemalt 26 miljonit inimest (1). Seoses elanikkonna vananemisega ning haiguse progresseeruva loomuga suureneb ajas ka antud probleemiga inimeste hulk, sealhulgas ka patsientide arv, kelle jaoks medikamentoosne ravi ei ole piisav. Lõppstaadiumis südamepuudulikkusega inimeste standardravi on südamesirdamine. Antud ravimeetodil on aga mitmeid piiranguid, sealhulgas on sobivate doonorsüdamete hulk ebapiisav. Organi vajajaid on ligikaudu poole rohkem kui doonoreid, mistõttu paljud patsiendid surevad ootejärjekorras. Seetõttu on juba aastakümneid arendatud tehnoloogiaid,

mis võimaldaksid ajutiselt või definitiivselt mehaanilist vereringetoetust.

### Ajalugu

Mehaanilise vereringetoetuse tehnoloogia alguseks võib lugeda 1953. aastat, kui tehti esimene südameoperatsioon kehavälise vereringega. Haigel parandati kodade vaheseina defekt. 1963. aastal asetati patsiendile esimene LVAD (*left ventricular assist device*), kuid inimese elu ei suudetud päästa. Juba kolm aastat hiljem asetas M. E. DeBakey 37-aastasele naisele vatsakese abistamise seadme ning kuu aega hiljem lahkus patsient haiglast. Alates 1994. aastast on esimene LVAD (HeartMate) Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti (FDA) poolt aktsepteeritud seade, mida on lubatud kasutada patsiendile sillana siirdamiseks (*bridge to transplant*) (2). Esimesed abistamiseseadmed olid pulsatiilse vooluga, enamik teise ja kolmanda generatsiooni vahendeid (Heartmate II, Heartmate 3 ja HVAD) tekitavad pulsilaineta pideva verevoolu. Mõned uuringud on näidanud, et pidevvoolu kasutamine on ohutu (3–4), kuid on ka seisukohti, et peaks eelistama pulsatiilset voolu (5). Aastate jooksul on siirdamise läbi teinud patsientide hulk, kes

” Vaatamata kaasuvatele probleemidele on teatud patsientide jaoks mehaanilised vereringe abistamise seadmed kättesaadav alternatiiv doonorsüdamele või vaheetapp sobiva organi ootamisel.

on eelnevalt olnud mehaanilisel vereringe toetusel, märkimisväärselt kasvanud. Aastal 2000 oli Rahvusvahelise Südame Transplantatsiooni Ühenduse (*International Society of Heart Transplantation*) andmetel neid 19,1%, aastaks 2012 oli see tõusnud 41,0%-ni (6).

INTERMACS-i (*International Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support*), suurima mehaanilist vereringetoetust omavate patsientide registri andmetel asetati vahemikus jaanuar 2013 kuni detsember 2016 abistamiseseadmeid 14062 inimesele. 93%-l oli tegemist LVAD-iga, tehissüdameid (TAH – *Totally Artificial Heart*) asetati 2%-l ning biventrükulaarseid abistamiseseadmeid 3%-l juhtudest. LVAD paigaldatakse vasaku vatsakese tippu, kust

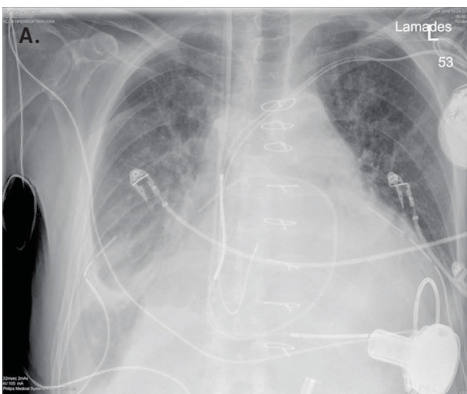
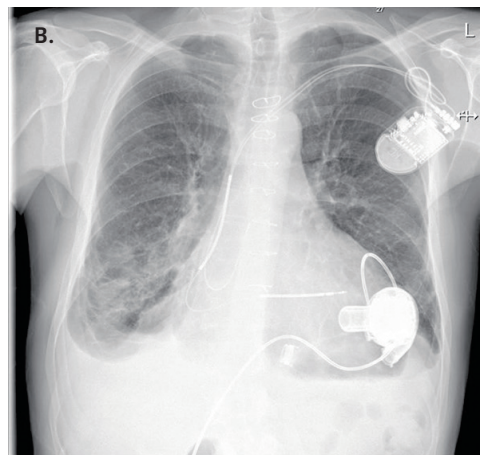


Foto 1. A. Vahetu postoperatiivne pilt. B. Üks kuu hiljem



veri pumbatakse veresoone proteesi kaudu ülenevasse aorti. Kui mõlemad südamepooled vajavad toetust, asetatakse teine pump parema vatsakese külge ning see pumpab vere sealt kopsuarterisse. Täielik tehissüda asendab mõlemat vatsakest ning seda kasutatakse olukorras, kus südame külge ei ole mingil põhjusel võimalik pumpa asetada. Ühe aasta elulemus LVAD-iga oli 81%, biventrakulaarse toetuse korral 53% ja TAH-i korral umbes 49% (7).

### Näidustused

Euroopa Kardioloogide Seltsi südamepuudulikkuse ravijuhise järgi on LVAD-i paigaldamine näidustatud patsiendil, kellel on > 2 kuud kestnud rasked südamepuudulikkuse sümptomid vaatamata optimaalsele medikamentoossele ja seadmetega ravile ning enam kui üks järgnevast:

- LVEF < 25% ja, kui on mõõdetud, maksimaalne  $VO_2 < 12 \text{ ml/kg/min}$ ,
- $\geq 3$  südamepuudulikkusega hospitaliseerimist viimase 12 kuu jooksul ilma selge esilekutsuva faktorita;
- sõltuvus intravenoossest inotropsest ravist;
- progresseeruv elundite düsfunktsioon, mille põhjus on organite vähenenud perfusioon, mitte aga ebaadekvaatne vatsakese täitumISRõhk;
- ei ole rasket parema vatsakese düsfunktsiooni koos raske trikuspidaalpuudulikkusega (8).

Kõik antud kriteeriumitele vastavad haiged ei ole sobivad abistamiseseadme paigaldamiseks. Patsiendid, kellel on pöördumatud lõpporganite kahjustused või ravimatu maligne või raske neuroloogiline haigus, ei ole antud ravimeetodi kandidaadid. Lisaks on väga oluline patsiendi ravisoodumus, suitsetamise ja alkoholismi puudumine ning sobiva tugivõrgustiku olemasolu. Erinevatel eelmainitud põhjustel on perspektiivne antud ravimeetodit rakedada vaid kolmandikul patsientidest.

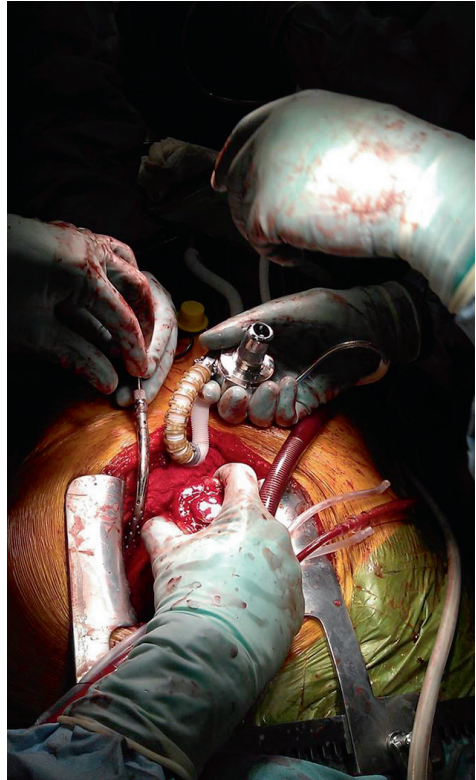


Foto 2. Heartware'i paigaldamine

Kui algselt oli LVAD mõeldud sillana transplantatsiooniks ehk selleks, et hoida patsienti elus sobiva doonorsüdameni, siis pärast REMATCH (*Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure*) (9) uuringu avaldamist on teatud patsientidel LVAD-i paigaldamine lõplik ravimeetod (*destination therapy*). Antud uuringus randomiseeriti 129 NYHA IV klassi südamepuudulikkusega patsienti kas LVAD-i implantatsiooniks või optimaalseks medikamentoosseks raviks. Tegemist oli patsientidega, kes südamesiirdamiseks ei sobinud. Ühe aasta elulemus vatsakese abistamise seadme grupis oli

52% ja medikamentoosse ravi omas 25% ( $P = 0,002$ ). LVAD-ide paigaldamine just definitiivseks raviks on aastate jooksul märkimisväärselt kasvanud. INTERMACS-i (*The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) ehk Põhja-Ameerika vatsakeste abistamise seadmete andmebaasi põhjal oli aastatel 2006–2009 lõpliku ravimeetodina paigaldatud 178 abistamiseseadet, mis oli kõigest paigaldatud seadmetest 8,2%. Aastaks 2017 paigaldati selle eesmärgiga 4846 seadet, mis oli 47,6% koguhulgast (10).

Lisaks võib LVAD-i paigaldamine parandada haige kliinilist seisundit sedavõrd, et haige sobiks südame transplantaatsiooniks (*bridge to candidacy*). Pulmonaalhüpertensioon on siirdamisjärgselt tekkiva parema poole puudulikkuse riskifaktor ning seetõttu südamesiirdamise vastunäidustus. Uuringud on näidanud, et sellistele patsientidele LVAD-i paigaldamine vähendab kopsuringe rõhkusid ning võimaldab antud patsiendile tulevikus teostada südamesiirdamist (11–13).

### INTERMACS-i klassifikatsioon

INTERMACS-is (IM) jagatakse patsiendid raskusastme järgi seitsmesse klassi:

- 1) kardiogeenses šokis,
- 2) progresseeruv seisundi halvenemine,
- 3) stabiilne, kuid inotroopsõltuv,
- 4) sümptomid rahuolekus,
- 5) sümptomid koormusel,
- 6) koormustaluvuse vähenemine,
- 7) New York Heart Association (NYHA) klass 3.

1.–3. klassi patsiendid on lühiajalisel mehaanilisel toel (ECMO – *extracorporeal membrane oxygenation*) või inotroopsõltuvad. 4.–7. klassi haigeid võib lugeda tinglikult ambulatoorseteks. IM-i klassid on hea prognostiline vahend LVAD-i paigaldamise ajastamiseks ja sellega seotud riskide hindamiseks (14, 15). 1.–2. klassi patsientidel, keda ravitakse LVAD-iga, on implanteerimise järgne

suremus 44% suurem kui 3. või 4. klassi patsientidel (15).

Kõige rohkem implanteeritakse LVAD-e IM 2.–3. klassi haigetele (7). Viimasel ajal uuritakse, kas LVAD võiks olla definitiivne ravi vähem haigetele patsientidele (INTERMACS 4–7).

ROADMAP (*Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients*) on uuring, kus hinnati IM 4.–7. klassi haiged, kes ei olnud südamesiirdamise kandidaadid ning kelle EF < 25% ja 6-minuti kõnnitesti oli distant < 300 m. LVAD-i paigaldamine nende haigetele parandas elukvaliteeti ning kõnnitesti tulemusi, kuid kaasnesid LVAD-iga seotud tüsistused (16). Täpsemas analüüsis selgus, et kõige rohkem kasu LVAD-i paigaldamisest võiks saada just IM 4. klassi patsiendid (17).

### Tüsistused

Kuigi abistamiseseadmed on pidevalt kättesaadavad vahendid, mis võivad kriitiliselt haigetele patsientidele kiiresti abi pakkuda, kaasneb antud ravimeetodiga mitmeid tüsistusi. INTERMACS-i registri kahe aasta jälgimisperioodi põhjal esines *driveline*'i (kaabel, mis ühendab kehasisest pumba kehavälise kontrollüksusega, mille külge omakorda kinnituvad ka akud) infektsioone 19%-l, sepsist 19%-l, insulte 11,7%-l, pumba tromboosi 3,6%-l, verejookse 54%-l, mehaanilisi probleeme, mille tõttu pidi pumba vahetama, 4%-l ja südame parema poole puudulikkust 18%-l patsientidest (18).

Abistamiseseadme tromboos, mis tekib vaatamata antikoagulatsioonile, on raske probleem. Tromboosiks loetakse verehüüvet, mis on tekkinud ükskõik millises seadme osas. Kliiniliselt võib see avalduda väga erinevalt – patsient võib olla nii asümptomaatiline kui ka kardiogeenses šokis ning selle tagajärjel surra (19). Tromboosi kahtluse korral tuleks patsiendil



Foto 3. Heartware'i tulevik

alustada intravenoosse hepariini manustamist ja intravenooset trombolüüsi. Kui patsiendi seisund ei parane või ta on hemodünaamiliselt ebastabiilne, peaks kaaluma seadme vahetamist (20).

Ägedat parema poole puudulikkust, mis on tekkinud LVAD-i paigaldamise järel, defineeritakse kui a) operatsioonijärgset inotroopide või selektiivsete vasodilataatorite vajadust, mis kestab üle 14 päeva, või b) parema vatsakese abistamiseseadme (RVAD) implantatsiooni vajadust või c) parema südamepoole ECMO paigaldamise vajadust (21). Biventrikulaarse toe vajadus suurendab märkimisväärselt suremust (7).

Verejooks on kõige sagedasem tüsistus esimestel kuudel pärast seadme implanteerimist (7). Selleks on mitmeid põhjuseid: antitrombootiline ravi, mida patsiendid peavad pumba tromboosi vältimiseks saama, seedetrakti hüpoperfusiooni tõttu

” Varem ainult sillana siirdamiseni mõeldud vahend on tänapäeval teatud haigete jaoks eelistatud lõplik ravi-meetod.

tekkinud angiodüsplaasia (22) ja ka omandatud koagulopaatia, eriti omandatud von Willebrandi sündroom (23).

Infektsioonid ja sepsis on samuti tõsised probleemid ning kuni 20% abistamiseseadmetega patsientide surma põhjustest on infektsioossed tüsistused. Enamus infektsioonidest on bakteriaalsed (24).

### Tulevik

Mehaaniliste abivahenditega patsientide arv kasvab ning inimesed elavad nendega kauem. Lisaks võivad lähiajal laieneda soovitused, millistele patsientidele on see sobiv ravimeetod. Jätkuvad uuringud, kas vajalik on pulsatiilne vool ning kas see vähendaks tüsistusi. Seadmete arenguga muutuvad need üha füsioloogilisemaks – väiksemaks, lihtsamaks paigaldada ning uute põlvkondade seadmed suudavad automaatselt patsiendi füüsilise aktiivsuse järgi adapteeruda. Välja on töötatud meetodika, mismoodi laadida seadet läbi naha, ehk siis seade oleks täielikult kehasisene, ilma ühegi juhtmeta. Viimase ajani on olnud probleemiks inimese nahk, mis ei pea suurele energiahulga ülekandele vastu, kuid praeguseks on sellisel meetodil laaditavaid pumpe paigaldatud kaks (26).

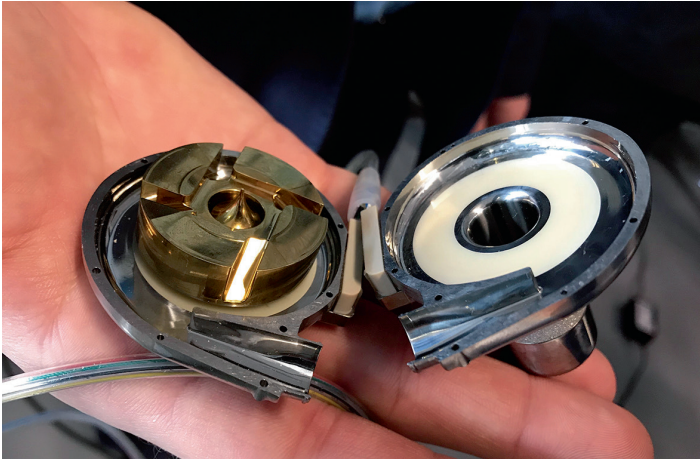


Foto 4. VAD seade

## Kokkuvõte

Lõppstaadiumis südamepuudulikkus on levinud probleem ning elanikkonna vananemisega haigestumiste arv kasvab. Kuna doonor-südameid pole piisavalt, on viimaste aastakümnete jooksul arenatud mehaanilisi vereringet toetavaid seadmeid. Kõige paremaid tulemusi on saadud vasaku vatsakese abistamise seadmega. Varem ainult sillana siirdamiseni mõeldud vahend on tänapäeval teatud haigete jaoks eelistatud lõplik ravimeetod. Kuigi seadmed parandavad patsientide elukvaliteeti, on need seotud mitmete tüsistustega, sealhulgas verejooksud,

Eesti esimene LVAD paigaldati 2010. aastal PERH-is. Kokku on Eestis paigaldatud 16 LVAD-i (kaheksa PERH-s ja kaheksa TÜK-s). Neist haigetest kolm on siirdamise läbinud, kolm lõplikul ravil, viis ootelehel või ootel sinna ning viis tänaseks surnud (kusjuures üks nendest elas pumbaga definitiivse ravi eesmärgil kolm aastat).

tromboosid ja infektsioonid. Võrreldes optimaalse medikamentoosse raviga parandavad need siiski elulemust.

## KASUTATUD KIRJANDUS

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014 Sep;1 (1): 4–25.
2. Joyce, DL, Joyce LD, Loebe, M. *Mechanical Circulatory Support Principles and Applications*. USA: The McGraw-Hill Companies, 2012.
3. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007 Aug 30; 357 (9): 885-96.
4. Feller ED, Sorensen EN, Haddad M, Pierson RN, Johnson FL, Brown JM, Griffith BP. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 Mar 1; 83 (3): 1082-8.
5. Jorde UP, Uriel N, Nahumi N, Bejar D, Gonzalez-Costello J, Thomas SS, Han J, Morrison KA, Jones S, Kodali S, Hahn RT. Prevalence, significance, and management of aortic insufficiency in continuous flow left ventricular assist device recipients. *Circulation: Heart Failure*. 2014 Mar; 7 (2): 310-9.
6. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report—2011. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011 Oct 1; 30 (10): 1104-22.
7. Kirklin JK, Xie R, Cowger J, de By TM, Nakatani T, Schueler S, Taylor R, Lannon J, Mohacs P, Gummert J, Goldstein D. Second annual report from the ISHLT Mechanically As-



- sisted Circulatory Support Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018 Jun 1; 37 (6): 685-91.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14; 37 (27):2 129-200.
  9. Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ronan NS, Piccione Jr W, Holman WL, Furukawa S, Weinberg AD, Heatley G. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *The Annals of thoracic surgery*. 2004 Dec 1; 78 (6): 2123-30.
  10. [https://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal\\_Quarterly\\_Report/Federal\\_Partners\\_Report\\_2017\\_Q3.pdf](https://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal_Quarterly_Report/Federal_Partners_Report_2017_Q3.pdf)
  11. Moayedifar R, Zuckermann A, Aliabadi-Zuckermann A, Riebandt J, Angleitner P, Dimitrov K, Schloeghofer T, Rajek A, Laufer G, Zimpfer D. Long-term heart transplant outcomes after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018 Jun 13; 54 (6): 1116-21.
  12. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Potapov EV. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2011 Oct 1; 40 (4): 971-7.
  13. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, Grimm M, Rajek A, Wolner E, Wieselthaler G. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007 Mar 1; 133 (3): 689-95.
  14. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009 Aug 1; 28 (8): 827-33.
  15. Boyle AJ, Ascheim DD, Russo MJ, Kormos RL, John R, Naka Y, Gelijns AC, Hong KN, Teuteberg JJ. Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011 Apr 1; 30 (4): 402-7.
  16. Estep JD, Starling RC, Horstmanhof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Oct 20; 66 (16): 1747-61.
  17. Shah KB, Starling RC, Rogers JG, Horstmanhof DA, Long JW, Kasirajan V, Stehlik J, Chuang J, Farrar DJ, Estep JD, ROADMAP Investigators. Left ventricular assist devices versus medical management in ambulatory heart failure patients: an analysis of INTERMACS Profiles 4 and 5 to 7 from the ROADMAP study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018 Jun 1; 37 (6): 706-14.
  18. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatoes AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, Horstmanhof DA, Kormos RL, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Birks EJ. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 May 6; 63 (17): 1751-7.
  19. Birati EY, Quiaoit Y, Wald J, Kirkpatrick JN, Goldberg LR, Atluri P, Margulies KB, Rame JE. Ventricular assist device thrombosis: A wide spectrum of clinical presentation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015 Apr 1; 34 (4): 613-5.
  20. Birati EY, Rame JE. Diagnosis and management of LVAD thrombosis. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2015 Feb 1; 17 (2): 2.
  21. Meineri M, Van Rensburg AE, Vegas A. Right ventricular failure after LVAD implantation: prevention and treatment. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2012 Jun 1; 26 (2): 217-29.
  22. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Kar B, Bogaev RC, Frazier OH. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011 Aug 1; 30 (8): 849-53.
  23. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, Ennezat PV, Cappleman S, Naka Y, Mancini D. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Oct 5; 56 (15): 1207-13.
  24. Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, Adamson RM, Watson JD, Raines EP, Couper GS, Pagani FD. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2004 Dec 1; 23 (12): 1359-65.
  25. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, Wang IW, Mann DL, Ewald GA, Moazami N. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *The Annals of thoracic surgery*. 2010 Oct 1; 90 (4): 1270-7.
  26. Yuryj Pya, Jiri Maly, Mahabbat Bekbossynova, Roman Savelov, Stephan Schueler, Bart Meyns, Yigal Kassif, Massimo Masseti, Michael Zilbershlag, Ivan Netuka. First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled with a continuous-flow left ventricular assist device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019 April 4; 38: 339-343.

# Kroonilise südamepuudulikkusega patsiendi jälgimine haiglajärgses perioodis ja patsiendi nõustamine

Kroonilise südamepuudulikkuse (SP) dekompensatsioonil/ägenemisel vajavad haiged sageli haiglaravi või pöörduvad erakorralise meditsiini osakonda. Südamepuudulikkus on üks sagedasemaid korduva hospitaliseerimise põhjuseid.



**Pille Teppand,**  
kardioloogia arst-resident

Ägenemise ajal soovivad ravijuhised võimalusel jätkata tõendus põhise südamepuudulikkuse raviga, välja arvatud hemodünaamika ebastabiilsuse (sümp-tomaatiline hüpotensioon, hüpoperfu-sioon, bradükardia), hüperkaleemia või neerufunktsiooni raske halvenemise korral. Nimetatud juhtudel võib olla vajalik suukaudse ravi dooside vähenda-mine või ravi ajutine katkestamine kuni seisundi stabiliseerimiseni. Patsiendid võib lubada ambulatoorsele ravile, kui nende hemodünaamika on stabilisee-runud, on saavutatud euvoleemia, taas-

alustatud tõendus põhise SP raviga ning neerufunktsioon on stabiilne vähemalt 24 tundi enne väljakirjutamist (1).

Südamepuudulikkus on üks sagedase-maid korduva hospitaliseerimise põhju-seid. Rehospitaliseerimist ägeda südame-puudulikkuse tõttu pärast hiljutist haig-laravi vajab isegi kuni 30% patsientidest 60–90 päeva pärast haiglaravi (2). Enne haiglast väljakirjutamist peaksid olema paigas plaanid edasise ravi ja jälgimise osas. Väga oluline roll patsiendi jälgimises haiglajärgses perioodis on lisaks kardioloogile ka perearstil. Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) 2016. aasta südamepuudulik-kuse ravijuhis soovib haiglaravijärgset kontrolli perearsti juures kuni seitsme päeva jooksul ning võimalusel kardioloogi vastuvõttu kuni kahe nädala jooksul (1). Korduv arstivisiit, eriti juba tuttava arsti juurde, esimese 14 päeva jooksul pärast südamepuudulikkuse dekompensatsiooni tõttu haiglaravil viibimist või EMO-sse

pöördumist vähendab suremust ning 30 päeva rehospitaliseerimise riski (3).

## **MEDIKAMENTOOSSE RAVI OPTIMEERIMINE**

Patsiendi haiglast välja kirjutamisel ei ole sageli tegemist veel optimaalse raviskeemiga. Äärmiselt oluline on tõendus põhise ravi järjepidev ülestiitrimine, et tegemist oleks tõepoolest optimaalse medikamentoosse raviga, kuna just siis on SP ravis näidatud suurimat kasu – suremuse vähenemine (v.a ARBid), südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste ennetamine (1, 6).

Rahvusvahelise prospektiivse jälgimisuuringu QUALIFY tulemustest selgus, et arstide hea farmakoloogilise ravi juhiste järgimine, mil kirjutati ravijuhises soovitatud südamepuudulikkuse ravimitele (AKEI/ARB, BB, MRA, ivabradiin) välja retseptid vähemalt 50% soovitusliku annuse osas, oli seotud parema kliinilise tulemusega kuue kuu järelkontrollil (7). Kahjuks saavad paljud patsiendid kliinilises praktikas siiski ravijuhistes soovitatud doosidest oluliselt väiksemaid annuseid (8). BIOSTAT-CHF oli uuring, mis disainiti just AKEI/ARB ning BB ülestiitrimise hindamiseks HFReF-iga patsientidel. Uuringust selgus, et patsientidel, kes saavutasid antud ravimigruppide osas < 50% eesmärkdoosidest, täheldati suuremat suremust ning neil oli suurem risk surmaks ja/või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiseks.

Peamised takistused ravimite doosi suurendamisel on sageli hirm kõrvaltoimete tekke ees, kõrvaltoimete esinemine (nt hüpotensioon, bradükardia, neeru-puudulikkus, elektrolüütide häired), aga

” Südamepuudulikkus on üks sagedasemaid kor-duva hospitaliseerimise põhjuseid.

ka patsientide halb ravisoostumus (9, 10). Uuringus BIOSTAT-CHF oli ravimi talumatus eesmärkdooside mittesaavutamise põhjuseks vaid < 1/3 juhtudest, muude põhjuste hulgast toodi välja halb ravisoostumus (11).

Diureetikumid (eelkõige lingudiureetikumid) kuuluvad paljude südamepuudulikkusega haigete raviskeemi sõltumata vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist, vaatamata sellele, et diureetikumide toimet haigestumuse ja suremuse vähendamisele ei ole uuritud randomiseeritud kontrollitud uuringutes (1). Ravi doseerimine on sageli empiiriline (puudub eesmärkannus) – diureetikumi doos peab olema nii suur kui vajalik ning nii väike kui võimalik, et tagada sümptomite leevendamine (8). Haigla järgses perioodis vajab suure tõenäosusega korrigeerimist ka diureetiline ravi.

## **SÕOVITUSED PATSIENTIDE JÄLGIMISEL MEDIKAMENTOOSSE RAVI OSAS**

ESC 2016. aasta südamepuudulikkuse ravijuhise (1) täienddokument (*web addenda*) annab konkreetseid praktilised soovituselised medikamentoosse ravi jälgimiseks erinevate ravimigruppide ja sagedasemate kõrvaltoimete kaupa (1), millest allpool ka lühike kokkuvõte.

### **Hüpotensioon**

Oluliseks takistuseks ravimite ülestiitrimisel nii AKEI/ARBi, ARNI kui BB puhul võib osutuda hüpotensioon. Asümptomaatilise hüpotensiooni korral ei ole ravi vaja muuta. Uimasuse ja peeringlusega väljenduv sümptomaatiline hüpotensioon on suhteliselt sage, kuid paraneb tavaliselt ajaga – patsiendid vajavad eelkõige rahustamist. Tuleb hinnata teiste hüpotensiooni põhjustavate preparaatide (nitraadid, kaltsiumikanali blokaatorid, teised vasodilataatorid) vajadust raviskeemis, nende doosi vähendada või nad hoopis ära jätta. Hüpotensiooni esinemisel kompenseeritud

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

Ravimi-grupp	Doosi tiitrimine haiglaravi järgselt	Sagedasemad kõrvaltoimed, mille osas jälgida	Soovitused jälgimiseks
<b>AKEI/ARB või ARNI</b>	≥ 2-nädalase intervalliga	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neerufunktsiooni halvenemine</li> <li>Hüperkaleemia</li> </ul>	Vereanalüüside kontroll (kreatiniin, urea, K <sup>+</sup> ): 1–2 nädalat pärast ravi alustamist / ravimi doosi suurendamist; stabiilses faasis iga 4 kuu tagant.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hüpotensioon</li> </ul>	Hinnata teiste hüpotensiooni põhjustavate preparaatide (nitraadid, kaltsiumikanali blokaatorid, teised vasodilataatorid, ka diureetikumid) vajadust raviskeemis (pikem selgitus tekstis).
<b>MRA</b>	4-8 nädalat peale ravi alustamist	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neerufunktsiooni halvenemine</li> <li>Hüperkaleemia</li> </ul>	Vereanalüüside kontroll (kreatiniin, urea, K <sup>+</sup> ): 1 nädal pärast ravi alustamist / doosi suurendamist, edasi korra kuus (3 kuu jooksul), selle järgselt vähemalt kord kvartalis (esimesel raviaastal); stabiilses faasis iga 4 kuu tagant.
<b>BB</b>	≥ 2-nädalase intervalliga	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hüpotensioon</li> <li>Bradükardia</li> </ul>	Hinnata teiste hüpotensiooni põhjustavate preparaatide vajadust raviskeemis (pikem selgitus tekstis). EKG, välistamaks muid rütmihäireid (sh AV-blokaad) peale siinusbradükardia.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Südamepuudulikkuse sümptomite süvenemine</li> </ul>	Väljastada muud võimalikud bradükardia põhjused (nt hüpotüreosis). Jälgida südamepuudulikkuse sümptomite halvenemise osas (süvenev düspnoe, väsimus, tursed, kaalutõus). Vajadusel diureetikumi doosi suurendada.
<b>Ivabradiin</b>	≥ 2-nädalase intervalliga	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bradükardia</li> </ul>	EKG, välistamaks muid rütmihäireid (sh AV-blokaad) peale siinusbradükardia. Väljastada muud võimalikud bradükardia põhjused (nt hüpotüreosis).
<b>Diureetikumid</b>	Puudub eesmärkannus - kasutada minimaalset annust, mis tagab euvoleemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neerufunktsiooni halvenemine</li> <li>Hüpokaleemia</li> <li>Hüpomagneseemia</li> <li>Hüponatreemia</li> </ul>	Vereanalüüside kontroll (kreatiniin, urea, elektrolüüdid (sh K <sup>+</sup> )): 1–2 nädalat pärast diureetilise ravi alustamist ja pärast iga doosi suurendamist.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hüpotensioon</li> </ul>	Hinnata teiste hüpotensiooni põhjustavate preparaatide vajadust raviskeemis (pikem selgitus tekstis).

(ilma paispuudulikkuse sümptomiteta) SP korral kaaluda diureetikumi doosi vähendamist.

### Elektrolüütide tasakaalu ja neerufunktsiooni häired

AKEI, ARB, ARNI, MRA võivad kõrvaltoimena põhjustada elektrolüütide tasakaalu häireid ning neerufunktsiooni halvenemist. Tähtis on sage jälgimine. Kui esineb oluline jääkainete ja kaaliumi taseme tõus, kaaluda teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite (nt NSAID), kaaliumi asendajate / kaaliumi säästvate diureetikumide (sh MRA) manustamise katkestamist, võimalusel diureetikumi doosi vähendamist, kõrvalekallete püsimisel analüüsides redutseerida AKEI/ARBi või ARNI doosi. Kui kaaliumi tase tõuseb > 5,5 mmol/l, kujuneb raske neerupuudulikkus, tuleb vajadusel ravi katkestada ning konsulteerida spetsialistiga.

Diureetilise ravi foonil neerufunktsiooni halvenemisel tuleks hinnata patsiendi kliinilist staatust, hüповoleemia/dehüdratsiooni esinemist. Välistada teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite (nt NSAID) kasutamine. Ajutiselt katkestada ravi MRA-ga, kaaluda AKEI/ARB doosi vähendamist. Kui ravi foonil kujuneb hüpokaleemia/hüpomagneesemia, on soovitatud võimalusel suurendada AKEI/ARB doosi või lisada MRA, kaaliumi või magneesiumi.

### Bradükardia

Kui raviskeemis on BB ja/või ivabradiin, tuleb bradükardia korral kindlasti teha EKG, välistamaks muid rütmihäireid (sh AV-blokaad) peale siinusbradükardia. Välistada muud võimalikud bradükardia põhjused (nt hüpotüreosis). Väljendunud väsimuse või bradükardia (SLS < 50 x/min) korral soovitatakse doosi vähendada poole võrra või raskete sümptomite korral ravi katkestada. Hinnata tuleks seejuures ka teiste SLS-i vähendavate ravimite (nt digoksiin, amiodaroon, verapamiil, diltiaseem) vajadust. Kuna ivabradiini puhul on tegemist siinussõlme toimiva

” Patsiendi haiglast välja kirjutamisel ei ole sageli tegemist veel optimaalse raviskeemiga.

ravimiga, mis ei ole näidustatud kodade virvendusarütmia korral (KVA), tuleb ravi ivabradiiniga lõpetada, kui patsiendil tekib persisteeruv/permanentne KVA.

### Südamepuudulikkuse süvenemine

BB-ravi alustamise järgselt (sageli esimese kahe kuu jooksul) võib esineda südamepuudulikkuse sümptomite halvendumist, vedeliku ülekoormuse tunnuseid (süvenev düspnoe, väsimus, tursed, kaalutõus). Patsiendil soovitatakse end kaaluda igapäevaselt. Kehakaalu tõusu korral > 2 päeval rohkem kui 1,5–2 kg päevas tuleks suurendada diureetikumi doosi. Ilma arstiga konsulteerimata ei tohiks patsient BB-ravi ise katkestada.

### PATSIENDI NÕUSTAMINE

Patsiendi nõustamine ja harimine südamepuudulikkuse osas peaks algama juba haiglas ning jätkuma edaspidi igal arstivisiidil. ESC 2016 südamepuudulikkuse ravijuhises (1) on antud ka konkreetset soovitusi nõustamise osas. Järgnevalt lühidalt olulisematest teemadest.

Patsienti tuleb informeerida tema haiguse põhjustest, sümptomitest ning kulust, tehes seda temale arusaadaval viisil. Selgitada patsiendile raviskeemi kuuluvate ravimite näidustusi, annuseid ja kõrvaltoimeid ning seda, millal pöörduda arsti poole.

Patsientidel on oluline teada, et südamepuudulikkuse tõendus põhise ravi efekt ei teki hetkega. Tulemusi on tavaliselt näha alles nädalaid kuni kuid pärast ravi alustamist sümptomite leevenemise osas ning ka koormustaluvuse paranemisel. Tavaliselt aitab optimaalne ravi ennetada südamepuudulikkuse süvenemise tõttu hospitaliseerimisi ning parandab elulemust (1). Parema koostöö

ja patsiendi ravisoostumuse tagamiseks kõlvaltoimete esinemist (sh erektiline düsfunktsioon kui oluline elukvaliteeti mõjutav faktor) ning leida probleemide korral sobivad lahendused, et patsient ei katkestaks ravi omavoliliselt.

Südamepuudulikkusehaiged on sageli vanemaealised ning mitmete kaasuvate haigustega. Parema ülevaate saamiseks patsiendi tarvitavatest ravimitest tuleb arsti juurde minnes võtta kaasa kõik kasutatavad ravimid (sh kaasuvate haiguste ravimid ja käsimüügiravimid, nt NSAID-id), et hinnata muu hulgas ka võimalikke koostoimeid ning kaasuvate haiguste ravi optimaalsust.

Ühe olulise ravisoostumust mõjutava faktorina on toodud välja depressioon ning kognitiivne düsfunktsioon. Vajalik on kaasata pere ning hooldajad südamepuudulikkuse käsitlusse ning patsiendi jälgimisse. Vajadusel suunata spetsialisti juurde.

### ENESEJÄLGIMINE

Oluline on patsiendi kaasamine enda seisundi jälgimisse (sümptomid, kehakaal) ning raviprotsessi. Osalemine programides, mis õpetavad enesejälgimist ning vastavalt vajadusele diureetilise ravi ja elustiili korrigeerimist, näitas olulist kasu südamepuudulikkuse ja muul põhjusel hospitaliseerimise riski vähendamisel (12).

Patsientidel soovitatakse end kaaluda igal hommikul samal ajal. Ootamatu kaalu tõusu (> 2 kg kolme päeva jooksul), düspnoe või tursete süvenemisel tuleks suurendada diureetikumi doosi ja/või kontakteeruda arstiga. Patsiente tuleks kindlasti informeerida dehüdratsiooni ning elektrolüütide tasakaalu häirete tekkimise suurenenud riskist kõhulahtisuse/oksendamise korral, aga ka infektsioonide korral, mis kulgevad palaviku ja tõsise higistamisega – suurenenud vedelikukaotuse korral võib olla vajalik diureetilise ravi vähendamine.

Oluline on vältida liigset vedeliku tarbimist. Vedelikupiirangut 1,5–2 liitrit päevas võib kaaluda raske SP-ga haigetel sümpto-

mite ja paispuudulikkuse leevendamiseks. Suurenenud vedelikukao korral (nt väga kuumad ja niisked ilmad, oksendamine) võib olla vaja tarbida rohkem vedelikku.

Hoida tervislikku kehakaalu (KMI < 25) ning hoiduda alatoitumisest. Süüa tervislikult – vähemalt viis portsjonit köögivilju / puuvilju päevas, kiudaineid iga põhisöögikorraga (eelistada täisteratooteid), kala 1–2 korda nädalas, vältida töödeldud punast liha, eelistada väherasvast valget liha, vältida transrasvhappeid, rasva allikana eelistada oliiviõli ja pähkleid, süüa kolm portsjonit piimatooteid päevas. Toiduga saadav energia ei tohi ületada kulutatavat energiat. Vältida liigset soola tarbimist, soovituslik < 6 g päevas. Veelgi rangemad soovitusel annab ACC/AHA 2013. aasta ravijuhis (6), kus soovitakse soola tarbimist piirata < 3 g päevas.

Loobuda täielikult (alkohoolse kardiomüopaatia korral) või hoiduda liigsest alkoholi tarbimisest. Tavapärased alkoholi tarbimise juhised soovitavad meestele kuni kaks ja naistele kuni üks alkoholiühikut päevas (1 ühik = 10 ml puhast alkoholi, mis on umbes üks klaas veini, pool pudelit õlut või üks pits kanget alkoholi). Loobuda suitsetamisest!

Tegeleda regulaarselt piisava füüsilise koormusega, st nauditav mõõduka intensiivsusega keheline aktiivsus 30 minutit soovitatavalt enamusel nädalapäevadest. Reisimine ja vaba aja tegevused tuleks planeerida vastavalt füüsilisele võimekusele. Sobivad patsiendid suunata kardiaalsele taastusravile. Taastusravi võimalusi pakuvad Eestis Põhja-Eesti Taastusravikeskus, Ida-Tallinna Keskhaigla, Lasnamäe Medicum, Tartu Ülikooli Kliinikum, Pärnu Haigla, Ida-Viru Keskhaigla, Põlva Haigla, Haapsalu Neuroloogiline Rehabilitatsioonikeskus.

### KOKKUVÕTE

Südamepuudulikkusega haigete ravi ja jälgimine on kompleksne ning pikaajaline, eeldades head koostööd arsti ja patsiendi vahel. Igal võimalusel tuleks patsienti nõustada, et teda maksimaalselt kaasata

**Lühendid:**

ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association (Ameerika Kardioloogide Kolleegium / Ameerika Südameassotsiatsioon)

AKEI – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor

ARB – angiotensiinireseptori blokaator

ARNI – angiotensiinireseptori/neprilüsiini inhibiitor

BB –  $\beta$ -blokaator

ESC – European Society of Cardiology (Euroopa Kardioloogide Selts)

HFrEF – ingl *heart failure with reduced ejection fraction* (vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus)

KMI – kehamassiindeks

KVA – kodade virvendusarütmia

LVEF – ingl *left ventricular ejection fraction* (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon)

MRA – mineralokortikoidireseptori antagonist

NSAID – mittesteroidne põletikuvastane ravim

SLS – südame löögisagedus

SP – südamepuudulikkus

ravi ja jälgimise protsessi. Vaatamata raskustele SP tõendus põhise ravi üles-tiitrimisel tuleb sellega järjepidevalt tegeleda, eriti haigla järgses perioodis, võimaldamaks patsiendile optimaalset ravi, mis leevendab sümptomeid, aitab ennetada südamepuudulikkuse süvenemise tõttu hospitaliseerimisi ning parandab elulemust.

**KASUTATUD KIRJANDUS**

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
2. Gheorghiu M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (4): 391-403.
3. McAlister FA, Youngson E, Kaul P, Ezekowitz JA. Early Follow-Up After a Heart Failure Exacerbation, The Importance of Continuity. *Circ Heart Fail* 2016; 9 (9): e003194.
4. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
5. Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA /HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation* 2017 Aug 8; 136 (6): e137-e161.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary. *Circulation* 2013; 128: 1810-52.
7. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1414-23.
8. Rossignol P. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; 393: 1034-44.
9. Kalra PR, Morley C, Barnes S, Menown I, Kassianos G, Padmanabhan S, Gupta S, Lang CC. Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study. *Int J Cardiol Elsevier Ireland Ltd*; 2013; 167: 2695-2699.
10. Wu JR, Moser DK, Lennie TA, Burkhart PV. Medication adherence in patients who have heart failure: a review of the literature. *Nurs Clin North Am* 2008; 43: 133.
11. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1883-90.
12. Jovicic A, Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Effects of self-management intervention on health outcomes of patients with heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6: 43.

# Südamesiirdamise roll südamepuudulikkuse ravis

Südamepuudulikkuse ravis on viimase paarikümne aastaga toimunud oluline areng, millega seoses on muutunud ka siirdamist vajavate patsientide struktuur. 1990-ndate lõpust on südamepuudulikkuse ravisse lisandunud  $\beta$ -blokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja spironolaktoon ning kümnendi jagu hiljem veel resünkroniseeriv ravi ja implanteeritavad kardioverter-defibrillaatorid. Paljude patsientide jaoks on see parandanud prognoosi sel määral, et siirdamisvajadus lükkub edasi või ei ole siirdamine üldse vajalik.



**Märt Elmet,**  
kardioloog,  
Tartu Ülikooli Kliinikum

Siiski ei ole see areng vähendanud südamesiirdamise vajadust tervikuna, pigem on praegu ülemaailmselt südamesiirdamiste hulk kerge tõusutrendiga, näiteks 2016. aastal teostati maailmas üle 5000 südamesiirdamise. Suurem osa maailmas teostatud südamesiirdamisi kajastub rahvusvahelise südame- ja kopsutransplantatsiooni ühingu (*International Society for Heart and Lung Transplantation* – ISHLT) registris ja on selle kaudu statistiliselt töödelduna hästi kättesaadav (2).

## Südamesiirdamise korraldus Eestis

Praeguseni ei ole Eestis ühtegi südamesiirdamist läbi viidud, ehkki maailmas teostati esimene südamesiirdamine

juba detsembris 1967. Seetõttu on lõppjärku jõudnud raske südamepuudulikkusega patsientide ravi olnud aastaid meie jaoks probleem. Olukorrale on lahendust otsinud nii arstid kui patsiendid, mille tulemuseks on üksikud sporaadilised Eesti patsientidele teostatud südamesiirdamised erinevates välisriikides. Teadaolevatel andmetel elab praegu püsivalt Eestis 2006. aastal Itaalias Roomas südamesiirdamise läbinud naispatsient, kelle ravi küll rahastas Eesti Haigekassa, kuid organisatoorsed kokkulepped olid suures osas sõlmitud eraalgatuslikult ning ainult seda konkreetset haigusjuhtu silmas pidades.

Püsivalt toimiva ja kõigile patsientidele kättesaadava südamesiirdamise süsteemi loomiseks sõlmiti esmane kokkulepe Eesti ja Soome vahel oktoobris 2013. Kokkulepe sätestas Eesti patsientidele südamesiirdamise teostamise Helsingi Ülikoolihaiglas, kusjuures doonororgan pidi seejuures pärinema Eestist. Retsipiendi esmane valik ja ettevalmistus toimuvad Eestis kahes keskuses, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikum. Lõplik otsus



siirdamise ootelehele võtmiseks tehakse Helsingi Ülikoolihaiglas toimuval konsiiliumil. Rutiinsed siirdamisjärgsed järelkontrollid toimuvad Eestis, kuid müokardi biopsia võtmine ja selle analüüs on siiani toimunud Helsingis. Helsingis toimuvat ravitegevust rahastab Eesti Haigekassa välisravi finantseerimise reeglite alusel, mille korral kõiki haigusjuhte käsitletakse individuaalselt ekspertide konsiiliumi ja patsiendi esitatud taotluse põhjal.

Kuna doonorsüdame maksimaalseks aktsepteeritud isheemia ajaks on hinnatud neli tundi, seab see suured nõudmised riikidevahelise logistikaplaani koostamiseks südamesiirdamise korral. Samas tuleb rõhutada, et doonororganite transportimine kaugete vahemaade taha või teise riiki on siirdamistegevuse juures tavaline ja sageli on sel juhul ainuvõimalik õhutranspordi kasutamine.

Sellisel korraldatud süsteemi järgi toimus Helsingi ülikoolihaiglas esimene Eesti patsiendile tehtud südamesiirdamine 14. septembril 2015.

Alates maist 2017 on Tartu Ülikooli Kliinikum liitunud Põhjamaid ühendava transplantatsioonorganisatsiooniga Scandiatransplant, mis on Eesti ja Soome vahelist siirdamisalast koostööd oluliselt lihtsustanud ja tõhustanud. Näiteks on Eesti patsientidel nüüd võimalus saada doonororganeid kogu Scandiatransplanti organivahetuse süsteemist, mis võib keerulistel juhtudel olla oluliseks abiks sobiva organi leidmisel.

Scandiatransplant on Soomet, Rootsit, Norrat, Taanit ja Islandit ühendav koostööorganisatsioon, mille loomisest täitus tänavu 50 aastat. Tartu Ülikooli Kliinikumi

” Südamesiirdamise näidustus on raske lõppstaadiumis südamepuudulikkus, mille ravis on ammendunud kõik muud medikamentoosed ja mittemedikamentoosid ravivõtted.

ühinemine oli nende ajaloos esimene uue liikme kaasamine.

### **Südamesiirdamise näidustused ja vastunäidustused**

Südamesiirdamise näidustus on raske lõppstaadiumis südamepuudulikkus, mille ravis on ammendunud kõik muud medikamentoosid ja mittemedikamentoosid ravivõtted. Meiega koostööd tegevast Helsingi Ülikoolihaiglas on südamesiirdamise näidustused sõnastatud järgmiselt:

- olulised südamepuudulikkuse sümptomid, mis ilmnevad rahuolekus või kergel füüsilisel koormusel (NYHA III või IV) vaatamata optimaalsele medikamentoosile ravile (vajadusel ka resünkroniseeriv ravi)
  - koormustestil maksimaalne hapnikutarbimine  $VO_2\max < 10\text{--}14 \text{ ml/kg/min}$
  - ravile allumatu kardiogeenne šokk
  - piisava kudede perfusiooni tagamiseks on patsient sõltuv inotroopsetest ravist ;
- raske südamepuudulikkus ja stenokardia hoolimata revaskulariseerivast ravist;
- südamepuudulikkusega kaasnev eluohtlike rütmihäirete valmidus hoolimata maksimaalsest medikamentoosist, elektrofüsioloogilisest ja kirurgilisest ravist;
- patsient tuleks saata südamesiirdamise suhtes hindamisele, kui oodatav eluiga antud südamehaigusega on 12–18 kuud. Südamesiirdamise läbitegemine ja sellele järgnev ravi on keeruline ning eeldab patsiendilt väga tugevat motivatsiooni ja distsipliini, seetõttu on absoluutsed vastunäidustused seotud peamiselt patsiendi ebapiisava koostöövõime, psüühilise ebastabiilsuse ja sõltuvusainete tarvitamisega. Näiteks on siirdamise absoluutseks vastunäidustuseks suutmatus suhtestamisest loobuda.

Suhtelised vastunäidustused on erinevad somaatilised seisundid, millest kõige sagedamini on probleemiks südamepuudulikkuse tagajärjel tekkinud

neeru- ja maksapuudulikkus või pulmonaalhüpertensioon. Sageli on sellised organkahjustused reversiibelsed ja võivad pärast südamesiirdamist osaliselt või täielikult paraneda. Enne siirdamist püütakse organkahjustuse raskusastet ja reversiibelsust hinnata erinevate ravivõtete ja ning patsiendi jälgimisega erinevates kliinilistes situatsioonides. Enamikul raske südamepuudulikkusega patsientidest on välja kujunenud pulmonaalhüperensioon, mis suurendab oluliselt südamesiirdamisega seotud riski. Seetõttu vajavad kõik südamesiirdamise kandidaadid invasiivset pulmonaalvereringe uurimist parema südamepoole kateteriseerimise teel. Pulmonaalhüpertensiooni esinemisel kasutatakse medikamentoosid uurinuid selle reversiibelsuse kinnitamiseks.

Südamesiirdamise kandidaadi kehakaalu ülempiiriks on seatud kehamassi indeks  $> 35 \text{ kg/m}^2$  ja vanusepiiriks 70 aastat, ehkki siirdamise nagu ka paljude muude meditsiiniliste otsuste juures on olulisem retsiipendi bioloogiline vanus. Tulenevalt elanikkonna vananemisest on just 60+ ja 70+ vanuses retsiipientide osakaal viimastel aastatel suurenemas, seda eriti just Põhja-Ameerikas.

### **Vasaku vatsakese abiseade (left ventricular assist device – LVAD) ja selle kasutamine enne südamesiirdamist**

Vasaku vatsakese abiseadmete kasutamine on viimase kümnendi jooksul plahvatuslikult kasvanud ning see on oluliselt muutnud ka patsientide ettevalmistust enne südamesiirdamist. Kui 2006. aastal oli LVAD kasutamise sagedus enne südamesiirdamist ca 20%, siis 2016. aastaks oli see tõusnud juba 50%-ni (2). LVAD kasutamise olulisimaks eesmärgiks on hemodünaamika toetamine südamesiirdamist oodates, mis omakorda aitab parandada patsiendi neeru- ja maksafunktsiooni, lihastoonust, üldist funktsionaalset staatust ja langetada tõusnud

rõhku kopsuvereringes. Paljud olulise organpuudulikkusega patsiendid saavad südamesiirdamiseks sobilikuks alles peale LVAD-ga sildamist.

### **Elu siiratud südamega**

Südamesiirdamise järgselt kasutatav immunosupressiivne ravi sarnaneb ka teiste soliidorganite transplantatsiooni järgselt kasutatuga. Kõige sagedamini kasutatavaks raviskeemiks on takroliimus koos mükofenoolhappe ja glükokortikoidiga. Glükokortikoid püütakse lõpetada esimese siirdamisjärgse aasta jooksul, ehkki äratõukereaktsioonide tõttu see alati ei õnnestu. Suur osa siirdamisjärgseid probleeme ja tüsistusi ongi seotud immunosupressiivse raviga, näiteks infektsioonivalmidus, süvenev nerupuudulikkus, düslipideemia, diabeedi risk. Pikaajase immunosupressiooni korral mitmekordistub võrreldes tavapopulatsiooniga maliigsete haiguste risk.

Vaatamata hoolikalt teostatud siirdamiseelsetele koeseobivusanalüüsidele on endiselt probleemiks äratõukereaktsioonide esinemine. ISHLT-registri andmetel esines aastatel 2010–2015 teostatud südamesiirdamiste järel esimese aasta jooksul äratõukereaktsioone 25%-l patsientidest (2). Enamik neist on küll kerged ja alluvad ravile. Müokardi kahjustust põhjustava äratõukereaktsiooni diagnoosimiseks on kasutusel mitmed võimalused. Patsiente jälgitakse püsivalt südamepuudulikkuse esinemise osas (kliiniline sümptomaatika, natriureetiliste peptiidide tase). Müokardi seisundi mitteinvasiivne jälgimine toimub regulaarse ehkardiograafia abil, mida tuleb ka stabiilsel patsiendil korrata iga 3–4 kuu järel. Rakulise äratõuke diagnoosimise kuldstandard on endiselt müokardi biopsia. Ehkki mitmete vereanalüüsist määratavate markerite abil on püütud hankida usaldusväärset infot äratõuke kohta, ei suuda need siiani asendada müokardi histoloogia otsest hindamist. Rutiinsed protokollijärgsed müokardi

” Eesti ja Soome vahel käivitatud südamesiirdamise koostöö on loonud võimalused südamesiirdamise teostamiseks kõigile Eesti patsientidele, kellel selleks vastav näidustus tekib.

biopsiad on vajalikud esimese kolme siirdamisjärgse aasta jooksul, edaspidi vaid probleemide tekkel.

Pärast südamesiirdamist on organ-spetsiifiliseks hilistüsistuseks koronaararterite vaskulopaatia (*cardiac allograft vasculopathy* – CAV), mis põhjustab difuusseid südame pärgarterite ahenemist ja selle kaudu müokardi isheemia teket. Vaskulopaatia esinemissagedus ISHLT registris on üks aasta pärast siirdamist 8%, viis aastat pärast siirdamist 32% ja kaheksa aastat pärast siirdamist 43% (2).

CAV-i patogenees ei ole üheselt selge, kuid tegemist ei ole aterosklerootilise protsessiga. CAV-i teket esineb rohkem patsientidel, kes on kogenud ägedaid äratõukereaktsioone, mille tõttu arvatakse patogeneesis olevat oluline roll põletikureaktsioonil. CAV-i ennetamiseks ei ole tõhusaid ravivõtteid, kuid on näidatud selle pidurdumist statiinide toimel ja tüsistuste vähenemist aspiriini kasutamisel. Seetõttu kuuluvad mõlemad nimetatud ravimid rutiinsesse siirdamisjärgsesse raviskeemi. Praegu käimasolevates uuringutes püütakse leida CAV-i teket vähendavaid immunosupressiivse ravi skeeme, näiteks praegu sageli kasutatavate kaltsineuriini inhibiitorite (takroliimus) asendamine mTOR-i inhibiitoritega (siroliimus, everoliimus).

Südame transplantatsiooni läbinud patsientide prognoos on viimaste aastakümnete jooksul aeglaselt paranenud. ISHLT registri andmete põhjal oli aastatel 1982–1991 teostatud siirdamiste järgselt täiskasvanud retsiipientide mediaanelu-

lemus 8,6 aastat ja aastatel 2002–2008 juba 12,4 aastat (1). Seejuures on kõige suurem tüsistuste ja suremuse risk seotud esimese siirdamisjärgse aastaga. Esimese siirdamisjärgse aasta üleelanutel on pikaajaline prognoos juba märksa soodsam.

### Ülevaade Eesti–Soome südamesiirdamise koostööst esimesel kolmel aastal

Kolme aasta jooksul (perioodil september 2015 kuni september 2018) teostati Helsingi Ülikoolihaiglas südamesiirdamine üheksale Eesti patsiendile (kolm meest ja kuus naist). Patsientide mediaanvanus oli 53 aastat (15–66). Võrdluseks on ISHLT registris keskmine vanus 54 aastat (1). Ühel patsiendil oli südamepuudulikkuse põhjus isheemiline kardiomiopaatia, ühel juhul hüpertroofiline kardiomiopaatia ja seitsmel juhul erineva genesiga mitteisheemiline dilatatiivne kardiomiopaatia. Rahvusvahelises ISHLT registris on südamesiirdamise põhjusena märgitud isheemiline kardiomiopaatia oluliselt sagedamini, vähemalt ühel kolmandikul juhtudest (2).

Kolmel patsiendil (33%) oli enne siirdamist kasutatud seisundi stabiliseerimiseks vasaku vatsakese abiseadet (LVAD). LVAD-i kasutamise aeg enne siirdamist oli 2,5 kuni 17 kuud. ISHLT registris on LVAD-i kasutamise sagedus südamesiirdamise sildamiseks 50% (2).

Südamesiirdamise ootelehel viibimise keskmine aeg oli vaadeldud perioodil meie patsientide jaoks kuus (2–10) kuud.

Püüdes võrrelda Eesti patsientidele teostatud südamesiirdamiste sagedust teiste Euroopa riikidega, tuleb tõdeda, et riikide ja aastate lõikes on need näitajad suurel määral kõikumad. Näiteks 2017. aastal oli Euroopa suurim südamesiirdamise aktiivsus Sloveenias, kus teostati miljoni elaniku kohta 11,4, Soomes 4,7, Leedus 2,4 ja Lätis 0,5 südamesiirdamist (3). Eesti patsientide südamesiirdamised rahvusvahelises statistikas enamasti ei

kajastu, sest need ei ole tehtud Eestis. Siiski on võimalik arvestada, et aastatel 2015–2018 teostati Eesti patsientidele 2,3 südamesiirdamist miljoni elaniku kohta aastas.

### Näited haigusjuhtudest

Nagu eespool juba mainitud, toimus Helsingis esimene Eesti patsiendile tehtud südamesiirdamine 14. septembril 2015. Tegemist oli 37-aastase naispatsiendiga, kes oli *postpartum* kardiomiopaatia tagajärjel tekkinud südamepuudulikkusesse haigestunud 2000. aastal. 17 kuud enne siirdamist, 11. aprillil 2014 paigaldati samale patsiendile LVAD (*HeartWare*), seega oli ta meie esimene kehasisese tsentrifugaalse LVAD-ga patsient. Praeguseks on patsient hea funktsionaalse staatusega, õppinud endale uue ameti ja võimeline täiskoormusega töötama.

Südamesiirdamise on läbi teinud kaks kooliealist last. 16-aastane tüdruk, kellel esines müokardiidi järel tekkinud dilatatiivne kardiomiopaatia, ja 15-aastane poiss, kelle hüpertroofilise kardiomiopaatia põhjus oli Danoni sündroom. Mõlemad koolilapsed on praegu oma õpinguid jätkamas.

Vanim patsient on olnud 67-aastane naine, kelle südamepuudulikkuse põhjuseks oli rinnakartsinoomi keemiaravi tagajärjel tekkinud kardiomiopaatia. Keemiaravi ja siirdamise intervall oli antud juhul kaheksa aastat. Retsidiivide riski minimeerimiseks peaks maliigse haiguse ja südamesiirdamise vaheline turvaline intervall olema üldjuhul vähemalt 2–5 aastat.

### Kokkuvõte

Eesti ja Soome vahel käivitatud südamesiirdamise koostöö on loonud võimalused südamesiirdamise teostamiseks kõigile Eesti patsientidele, kellel selleks vastav näidustus tekib. Koostöö on alanud edukalt nii patsientidele kui ka südamepuudulikkusega tegelevatele meditsiinitöötajatele. Südamesiirdamise võimaluse olemasolu on süstemaatilise väljaõppe ja rahvusvaheliste kontaktide tekkimise kaudu aidanud oluliselt arendada südamepuudulikkuse ravi Eestis tervikuna.

---

### TÄNUSÖNAD

Südamesiirdamine on keerukas meditsiiniline väljakutse, mis eeldab suure hulga pühendunud inimeste edukat koostööd. Käesolevalt kirjeldatud riikidevaheline siirdamisalane koostöö on riigipiire ületava ülesehituse tõttu veelgi keerulisem, sest eeldab erinevate juriidiliste kokkulepete ja organisatoorsete probleemide lahendamist. Meie patsientidele südamesiirdamise võimaluse tagamisel on suurepäraselt koostöötaht näidanud Eesti Haigekassa, olles valmis tegema otsuseid sellise unikaalse süsteemi toimimiseks, Tartu Ülikooli Kliinikumi transplantatsioonikeskus, omades 24/7 valmisolekut iga üksikjuhu tarvis keeruliste logistiliste plaanide teostamiseks (tavaliselt toimub see öösiiti), ja paljud teised oma igapäevast tööd innukalt tegevad kolleegid. Nimeliselt väärivad ära märkimist head kolleegid Pentti Pöder ja Günter Taal Põhja-Eesti Regionaalhaiglast ning Arno Ruusalepp Tartu Ülikooli Kliinikumist.

### KASUTATUD KIRJANDUS

1. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr., Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Oct; 37 (10): 1155–1206.
2. <https://ishlregistries.org/registries/slides.asp>
3. <https://www.statista.com/statistics/537910/heart-transplant-rate-in-europe/>

# Krooniline südamepuudulikkus ja diabeet

2. tüüpi diabeet (T2DM) on krooniline ainevahetushaigus, mille korral kujuneb insuliiniresistentsus ja progresseeruvalt häirub insuliini sekretsioon. See omakorda põhjustab pideva hüperglükeemia. 2. tüüpi diabeedi esinemissagedus on jätkuvalt maailmas tõusutendentsiga ja selle peatumist ei ole loota. Hüperglükeemia ja hüperinsulineemia on olulised riskifaktorid kardiovaskulaarhaiguste kujunemiseks. Seega suureneb järjest patsientide hulk, kellel lisaks suhkruhaigusele esineb ka südamepuudulikkus (SP). Käesolev artikkel tutvustab südamepuudulikkuse käsitluse põhimõtteid ja eripärasid diabeedihaiigel (1).



**Priit Pauklin,**  
kardioloog,  
Tartu Ülikooli Kliinikum,  
Tartu Ülikool

## Epidemioloogia

2011. aasta andmete alusel esines diabeeti ligikaudu 360 miljonil inimesel üle maailma, üle 95%-l neist oli 2. tüüpi diabeet (1). 2015. aastal oli see arv juba 415 miljonit ja prognoosi kohaselt kasvab 2040. aastaks 642 miljonini (2). Diabeedi esinemissagedus üldpopulatsioonis on 6–8%, kuid on oluliselt suurem sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel (12–30%). Hospitaliseeritud südame düsfunktsiooniga patsientide seas võib esinemissagedus kasvada isegi kuni 40%-ni. SP esinemissagedus üldpopulatsioonis on 1–4% ja 0,3–0,5% populatsioonist on korraga nii südamepuudulikkus kui ka 2. tüüpi diabeet. (1)

## Diabeet kui südamepuudulikkuse riskifaktor

2. tüüpi diabeet on oluline iseseisev riskifaktor südamepuudulikkuse kujunemi-

seks. Framinghami uuringus oli 2. tüüpi diabeediga (vanuses 45–74) meestel kaks korda suurem risk südamepuudulikkuse kujunemiseks kui mittediabeetikutel. Naistel oli see risk kuus korda suurem. Diabeetikutel on oluline pöörata tähelepanu südame düsfunktsiooni sümptomitele. Suhkruhaigusega kaasnev ülekaal, hüperglükeemia otsene rakke kahjustav toime ja insuliiniresistentsus on olulised südameprobleemide teket soodustavad faktorid. Teadaoleva südamepuudulikkusega diabeedihaiigel on 60–80% suurem kardiovaskulaar- ja üldsuresus kui mittediabeetikul. Sõltumata SP liigist (säilinud väljutusfraktsiooniga ehk HFpEF või vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus ehk HFrEF) on kaasneva DM-ga patsiendil prognoos oluliselt halvem. Suremuse risk on 12 korda suurem kui ilma südame pumbafunktsiooni häireta diabeetikul. Mitmed näitajad on iseseisvad riskifaktorid: kõrge HbA1c tase, suurenenud kehamassiindeks, vanus, kaasnev koronaarhaigus, retinopaatia, nefropaatia, insuliini tarvitamine ja T2DM kestvus (1).

## Diabeet ja kardiovaskulaarne risk

Enamik diabeetikuid kuulub suure kardiovaskulaarse riski kategooriasse (siia

Jardiance®  
(empaglifloosin)

Synjardy®  
(empaglifloosin/  
metformiin HCl)

# UUS KAITSE SÜDAMELE

38%

KV  
SUREMUSE  
SUHTELISE RISKI  
LANGUS PARIMA  
KAASAEGSE RAVI  
FOONIL<sup>1,2</sup>

Esimene suukaudne  
2. tüüpi diabeedi ravim,  
millel on kinnitatud positiivne  
toime KV süsteemile<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

#### Retseptiravimid.

**Jardiance® (empaglifloosin) näidustus:** ravile ebapiisavalt alluva 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- monoteraapijana, kui metformiin ei sobi talumatuse tõttu;
- lisaks teistele diabeediravimitele.

Olemasolevaid uuringuandmeid kombinatsioonide ning toime kohta vere glükoosisisalduse kontrollile ja kardiovaskulaarsetele toimetele ning uuritud populatsioonide kohta loe ravimi omaduste kokkuvõttest.

**Synjardy® (empaglifloosin / metformiin HCl) näidustus:** 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientide raviks lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt metformiini monoteraapiale selle maksimaalses talutavas annuses;
- koos teiste diabeediravimitega patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt metformiini ja nimetatud ravimite kombinatsioonile;
- patsientidel, kes juba saavad kombineeritud ravi empaglifloosini ja metformiini, kuid eraldi tablettidena.

Olemasolevaid uuringuandmeid kombinatsioonide ning toime kohta vere glükoosisisalduse kontrollile ja kardiovaskulaarsetele toimetele ning uuritud populatsioonide kohta loe ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Vited:

1. Jardiance® (empaglifloosin) ravimi omaduste kokkuvõte.

2. Synjardy® (empaglifloosin / metformiin HCl) ravimi omaduste kokkuvõte.

3. Forxiga® (dapaglifloosin) ravimi omaduste kokkuvõte.

4. Xigduo® (dapaglifloosin / metformiin HCl) ravimi omaduste kokkuvõte.

5. Invokana® (kanaglifloosin) ravimi omaduste kokkuvõte.

6. Vokanamet® (kanaglifloosin / metformiin HCl) ravimi omaduste kokkuvõte.

**Müügiloo hoidja:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksamaa.

**Tootja esindus ja täiendav teave:** Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaal, Pärnu mnt 141, 11314 Tallinn.

Meditsiiniliste küsimuste korral: MedicalInformationService.TLL@boehringer-ingelheim.com

PC-EE-100077

 **Boehringer  
Ingelheim**

ei kuulu noored 1. tüüpi diabeediga patsiendid). See tähendab, et nende kümne aasta risk surra kardiovaskulaarhaigusesse on 5–10%. Juhul kui T2DM-patsiendil esineb sihtorganikahjustus (näiteks proteiinuurea) või muu oluline riskifaktor (oluline vererõhuhaigus, hüperkolesteroleemia või suitsetamine), kuulub ta väga suure riski gruppi ja kümne aasta suuremuse risk on  $\geq 10\%$ . See asjaolu näitab, et diabeetikud vajavad intensiivset ja multidistsiplinaarset lähenemist kõigi modifitseeritavate riskifaktorite käsitlemiseks (3).

### Diabeetiline kardiomüopaatia

Südamepuudulikkus ja 2. tüüpi diabeet esinevad sageli koos, mõjutades ebasoodsalt teineteise loomulikke kulgu. Diabeetikutel esineb tihti südamepuudulikkuse riskifaktoreid, millest kõige tähtsamad on südame isheemiatõbi ja hüpertensioon. Lisaks mõjutab hüperglükeemia otseselt müokardi. Kasutusele on võetud diabeetilise kardiomüopaatia termin, mida iseloomustab varajane südame diastoolse funktsiooni häirumine.

Pikaegne hüperglükeemia võib isegi teiste riskifaktorite (koronaarhaigus, klapirikked või hüpertensioon) puudumisel mõjutada südamelihast ja soodustada selle funktsiooni häirumist. Müokardi venitatavuse häirumine võib esineda juba väga varases T2DM faasis. Kuna diabeetikutel on hüpertensiooni esinemine väga sage, siis on raske hinnata isoleeritult glükoosi metabolismi häirumise mõju diastoolsele funktsioonile. Patogeneetiliste mehhanismide hulka kuuluvad glükeeritud ainete kuhjumine, kollageeni moodustumine ja interstitsiaalne sidekoestumine, mis viib kaltsiumi ainevahetuse häirumiseni

” Südamepuudulikkus ja 2. tüüpi diabeet esinevad sageli koos, mõjutades ebasoodsalt teineteise loomulikke kulgu.

ja südamelihase–insuliini signaalradade muutusteni. See omakorda suurendab südamelihase jäikust ja põhjustab venitatavuse vähenemist (1).

### Südamepuudulikkuse ravitaktika diabeetikul

Südamepuudulikkuse ravis kasutatavaid ravimeid on uuritud ka diabeetikutel. Need on näidanud efektiivsust nii suhkruhaigetel kui ka seda mitte põdevatel patsientidel. Seetõttu tuleks lähtuda ravis kõige uuematest südamepuudulikkuse ravijuhenditest (4).

**Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKE inhibiitor) ja angiotensiini retseptori blokaator (ARB).** AKE inhibiitor on näidustatud 2. tüüpi diabeeti põdejatele, kellel on vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus ( $EF \leq 40\%$ ), kuna see parandab sümptomeid ja vähendab suremust. Uuringud on näidanud, et ARBe võib kasutada alternatiivnina AKE inhibiitoritele, kuna kasulikud efektid on sarnased. Nende kombineerimine ei ole soovitatud, kuna täiendav kasu sellest on väiksem kui kõrvaltoimete risk. Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi inhibiitorite kasutamisel tuleb jälgida neerufunktsiooni ja K<sup>+</sup>-väärtuseid, kuna diabeetikutel on nefropaatia tekke oht suur (4).

**β-blokaatorid (BB).** Ravijuhendi alusel on nende manustamine soovitatud kõigile patsientidele, kelle  $EF \leq 40\%$ , kombinatsioonis AKE inhibiitoriga (talumatuse korral ARBig). Vähendavad suremust ja hospitaliseerimiste hulka, vähendades samal ajal sümptomeid nii diabeetikutel kui mittediabeetikutel. Vaatamata sellele tarvitatakse BB-sid diabeetikute hulgas harvem kui mittediabeetikute hulgas (4).

BB-d omavad diabeetikutele ka mõningaid ebasoodsaid efekte. Nad võivad varjata hüperglükeemia sümptomeid, vähendades treemori ja tahhükardia esinemist, kuid samal ajal suurendades higistamist. Pikaegset hüperglükeemiat on kirjeldatud

# ÄRA OOTA. MUUDA.

  
**forxiga.**  
(dapaglifloosin)

  
**xigduo.**  
(dapaglifloosin / metformiin)



**Oluline HbA<sub>1c</sub> langus<sup>1\*</sup>**  
-0,84% 24. nädalal



**Kaalulangus<sup>1\*‡</sup>**  
-2,9 kg 24. nädalal



**Vererõhu langus<sup>1\*‡</sup>**  
-5,1 mmHg 24. nädalal

\* Keskmised muutused algatasemest; P<0,0001 versus platseebo

† FORXIGA (dapaglifloosin) ja XIGDUO (dapaglifloosin/metformiin) ei ole näidustatud kehakaalu ja vererõhu langetamiseks.

Muutus kaalus oli kliinilistes uuringutes teise tulemusnäitaja. Muutusi vererõhu hinnati ohutusalase või uurimusliku eesmärgina.

‡ Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastein A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2223-2233

FORXIGA (dapaglifloosin) on retseptiravim, näidustatud vähemalt 18-aastastel 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks:

- monoterapiana, kui ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei ole saavutatud vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist patsientidel, kelle metformiin on talumatuse tõttu sobimatu;
- kombinatsioonis teiste glükoosisisaldust vähendavate ravimitega, kaasa arvatud insuliin, kui need koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga piisavat vere glükoosisisalduse vähenemist.

XIGDUO (dapaglifloosin/metformiin) on retseptiravim, näidustatud vähemalt 18-aastastel 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks täiendavalt dieedile ja füüsilisele treeningule:

- patsientidel, kelle ravistus metformiini monoterapiaga maksimaalse talutava annusega ei ole piisav;
- kombinatsioonis teiste vere glükoosisisaldust langetavate ravimitega, sh insuliiniga, patsientidel, kelle ravistus metformiini ja nimetatud ravimitega ei ole piisav;
- patsientidel, kes juba kasutavad kombinatsiooni dapaglifloosin ja metformiin eraldi tablettidena.

Müügiloa hoidja: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Rootsi

Täiendav teave ravimiomaduste kokkuvõttest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) või AstraZeneca Eesti OÜ, Valukoja 8, Ülemiste City, Tallinn 11415, tel. 6549 600.

Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest, raporteerimisvormid leiate [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee).

Teatada saab ka aadressil [PatientSafety.AZnordicbaltic@AstraZeneca.com](mailto:PatientSafety.AZnordicbaltic@AstraZeneca.com) või AstraZeneca Eesti OÜ telefonil 6549 600.

**AstraZeneca** 



mittekardioselektiivsete BB-dega (propranolool), kuid mitte beeta-1-selektiivsete blokaatorite või karvedilooliga. Viimane omab lisaks mitteselektiivsele beetareseptori blokeerimisele ka alfaretseptoreid blokeerivat toimet.

BB-d võivad vähendada insuliinitundlikkust ja omada teisi metaboolselt negatiivseid toimeid (näiteks düslipideemia tekke soodustamine, hüpoglükeemia oht). Vaatamata sellele kaaluvad nendest ravimitest saadud kasud diabeedi ja südamepuudulikkusega patsiendil üles raviga seotud potentsiaalsed riskid (4).

**Mineralokortikoidireseptori antagonistid (MRA).** Vähendamaks suremust ja hospitaliseerimise riski on väikeses doosis MRA näidustatud kõigile sümptomaatilise vähenenud väljutusfraktsiooniga haigetele, kellel on raviskeemis juba AKE inhibiitor ja BB. MRA suremust vähendav toime ei erine diabeetikutel ja mittediabeetikutel. Samas peab jälgima neerufunktsiooni ja K<sup>+</sup>-väärtusi, kuna esineb nefropaatia riski suurenemine.

**Ivabradiin.** Ivabradiiniga tehtud randomiseeritud topeltpime platseebo-kontrollitud uuring hõlmas üle 6500 patsiendi, kellel oli südamepuudulikkus ja siinusrütm  $\geq 70$  x/min. Ivabradiini grupis oli veidi üle 3000 patsiendi, nendest 30%-l esines diabeet. Ivabradiini grupp näitas olulist kardiovaskulaarsurmade ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste vähenemist. Kasulik efekt ilmnes nii diabeetikutel kui ka mittediabeetikutel (4).

### Veresuhkru taset langetav ravi südamepuudulikkusega diabeetikul

USA toidu- ja ravimiamet nõuab alates 2008. aastast kõigi uute diabeediravimite kardiovaskulaarse ohutuse hindamist. Ootused on olnud suured, et diabeediravimid vähendavad ka kardiovaskulaarsuremuse riski. Viimase ajani on enamik diabeediravimeid näidanud südameveresoonekonnahaiguste riski osas vaid

neutraalseid tulemusi. Hiljuti on avaldatud mitmeid huvitavaid uuringuid uute veresuhkru taset langetavate ravimitega, mis on näidanud üllatavalt positiivset toimet kardiovaskulaarhaiguste ja südamepuudulikkuse osas.

**Metformiin** on jätkuvalt esmavalikuravim veresuhkru taseme langetamiseks. Varem oli see ravim vastunäidustatud südamepuudulikkuse dekompensatsiooniga patsientidel laktatsidoosi tekke riski tõttu. Viimase aja uuringutes ei ole see kinnitust leidnud. Metformiin vähendab suremuse ja hospitaliseerimise riski (2).

Lähiaja suuremad uuringud diabeediravimitega (EMPA-REG Trial ja LEADER Trial ja DECLARE TIMI-58) on üllatanud nende kasulike mõjudega kardiovaskulaarhaiguste riskile.

EMPA-REG Trial oli empaglifloosiini nimelise SGLT-2 inhibiitoriga tehtud uuring, mis hõlmas 7020 suure kardiovaskulaarse riskiga diabeetikut, keda jälgiti 3,1 aasta jooksul. Ilmnes, et empaglifloosiini tarvitavate patsientide kardiovaskulaarse suremuse risk vähenes 38% ja üldsuresus vähenes sellest tulenevalt 32%. Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise risk vähenes empaglifloosiini tarvitavate patsientide seas 35% võrreldes platseebogrupiga (5).

LEADER Trial oli liraglutidi nimelise GLP-1 retseptori agonistiga tehtud uuring, mis hõlmas 9340 suure kardiovaskulaarse riskiga diabeetikut, keda jälgiti 3,8 aasta jooksul. Selles uuringus ilmnes, et primaarne kombineeritud tulemusnäitaja (esmane insult, esmane südameelihase infarkt või kardiovaskulaarsurm) vähenes liraglutidi tarvitajate seas 13%. Tulemus oli peamiselt mõjutatud kardiovaskulaarse suremuse vähenemisest, mis vähenes liraglutidi tarvitajate seas 22% võrreldes platseeboga (6).

DECLARE TIMI-58 oli dapaglifloosiini nimelise SGLT-2 inhibiitoriga uuring, mis hõlmas 17 160 teist tüüpi diabeediga patsienti, kellest 10 186-l oli suur kardiovaskulaarhaiguse risk ja teistel varem tuvastatud kardiovaskulaarhaigus.

### Kasuta metformiini, kui see ei ole vastunäidustatud või esineb talumatus

#### Kui HbA1c sihtmärkväärtus ei ole saavutatud:

- Jätka metformiiniga, kui see ei ole vastunäidustatud (doosi muutmine/ravimi kasutamise lõpetamine, kui oluline eGFR langus)
- Lisa SGLT-2 inhibiitor või GLP-1 retseptori agonist, millel on tõestatud kardiovaskulaarne efekt

#### Kui HbA1c sihtmärkväärtus on saavutatud:

- Kui kasutab juba kahte ravimit või mitut veresuhkru taset langetavat ravimit ja ei tarvita SGLT-2 inhibiitorit või GLP-1 retseptori agonisti, kaalu ravi vahetamist SGLT-2 inhibiitori või GLP-1 retseptori agonisti vastu
- VÕI kaalu HbA1c sihtmärkväärtuste langetamist ja SGLT-2 inhibiitori või GLP-1 retseptori agonisti lisamist
- VÕI hinda HbA1c uuesti 3 kuu pärast ja lisa SGLT-2 inhibiitori või GLP-1 retseptori agonist, kui HbA1c on üle sihtmärkväärtuse

Domineeriv südamepuudulikkus või neerupuudulikkus



#### EELISTA

SGLT-2 inhibiitorit, millel on tõestatud südamepuudulikkust või neerupuudulikkuse progressiooni vähendav toime, kui eGFR on sobilik

#### VÕI

Kui SGLT-2 inhibiitor ei ole talutav või on vastunäidustatud, lisa GLP-1 retseptori agonist, millel on tõendatud kardiovaskulaarhaiguste riski vähendav toime

Kui HbA1c on üle sihtmärkväärtuse

- Väldi tiasolidiindioone südamepuudulikkuse korral

Kasuta ravimeid, mis on tõestatud kardiovaskulaarse ohutusega:

- Kaalu muu klassi ravimi tarvitamist, millel on tõestatud kardiovaskulaarhaiguste riski vähendav mõju
- DDP-4 inhibiitori kasutamine (mitte saksagliptiin) südamepuudulikkuse korral, kui ei tarvita GLP-1 retseptori agonisti
- Baasinsuliini kasutamine
- Hilisema põlvkonna sulfonüüluurea preparaatide kasutamine

Joonis 1. Veresuhkru taset langetavate ravimite kasutamine südamepuudulikkuse või neerupuudulikkusega diabeetikul (modifitseeritud referents 8 järgi).

Patsiente jälgiti keskmiselt 4,2 aastat. Uuringus hinnati kahte peamist tulemusnäitajat: esimene tulemusnäitaja oli kombinatsioon kardiovaskulaarsurmast, südamelihase infarktist ja ajuinsuldist ning teine peamine tulemusnäitaja kombinatsioon kardiovaskulaarsurmadest või hospitaliseerimistest südamepuudulikkuse tõttu. Uuring leidis, et dapaglifloosin vähendab võrreldes platseeboga kombineeritud tulemusnäitajat kardiovaskulaarsurmadest ja hospitaliseerimisest südamepuudulikkuse tõttu 27%, kuid see tulemus oli tingitud ainult hospitaliseerimiste vähenemisest. Kardiovaskulaarsurmasid dapaglifloosin võrreldes platseeboga ei vähendanud (7).

Viimased uuringud antidiabeetiliste ravimitega olnud väga paljulubavad, mistõttu nende tulemustega tuleks arvestada ka igapäevapraktikas. 2016. aastal avaldatud Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhend soovib seetõttu samuti SGLT-2 inhibiitori kasutamist südamepuudulikkusega patsientidel (2). 2018. aastal ilmunud Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni (ADA) ja Euroopa Diabeedi Assotsiatsiooni (EASD) ühine konsensudokument soovib teadaoleva aterosklerootilise südamehaigusega ja südamepuudulikkusega patsientidel kasutada SGLT-2 inhibiitorit või GLP-1 agonisti teise rea preparaadina metformiini järel (8).

**Insuliin.** Insuliin on kardiovaskulaarse ohutusprofiili osas neutraalne ja selle tarvitamine südamepuudulikkusega patsientidel on ohutu (2).

**DDP-4 inhibiitorid.** DDP-4 inhibiitoritega (saksagliptiin, alogliptiin, sitagliptiin) tehtud uuringud näitavad nende ohutust kardiovaskulaarsuremuse osas, kuid puudub ka täiendav kasu nende ravimite tarvitamisest. Siiski on viiteid, et saksagliptiini ja alogliptiini kasutajate seas esines rohkem hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse tõttu. Seetõttu soovib ADA ja EASD konsensudokument südamepuudulikkusega patsientidel saksagliptiini vältida (8).

Tiasolidiindioonid (glitasoonid) põhjustavad naatriumi retensiooni ja plasmamahu suurenemist. Sellega kaasnev vedelikuliig võib põhjustada SP süvenemist, mistõttu need ravimid ei ole soovitatud südame düsfunktsiooniga suhkruhaigetele (2).

Veresuhkru taset langetavate ravimite kasutamine südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkusega diabeetikul on kokku võetud joonisel 1.

## Kokkuvõte

Nii suhkruhaigus kui ka südamepuudulikkus on iseseisvalt olulised terviseprobleemid kõikjal maailmas. Nende koosinemine suurendab mitmekordselt suremuse riski ja põhjustab elukvaliteedi halvenemist. Need patsiendid vajavad oma suure kardiovaskulaarse riski tõttu põhjalikku käsitlust, agressiivset riskifaktorite maandamist ja multidistsiplinaarset lähenemist nii kardioloogi kui ka endokrinoloogi poolt, et tagada patsientidele maksimaalselt efektiivne ravi.

## KASUTATUD KIRJANDUS

- Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2013) 34, 3035–3087. doi:10.1093/eurheartj/ehs108.
- Ambos A, Raie E, Kiudma T jt. 2.tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. *Eesti Arst* 2016; 95: 465-73.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2018) 61: 2461. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5

## Krooniline südamepuudulikkus ja kopsuhaigused

Arvestades südamepuudulikkusega kui suure levimusega haigusega ühelt poolt, selle tekkimiseks kuluva ajafaktoriga teiselt poolt ning siduselundite haigestumisega samadel tingimustel kolmandalt poolt, võime kõhkluseta väita, et südamepuudulikkus esineb harva isoleeritud haigusena. Vägagi tihti käivad südamepuudulikkusega kaasas kroonilised kopsuhaigused, ennekõike krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) (1), millele käesolev ülevaade peamiselt keskendubki.



**Alan Altraja,**  
pulmonoloog  
Tartu Ülikool,  
Tartu Ülikooli Kliinikum

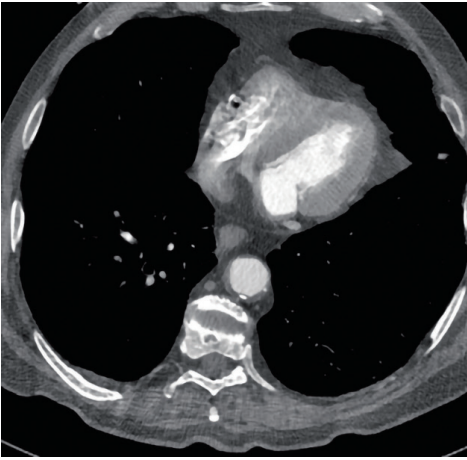
Nii kopsuhaiguste vaatevinklist kui südamepuudulikkuse kliinilise kujunemise laiemaks mõistmiseks on tarvilik südamepuudulikkus jaotada vasaku südamepoole (vasaku vatsakese) tekkeseks puudulikkuseks ja isoleeritud parema südamepoole (parema vatsakese) puudulikkuseks. Viimane leiab käsitlust käesoleva ülevaate lõpuosas seoses pulmonaalhüpertensiooniga KOKi jt kopsuhaigustega.

Südamepuudulikkuse ja KOKi koosesinemise diagnostika algab nende mõlemale mõtlemisest (2), vaatamata sellele, et nende kliiniline väljendus on küllalt sarnane: juhtival kohal kliinilises haiguspildis on sümptomid, nagu hingeldus, õhupuudus, koormustalumat

ja nõrkus-jõuetus, ning haigustunnused, mille hulka kuuluvad muude hulgas perifeersetes kehaosades (jäsemetes) turse ning kõrgenenud rõhu tunnused jugulaarveenide piirkonnas vaatlusel (2). On niisiis oluline, et arvestataks mõlema haigusega ning välditaks olukordi, mida sageli juhtub: diagnoositakse üks ning teine jääb märkamata või teadvustamata, seega ka kliiniliselt korrektselt adresseerimata (3–5), seda nii vanemas eas patsientidel (6) kui tervikpopulatsioonis (6, 7).

### **KOKi ja südamepuudulikkuse koosesinemise epidemioloogia**

Lisaks sümptomite ebaspetsiifilisusele on KOKi ja südamepuudulikkuse koosesinemine väga sage. Avaldatud andmed on veidi erinevad, sõltuvalt sellest, kas põhihaiguseks loetakse südamepuudulikkust ja KOKi vaadeldakse kui kaasuvat haigust või vastupidi. KOK esineb südamepuudulikkuse korral kaasuva haigusena 10–50%-l (8), keskmiselt 37,3%-l (5), enam patsientidel, kellel on vasaku südamepoole puudulikkus koos vasaku



**Joonis 1.** Kontrastainega kompuutertomograafiline uuring 86-aastasest meespatsiendist, kellel on raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus kombineeritud vasaku südamepoole puudulikkusega koos vasaku vatsakese säilinud väljutusfraktsiooniga (HFpEF). Näha on südame suhteliselt väikesed mõõtmed, vasaku vatsakese müokardi hüpertroofia ja südamepuudulikkusest tingitud keskseini sidekoe turse.

vasakese säilinud väljutusfraktsiooniga (HFpEF), kui nendel, kellel on tegemist vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega (HFpEF) (9) (joonis 1). Teadaolevalt on HFpEFiga patsiendid fenotüübilt erinevad: nad on vanemad, sagedamini naisterahvad ning neil esineb sagedamini kaasuvaid haigusi (2), mille hulka kuulub ka kahetsusväärset aladiagnoositud KOK (10).

Teiselt poolt, südamepuudulikkuse esinemist on kirjeldatud KOKi kui põhihaiguse korral 10–20%-l (50%-l) (11, 12), keskmiselt 17%-l (5). Rootsis Östergötlandi maakonnas läbiviidud uuringus, kuhu olid kaasatud kõik > 19-aastased isikud, saadi vanusele standardiseeritud südamepuudulikkuse levimuseks 9,9% KOKi-haigetel ja 1,5% neil, kellel KOKi ei olnud (riskide suhe seega 6,6), kusjuures kahte haigusesse haigestunute hulk suurenes tuntuvalt vanuse kasvades > 60 aastat (12).

KOK suurendab südamepuudulikkuse tekke riski (13) ja suurendab oluliselt suremust neil, kellel südamepuudulikkus on juba olemas, kusjuures suuremas ohus on HFpEFiga patsiendid võrreldes HFrEFiga patsientidega (9). Ühe hiljutise uuringu andmetel osutusid suurenenud suremuse biomarkeriteks KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemisega patsientidel füüsilise sooritusvõime puudumine ja suurenev hospitaliseerimiste sagedus (7). Huvitav on märkida, et südamepuudulikkuse kaasumine KOKiga patsientidel sõltub nende obstruktsiooni raskusastmest (mööduks esimese sekundi forsseeritud ekspiraatorne maht, FEV<sub>1</sub>), kuid mitte forsseeritud vitaalkapatsiteedist (FVC) (14). Sarnastele tulemustele on jõutud varemgi (15).

Südamepuudulikkus kui selline on väga oluline KOKiga patsientide hospitaliseerimise põhjus (16). Ühe või teise ägenemine kahe seisundi koosinemise korral on samuti sage hospitaliseerimise põhjus (17), kuivõrd ühe ägenemine on vallandav tegur teise ägenemisele, justkui „tõmmates selle kaasa“. Veelgi enam, diagnostiliste ja diferentsiaaldiagnostiliste raskuste, suurenenud haiguskoormuse, halva elukvaliteedi, tervishoiuressursside kasutuse suurenemise, seose tõttu kolmandate kaasuvate haigustega, suurema ägenemiste tõenäosuse ja suurema hospitaliseerimiste riski kõrval on südamepuudulikkuse ja KOKi korral teada ka patsientide suurem suremus (5).

Mis siis on KOKi ja südamepuudulikkusega patsientide surma põhjus? Ühe uuringu (18) andmetest on teada, et raske KOKiga hospitaliseeritud patsientidest, kes surevad, surevad 37% südamepuudulikkuse, 21% kopsuarteri trombemboolia, 28% pneumoonia ja üksnes < 15% KOKi progresseerumise tagajärjel. Kardiovaskulaarsed surmad KOKi-haigetel on tavaliselt kardiaalsed äkksurmad (19) tingituna pigem asüstooliast või pulsita elektrilisest aktiivsusest kui ventrikulaarsetest tahhüarütmiatest (20), kusjuures sagedased KOKi ägenemised on surma riskitegur (21).

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

Huvitav on siiski nentida, et vähemalt ühes uuringus (5) on südamepuudulikkuse ja KOKi rollid elulemusele leitud olevat veidi erinevad: südamepuudulikkusega patsientide elulemus obstruktsiooni olemasolul ei erinenud oluliselt patsientide elulemusest selle puudumisel (surma riskide suhe 0,77 (95% usaldusvahemik 0,37–1,58;  $p = 0,47$ )), samal ajal kui KOKiga patsientide elulemus oli südamepuudulikkuse olemasolust statistiliselt peaaegu oluliselt mõjutatud (surma riskide suhe 2,34 (95% usaldusvahemik 0,99–5,54;  $p = 0,053$ )).

### KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemise diagnoos

KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemise diagnoosimine rajaneb neist ühe diagnoosimisel, sageli vastavalt diagnoosija erialale või juhuslikult, juhtivate sümptomite ja kättesaadavate diagnostiliste uuringute abil, ja teisele mõtlemisel ning seejärel ka diagnoosimisel, kuivõrd eelnevat arvestades on tegemist piisavalt sagedase koosinemisega.

KOKi diagnoosimiseks on tarvilik tunda ära sümptomitega (hingeldusele lisaks köha, rögaeritus, alumiste hingamisteede infektsioonid anamneesis) ja/või KOKi riskiteguritele (näiteks sigarettisuitsule) eksponeerinud patsient, teha forsseeritud voolu-mahu spiromeetria ja leida olukord, kus bronhodilataatori manustamise järel on suhe  $FEV_1/FVC < 0,7$ , mis näitabki õhuvoolu obstruktsiooni olemasolu (1). Peab siiski nentima, et

” KOK suurendab südamepuudulikkuse tekke riski ja suurendab oluliselt suremust neil, kellel südamepuudulikkus on juba olemas, kusjuures suuremas ohus on HFpEFiga patsiendid võrreldes HFrEFiga patsientidega.

$FEV_1/FVC$  võib väheneda vanemas eas ka nn loomulikult viisil, ilma et see kujutaks endast tingimata viidet obstruktsioonile (22–25). Seetõttu on pakutud obstruktsiooni defineerimiseks, k.a eakamatel, pigem normi alampiirist madalamale jäävate  $FEV_1/FVC$  väärtuste esinemist (24, 26).

Järgneb KOKi-haige kompleksne hindamine sümptomikoormuse, spiromeetria lise kopsufunktsiooni, tulevikuriskide (ägenemiste risk, hospitaliseerimiste tõenäosus, surma risk) suhtes selleks, et adekvaatselt ordineerida esmast ravi ning juhtida jätkuravi. Hea uudisena tasub mainida, et KOKi diagnostikas on nüüdisajal kaasuvate haiguste otsingu vajadusele mitte üksnes tähelepanu juhitud, vaid konkreetsed kaasuvad haigused, mida esineb sagedamini, on lausa nimeliselt välja toodud, nende seas esikohal südame-veresoonkonnahaigused koos südamepuudulikkusega (1).

Südamepuudulikkuse diagnostika nii haiguse olemasolu kui tulevikuriske määravate biomarkerite määramisega hõlmab nii sümptomeid, laborianalüüse kui piltidiagnostilisi uuringuid, mille käigus nähtav halvasti kontraheeruv vasak vatsake ongi sageli võti nii HFrEF-i esmaseks diagnoosimiseks kui ka haiguse jätkukäsitluseks, näiteks õhupuuduse all kannataval patsiendil (2). Tunduvalt keerukam on HFpEF-i diagnostika (27, 28), mille esinemissageduses on täheldatud tõusutrendi ning mida KOKiga kaasneb eelmisest sagedamini (9). Sageli peetakse südame ehk kardioograafial nähtavaid struktuurseid häireid või vasaku vatsakese diastoolset düsfunktsiooni („lõõgastushäiret“) HFpEF-i tunnuseks (29).

Kodade natriureetilise peptiidi N-terminaalse propeptiidi (NTproBNP) seerumikontsentratsioon  $< 125$  ng/l välistab tavaliselt südamepuudulikkuse (30), k.a hingelduse põhjusena. NTproBNP tase  $> 125$  ng/l, millega kaasneb struktuurne muutus südames või diastoolne düsfunktsioon, viitab HFpEF-i võimalusele patsientidel, kellel on südamepuudulik-

kuse tunnused olemas (30). Seega võiks NTproBNP seerumikontsentratsiooni määramist soovitada KOKi-haigete uurimise instrumendina, k.a hingelduse diferentsiaaldiagnostikas, et südamepuudulikkuse diagnoosi kinnitada või välistada, sealhulgas ambulatoorses praktikas, eriti patsientidel, kelle tulevikuriskid on suuremad (31).

Kolmas grupp uuringuid, mida KOKi ja südamepuudulikkuse omavahelises diferentsiaaldiagnostikas või siis jällegi koosinemise diagnostikas võiks kasutada, on kardiopulmonaalne koormustest (CPET) (32, 33). Lisaks traditsioonilistele muutujatele on CPET-uuringul väljatoodavad prognoosi määravad parameetrid KOKi (34), südamepuudulikkuse (35) ja ka nende koosinemise korral (36): minutiventilatsiooni ja süsihappegaasi minutiproduktiooni suhte ( $V_E/VCO_2$ ) kõvera tõus, lõppekspiratoorne süsihappegaasi osarõhk ( $P_{ET}CO_2$ ) ja osarõhkude erinevus maksimaalsel koormusel ja rahuolekus ( $\Delta P_{ET}CO_2$ ). Nimelt on kindlaks tehtud, et oluliste kardiovaskulaarsete sündmuste risk on ühe aasta jooksul oluliselt suurem KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemisega patsientidel, kellel  $V_E/VCO_2 > 36$  L/L,  $\Delta P_{ET}CO_2$  on  $\geq 2$  mm Hg ja  $P_{ET}CO_2$  on  $\leq 33$  mm Hg.

Probleem on pahatihti aga see, et sageli ei ole patsientide üldseisund CPETi teostuseks piisavalt stabiilne (37). Suhteliselt hiljuti avaldatud uuringus leiti, et kõige paremini CPET-uuringul registreeritavatest parameetritest eristab KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemist ilma südamepuudulikkuseta KOKi-patsientidest  $V_E/VCO_2$  kõvera lõikumiskoht y-teljega (ehk  $V_E$  väärtus, kui  $VCO_2 = 0$ ) l/min) (37).

Mis puutub füüsilise soorituse piiratud määravatesse teguritesse KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemisega patsientidel, siis peamiselt on sooritusvõime halvenemine tingitud aeroobse funktsiooni häirumisest tulenevalt kardiopulmonaar-muskulaarsest dissotsiatsioonist, nagu see tehti hiljuti kindlaks hapnikutarbimise muutuse ja lihastöö (WR) muutuse vaheliste seoste ( $\Delta VO_2/\Delta WR$ ) mõõtmise abil (32). Nimelt on väikese  $\Delta VO_2/\Delta WR$  tagajärgedeks

- 1) sama FEV<sub>1</sub> ja sama vasaku koja väljutusfraktsiooni juures: suurem vasaku vatsakese lõppdiastoolne maht (LV-EDV), väiksem inspiratoorne kapatsiteet (IC), väiksem kopsude difusioonivõime (DLco), madalam anaeroobne lävi, suurem igapäevane sümptomikoormus (jäsemete väsimine, düspnoe), väiksem südame löögimaht ja minutimaht, väiksem hapnikupulss ja
- 2) samasuguse ekspiratoorse düspnoe juures: ebaefektiivsem ventilatsioon ja hingamine suuremate kopsumahutude (residuaalmahu) ja funktsionaalse residuaalkapatsiteedi) juures (32).

CPET-uuring on väga olulisel kohal ka pulmonaalhüpertensiooni (PH) hindamisel KOKiga patsientidel (38).

### KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemise ravi

Kui vaadelda südamepuudulikkuse ravi KOKiga patsientidel, siis on andmeid, et obstruktiivse kopsuhaiguse esinemine on sagedasim  $\beta$ -blokaatorite mitteordineerimise põhjus, kuigi patsiendid seda vajaksid (2, 39). Kuigi  $\beta$ -blokaatorid, sealhulgas kardioselektiivsed, kutsuvad

” Varasematele uuringutele järgnenud metaanalüüsidesega on tehtud kindlaks, et KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemise korral vähendavad  $\beta$ -blokaatorid oluliselt ägenemiste riski ja suremust. Hilisemad KOKi-patsientidel läbi viidud uuringud on näidanud, et ägenemiste vähenemine  $\beta$ -blokaatoritega on saavutatav kõrvaltoimete profiili oluliselt suurendamata.

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

esile ühelt poolt FEV<sub>1</sub> vähenemist (40) ja suurendavad bronhiaalset hüperreaktiivsust (BHR) (41), on neil kuue minuti kõnnidistantsi (6MWD) ja vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) parandamise ning NT-proBNP taseme languse näol kõigiti soodne toime (40).

Sageli küsitakse, milline  $\beta$ -blokaator siis on südamepuudulikkusega KOKi-patsientidele parim. Praktiliselt puuduvad uuringud, mis oleksid vaadeldud puhtalt KOKi ja südamepuudulikkusega patsiente, küll on aga neid uuringuid, millest osa võtnud südamepuudulikkusega isikutest küllalt suurel protsendil on kaasuv KOK. Kokkuvõtvalt on saadud erinevaid tulemusi, näiteks on ühes uuringus leitud, et erinevalt karvediloolist ei vähenda bisoprolol FEV<sub>1</sub> (42), ent teises töös, kus vaatluse all oli bisoprolooli kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel mõõduka raskusega kuni raske KOKiga, vähendas bisoprolool platseeboga võrreldes oluliselt FEV<sub>1</sub>, kuid ei mõjutanud sümptomeid ega elukvaliteeti (40). Kolmandas uuringus,

kus sarnastel patsientidel võrreldi metoprolooli toimet bisoprolooli omaga pärast siirdumist esialgselt karvediloolravilt, oli näha, et mõlema selektiivse  $\beta$ -blokaatoriga paranes esialgslega võrreldes FEV<sub>1</sub>, kuid teisalt suurenes ka plasma NT-proBNP kontsentratsioon, mis näitab, et võites ühega kaotab pisut teises (43).

Varasematele uuringutele järgnenud metaanalüüsidega on tehtud kindlaks, et KOKi ja südamepuudulikkuse koosseinemise korral vähendavad  $\beta$ -blokaatorid oluliselt ägenemiste riski ja suremust (44). Hilisemad KOKi-patsientidel läbiviidud uuringud on näidanud, et ägenemiste vähenemine  $\beta$ -blokaatoritega on saavutatav kõrvaltoimete profiili oluliselt suurendamata (45, 46).  $\beta$ -blokaatorite soodsad toimed KOKi kontekstis on kokkuvõtlikult toodud tabelis 1 (47). Peaaegu sama hästi on teada ka statiinide, angiotensiini konverteasi inhibiitorite (AKEI) ja angiotensiini retseptorite blokaatorite (ARB) suremust vähendav efekt KOKi ja HFi koosseinemisel (48).

**Tabel 1.**  $\beta$ -blokaatorite soodsad toimed kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) kontekstis (modifitseeritud allikast (47))

<b>Kardiaalsed</b>
Vasaku vatsakese süstoolse ja diastoolse funktsiooni paranemine
Vasaku vatsakese dilatatsiooni vähendamine
Vasaku vatsakese massi vähendamine
Kaitse müokardi isheemia vastu
Südame löögisageduse vähendamine
Kaitse $\beta_2$ -agonistide kõrvaltoimete eest
Kaitse hüpoksiast indutseeritud sümpaatilise toonuse tõusu vastu
Antiarütmilised toimed
Kaitse hüperkaleemia eest
Antiapoptootiline toime kardiomyotsüütidele
<b>Ekstrakardiaalsed</b>
Endoteeliin (ET)-1 vabanemise pärssimine
Tsirkuleerivate proinflammatoorsete tsütokiinide sisalduse vähenemine
Neutrofiilide kemotaksise ja aktivatsiooni vähendamine
Karikrakkude arvu ja limaproduktsiooni vähendamine



Mis puutub KOKi-ravimite, peamiselt bronhodilataatorite kasutamisse südamepuudulikkusega patsientidel, siis lühitoimeliste  $\beta_2$ -agonistide (SABA), pikatoimeliste  $\beta_2$ -agonistide (LABA) (49) ja pikatoimeliste antikolinergiliste ainete (LAMA) (50) kardiotoksilisusest on olnud küllalt palju juttu (51). Tegelikuses on pikatoimelised bronhodilataatorid osutunud küllaltki turvalisteks, seda nii eraldi kui isegi kombineerituna (sealhulgas LABA + LAMA fikseeritud kombinatsioonina) manustades (52).

Hiljuti avaldatud rahvusvaheliste kliiniliste uuringute metaanalüüsis paigutati analüüsitud tuntuimate LABA + LAMA fikseeritud kombinatsioonide efektiivsus- ja turvalisuse näitajad ning leiti formoteroolil akliidiinibromiidiga ja olodateroolil tiotropiumbromiidiga olevat parimad kardiovaskulaarse turvalisuse profiilid võrreldes monokomponentidega (52). Tekkinud kardiovaskulaarsetest probleemidest kuulusid selle metaanalüüsi kohaselt esimese kolme seisundi hulka kodade virvendusarütmia (0,39%), müokardiinfarkt (0,27%) ja muud koronaarhaiguse vormid (0,26%) (52).

Mis puutub efektiivsusse, siis ennekõike toime tõttu sümptomitele ja kopsufunktsioonile parandavad bronhodilataatorid südame hemodünaamikat, parandades südameindeksit (CI) ning vähendades vasaku vatsakese lõppdiastoolset rõhku (EDVP) ja keharinge vaskulaarset resistentsust (SVR) (53).

KOKi ravimisel peab veel pidama silmas, et südamepuudulikkus on inhalatsioonide ebaõige kasutamise riskitegur (54).

### Ägenemised KOKi ja südamepuudulikkuse koosinemise korral

Ägenemiste ristuva esilekutsumise tõttu jääb käsitletud kahte haigust paralleelselt põdejate juures sageli kliinilises praktikas arusaamatuks, milline olemasolevatest haigustest nimelt ägenes. Südamepuudulikkuse ägenemine kuulub kindlalt KOKi ägenemiste sagedasemate põhjuste

hulka pärast hingamisteede infektsioone ja õhusaaste sissehingamist (1). Ägenemiste epidemioloogias oli juttu eespool. KOKi ägenemised nimelt põhjustavad ka arvukate südamehaiguste, kaasa arvatud südamepuudulikkuse ägenemisi, „tõmmates viimaseid justkui kaasa“ (55, 56). On näidatud, et KOKi ägenemiste korral esineda võiv kardiolooziliste biomarkerite plasmakontsentratsiooni suurenemine ennustab suurt suremust: NT-proBNP sisalduse suurenemine ( $> 220$  pmol/l, 27,5%-l patsientidest) ja troponiini T sisalduse suurenemine ( $> 0,03$  mg/l, 16,6%-l patsientidest) suurendas 30 päeva suremuse riski vastavalt 9,0 korda (95% usaldusvahemik 3,1–26,2;  $p < 0,001$ ) ja 6,3 korda (95% usaldusvahemik 2,4–16,5;  $p < 0,001$ ) (57). Samuti kutsuvad KOKi ägenemised esile raskesti taastuva arterite jäikuse suurenemise (58).

### KOK, südame parema poole puudulikkus ja KOKi-tekkene PH

Enne puhtalt KOKi-tekkese PH käsitluse juurde asumist tuleb märkida, et parema vatsakese düsfunktsioon koos rõhu kasvuga kopsuarteris KOKiga patsientidel võib piisavalt sageli tekkida nii paralleelselt KOKi ja vasaku südamepoole puudulikkusega kui ka ilma viimaseta sellisel, et plasma biomarkerite (NTproBNP, aga ka teiste, nagu troponiini-T, kreatiini kinaaside jt) taseme tõus ilmneb ilma vasaku vatsakese düsfunktsioonita (59, 60). Igal juhul on plasma NTproBNP tasemel nii ühes kui teises situatsioonis oluline prognostiline tähendus (57).

PH kujunemise mehhanismid on veidi erinevad erinevate KOKi fenotüüpide korral. Nn väikeste hingamisteede haiguse tüüpi KOKi korral kujuneb alveolaarse hüpoventilatsiooni ja hüpokseemia tingimustes prekapillaarne vasokonstriksioon selleks, et vältida ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu häire süvenemist (joonis 2a). Selle tulemusena kopsuringe arteriaalne rõhk tõuseb ning see on vaadeldav kui kompensatoorne kaitsereaktsioon. Hiljem kujuneb ka arterioolide remodel-

## SÜDAMEPUUDULIKKUS



**Joonis 2.** Pulmonaalhüpertensiooni (PH) kujunemise mehhanismid erinevate kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) fenotüüpide korral.

a) Nn väikeste hingamisteede haiguse tüüpi KOKi korral kujuneb alveolaarse hüpoventilatsiooni ja hüpoksemia tingimustes prekapillaarne vasokonstriksioon selleks, et vältida ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu häire süvenemist (nool). Selle tulemusena kopsuringe arteriaalne rõhk tõuseb ning see on vaadeldav kompensatoorse kaitsereaktsioonina. Hiljem kujuneb ka arterioolide remodelleerumine.

b) Emfüseemi ülekaaluga KOKi korral väheneb koos alveoolide destruktsiooni ja arvu vähenemisega kopsuringe veresoonte hulk ja kujuneva hüpoksemia tingimustes tekib viimasest johtuvalt samuti prekapillaarne vasokonstriksioon (nool).

Farmakoloogiline pulmonaalne vasodilatatsioon põhjustaks nii nn väikeste hingamisteede haiguse tüüpi KOKi korral (c) kui emfüseemi ülekaaluga KOKi korral (d) oksügeniseerimata vere pääsu keharingesse, mille tulemus oleks ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu häire edasine süvenemine ning patsiendi seisundi halvenemine.

leerumine. Farmakoloogiline pulmonaalne vasodilatatsioon põhjustaks niisuguses olukorras oksügeniseerimata vere pääsu keharingesse, mille tulemuseks oleks ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu häire edasine süvenemine (61) ning patsiendi seisundi halvenemine. Parem ravimeede oleks taolises olukorras hoopis bronhodilatatsioon. Emfüseemi ülekaaluga KOKi korral väheneb koos alveoolide destruktiooni ja nende arvu vähenemisega kopsuringe veresoonte hulk ja kujuneva hüpokseemia tingimustes tekib viimasest johtuvalt samuti prekapillaarne vasokonstriksioon (joonis 2b).

KOKi-tekke pulmonaalhüpertensiooni (COPD-PH) esinemise tõenäosus KOKiga patsientidel on tavaliselt seotud KOKi raskusastmega (38), kuid on leitud ka spetsiifilisi geenimutatsioone, mis PH teket soodustavad (62). PH ei ole KOKi korral tavaliselt raske, isegi varasema GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) klassifikatsiooni järgse IV staadiumi KOKiga patsientidest 90%-l oli kopsuarteri keskmine rõhk (mPAP) rahuolekus > 20 mm Hg, kusjuures enamikul patsientidest oli see vahemikus 20–35 mm Hg ning üksnes 1–5%-l > 35–40 mm Hg (63).

KOKiga haigetele on küllalt iseloomulik, et juba mõõduka koormuse juures võib tekkida järsk mPAP-i tõus. Põhjus on häire kopsuveresoonte arvus ja venitavuses ning võimes avada muidu jõude seisvaid veresoone tsirkulatsiooniks, ent põhjus võib olla ka kaasuv vasaku südamepoole haigus (38).

On hakatud eristama uut KOKi fenotüüpi, nn kopsuveresoonte tüüpi KOKi, millele iseloomulikud jooned on vähesem õhuvoolu obstruktsioon hingamisteedes, hüpokseemia, väga väike DLco, hüpokapnia või isegi normokapnia ja koormustalumatus kardiovaskulaarne profiil (CPET-uuringul) (64). Morfoloogilistelt muutustelt sarnanevad COPD-PH korral kopsuveresooned idiopaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) korral nähtavatega (38). COPD-PH korral

” KOKi-tekke pulmonaalhüpertensiooni esinemise tõenäosus KOKiga patsientidel on tavaliselt seotud KOKi raskusastmega, kuid on leitud ka spetsiifilisi geenimutatsioone, mis PH teket soodustavad.

määrab PH patsientide suremust palju tugevamini, kui seda teevad FEV<sub>1</sub> või gaasivahetuse parameetrid (65).

Kindlasti pakub huvi ka teadmine, et juba kompuutertomograafiliselt mõõdetav kopsuarteri laienemine ennustab küllalt hästi hospitaliseerimisi KOKi ägenemiste tõttu (66).

PH diagnoosimise alus KOKiga, aga ka muude kopsuhaigustega patsientidel on kahtluse tekkimine kliinilistel alustel, kopsufunktsiooni mõõtmistulemuste, radioloogiliste uuringute ja biomarkerite plasmakontsentratsioonide (NTproBNP jt) järgi (38). Tuleb siiski arvestada, et biomarkerite sisalduse suurenemine viitab paremini raskemale COPD-PH-le, samas kui kergemate vormide korral võib biomarkerite määramistulemuste tundlikkus ja eriti spetsiifilisus olla mõjutatud vasaku südamepoole puudulikkusest (67). Nagu muudegi kopsuhaiguste korral, nii vihjab ka KOKi korral PH olemasolule väiksem DLco, vähenenud füüsiline suutlikkus ja gaasivahetuse häirete olemasolu nii rahuolekus kui koormusel (38).

Parim viis PH kinnitamiseks KOKiga patsientidel on ehokardiograafia (38). Kuldstandardiks peetakvat südame parema poole kateteriseerimist (RHC) ei peeta COPD-PH korral alati vajalikuks, eriti juhtudel, mil uuringule ei järgne (kopsuhaiguse-tekkesuse) tõttu tõenäoliselt PH-spetsiifilisi ravimeetmeid (38).

RHC võetakse ette, kui 1) seisundi kliiniline halvenemine, aga ka progresseeruv koormustalumatus või gaasivahetuse häire ei ole hinnanguliselt seotud ventilatsiooni halvenemisega ja 2) patsiendi prognosti-

line hindamine on hinnanguliselt väga oluline (näiteks ühenduses kopsuasiirdamisega jne.) (38). Lõpuks peab ravimeeskond otsustama, kas PH on konkreetsel patsiendil tingitud kopsuhaigusest (PH klassifikatsiooni grupp III) (68) või on tegemist hoopis pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (grupp I), kuna ravi on nendel juhtudel vägagi erinev (68, 69).

Raske obstruktsioon ( $FEV_1 < 60\%$  eeldatavast), DLco vähenemise „proportsionaalsus“ ventilatsioonifunktsiooni kahjustusega, kerge kuni mõõduka raskusega PH, teadaolevate muude PAH riskitegurite puudumine, olulised kopsuhaigusele iseloomulikud hingamisteede või parenhüümi muutused ja pigem ventilatoorse kui tsirkulatoorse reservi ammendumist näitavad muutused CPET-uuringul (vähenenud hingamisreserv, normaalne hapnikupulss, normaalne  $V_E/VCO_2$  kõvera tõus, vähenenud hapnikusaturatsioon segavenoosses veres, arteriaalse vere süsihappegaasi osarõhu ( $PaCO_2$ ) tõus koormusel) viitavad sellele, et tegemist võiks pigem olla kopsuhaiguse-tekkes PHga ning patsienti tuleks edasi konsulteerida ja käsitleda PH diagnostika ja ravi suhtes kogemust omavas keskses (38). Edasine sõltub juba PH raskusastme ja kopsu haaratuse vahekordadest.

COPD-PH raviks on ajast aega katsetatud ka PAH-spetsiifilisi ravimeid. Pikaajaline ravi on metaanalüüside andmetel parandanud COPD-PH-ga patsientide pulmonaalset hemodünaamikat (70, 71) ning RHC abil on kinnitatud nii sildenafili (fosfodiesteraasi-4 inhibiitor) (72) kui bosentaani (endoteliini retseptorantagonist) efekti (73). Ka toime koormustaluvusele on olemas kahe metaanalüüsi põhjal, milles leiti 6MWD pikenedamine (70, 74), kuigi efekt puudus kolmandas metaanalüüsis (71). Efekti elukvaliteedile ei ole PAH-spetsiifiliste ravimitega COPD-PH-ga patsientidel aga leitud (70, 71). Siiski, üks hiljutine uuring sildenafiliga näitas raske KOKi-tekkes PH korral BODE indeksi (*body mass, airflow obstruction, dyspnoea, exercise capacity*), düspnoe ja

üldtervisliku seisundi paranemist (72). PAH-spetsiifiliste ravimite mõju gaasivahetuse häiretele on samuti heterogeenne: probleemi süvenemise kõrval johtuvalt ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu edasisest häirumisest vasodilatatsiooni tingimustes osades uuringutes paralleelselt sümptomite progresseerimise ja elukvaliteedi halvenemisega (75, 76) ei ole sarnast probleemi leitud siiski kõikides uuringutes (72). Nimelt võidakse oksügenisatsiooni halvenemist pulmonaalringe vasodilateerimise tulemusel kompenseerida südame suurenenud minutimahuga, mis tagab lõppkokkuvõttes siiski paranenud hapnikuvarustatuse kudedes, eriti koormuse korral (38).

### Kokkuvõte

Olemasolev teave ei võimalda lõplikult väita, et PAH-spetsiifiline ravi parandab piisavalt COPD-PH-ga patsientide pulmonaalset hemodünaamikat, koormustaluvust või sümptomeid nii, et sellist ravi võiks praegu lugeda soovitatavaks. Kuigi mõned andmed vihjavad võimalusele PAH-spetsiifilise vasoaktiivse raviga mõjutada soodsalt haiguse teatud aspekte patsientidel, kellel  $mPAP \geq 35$  mm Hg, on soovitude jagamiseks vajalikud edasised uuringud, eeskätt patsientidel väikese CI ja/või oluliselt suurenenud kopsuringe vaskulaarse resistentsusega (38).

### KASUTATUD KIRJANDUS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Report 2019). 2019 [cited 2019 April, 30]; Available from: <http://goldcopd.org>
2. Pellicori P, Salekin D, Pan D, Clark AL. This patient is not breathing properly: is this COPD, heart failure, or neither? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017; 15: 389-96.
3. Beghé B, Verduri A, Bottazzi B, et al. Echocardiography, Spirometry, and Systemic Acute-Phase Inflammatory Proteins in Smokers with COPD or CHF: An Observational Study. *PLoS One* 2013; 8: e80166
4. Boschetto P, Fucili A, Stendardo M, et al. Occurrence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Respirology* 2013; 18: 125-30.
5. Macchia A, Moncalvo JJR, Kleinert M, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 51-8.
6. van Mourik Y, Rutten FH, Moons KGM, Bertens LCM, Hoes AW, Reitsma JB. Prevalence and underlying causes

- of dyspnoea in older people: a systematic review. *Age Ageing* 2014; 43: 319–26.
7. Plachi F, Balzan FM, Sanseverino RA, et al. Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-heart failure coexistence. *Prim Health Care Res Dev* 2018; 19: 570–4.
  8. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 130–9.
  9. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 998–1005.
  10. Cleland JG, Pellicori P. Defining Diastolic Heart Failure and Identifying Effective Therapies. *JAMA* 2013; 309: 825–6.
  11. Kaszuba E, Odeberg H, Rastam L, Halling A. Impact of heart failure and other comorbidities on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a register-based, prospective cohort study. *BMC Fam Pract* 2018; 19: 178.
  12. Kaszuba E, Odeberg H, Rastam L, Halling A. Heart failure and levels of other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Swedish population: a register-based study. *BMC Res Notes* 2016; 9: 215.
  13. Rodriguez LAG, Wallander MA, Martin-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: A UK primary care study. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1691–9.
  14. Wannamethee SG, Shaper AG, Papacosta O, Lennon L, Welsh P, Whincup PH. Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men—the British Regional Heart Study. *Thorax* 2016; 71: 526–34.
  15. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: The cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1628–37.
  16. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
  17. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: A multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495–501.
  18. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A Postmortem Analysis of Major Causes of Early Death in Patients Hospitalized With COPD Exacerbation. *Chest* 2009; 136: 376–80.
  19. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411–5.
  20. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 606–13.
  21. Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2015; 36: 1754–61.
  22. Townsend MC. Conflicting definitions of airways obstruction – Drawing the line between normal and abnormal. *Chest* 2007; 131: 335–6.
  23. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction – Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest* 2007; 131: 349–55.
  24. Güder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? a comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Research* 2012; 13: 13.
  25. Golczewski T, Lubinski W, Chcialowski A. A mathematical reason for FEV1/FVC dependence on age. *Respir Research* 2012; 13: 57.
  26. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008; 63: 1046–51.
  27. van Riet EES, Hoes A, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 242–52.
  28. Pellicori P, Cleland JGF. Update on management of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30: 173–8.
  29. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–50.
  30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
  31. Rutten FH, Cramer MJ, Zuihoff NP, et al. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 651–9.
  32. Rocha A, Arbx FF, Sperandio PA, et al. Exercise intolerance in comorbid COPD and heart failure: the role of impaired aerobic function. *Eur Respir J* 2019; 53.
  33. Neder JA, Rocha A, Alencar MCN, et al. Current challenges in managing comorbid heart failure and COPD. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; 16: 653–73.
  34. Neder JA, Alharbi A, Berton DC, et al. Exercise Ventilatory Inefficiency Adds to Lung Function in Predicting Mortality in COPD. *COPD* 2016; 13: 416–24.
  35. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO2 slope versus peak VO2 in systolic heart failure: A meta-analysis of the published literature. *Am Heart J* 2010; 160: 1004–14.
  36. Alencar MC, Arbx FF, Souza A, et al. Does Exercise Ventilatory Inefficiency Predict Poor Outcome in Heart Failure Patients With COPD? *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; 36: 454–9.
  37. Arbx FF, Alencar MC, Souza A, et al. Exercise Ventilation in COPD: Influence of Systolic Heart Failure. *COPD* 2016; 13: 693–9.
  38. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53.
  39. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808–17.
  40. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 684–90.
  41. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD – A concern for nonselective beta-blockers. *Chest* 2005; 127: 818–24.
  42. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670–80.

43. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Randomized Crossover Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1780-7.
44. Du QX, Sun YC, Ding N, Lu LJ, Chen Y. Beta-Blockers Reduced the Risk of Mortality and Exacerbation in Patients with COPD: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2014; 9: e113048.
45. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al.  $\beta$ -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71: 8–14.
46. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al.  $\beta$ -Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 608-14.
47. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J* 2016; 48: 880-8.
48. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2554-60.
49. Au DH, Udris EM, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between chronic heart failure and inhaled beta-2-adrenoceptor agonists. *Am Heart J* 2004; 148: 915-20.
50. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD009285.
51. Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013; 68: 48–56.
52. Rogliani P, Matera MG, Ora J, Cazzola M, Calzetta L. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3469-85.
53. Mifune J, Kuramoto K, Ueda K, et al. Hemodynamic-Effects of Salbutamol, an Oral Long-Acting Beta-Stimulant, in Patients with Congestive Heart-Failure. *Am Heart J* 1982; 104: 1011-5.
54. Camilleri K, Balzan M, Bardon MP, et al. Predictors of good inhaler technique in asthma and COPD. *Eur Respirat J* 2015; 46: PA3928.
55. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of Nonlower Respiratory Serious Adverse Events Following COPD Exacerbations in the 4-year UPLIFT (R) Trial. *Lung* 2011; 189: 261-8.
56. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 138-48.
57. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66: 764-8.
58. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1091-9.
59. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1171-8.
60. Pellicori P, Goode KM, Nicholls R, Ahmed D, Clark AL, Cleland JGF. Regional circulatory distribution of novel cardiac bio-markers and their relationships with haemodynamic measurements. *Int J Cardiol* 2016; 210: 149-55.
61. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Advances in Pathophysiology and Management. *Drugs* 2009; 69: 1153-71.
62. Hoffmann J, Wilhelm J, Olschewski A, Kwapiszewska G. Microarray analysis in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 229-41.
63. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94.
64. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and Cardiovascular Exercise Profiles in COPD The Role of Pulmonary Hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166-74.
65. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109-D16.
66. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Kak A, Pandit LM. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD* 2017; 14: 484-9.
67. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373-80.
68. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-75.
69. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53.
70. Chen XS, Tang SW, Liu KY, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015; 7: 309-19.
71. Prins KW, Duval S, Markowitz J, Pritzker M, Thenappan T. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ* 2017; 7: 145-55.
72. Vita P, Stanzola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 166-74.
73. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 15–21.
74. Park J, Song JH, Park DA, Lee JS, Lee SD, Oh YM. Systematic Review and Meta-Analysis of Pulmonary Hypertension Specific Therapy for Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1200-6.
75. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. *COPD* 2012; 9: 268-75.
76. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-28.

# Krooniline südamepuudulikkus ja krooniline neeruhaigus

Robert Bright kirjeldas aastal 1863 esmakordselt tihedat seost südame struktuuri muutuste ja neeruhaiguste vahel (1). Sellest ajast alates on jätkuvalt kirjeldatud ja summeeritud kardiorenaalseid seoseid hemodünaamiliste fenotüüpide, patofüsioloogia, ravisoovituste ja kliiniliste tulemuste aspektidest.



**Madis Ilmoja,**  
nefroloog,  
Lääne-Tallinna Keskhaigla

Need seosed hõlmavad südame ja neerude hemodünaamilisi seoseid südamepuudulikkuse (SP) korral, ateroskleroosi mõju mõlemale organsüsteemile, neurohormonaalset aktivatsiooni, tsütokiini, biokleemilisi hälbeid aneemia-põletikuluumineraalide kaskaadis kroonilise neeruhaiguse (KNH) korral ja unikaalseid struktuurilisi muutusi südames neeruhaiguse progressioonil (2).

SP on maailmas laialt levinud haigus, mis esineb 1–2%-l elanikkonnast (sealhulgas 5–9%-l inimestest vanuses üle 65 aasta) ja neist 1/3 kuni pooltel (40–50%-l) esineb KNH glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) vähenemisega  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (3, 4).

Samuti on KNH tugev iseseisev riskifaktor kroonilise südamepuudulikkuse (KSP) tekkeks ja progresseerumiseks: üle 60%-l KNH-haigetest esineb KSP ja see korreleerub KNH raskusastmega (5): KNH 3 või suurema raskusastme korral on SP

tekkerisk kolm korda suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (GFR  $> 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (4).

Ka südame äkksurma oht on suurem, kui esineb nii SP kui KNH, sealhulgas patsientidel GFR-ga 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> on kahekordselt suurem südame äkksurmaoht võrreldes patsientidega, kellel GFR on  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (6). SP ja KNH süvendavad kaasuvaid patoloogiaid, sh metaboolseid protsesse, mille tulemusena Euroopas 1,2 miljonit patsienti SP-ga ja iga kolmas lõppstaadiumis (5. raskusaste) KNH-ga patsient (185 000 patsienti) on kahhektilised (7).

Üks esimesi samme kardiorenaalse sündroomi (KRS) defineerimisel oli USA Südame, Kopsu ja Vere Instituudi töögrupi (Working Group of the National Heart, Lung and Blood Institute) määratlus 2004. aastal, et KRS tuleneb interaktsioonidest neerude ja teiste tsirkulatoorsete komponentide vahel, mis põhjustavad veresoontes tsirkuleeriva mahu suurenemist ja selle kaudu süvendavad südamepuudulikkuse sümptomaatikat ja ka haiguse progressiooni (8).

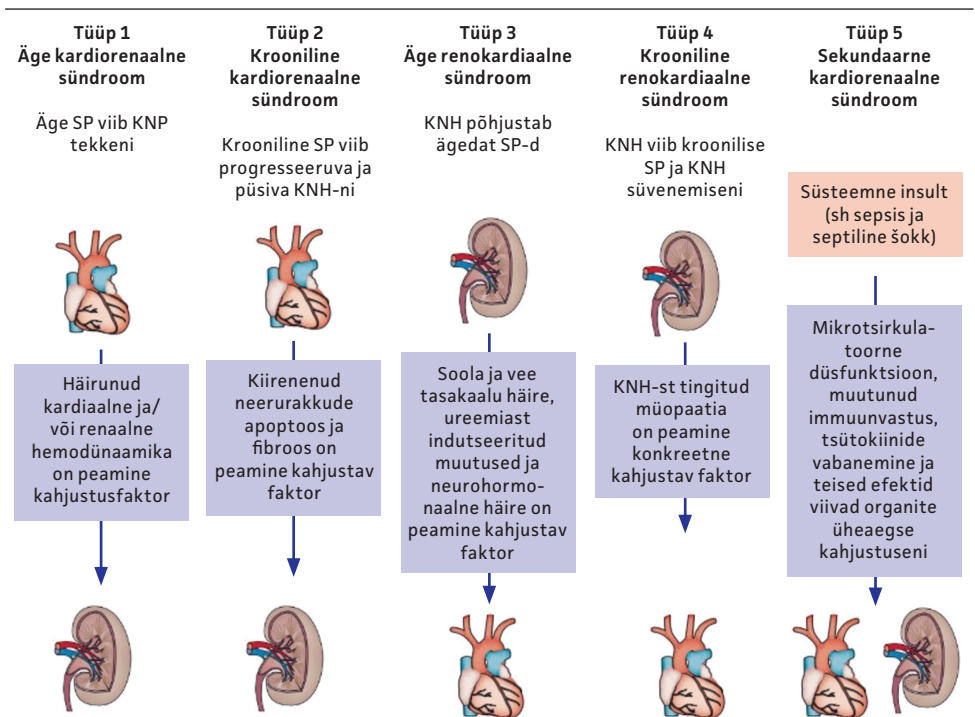
2008. aastal jaotati KRS kahte peamisse gruppi – kardiorenaalne ja renokardiaalne sündroom. Edaspidi jaotati see viieks alatüübiks (tabel 1), et KRS-ga patsiente (2, 4) (tabel 1, joonis 1 ja 2) täpsemini diagnoosida ja ravida.

# SÜDAMEPUUDULIKKUS

**Tabel 1.** KRS-i klassifikatsiooni (Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative) modifikatsioon (2)

Fenotüüp	Nomenklatuur	Kirjeldus	Kliinilised nähud
KRS 1. tüüp	Äge KRS	SP-st põhjustatud ÄNK	ÄKS-ist kardiogeenne šokk ja ÄNK, ÄSP tingib ÄNK-i
KRS 2. tüüp	Krooniline KRS	Kroonilisest SP-st põhjustatud KNH	Krooniline südamepuudulikkus
KRS 3. tüüp	Äge renokardiaalne sündroom	ÄNK-st põhjustatud ÄSP	ÄNKi-puhusest vedeliku üleliias, põletikulistest muutustest ja ureemia metaboolsetest häiretest tingitud SP
KRS 4. tüüp	Krooniline renokardiaalne sündroom	KNH-st põhjustatud krooniline SP	KNH kardiomüopaatia VVH ja SP
KRS 5. tüüp	Sekundaarne KRS	Süsteemsest protsessist põhjustatud SP ja NP	Amüloidoos, sepsis, tsirroos

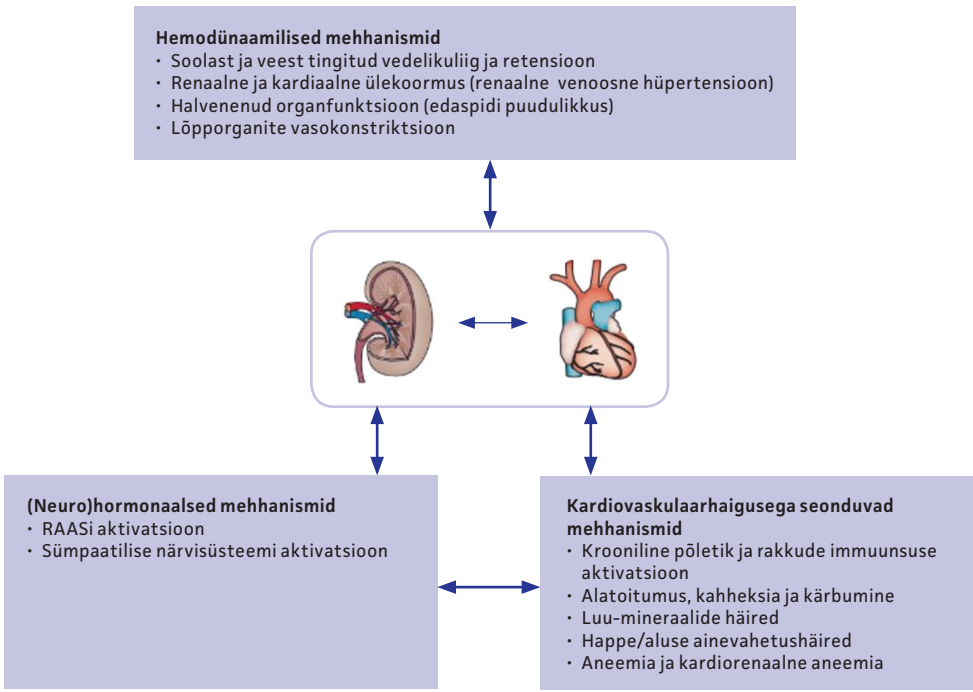
ÄKS – äge koronaarsündroom, ASP – äge südamepuudulikkus, ÄNK – äge neerukahjustus, KNH – krooniline neeruhaigus; KRS – kardialne renaalsündroom, SP – südamepuudulikkus, VVH – vasaku vatsakese hüpertroofia



SP – südamepuudulikkus, KNP – krooniline neerupuudulikkus, KNH – krooniline neeruhaigus

**Joonis 1.** Kardiorenaalse sündroomi definitsioon





Joonis 2. Kardirenaalse koosmõju ülevaade

KRS-il on kolm peamist tekkemehhanismi: hemodünaamilised mehhanismid, neurohormonaalsed mehhanismid, kardiovaskulaarhaigusega seonduvad mehhanismid (4). Kõik kolm mehhanismi on seotud ja avaldavad negatiivset mõju mõlemale organile (joonis 2).

### Kroonilise kardirenaalse sündroomi diagnoosimine

Struktuursete ja funktsionaalsete muutuste hindamiseks KRS-i korral on kasutusel palju diagnostilisi meetodeid, nagu biomarkerid, pildidiagnostika, invasiivne hemodünaamika monitooring, veremahu monitooring jms (2).

Müokardi kahjustuse hindamiseks on biomarkeritest troponiin ja BNP/NT-proBNP (B-tüüpi natriureetiline peptiid/N-terminal proBNP) rutiinses kasutuses.

BNP baastase on KNH patsientidel kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga

inimestel renaalse kliirensi halvenemise (märkimisväärselt NT-proBNP kliirensi osas), kroonilise rõhu ja veremahu tõusu ning KNH-ga kaasneva kardiomüopaatia tõttu (2). Seetõttu on ratsionaalne määrata KNH-ga patsientidel just BNP tase KRS-i diagnoosimisel ja teha seda ägeda kardiovaskulaarse või/ja renaalse kahjustuse mitteesinemise ajal, et määrata kindlaks vastava patsiendi baasväärtus.

Renaalsetest biomarkeritest on ägeda neerukahjustuse korral kasutusel  $\alpha$ 1 mikroglobuliin, NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) ja NAG (*N-acetyl K-D-glucosaminidase*), kuid kliinilises praktikas ka vähem kasutatavad IL(interleukiin)-18, TIMP-2 (*tissue inhibitor of metalloproteinase-2*) ja IGFB7 (*insulin-like growth factor binding protein 7*), KIM-1 (*kidney injury molecule*) (2).

Tsüstatiin C (CysC) ja sellel põhinev eGFR hindamine omab mõningaid eeliseid

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

Tabel 2. Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitus, Eesti ravijuhend (2017)

Kroonilise neeruhaiguse prognoos eGFR-i ja albuminuuria kategooriate alusel				Albuminuuria kategooriad U-Alb/U-Crea (mg/mmol või mg/g) alusel		
				A1	A2	A3
				Normaalne kuni kergelt suurenenud	Mõõdukalt suurenenud	Tugevalt suurenenud
				< 3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
				< 30 mg/g	30–300 mg/g	> 300 mg/g
KNH raskus-aste eGFR-i (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) aluses	G1	Normaalne neerufunktsioon	≥ 90			
	G2	Kerge neerufunktsiooni vähenemine	60–89			
	G3a	Kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni vähenemine	45–59			
	G3b	Mõõdukas kuni oluline neerufunktsiooni vähenemine	30–44			
	G4	Oluline neerufunktsiooni vähenemine	15–29			
	G5	Lõppstaadiumi neerupuudulikkus	< 15			

Roheline – väike risk (puuduvad neeruhaigusele viitavad tunnused, KNH-d ei ole)

Kollane – mõõdukalt suurenenud risk

Oranž – suur risk

Punane – väga suur risk

Modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist (17)

(sõltumatus lihasmassist ja dieedist, parem prognoositav väärtus suremuse ja kardiovaskulaarsete sündmuste ennustamisel) võrreldes S,P-Crea (kreatiniin seerumis/plasmas) ja selle alusel eGFR (CKD-EPI valem) hindamisega, millest viimane on tänapäeval rutiinuring neerufunktsiooni taseme määramiseks (5). Edaspidi on prognoositav CysC laialdasem kasutamine, sealhulgas KRS-iga patsientidel.

KNH korral põhineb progresseerumise riski hindamine peamiselt eGFR-i (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, CKD-EPI valemi alusel) ja albuminuuria hindamise alusel, tabel 2 (5).

Vedelikuliia hindamine ja eemaldamine on peamine võimalus peatada

KRS-i „surnud ring“. Selleks peab täpselt teadma (määrama) patsiendi ööpäevast diureesi, manustatavat ja tarvitavat vedeliku hulka.

Optimaalne meetod, hindamaks vedeliku staatust ja kuiva kaalu, on BIVA (*bioimpedance vector analysis*): elektrilisel printsiibil põhinev mitteinvasiivne uuring. BIVA korral määratakse kogu keha vedelik, pannes elektrodid randmetele ja pahklude piirkonda ning juhtides kehasse 50 kHz voolu. Seejärel näitab BIVA graafiliselt nii vedeliku üleliiga kui ka optimaalselt kuiva kaalu (2). Nende aparatuuride erinevad modifikatsioonid on igapäevaselt kasutusel ka Eestis, sealhulgas nefroloogilises praksises.

Piltagnostikast on südame-neerukahjustuse korral ehokardiograafilise uuringu kõrval standardne mitteinvasiivne uuring südame magnetresonantsuuring. Gadoliiniumisisaldusega kontrastainega MRT-uuringut on mittesoovitav teha patsientidel, kellel on eGFR alla 30ml/min/1,72m<sup>2</sup> seoses suurenenud riskiga nefrogeense süsteemse fibroosi tekkeks (5). Suurenenud riski neerukahjustuseks ei ole T1-mapping-uuringul ja südame stress-perfusiooniuuringul. Müokardi fibroos ureemilise kardiomiopaatia (KRS tüüp 4) korral tekib paljude mehhanismide kaudu ega ole üheselt seotud koronaarterite patoloogiaga, mistõttu on antud uuringud sobilikud nii aterosklerootilise kahjustuse kui ka fibroosi hindamiseks ja jälgimiseks (9).

Neerude ultraheliuuring koos neerulisest venoosset voolu hindava Dopplerruuringuga ja neeru arteriaalse resistentsuse (RI-indeksi) hindamisega annab informatsiooni haiguse kulu ja verevarustuse osas – neeru mõõtmete vähenemine, ehogeensuse suurenemine (tihenedamine) kortikaalosas ja kortikaalmedullaarpiiri hägustumine viitab kroonilisele neerukahjustusele (2).

### **Kroonilise kardiorenaalse sündroomi ravist**

Rasvunud patsiendid (KMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) SP ja/või KNH-ga peavad muutma elustiili, et langetada kehakaalu. Vähem ülekaalulistel patsientidel KNH-ga ja SP-ga kehakaalu langetamisest nii suurt kasu seisundi paranemiseks ei ole (4).

” Vedelikuliia hindamine ja eemaldamine on peamine võimalus peatada KRS-i „surnud ring“. Selleks peab täpselt teadma (määrama) patsiendi ööpäevast diureesi, manustatavat ja tarbitavat vedeliku hulka.

KDIGO KNH vererõhu ravijuhis (10) soovib ranget naatriumi tarbimise piiramist, sest vähenenud GFR-iga patsientidel on soola retensioon seotud vererõhu tõusuga. Seetõttu ka Eesti KNH ravijuhis soovib vähem kui 2,4 g naatriumi (vähem kui 6 g keedusoola) päevas, et langetada vererõhku ja vähendada südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) riski (5).

### **Diureetikumid**

Lingudiureetikumid on SP ja KNH korral vedelikuliia esinemisel perifeersete tursete või kopsuturse olemasolul esmalik (11).

Eriti raske neerupuudulikkuse korral (GRF < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) on ravi diureetikumidega „kahe teraga mõök“, sest lingudiureetikumide kombineerimine tiasiiddiureetikumidega võib aktiveerida RAAS-i või tekitada voluumeni ammen-dumist, kutsudes esile ÄNK-i (11). Mineralokortikoidretseptori antagonistide kasutamisel tuleb jälgida neerufunktsiooni ja kaaliumi taset seerumis. KNH ja SP-ga patsientidel on soovitatav pärast iga raviskeemi muutmist või üldseisundi halvenemist hinnata eGFR-i ja kaaliumi taset seerumis (5).

Dekompenseeritud SP-ga patsientidel on parimad ravitulemused seotud agressiivse vedeliku eemaldamisega, vaatamata asjaolule, et sellega võib kaasneda kerge või mõõdukas neerufunktsiooni halvenemine (11).

Ultrafiltratsiooni protseduuriga (hemodialüüsi aparatuuri või peritoneaaldialüüsiga) teostatav vedelikuliia eemaldamine SP korral võrreldes diureetilise raviga vajab edasisi randomiseeritud uuringuid, momendil kättesaadavad uuringute tulemused ei ole tõestanud ühe meetodi paremust võrreldes teisega (2).

### **RAAS-i antagonistid (AKEI, ARB)**

RAAS-i antagonistid on standardravimid SP ja albuminuuriaga kaasneva KNH korral. SP ja KNH koosinemisel tuleb neid ravimeid tarvitada ettevaatusega, sest antud ravimitest tingitud erinevate

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

raskete kõrvalmõjude teke, sealhulgas neerufunktsiooni halvenemine ja hüperkaleemia, on suurem kui ilma KNH-ga SP-patsientidel. Neid patsiente tuleb seirata korduvalt elektrolüütide ja neerufunktsiooni osas (11, 5).

AKEI ja ARB kombineeritud ravist tuleks hoiduda kõrvalmõjude suure riski tõttu (neerufunktsiooni halvenemine jne) (2, 5).

Veresuhkru taset langetavad ravimid SGLT-2 (naatriumist sõltuva glükoosi kaastransportija 2) inhibiitorid ja GLP-1 (glükagoonilaadse peptiid-1) retseptori agonistid, mis on ka meil Eestis kasutusel 2. tüüpi diabeedi (T2D) korral veresuhkru taset langetavate ravimitena (2, 12, 4), omavad lisaks veresuhkru taset langetavale toimele ka soodsat renaalset mõju. SGLT-2 inhibiitorid, aga ka GLP-1 agonistid vähendavad makroalbuminuuriat, vähendavad eGFR-i langust, lükkavad edasi lõppstaadiumis KNH (5. aste) tekke, mistõttu on neil ravimil perspektiivi ka diabeeti mittepõdevate KRS-patsientide ravis (2, 12, 19).

### Aneemia ja luu-mineraalide häire ravi

Ravi ja diagnoosimine peab lähtuma vastavatest ravijuhistest (5, 13, 14, 17). Üleravimisest kardiorenaalse aneemia korral tuleb hoiduda ning võimalik rauadefitsiiti tuleb enne ESA (erütropoeesi stimuleerivad agendid) ravi algust kontrollida ja ravida (4).

### Antikoagulandid ja antitrombootilised ravimid (antiagregandid)

Kodade virvendusarütmiat on KNH korral suure esinemissagedusega: mitte dialüüs-ravi saavatel haigetel, kes ei saa dialüüs-ravi, on esinemissagedus 16–21%, dialüüs-ravi saavatel haigetel 15–40% (15).

Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid (*direct oral anticoagulants* – DOAC) on KNH korral samaväärselt efektiivsed võrreldes varfariiniga (eGFR langusel 30–50 ml/min, apiksabaani 25–50ml/min

” Puudub tugev tõendus-põhisus, et varfariinravi rakendamine oleks efektiivne tüsistuste ärahoidmisel dialüüs-ravi saavatel kodade virvendusarütmiaga patsientidel. Antud kategooria patsientidele võib kaaluda ravi väikeses doosis apiksabaaniga (2,5 mg 2 x päevas) või rivaroksabaaniga.

piiresse), kõrvalmõjude profiil DOAC-idel on aga soodsam (15).

Puudub tugev tõendus-põhisus, et varfariinravi rakendamine oleks efektiivne tüsistuste ärahoidmisel dialüüs-ravi saavatel kodade virvendusarütmiaga patsientidel. Antud kategooria patsientidele võib kaaluda ravi väikeses doosis apiksabaaniga (2,5 mg 2 x päevas) või rivaroksabaaniga (15 mg päevas). Samuti on puudulik tõendus-põhisus mono- või kaksikraviks antiagregantidega infarkti/ trombembolismi preventatsiooniks kodade virvendusarütmiaga patsientidel KNH raskusastmega 4–5 D (D – dialüüs-ravi) korral. Antud haiged ei pea saama kaasuvat ravi antiagregantidega, kui nad on antikoagulantrivil. Haigetel, kes on saanud hiljuti koronaarstendi, peab kaasuv ravi antiagregandiga olema minimeeritud vastavalt stendi tüübile (15).

### Krooniline südamepuudulikkus ja neerusiirdamine

Ureemiline kardiomiopaatia on tagasi-pöörduv neerusiirdamise järel: paraneb EF, vähenevad vasaku vatsakese diastoolsed mõõtmed ja mitraalklapi regurgitatsioon. Pikem neerusiirdamise-eelne dialüüs-ravi seostub halvema EF-i paranemisega neerusiirdamise järel (2, 16).

### Palliatiivne ravi KRS-i korral

SP on peamine surmapõhjus lõppstaadiumis neerupuudulikkuse korral, olles 12 kuni 36 korda sagedasem dialüüs-ravi

saavatel haigetel võrreldes tavapopulatsiooniga (2). Seega arvestades suurt suremust, halba elukvaliteeti ja ravi kallidust võib palliatiivne ravi (sh neeruasendusravi mitterakendamine) anda paremal tasemel abi, peamiselt juhul, kui omavahel seotud krooniline südame- ja neerupuudulikkus on väga väljendunud sümptomitega (tingituna vedelikuliast ja ebaefektiivsest pumba tööst) – esineb düspnoe, kurnatus, krooniline valu ja sellest tingitud depressioon (2).

## Kokkuvõte

Krooniline neerukahjustus on sageli esinev kaaspatoloogia kroonilise südamepuudulikkuse korral. Samaaegselt on südamepuudulikkus peamine haigestumise ja surma põhjus kroonilise neerukahjustusega patsientidel.

Kardiorenalse süندroomi korral on tegemist mõlemat organit kahjustava haigusseisundiga, mille progreeserumisel saavad häiritud ka teised elundkonnad (luu-liigesesüsteem, kesknärvisüsteem jm). Seetõttu on oluline antud haigete üheaegne multidistsiplinaarne käsitlus, pidurdamaks haiguse progreeserumist, vältimaks või lükkamaks edasi kuluka neeruasendusravi vajadust ning tagamaks patsientidele paremat elukvaliteeti ja elulemust.

## TÄNUAVALDUS

Artikli autor tänab dr Anna Maria Punabit ja Annika Piltjaid artikli valmimisele kaasaaitamise eest.

## KASUTATUD KIRJANDUS

- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. *Guys Hospital Reports* 1836: 338–400.
- Rangaswami J, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e840–e878.

- Pun P.H; Wyatt C.M. Utility of implantable cardioverter defibrillators in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018 May; 93: 1028–1032.
- Scheffold J. C, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. 2016 *Nature Reviews Nephrology*, October 2016, volume 12; 610–623.
- Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitlus, RJ-N/16.1-2017, [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)
- Pun, P.H., Smarz, T.R., Honeycutt, E.F. et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009; 76: 652–658.
- Morley, J. E., Anker, S. D. & von Haehling, S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5: 253–259.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Working Group: cardiorenal connections in heart failure and cardiovascular disease, 2004. 2004. <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heart-failure-and-cardiovascular-disease>. Accessed February 15, 2018.
- Edwards NC, Moody WE, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Defining the natural history of uremic cardiomyopathy in chronic kidney disease: the role of cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 703–714. doi:10.1016/j.jcmg.2013.09.025.
- Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2: 337–414.
- Kieman, M. S et al. Cardiorenal syndrome: Prognosis and treatment. UpToDate 2018 <https://www.uptodate.com/contents/cardiorenal-syndrome-prognosis-and-treatment>
- Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart* 2017;103:1848–1853. doi:10.1136/heartjnl-2016-310794.
- Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113: S1–S130.
- Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2: 9–335.
- Wanner, C et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018; 94, 231–234.
- Josephson CB, Delgado D, Schiff J, Ross H. The effectiveness of renal transplantation as a treatment for recurrent uremic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2008;24:315–317.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
- Lerma, E. Future Diagnostic & Therapeutic Targets in Cardiorenal Syndromes (Biomarkers, advanced monitoring, advanced imaging, novel therapies) <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/6.-Future-diagnostic-and-therapeutic-targets-in-CRS.pdf>

# Krooniline südamepuudulikkus ja vähk

Varajases staadiumis diagnoositud vähihaigus ning efektiivsed vähivastased ravimid on võimaldanud paljudel onkoloogilisest haigusest terveneda või elada remissioonis haigusega pikki aastaid. Pahaloomulise kasvaja diagnoosi saavad sagedamini eakamad, kel võimalik kardiaalne probleem suurema tõenäosusega juba olemas. Teisalt on mitmed onkopsiifilised ravimid, mis võimaldavad vähihaiguse kontrolli alla saada, kardiotoksilised. Sel põhjusel suureneb onkoloogiliste patsientide hulk, kel on kaasuvad kardiovaskulaarsed probleemid. Vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon ja sellest arenev südamepuudulikkus on kõige olulisemad vähiravi komplikatsioonid.



**Riina Vettus,**  
kardioloog,  
Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla

Onkopsiifilise ravi meetodid (keemia-, kiiritusravi) kahjustavad erinevaid südamestruktuure ning põhjustavad kas otsest müokardikahjustust (näiteks antratsükliinide müokardiotsüütide apoptoosi põhjustav toime) või kiiritusraviga seotud koronaaarterite ja südame klapistruktuuride kahjustuse kaudu hilisemat isheemilist kardiomüopaatiat ning raske klapirikkega seotud südamepuudulikkust.

## Keemiaravi ja südamepuudulikkus

Keemiaravist indutseeritud kardiomüopaatiat (*chemotherapy-induced cardiomyopathy* – CIMP) on kirjanduse andmetel kuni 5%-l vähiravi saanud patsientidest.

Sõltuvalt ravis kasutatava kemoterapeutikumi toimest võib vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon olla kas pöordumatu (tüüp 1) või reversiibelne (tüüp

2). Mittereversibelset vasaku vatsakese düsfunktsiooni põhjustavad antratsükliinid. Selle ravimigrupi ründepunkt on raku topoisomeraas II $\beta$ . DNA topoisomeraas on ensüüm, millel on oluline roll DNA replikatsiooniprotsessis. Topoisomeraasi normaalse tsükli katkemine põhjustab raku kahjustust ning surma. Südamepuudulikkuse sümptomite teket täheldati antratsükliinravi foonil juba 1960ndatel aastatel. Oluliselt hiljem mõisteti, et antratsükliinravi kardiotoksilisus on doosoltuv. Mitmetes uuringutes on leitud, et doksorubitsiini kumulatiivse doosi 400 mg/m<sup>2</sup> kasutamisel on kardiotoksilisuse tekke risk 3–5%, 550 mg/m<sup>2</sup> korral 7–26% ning 700 mg/m<sup>2</sup> 18–48% (3).

Samas ei ole olemas ohutut antratsükliini doosi – subkliinilise kahjustuse saab umbes 30% patsientidest 180–240 mg/m<sup>2</sup> doosi kasutamisel. Huvitav on asjaolu, et antratsükliinravi saanud patsiendil võib südamepuudulikkuse kliiniline pilt kujuneda alles aastaid hiljem pärast ravi lõppemist, vallandav faktor võib olla mis iganes (stress, rasedus, infektsioon). Antratsükliinraviga onkoloogiliste haiguste ravis oluline koht – seda kasutatakse näiteks rinnavähi, väikserakulise kopsuvähi,

kilpnäärmevähi, gastrointestinaalsete ja günekoloogiliste kasvajate raviskeemides. Samuti kasutatakse seda mitmete hematoloogiliste haiguste ravis (ÄLL, ÄML, Hodgkini lümfoom, mitte-Hodgkini lümfoom). 60–70% pahaloomulise kasvajaga lastest saab antratsükliini. Lapseas saadud kardiotoksiline keemiaravi võib viia hilisemas elus raskete kardiaalsete komplikatsioonideni, mille põhjus on südame lihasmassi vähenemine, vasaku vatsakese kontraktiilsuse vähenemine (5). Vähidiagnoosi saanud lastest on viie aasta pärast elus > 83% (4). 30 aastat pärast vähist tervenemist on lapseas antratsükliinravi saanutel 15x suurem risk südamepuudulikkuse tekkeks võrreldes tavapopulatsiooniga.

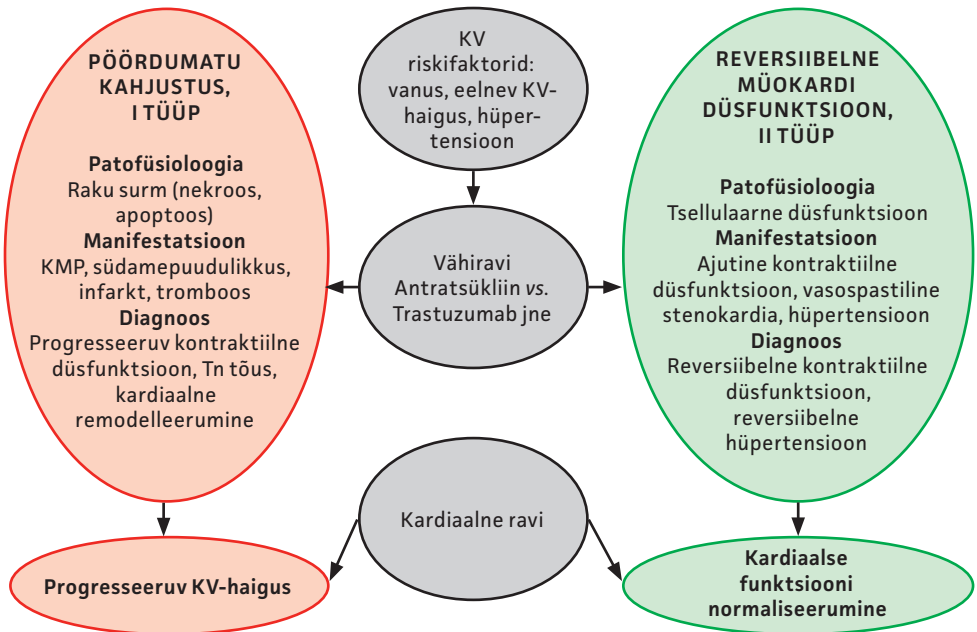
Teist tüüpi kardiaalse düsfunktsiooni põhjustaja on näiteks bioloogilised kasvajakastajad ravimid, mis põhjustavad reversiibelset südamelihase kahjustust, harva struktuurilist jäävat kahjustust. Reversiibelne on düsfunktsioon kuni 79%-l juhtudest ning sageli ei taastu vasaku

vatsakese süstoolne funktsioon pärast ravi lõpetamist ravieelsele algtasemele (6). II tüüpi kahjustus ei ole doosõltuv. Trastuzumab on monoklonaalne antiikeha, mida kasutatakse HER2-positiivse varajase ja metastaatilise rinnavähiga patsiendi ravis (seega umbes 25% rinnavähipatsientidest saab trastuzumabi), samuti teatud mao- ja pankreasevähi vormide korral.

Hematoloogias on müeloomtöve ja lümfoomi ravis kasutusel efektiivsed proteasoomi inhibiitorid (carfilzomib, bortezomib). 7%-l carfilzomiibravi saavatest patsientidest on kirjeldatud eelneva kardiaalse patoloogia (südamepuudulikkus, müokardi isheemia) dekompenseerumist (7). Müokardikahjustus proteasoomi inhibiitorite manustamisel on reversiibelne ravi katkestamise korral ega ole doosõltuv.

Ravi foonil tekkiva südamepuudulikkuse sümptomite tekkepõhjus võib olla ka vedeliku ülekoormus või otsene kasvaja levik (perikardi efusioon).

**Kemoterapiast tingitud vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon**



## SÜDAMEPUUDULIKKUS

Vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni varases avastamises on ehhokardiograafilisel uuringul olulisim roll. Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemisele eelneb nn varane asüptomaatiline kahjustus, mida uuringul on võimalik visualiseerida GLSi määramisega (*global longitudinal strain* ehk müokardi deformatsioon).

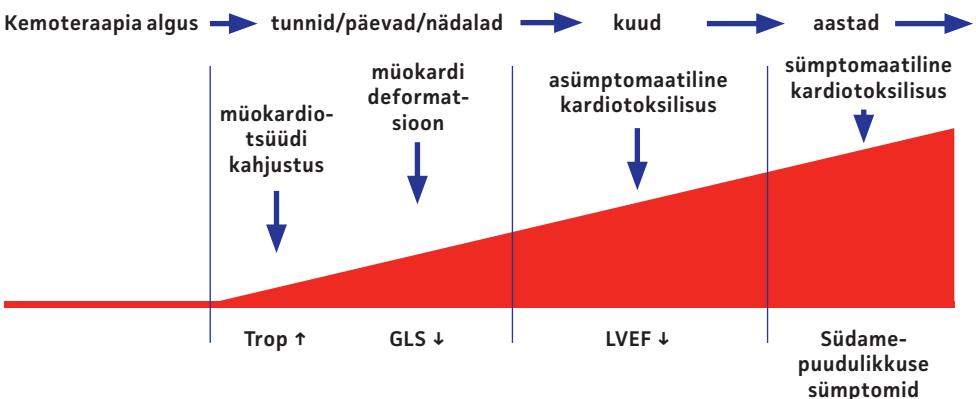
Onkoloogiliste ravimite kardiotoksilisus on enamasti defineeritud kui vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine > 10 protsenti võrreldes ravieelse LVEFga, kusjuures väärtus jääb allapoole 53% (LVEF normi alampiir). GLS suhteline vähenemine > 15% võrreldes ravieelse väärtusega võib viidata suurenenud kardiotoksilisuse tekke riskile (12).

Onkospetsiifilise ravi ajal ilmnev kardiaalne probleem (mille tekkes on süü käimasoleval ravil) võib viia vähivähi katkestamisele ning sellest tingitud kehva prognoosi kujunemisele. Seetõttu on ülioluline kardiaalset riski hinnata juba enne ravi, avastada tekkinud südamekahjustus hetkel, mil patsient on asüptomaatiline, ja alustada kardioprotektiivse raviga. Vähiravieelne kardiaalsete riski hindamine võimaldab valida suure kardiovaskulaarse (KV) riskiga patsientidele kardiaalset aspektist vähem südant kahjustavat ravim. Sageli on aga onkoloogid

silmitsi olukorraga, mil agressiivne kasvaja nõuab kiiret sekkumist. Valik, kas patsient kaotada vähile või kasutada kardiotoksilist, kuid efektiivsemat ravimit, nõuab kompromisside tegemist.

Alates 2018. aastast on Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis haiglasisesed trastuzumab – ja antratsükliinravi saavate patsientide soovituslikud jälgimis- ja ravijuhised, mis kindlasti hõlbustavad onkoloogidel suure riskiga patsientide käsitlemist. Samuti on juhiste jälgimisel võimalik varase kardiotoksilisuse avastamine ja vastavalt vajadusele ravi korraldamine. See on oluline meede hilisema raske kardialse patoloogia, südamepuudulikkuse, preventsoonis.

Üha sagedamini meeme ka keemiaravi foonil tekkinud stress-indutseeritud kardiomiopaatiat (Takotsubo KMP). Vaskulotoksiliste kemoterapeutikumide kasutamisel (fluorouratsiil, kapetsitabiin) vasospastilise ja endoteeli düsfunktsiooni esilekutsuvate faktorite toimel ning stressi tingimustes areneb vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon. Sageli on sümptomid infarktile iseloomulikumad – tugev valu rinnus, EKG muutus ja infarktile iseloomulik kardiaalsete biomarkerite leke. Koronaararterite kahjustuse olemasolu ei ole antud probleemi tekkes oluline – vasospasmi soodustavate ravimite kasutamisel





<b>Preparaat</b>	<b>Vasaku vatsakese düsfunktsioon, südamepuudulikkus %</b>
<b>Antratsükliinravi</b>	5–30%
- väike doos (rinnavähk) kuni 240 mg/m <sup>2</sup> doksorubiitsiin või ekvivalent	2–5%
- keskmine doos (lümfoom) ABVD/R-CHOP = 300 mg/m <sup>2</sup>	5–30%
- suur doos (sarkoom) = 450 mg/m <sup>2</sup>	10–30%
<b>HER2 sihtmärkravi</b>	5–15%
- trastuzumab, pertuzumab, lapatiniib	
<b>VEGF TKI</b>	9–10%
- aksitiniib, paniib, lenvatiniib, regorafeniib, sorafeniib, sunitiniib, vendatiniib	
<b>BCr-ABI TKI</b>	
- ponatiniib, nilotiniib, dasatiniib	5–15%
- bosutiniib, imatiniib	0,5–4%
<b>Proteasoomi inhibiitorid</b>	
- karfilsomiib	10–15%
- bortesomiib, iksasomiib	2–4%

võib müokardi isheemia tekkida ka ilma koronaarpatoloogiata ning sealt edasi kujuneda vasaku vatsakese düsfunktsioon ja südamepuudulikkuse sümptomaatika.

Vasaku vatsakese süstoolset düsfunktsiooni võivad põhjustada ka türosiinkinaasi inhibiitorid (TKI), mis on kasutusel laialdaselt erinevate vähipaikmete raviskeemides (neeru-, pankrease-, gastrointestinaalse vähi, melanoomi, kilpnäärmevähi ja mitmete hematoloogiliste kasvajatate ravis). Enim on küll selle ravimigrupi preparaatidel kirjeldatud arteriaalset vererõhku tõstvat ja müokardi isheemiat põhjustav kõrvaltoime.

### **Kiiritusravi ja südamepuudulikkus**

Onkospetsiifiline ravi on kompleksne ja sageli multimodaalne, sisaldades nii kirurgilist kui ka keemia- ja kiiritusravi.

Südame kiirituskahjustust on enim uuritud radioterapiat saanud rinnavähi ja Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Kuna nende vähivormide korral saavutatakse sageli täielik tervenemine või pikaajne

remissioon, siis kiiritusravi hilistüsistusi leitakse just neil patsientidel sagedamini. Kopsuvähi tõttu kiiritust saavad patsiendid on enamasti vanemaealised, kaasuvate haigustega ning kehvema prognoosiga.

Kuigi uute kiiritusravi tehnikatega saab kardiotoksilisust vähendada, suurendab kiiritusele eelnev süsteemravi hilisemat kardiaalsete kõrvaltoimete riski. Lõplikult ei ole teada, milline südame struktuur on kõige tundlikum kiiritusele kardiotoksilisuse tekke seisukohast – kas see on vasaku vatsakese müokard, perikard või veresooned (vasema koronaari eesmine vatsakestevaheline haru). Kiiritusravi järgse kardialse kahjustuse ja sellest areneva südamepuudulikkuse alusena on histoloogilistel uuringutel leitud müo- ja perikardi fibroosi. Selleni viib müotsüütide asendumine kollageeni kogumikega, samuti kollageeni kuhjumine parietaalses perikardis. Ägedat perikardiiti esineb siiski oluliselt harvem, kuid > 10 aastat pärast kiiritusravi esinevat kroonilist perikardiiti näeme üha sagedamini (kuni 20%-l

rindkere kiiritust saanud haigetest). Koronaararterite mikrovaskulaarse kahjustuse tulemusel tekib südame isheemiatõve kliiniline leid. On leitud seoseid kiirgusdoosi ja telomeeride lühenemise vahel, mis arvatakse olevat kiiritusjärgse kardiovaskulaarse kahjustuse alus. Raskete koronaarsündmuste risk suureneb 7,4% iga 1 Gy kohta. Kiiritusraviga seotud kardiaalsed kahjustused on valdavalt kaugtüsistused, mis avalduvad alles aastate pärast. Risk on suurem, kui kiiritusega kaasnes antratsükliin-kemoterapia. On andmeid, kus MRT-uuringul leitakse ka söögitoruvähi kiiritusravi järel vasaku vatsakese süstoolset düsfunktsiooni.

Hingamisega kohandatud kiiritusravi (*gating*) on praegu kasutusel kogu maailmas rinnanäärme radioterapias. *Gating*'u kasutamisel saab patsient kiiritust sissehingamise faasis, mil süda liigub rinnanäärme (rindkereseinast) kaugemale. Samal ajal peab patsient suutma hinge kinni hoida. *Gating*'uga on võimalik erinevate uuringute andmetel vähendada südamele langevat kiirgusdoosi kuni 50% – seega on see efektiivne meede kardiaalsete hilistüsistuste vältimisel (2, 8).

### Kardiaalse riski hindamine ja südamepuudulikkuse ohjamise võimalused

Selleks, et onkoloog saaks kontsentreeruda kasvaja ohjeldamisele, peaks juba enne ravi planeerimist preventiooni eesmärgil hindama vähipatsiendi kardiaalset riski. Eksperimentaalsed ja kliinilised uuringud on näidanud, et ülekaalulisus on lisariski-faktor antratsükliinist ja trastuzumabist tingitud kardiotoksilisuse kujunemisel rinnavähiga patsientidel. Seega on riskifaktorite modifitseerimine oluline. Soovituslikud strategiad kardiotoksilisuse/südamepuudulikkuse preventioonis:

- riskifaktorite söelumine enne onkospetsiifilise raviga alustamist ja korduv hindamine/korrigeerimine ravi ajal;
- kardioproteksioon suure KV-riskiga patsientidel / kardiotoksilist ravi saavatel patsientidel;

- kardiaalse medikamentoosse ravi ordineerimine (AKE inhibiitor,  $\beta$ -blokaator, ARB, statiin);

- kardiaalsete biomarkerite söelumine. Kardiospetsiifiliste biomarkerite määramine ja analüüs võib saada tulevikus rutiiniks suure kardiotoksilisuse riskiga patsientide identifitseerimisel ja preventiivse ravi alustamise üle otsustamisel (9; 10). Praegu puuduvad siiski kindlad ravijuhised, millal ja kui sageli tuleks biomarkereid kontrollida ning millised peaksid olema sellest lähtuvad raviotsused.

Medikamentoosse ravi seisukohalt ei ole vähipatsientide südamepuudulikkuse ravis olulisi erinevusi võrreldes teistega. Kahjuks ei ole ette näidata ühtegi suurt randomiseeritud ravimiuuringut onkokioloogia vallas. Andmed pärinevad väiksematest prospektiivsetest uuringutest.

Olulisimad ravimid kardiaalse düsfunktsiooni ohjamise seisukohalt on beetablokaatorid (BB), angiotensiin-konverteeritava ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB).

Karvedilool ja nebivolool on uuringutes näidanud parimat kardioprotektiivset efekti antratsükliinravi saanud vähipatsientidel (9). Metoproloolil märkimisväärt kasu ei ole leitud (13).

AKE inhibiitoritest on enalapriilil primaarses preventioonis leitud onkohaigetel positiivset efekti –OVERCOME-uuringus kasutati antratsükliinravi saavatel hematoloogilistel haigetel enalapriili kombinatsiooni karvedilooliga primaarses preventioonis (14). Statiinide protektiivne efekt antratsükliinravi kardiotoksilisuse preventioonis avaldub ilmselt nende pleiotroopses, antioksidantses toimes.

Sümptomaatiliste, vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni väljendunud vähenemisega südamepuudulikkusehaigete (LVEF < 40%) raviskeemis peaks Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) südamepuudulikkuse ravijuhise soovitus kohaselt olema mineralokortikoidretseptori anta-

gonist (MRA). Kuna spironolaktoon tõstab progesterooni, mõningal määral ka östrogeeni taset, siis tuleks seda preparaati vältida hormoonpositiivsete rinnavähipatsientide ravis (1). Uutel südamepuudulikkuse ravis kasutatavatel preparaatidel (sakubitriil/valsartaan) on koht ka vähipatsientide raviskeemis. Äsja tutvustatud MADIT-CHIC-uuring näitas kardiaalsest resünkroniseerivast ravist (CRT) saadavat kasu onkoloogiliste patsientide südamepuudulikkuse ravis ja sellega seotult prognoosi paranemist. Südamesiirdamist vajavate patsientide nimekirja jõuab igal aastal üha enam vähist paranenud, raske südamepuudulikkusega patsiente. Nende transplantatsiooniga seotud riskid ja prognoos on oluliselt kehvemad (eelnev rindkere kiiritus) mitteonkoloogiliste patsientidega võrreldes (11).

**Kokkuvõte**

Südamepuudulikkus on halva prognoosiga ja sageli ravirefraktaarne – 50% haigetest sureb viie aasta jooksul pärast diagnoosi saamist. Südamepuudulikkuse sümptomid võivad tekkida eelpool kirjeldatud onkospetsiifilise ravi iseärasuste tõttu aastaid, aastakümneid hiljem, kui vähihaigus on seljatatud. Seega preventsiiooni seisukohast on patsientide teadlikkuse parandamine ülioluline. Esimeste südamepuudulikkuse sümptomite äratundmine ja arstile pöördume on vajalikud ravi õigeaegse alustamise aspektist.

Paranenud ravivõimalustega on vähipatsiendid elus 10 ja enamgi aastat, mistõttu üha rohkem näeme praegu ja tulevikus just onkospetsiifilise ravi hilistüsistusi.

Ei ole võimalik koostada ühest algoritmi kõigi kardiotoksilist vähiravi saavate patsientide jaoks. Eelnev kardiaalne patoloogia, vähipaige, raviks kasutatav süsteemravi, patsiendi vanus ja muud kaasuvad patoloogiad on sedavõrd erinevad, et raviotsus tuleb enamasti teha personaalseid iseärasusi arvestades.

Sellises olukorras pakumegi onkoloogile kardioloogide tuge, et multidistsiplinaarse käsitluse kaudu saavutada adekvaatne ja kõiki pooli rahuldav ravitulemus.

**KASUTATUD KIRJANDUS**

1. Lyon AR, Habibian M, Evertz R, Asteggiano R, Suter TM. Diagnosis and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients. *E-Journal of Cardiology Practice* 2019; 16, N40.
2. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies; the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eu Heart J* 2014; 35 (10): 612-23.
3. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155-66 23 doi:10.1093/annonc/mds293.
4. Howlander N. SEER Cancer Statistics Review 1975–2012.
5. Lipschultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol* 2006 Jun; 33 (3 Suppl 8): S8–14.
6. de Azambuja E, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014; 32 (20): 2159–2165.
7. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Best Practices in Diagnosis, Prevention and Management Part 1. *J Am Coll Card* 2017; 70 (20).
8. Beck RE, Kim L et al. Treatment techniques to reduce cardiac irradiation for breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy: a review. *Front Oncol* 2014; 4: 327.
9. Cardinale D, Stivala F, Cipolla CM. Oncologic therapies associated with cardiac toxicities: how to minimize the risks. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 27; 1–16.
10. Cardinale D, Cipolla CM. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14 (12): 1297–1299.
11. Al-Kindi SG, Oliveira J. Heart Transplantation Outcomes in Radiation-Induced Restrictive Cardiomyopathy. *J Card Fail* 2016; 22 (6): 475-8.
12. Planajc, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(9):911-39.
13. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016; 37 (21): 1671-80.
14. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (23): 2355-62.

## Kroonilise südamepuudulikkuse tulevikuväljavaated

See on ülevaade 2018. aastal ajakirjas European Heart Journal ilmunud Milton Packeri artiklist „The Future Treatment of Heart Failure?“, milles ta teeb viis loomingulist ennustust südamepuudulikkuse ravi kohta aastaks 2028.



**Pille Teppand,**  
kardioloogia arst-resident

### ENNUSTUS NR 1

Säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus (HFpEF) jagatakse erinevateks fenotüüpideks – rasvumisega seotud fenotüüpi ravitakse kui neurohumoraalset häiret.

Praeguseks on teada, et enamik HFpEF-patsiente on rasvunud ning ülekaalulisus põhjustab nii naatriumi retensiooni kui plasma mahu suurenemist. Samal ajal on vatsakese venitatavus pärsitud epikardiaalse rasvkoe sissetungimisest perikardi õõnde ning selle seost müokardi fibroosiga. Viimaste uurin-gute tulemused on viidanud mitmete endogeensete hormonaalsete faktorite

koosmõjule müokardi kahjustuse geneesis, sh adipokiinid (leptiin ja adiponektiin) ning aldosteroon ja neprilüsiin oma naatriumi retensiooni soodustava ning profibrootililise toimega. Samuti tundub tõenäoline, et naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT-2) inhibiitorid võivad leevendada plasma mahu suurenemist, vistseraalset rasvumist ning fibrootilisi protsesse müokardis. Dr Packer ennustas, et leptiini, aldosterooni, neprilüsiini ning SGLT-2 inhibiitorite kombinatsioonist saab paljude haigete ravi tugisammas, mille on märkimisväärne mõju suremuse ja haigestumuse vähendamisele.

Lisaks kirjeldatakse konkreetselt ka teisi HFpEF-i fenotüüpe, muu hulgas ka neid, millega kaasneb kollageeni ja amüloidoosi ladestus müokardis. Antud seisundeid võimaldaks leevendada ravi, mis võimendab jäikade kiudude lagun-damist, taastades sel moel vatsakese venitatavuse.

Lisaks mängis Dr Packer ka mõttega, et müokardi venitatavust piirava perikardi

osaline reseptsioon võimaldaks südamel säilitada oma normaalset funktsiooni. Kirurgiliste protseduuride käigus võiks olla ka võimalik lahustada epikardiaalset rasva, mille põletikulisel reaktsioonil on oluline roll allasuvast müokardis fibroosi tekke soodustamisel.

**ENNUSTUS NR 2**

**Järgmine uute farmakoloogiliste ainete laine vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse ravis keskendub ravimitele, mis indutseerivad rakkude autofaagiat – potentsiaalselt kõige olulisemat molekulaarset rada moduleerimaks südamepuudulikkuse arengut.**

Autofaagial on kriitiline roll rakkude remodelleerumise juures ning selle funktsiooni häirimine takistab rakkudel adapteerumist geneetilisele ja keskkonnast tingitud stressile. Autofaagia häirimine koos rakkude laguproduktide kuhjumisega ning potentsiaalselt toksiliste tagajärgedega tundub olevat paljude krooniliste ja progresseeruvate haiguste, sh vähk, kroonilised põletikulised haigused ja neurodegeneratiivsed haigused, tekke alus. Veelgi olulisem – autofagosoomilüüsoomi raja ebapiisav/hälbinud vastus rõhu või mahu ülekoormusele tundub soodustavat maladaptiivset kardiaalset remodelleerumist ning südamepuudulikkuse kujunemist. Parenteraalsed ained, mis indutseerivad autofaagiat, on juba välja töötatud ning suukaudsed (potentsiaalselt organspetsiifilised) on silmapiiril.

**ENNUSTUS NR 3**

**Kui ei toimu suuri muutusi ravimite hinnapoliitikas või kasutuselevõtus, lakkab uute ravimite väljatöötamine südamepuudulikkuse raviks.**

Riskid ning tohtu kulu, mis ravimite väljatöötamisega kaasnevad, kaaluvad üles tõenäosuse saada investeeringust olulist kasu. Uute ravimite aktsepteerimine on arstide poolt olnud kehv ning nende puudulik rakendamine tõenäoliselt jätkub, kui ei tehta suuri struktuurseid muudatusi tervishoiuteenuste osutamises

miljonitele krooniliste haigustega patsientidele. Paljude südamepuudulikkusega haigete oodatav eluiga on piiratud mitte efektiivsete ravimite puudumise tõttu, vaid juurdepääsu puudumise tõttu ravimitele, millel on tõestatud efektiivsus (nt mineralokortikoidireseptori antagonist (MRA) ja angiotensiinireseptori/nepriüsiini inhibiitor (ARNI)).

Dr Packer tõi ühe takistusena välja just tervishoiusüsteemi, mis pigem heidutab kui julgustab uute ravimipreparaatide omaksvõttu sõltumata nende kasulikkusest – ravimifirmade poolt kulude hüvitamiseks seatud kõrgetele hindadele vastatakse omapoolsete administratiivsete takistustega, mis aeglustavad veelgi uue ravimi jõudmist kliinilisse praktikasse. Samamoodi jätkates ei ole tulevikus uute ravimite väljatöötamine laialt levinud krooniliste haiguste, nagu südamepuudulikkuse jaoks enam finantsiliselt teostatav.

**ENNUSTUS NR 4**

**Enamik kroonilise südamepuudulikkusega patsiente on eriväljaõppe saanud spetsialistide jälgimisel, kes ei ole kardioloogid ning ei pruugi olla isegi arstid.**

Ülemaailmne kroonilise südamepuudulikkusega patsientide hulk on tohtu ning kasvab veelgi seoses elanikkonna vananemise ning ravi efektiivsuse paranemisega. Samal ajal on südamepuudulikkuse haigete käsitlus muutunud aina komplekssemaks. Üha kasvavale haigete hulgale sobiva ravi ja jälgimise korraldamine ei ole enam saavutatav olemasolevate kardioloogide abil – neid on lihtsalt liiga vähe. Kui korrektne diagnoos on püstitatud, saavad edasise ravi ning jälgimise korraldamisega tõenäoliselt kõige paremini hakkama spetsiaalse väljaõppe saanud õed, kes keskenduvad üksnes kroonilise südamepuudulikkusega haigetele. Õed on ilmselt ka edukamad südamepuudulikkuse ravi ülestitrimises kui paljud kardioloogid.

Järgmisel kümnendil tuleb tõeliselt defineerida arsti ja teiste tervishoiutöötajate roll meditsiinisüsteemis. Paljude krooniliste haiguste pikaajaliseks käsit-

## SÜDAMEPUUDULIKKUS

lemiseks ei pruugi arstidel baseeruv tervishoiuteenuste osutamine olla kestlik või isegi soovitatav.

### ENNUSTUS NR 5

Raku- ja geeniteraapial baseeruv ravi ebaõnnestub, kuid tänu edusammudele mehhaanilise vereringe toetuse vallas ei sure piisavate rahaliste ressursside olemasolul keegi soovimatult südamepuudulikkusesse.

Kuigi kardioloogid on arusaadavalt lummatud regeneratiivse ravi potentsiaalset, ei ole see lähenemine toonud edu väljaspool kardioloogiat ning väljakutsed südame osas on veelgi suuremad. Isegi kui saavutatakse edu, ei saa ravi tõenäoliselt olema ei odav ega ka mitteinvasiivne, see piirab oluliselt kroonilise südamepuudulikkuse haigete hulka, kellel see ravi oleks rakendatav.

Siiski, ei tohi alahinnata inseneride talenti. Dr Packer arvab olevat tõenäoline, et pikaajaline ambulatoorne vereringe

toetus mehhaanilise seadmega muutub teostatavaks efektiivselt ja ohutult, vähemalt neile vähestele, kellel on vahendid selle eest tasumiseks. Seadmete edukus ja maksumus süvendab dramaatiliselt majanduslikku lõhet südamepuudulikkusega haigete vahel. Ennustuse kohaselt saab kardiaalset suuremat osalema käepärast neile vähestele, kes saavad seda endale lubada ning teevad selle intrigeeriva moraalse valiku.

Dr Packer on veendunud, et valik, mis tuleb teha järgmise kümnendi jooksul, ei seisne mitte selles, kas kardioloogia areneb, vaid selles, kas ühiskond tervikuna saab sellest uuendusest kasu.

Jääb vaid oodata, et näha, kas ja kui palju dr Milton Packeri ennustustest on aastaks 2028 täitunud ning mil määral areng on ka Eestisse jõudnud.

### KASUTATUD KIRJANDUS

1. Packer, M. The Future Treatment of Heart Failure? Eur Heart J. 2018; 39(1): 5–7.



