

Kroonilise koronaarsündroomiga patsiendi ravikäsitlus aastal 2020

Euroopa Kardioloogide Seltsi 2019. aasta ravijuhendis (1) on soovitatud stabiilse stenokardia asemel kasutada mõistet „krooniline koronaarsündroom“ (KKS), et rõhutada aterosklerootilise kahjustuse püsivast ja progresseeruvat iseloomu. KKS-i ravi eesmärk on vähendada suremust ja müokardiinfarktide esinemissagedust ning parandada patsientide elukvaliteeti. Ravi alustalaks on elustiili muutused koos optimaalse riskitegureid mõjutava ja isheemiat vähendava medikamentoose raviga. Lisaks eelnevatele meetmetele on võimalik teostada revaskulariseerimine kas perkutaanse koronaarse interventsiooni (PKI) või aortokoronaarse šunteerimise (AKŠ) teel.

2019. aasta KKS-i ravijuhendi (1) järgi tuleks kaaluda revaskulariseerimist juhul, kui patsiendil on 1) pildiagnostika meetoditega hinnatuna vähemalt mõõdukas vasaku vatsakese isheemia (> 10% müokardist); 2) koronarograafiliselt hinnatuna stenoos > 90%; 3) stenoos on koronarograafia käigus fraktsionaalse voolureservi (*fractional flow reserve*, FFR) abil hinnatuna hemodünaamiliselt oluline (indeks $\leq 0,8$) või 4) vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on < 35% tingituna koronaarhaigusest (1).

Invasiivkardioloogia on pidevas arengus, mistõttu lisandub aina uusi uuringuid PKI kui ravimeetodi võimaliku tõhususe kohta KKS-i haigete prognoosi parandamisel. Seejuures on oluline mõista uuringute ülesehitust: kas ja kuidas on tõestatud isheemia, milline on isheemia aste, koronaararterite anatoomia ja kahjustuse ulatus, patsientide kliinilised karakteristikud, millist tüüpi stente on

kasutatud, kui pikk on olnud jälgimisaeg jm. Lisaks tuleb tähelepanu pöörata müokardiinfarkti (MI) definitsioonile – spontaanse MI korral kasutatakse tavapäraselt universaalset MI definitsiooni (2), kuid periprotseduuriliste MI-de korral võib see eelkõige kardiaalsete biomarkerite taseme tõusu määra-st lähtuvalt varieeruda.

Seniste uuringute põhjal on KKS-i korral AKŠ vähendanud patsientide suremust, müokardiinfarktide esinemissagedust ning vajadust korduvateks revaskulariseerimisteks võrreldes ainult medikamentoose raviga. Samas pole PKI puhul seni veenvalt ja üheselt suudetud näidata, et see parandaks haigete prognoosi (3). 2018. aastal avaldati uuringu FAME-2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2*) 5 aasta tulemused, kus KKS-i-patsientidel tehti PKI, juhul kui FFR oli $\leq 0,8$. Võrreldes ainult medikamentoose ravi saanud patsientidega vähenes PKI-rühmas erakorraliste revaskulariseerimistete arv, kuid statistiliselt olulist erinevust suremuse ja MI-de osas kahe rühma vahel ei olnud (4). 2019. aastal avaldati metaanalüüs kolme juhulikustatud uuringu (FAME-2, DANAMI-3-PRIMULTI ja Compare-Acute) patsientide individuaalsete andmete põhjal, kus samuti juhitud FFR-i väärtustest PKI tegemisel ($\leq 0,8$). Kuigi ükski uuring eraldiseisvalt seda ei näidanud, vähenes kolme uuringu koondandmete põhjal MI-de esinemissagedus PKI-rühmas võrreldes ainult medikamentoose ravi saanud patsientidega (5).

Senistes KKS-i ravitaktikat puudutavates uuringutes on mõõduka või raske isheemiaga patsientide

osakaal olnud väike. Samas võiksid just sellised patsiendid saada enim kasu invasiivsest ravist. Samuti on varasemates uuringutes tehtud koronarograafia enne juhulikustamist, mistõttu võidi suurema riskiga patsiendid uuringust välja jätta ning neid revaskulariseeriti, kuigi nad oleksid võinud sattuda konservatiivse ravistrateegia rühma (6).

Uuring ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*) oli prospektiivne mitmekeskuseline juhulikustatud uuring, mille eesmärk oli vastata küsimusele, kas vasaku vatsake mõõduka või raske isheemiaga KKS-i-patsientidel parandab kohene invasiivne ravitaktika lisaks medikamentoosele ravile tulemusnäitajaid. Esmase liittulemusnäitaja alla kuulus kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt ja hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia, südamepuudulikkuse dekompensatsiooni või äkksurmast elustamise järel. Teised tulemusnäitajad olid stenokardiast tingitud elukvaliteedi halvenemine ja liittulemusnäitaja, kuhu kuulusid kardiovaskulaarne surm või müokardiinfarkt. On oluline märkida, et spontaansete MI-de puhul kasutati kolmandat universaalset MI diagnoosi (2), kuid periprotseduuriliste MI-de diagnoosimiseks oli nõutud kardiaalsete biomarkerite taseme kõrgem tõus võrreldes universaalse definitsiooniga ning eelistatud oli CK-MBm (kreatiini kinaasi MB isoensüümi mass), mitte kõrgtundlik troponiin. Siiski koguti ja analüüsiti andmeid ka universaalse definitsiooni järgsete periprotseduurilise MI kriteeriumite kohaselt. Autorid viitavad uuringutele, mille järgi

on biomarkerite taseme suurema tõusuga periprotseduurilise MI korral risk järgnevas isheemiliseks sündmuseks suurem, mistõttu kasutati esmases analüüsis seda definitsiooni (5).

Uuringusse ISCHEMIA kaasati patsiente, kellel oli vähemalt mõõdukas vasaku vatsakese taaspöörduv isheemia enne juhulikustamist. Esialgse uuringuprotokolli järgi nõuti isheemia tõendamist piltagnostika meetodiga, kuid hiljem täiendati protokolli ning lubati ka EKG-koormustesti kasutamist. Sealjuures seati viimasele kriteeriumid, mis vastaks raskele isheemiale. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli olnud äge koronaarsündroom viimase 2 kuu jooksul, krooniline südamepuudulikkus, mis vastas New Yorgi südamepuudulikkuse assotsiatsiooni III või IV funktsionaalsele klassile, või südamepuudulikkuse dekompensatsioon viimase 6 kuu jooksul, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon < 35%, vasaku koronaararteri peatüve > 50% ahenemine või ravile allumatu stenokardia. Patsiendid, kellel oli hinnanguline glomerulaarfiltratsioon (eGFR) < 30 ml / min / 1,73 m² või kes olid dialüüsravil, kuid vastasid teistele tingimustele, kaasati eraldiseisvasse uuringusse ISCHEMIA-CKD (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Disease trial*) (6).

Enne juhulikustamist tehti pärgarteritest pimendatud kompuuterangiograafia, mille alusel välistati need, kellel esines oluline vasaku peatüve ahenemine või puudus obstruktiivne koronaarhaigus (< 50% ahenemised epikardiaalsetes pärgarterites). Kompuuterangiograafiat ei tehtud, kui pärgarterite anatoomia oli varasemast teada või esines neerupuudulikkus (6).

Invasiivse ravistrateegia korral tehti patsiendile 30 päeva jooksul koronarograafia ning kohaliku konsiiliumi otsuse järgi valiti ravi-meetodiks kas PKI või AKŠ. Konser-

vatiivse ravistrateegia korral tehti koronarograafia juhul, kui medikamentoosne ravi ei olnud piisavalt efektiivne. Mõlema ravistrateegia korral tõhustati sekundaarse preventsiiooni meetmeid elustiili muutuste ja farmakoloogilise ravi korrigeerimisega (6).

Uuringusse kaasati 2012.–2018. aastal 37 riigi 320 keskusest kokku 8518 patsienti, kellest 3339 jäeti uuringust välja (peamisteks põhjusteks ebapiisav isheemia või puudus obstruktiivne koronaarhaigus kompuuterangiograafia). Juhulikustati kokku 5179 patsienti suhtes 1 : 1 invasiivse ja konservatiivse ravistrateegia rühma. Jälgimisaja mediaanpikkus oli 3,2 aastat. Patsientide peamised karakteristikud olid järgmised: keskmine vanus 64 aastat, 77% patsientidest mehed, 88% ei olnud uuringu alguses suitsetajad, 42%-l oli diabeet, 19%-l oli anamneesis läbipõetud MI, 20%-le oli varem tehtud PKI ja 4%-le AKŠ (6).

Esmast tulemusnäitajat esines invasiivse ravistrateegia rühmas 318 juhul (16,4%) ja konservatiivse ravistrateegia rühmas 354 juhul (18,2%) ($p = 0,34$). Teisest liitulemusnäitajat esines invasiivse ravistrateegia rühmas 276 juhul (14,2%) ja konservatiivse ravistrateegia rühmas 314 juhul (16,5%). Erinevus tuli peamiselt MI-de arvelt. Üldsuresum rühmade vahel ei erinenud. MI-de ajalist järjestust analüüsidis oli näha, et invasiivse ravistrateegia rühmas tekkis varajane suurenenud risk, mille põhjuseks oli suurem periprotseduuriliste MI-de arv. Pärast 2 aastast jälgimisperioodi hakkas konservatiivse ravistrateegia rühmas suurenema MI-de arv ning see oli tingitud suuremast spontaansete MI-de hulgast. Kui tulemusi analüüsiti universaalse periprotseduurilise MI kriteeriumite järgi, siis oli invasiivse ravistrateegia rühmas kogu jälgimisaja jooksul MI-sid rohkem, kuid 5 aasta möödudes siiski statistiliselt olulist erinevust kahe rühma vahel ei olnud. Samas oli konservatiivse ravistrateegia

rühmas tõusvas tendentsis rohkem spontaansid MI-sid ning autorid on järeldustes toonud välja, et esialgsetel andmetel oli spontaansid MI järel suremuse risk suurem võrreldes periprotseduurilise MI-ga, kuid oleks vaja pikemat jälgimise aega selle seose täpsustamiseks (6).

Teise tulemusnäitajana hinnati elukvaliteeti Seattle'i stenokardiaküsimustiku abil. Stenokardiaga seotud elukvaliteet paranes mõlemas ravirühmas, kuid invasiivse ravistrateegia rühmas rohkem võrreldes konservatiivse ravistrateegia rühmaga ning see tulemus püsis ka 36 kuu möödudes. Küsimustiku skooride keskmine erinevus kahe rühma vahel oli küll statistiliselt oluline, kuid siiski tagasihoidlik: see tulenes asjaolust, et 35%-l patsientidest puudusid uuringu alguses stenokardilised kaebused. Asümptomaatiliste patsientide puhul olid skooride erinevused kahe rühma vahel minimaalsed, kuid sagedaste kaebustega patsientidel oli elukvaliteedi paranemine rohkem väljendunud invasiivse ravistrateegia korral (7).

Sekundaarse preventsiiooni tõhustamisel olid eelnevalt määratud peamised eesmärgid: LDL-kolesterooli väärtus < 1,8 mmol/l ja statiinravi, süstoolne vererõhk < 140 mm Hg, tromboosivastane ravi ja suitsetamise lõpetamine. Uuringu alguses täitsid kõiki nelja eesmärki 20%, uuringu lõpuks 41% patsientidest. Patsientidel olid riskitegurid suhteliselt hästi ohjatud võrreldes tavapraktikaga: uuringu lõpuks oli 77% süstoolne vererõhk < 140 mm Hg, 90% ei suitsetanud, 59%-l oli LDL-kolesterool < 1,8 mmol/l (8). Uuringu alguses oli LDL-kolesterooli mediaanväärtus 2,2 mmol/l, uuringu lõpuks 1,7 mmol/l (6).

ISCHEMIA-CKD ülesehitus sarnanes põhiuuringuga, kuid kaasatud olid patsiendid, kellel oli halvenenud neerufunktsioon (eGFR < 30 ml / min / 1,73 m² või olid dialüüsravil), ning neile ei tehtud enne juhulikustamist kompuuterangiograafiat. Esmasesse

liittumuse näitajasse kuulusid surm või mittefataalne müokardiinfarkt, mille osas kahe rühma vahel erinevust ei olnud. Samuti ei erinenud elukvaliteedi näitajad (9, 10).

ISCHEMIA on seni üks suuremaid prospektiivseid juhuslikustatud uuringuid, mis on korraldatud, kasutades KKS-i tänapäevaseid piltagnostika ja ravi meetodeid. Keskmiselt 3,2 aasta pikkuse jälgimise jooksul ei suudetud uuringusse valitud patsientide kohordi põhjal näidata, et mõõduka või raske isheemia korral parandaks kohene invasiivne ravistrateegia tulemusnäitajaid võrreldes konservatiivse ravistrateegiaga. Uuringu tulemuste põhjal tuleb esile sekundaarse preventsiiooni ja optimaalse medikamentoosse ravi tähtsus KKS-i haigetel. Uuringust selgus, kui oluline on kasutatava MI definitsiooni mõju uuringu tulemuste tõlgendamisel. Endiselt ei ole selge, milliste kriteeriumite alusel eristada kliiniliselt olulist periprotseduurilist MI-d, mille korral patsiendi risk järgnevatiks isheemilisteks sündmusteks on suurem. Autorid loodavad saada vastuseid sama patsiendirühma pikendatud jälgi-

mise tulemusel. Praegu tehakse veel lisaanalüüse, mis võimaldavad hinnata, kas uuringu tulemusnäitajad sõltusid revaskulariseerimise meetodist või ulatusest.

KIRJANDUS

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:407–47.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–98.
3. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859.
4. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250–9.
5. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019;40:180–6.
6. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–407.
7. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408–19.
8. Hochman JS. International Study Of Comparative Health Effectiveness With Medical And Invasive Approaches (ISCHEMIA): Primary Report of Clinical Outcomes. NYU School of Medicine 2019, <https://www.ischemiatrial.org/system/files/attachments/ISCHEMIA%20MAIN%2012.03.19%20MASTER.pdf>.
9. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:1608–18.
10. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:1619–28.



Oliver Rosenbaum – Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogia-keskus



Mai Blöndal – Tartu Ülikooli Kliinikumi südamekliinik, Tartu Ülikooli südamekliinik



Margus Viigimaa – Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogia-keskus

Kirjavahetajaautor
Oliver Rosenbaum
oliver.rosenbaum@regionaalhaigla.ee

Suitsetamine soodustab abdominaalset rasvumist

Laialt levinud arvamuse kohaselt on suitsetamine tõhus viis langetada liigset kehakaalu ja vähendada rasvumisega seotud kardiovaskulaarset riski.

USA noorte täiskasvanute ateroskleroosi uuringus CARDIA mõõdeti 3200 osalejal (56,3% olid naised) nende 25. eluaastal lisaks muudele parameetritele kompuutertomograafilisel uuringul (KT) kõhulihastes paikneva ja kõhuõõnelundeid ümbritseva rasva maht kuupsentimeetrites ja koguti

andmed suitsetamise kohta. Keskmiselt 25 aasta möödudes korrati KTd ja küsitleti suitsetamise kohta.

Võrreldes mittesuitsetajatega oli suitsetajatel kõhulihaste ja kõhuõõnelundeid ümbritseva rasva maht keskmiselt oluliselt suurem. Isikutel, kes jälgimisperioidi vältel olid suitsetamisest loobunud, oli rasva maht uuritud piirkondades küll väiksem kui suitsetamist jätkanutel, kuid suurem kui mittesuitsetajatel. Kehamassiindeks (KMI) oli suitsetajatel keskmiselt väiksem kui mittesuitsetajatel.

Uuring kinnitab, et suitsetajatel on KMI keskmiselt väiksem kui mittesuitsetajatel, kuid see ei osuta nende väiksemale kardiovaskulaarsele riskile, sest suitsetajatel kujuneb väljendunud abdominaalne rasvumine, mis on üldtunnustatud tõsine kardiovaskulaarne riskitegur.

REFEREERITUD

Terry JG, Hartley KG, Steffen LM, et al. Association of smoking with abdominal adipose deposition and muscle composition in Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) participants at mid-life: A population-based cohort study. *PLoS Medicine* 2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003223>.

LÜHIDALT