

2017



SYDÄNÄÄNI

Suomen Kardiologisen Seuran lehti

Sydämen vajaatoiminta

Toim. Johan Lassus, Heikki Miettinen ja Tuomo Nieminen

Mainos

VUOSIKERTA 28
nro

3A

TEEMANUMERO

Mainos



Julkaisija
Suomen Kardiologinen Seura

Yhteystiedot ja osoitteenmuutokset
Sepänkatu 20, 90100 Oulu
Puh. 010 548 1003
S-posti: fcs@fincardio.fi
tuija.ranta@fincardio.fi
jaana.kemppainen@fincardio.fi
maiju.pikkarainen@fincardio.fi

Internet: www.fincardio.fi

Päätoimittaja
Kjell Nikus
Kardiologian oyl, Tays Sydänsairaala
ja sisätautiopin, erityisesti kardiologian
professori, Tampereen Yliopisto

TAYS Sydänsairaala
Biokatu 6, 33520 Tampere
S-posti: kjell.nikus@sydansaaraala.fi
Puh. 050 557 5396

Toimittajat
Erkki Ilveskoski, Tampere
Juhani Junntila, Oulu
Tuomas Kiviniemi, Turku
Tuula Meinander, Jyväskylä/Tampere
Hanna Pohjantähti-Maaroos, Kuopio
Tuomas Rissanen, Joensuu

Toimituskunta
Antti Hedman, Pertti Jääskeläinen,
Tomi Kaukonen, Mika Laine, Heikki Mäkyne,
Matti Niemelä, Mikko Pietilä, Jaana Pihkala,
Tuija Ranta, Jussi Rimpiläinen, Essi Ryödi

Taitto ja ulkoasu
Erweko Oy
Puh. (08) 5377 700

Painos 1250 kpl
28. vuosikerta
ISSN 0788-0227

Sydänääni ilmestyy neljä kertaa vuodessa
1. numero maaliskuussa
2. numero toukokuussa
3. numero syyskuussa
4. numero joulukuussa
ylimääräinen numero tiedottamisen vaatiessa.

Materiaalin toimitus
Mainokset: Erweko Oy,
ilmo.sydanaani@erweko.fi
Kannatusjäsenilmoitukset:
Kardiologisen Seuran toimisto
Artikkelit/jutut: päätoimittaja

Käsikirjoitukset
sähköpostin liitteenä tai USB-muistikilla.
HUOM! Ei muokkauksia (tavutus,
palstoitus tms.) tekstiin. Hyväksyttävät
kuvatiedostomuodot: TIFF, JPG tai PDF.

Ilmoituspaikat
I kansi: etukansi 150 x 200 mm
II kansi: 210 x 297 mm
III kansi: 210 x 297 mm
IV kansi: takakansi 210 x 230 mm
Sisäsivut: 210 x 297 mm

SYDÄNÄÄNEN TEEMANUMERO

Sydämen vajaatoiminta

PÄÄKIRJOITUS

Johan Lassus, Heikki Miettinen ja Tuomo Nieminen282

LUKU 1

Diastolinen vajaatoiminta, bench to bedside
Tuula Meinander, Riikka Lautamäki ja Mika Laine.....284

LUKU 2

Sydämen systolinen vajaatoiminta: mitä uutta, mikä muuttunut mekanismeissa
ja hoidossa
Heikki Ukkonen ja Ilkka Tikkanen.....290

LUKU 3

Äkillinen sydämen vajaatoiminta: luokittelu, diagnostiikka ja hoito
Pasi Lehto ja Veli-Pekka Harjola294

LUKU 4

Kardiogeeninen sokki – mekanismit, diagnostiikka ja hoito
Kirsi Majamaa-Voltti ja Tuukka Tarvasmäki302

LUKU 5

Rytmihäiriöiden aiheuttama kardiomyopatia
Vesa Virtanen ja Kari Ylitalo309

LUKU 6

Biomarkkerit sydämen vajaatoiminnassa
Johan Lassus, Jukka Lehtonen ja Pekka Porela.....314

LUKU 7

Kvantamistutkimukset sydämen vajaatoiminnassa
Antti Saraste, Helena Hänninen ja Marja Hedman321

LUKU 8

Tahdistinhoito sydämen vajaatoiminnassa
Mika Lehto, Sami Pakarinen ja Jussi Niiranen329

LUKU 9

Mekaaniset tukilaitteet sydämen vajaatoiminnassa
Marjut Varpula, Markku Pentikäinen, Raili Suojaranta, Jan Kiss ja Karl Lemström.....333

LUKU 10

Raudanpuute sydämen vajaatoiminnassa – miten tutkin, miten hoidan?
Pirjo Mäntylä ja Hanna Pohjantähti-Maaroos342

LUKU 11

Sydämen vajaatoiminnan uudet implantoitavat hoito- ja monitorointimenetelmät
Tuomas Kerola ja Tuomo Nieminen.....348

Pääkirjoitus

Sepelvaltimotaudin ilmaantuvuus Suomessa on alentunut kaikissa ikäluokissa. Tämä ei kuitenkaan heijastu sairastavuudessa sydämen vajaatoimintaan, sillä sydänlihasta jäykistävät tilat kuten korkea verenpaine, ylipaino ja diabetes ovat joko yleistyneet tai ainakin puutteellisesti hoidettuja. Sydämen vajaatoiminnan ilme on kuitenkin muuttunut taustasairauksien painopisteen vaihtuessa. Erityinen haaste sydämen vajaatoiminnassa on siinä, että sydämen jäykistymistä seuraava diastolinen vajaatoiminta on toistaiseksi jokseenkin kaiken ennustetta parantavan hoidon ulkopuolella.

Koska systolisessa vajaatoiminnassa on tyypillisesti mukana myös diastolista toimintahäiriötä ja pääosin diastolisessa vajaatoiminnassa myös ejektiofraktio voi olla alentunut, on sekä eurooppalainen että yhdysvaltalainen suositus päätenyt luokittelemaan vajaatoimintaa termeillä HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction, EF \geq 50 %) ja HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction, EF \leq 40 %). Eurooppalainen suositus määrittää näiden välissä olevan alueen tilaksi HFmrEF (heart failure with mid-range ejection fraction), kun Yhdysvalloissa se on vajaatoiminnan historian mukaan joko HFpEF improved tai HFpEF borderline.

Vaikka uudessa luokittelussa on vahva patofysiologinen pohja, on lyhenteistö melko hankala eikä auttane potilasta ymmärtämään sairauttansa. Toistaiseksi Suomessa on päädytty – myös alkuvuonna julkaistussa Käypä hoito -suosituksessa ja tuoreessa kardiologian oppikirjassa – suosimaan aiempaa nimeämistä: on siis diastolinen vajaatoiminta ja systolinen vajaatoiminta. Toki uudet lyhenteet ovat paikallaan, kun on korostettava ejektiofraktion merkitystä.

Teemanumero koostaa yhteen viimeistä tietoa ja oppikirjatietoa syvempää taustoitusta sydämen vajaatoiminnan eri näkökulmista. Mukana on kirjoituksia vajaatoiminnan eri ilmenemismuodoista, diagnostiikasta ja viimeisimmistä

hoitomuotoista. Samalla kun kiitämme kirjoittajia ponnisteluista yhteisen hyvän vuoksi, toteamme, että paras kiitos tehdystä työstä on se, jos joku teemanumeron ajatuksista valjastetaan potilaan parhaaksi.

Sidonnaisuudet

- Johan Lassus: Luentopalkkio (Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, OrionPharma, Pfizer, Servier, ViforPharma), konsultointi (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Roche Diagnostics), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Pfizer).
- Heikki Miettinen: Luentopalkkio (Novartis Finland, Orion, Suomen MSD), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Novartis, Edwards Lifesciences), osakeomistus (Orion).
- Tuomo Nieminen: Luentopalkkio (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, FCG Koulutus, GE Healthcare, Medtronic, Orion, Sanofi), konsultointi (Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Boehringer Ingelheim, Pfizer, St. Jude Medical), apuraha (Abbvie, Medtronic).

Johan Lassus
dosentti, kardiologian erikoislääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

Heikki Miettinen
dosentti, ylilääkäri, palveluyksikköjohtaja
KYS Sydänkeskus

Tuomo Nieminen
sisätautien professori ja ylilääkäri,
kardiologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, Eksote ja HYKS

Mainos

Diastolinen vajaatoiminta, bench to bedside

TUULA MEINANDER

RIIKKA LAUTAMÄKI

MIKA LAINE

Tiivistelmä

Kliinisten tutkimusten mukaan sydämen vajaatoimintaa potevista noin 50 %:lla vasemman kammion ejektiofraktio on normaali. Tämän diastolisen vajaatoiminnan taudinkuva on samantyyppinen kuin systolisessa vajaatoiminnassa, ja pahimmillaan oireet voivat johtaa akuuttiin vajaatoimintaan ja sairaalahoitoon tarpeeseen. Tutkimusnäyttö diastolisen vajaatoiminnan lääkehoidon ennustehyödyistä on jäänyt toistaiseksi vähäiseksi. Siksi on erityisen oleellista hoitaa tilan aiheuttaneita perussairauksia.

Patofysiologia

HFpEF-potilailla (ks. pääkirjoitus) vajaatoiminnan taustalla on vasemman kammion relaksaatiohäiriö sekä diastolen aikainen jäykkyys, joka näkyy täyttöpaineen nousuna. Harvinaisemmissa tapauksissa vasemman kammion täyttymistä voi heikentää mekaaninen syy, esimerkiksi kasvain tai perikardiumin sairaus. Diastolinen vajaatoiminta on yleisempi naisilla kuin miehillä, ja potilaat ovat yleensä vanhempaa ikäluokkaa (1). Löydökset voidaan todeta levossa tai ainoastaan rasituksen provosoimina (2).

Diastolisen vajaatoiminnan patofysiologisia mekanismeja ei täysin tunneta (1). Taustalta löytyy lähes aina jokin sydäntä kuormittava tila, kuten verenpainetauti, eteisvärinä, sepelvaltimotauti, diabetes, hyperlipidemia, munuais-sairaus, keuhkosairaus tai lihavuus (3). Onkin ehdotettu, että tämä HFpEF-potilasryhmä tulisi erotella syysairauksien suhteen alaryhmiin eikä niinkään käsitellä kokonaisuutena, koska heterogeenisen etiologian vuoksi patologiset solutason muutokset voivat olla hyvinkin erilaisia sairaudesta riippuen (4).

HFpEF-potilailla on todettu heikentynyttä sykkeen nousua rasituksessa, mikä saattaa liittyä autonomisen hermoston toimintahäiriöihin (5). Valtimoiden jäykistyminen ja puutteellinen vasodilataatiovaste rasituksessa laskevat minuuttitulavuutta (3). Natriumin erityksen häiriö, neste-retentio ja neurohormonaalisen järjestelmän aktivoituminen nostavat diastolista painetta, mutta vasta vasemman kammion jäykistyminen aiheuttaa patologisen täyttöpaineen nousun ja keuhkoverenkierron kuormitustilan (4). Uudempana teoriana on ehdotettu kroonisen inflammaation osuutta diastolen häiriintymisessä (6). Endoteelin toimintahäiriö ja makrofagien lisääntyminen myokardiumissa sekä oksidatiivinen stressi aiheuttavat fibrotisoitumista, joka voidaan todeta kammion hypertrofiotumisena ja jäykistymisenä (6).

Diagnostiikka

HFpEF:n diagnostiikan kulmakivenä on sydämen ultraäänitutkimus. Systolisen ja diastolisen vajaatoiminnan oirekuva ja kliiniset löydökset muistuttavat toisiaan, ja tarkan mekanismin selvittäminen edellyttää sydämen kaikukuvausta. Ultraäänitutkimuksella saadaan arvio vasemman ja oikean kammion dimensioista, supistumisesta sekä täyttöpaineista. Mahdollisten läppävikojen diagnosointi on tärkeää. Kuduskuvantamisella voidaan arvioida sydänlihaksen supistumis- ja relaksaatio-ominaisuuksia. Diastolen arvio on kombinaatio useasta eri parametristä. Häiriintynyt diastole jaetaan vaikeusasteisiin I–III, lievistä relaksaatiohäiriöstä restriktiiviseen täyttöprofiiliin.

HFpEF-potilailla vasemman kammion ejektiofraktio on normaali tai ainoastaan lievästi alentunut, ja vasemman kammion täyttöpaine on koholla.

Vasen kammio ei ole dilatoitunut, mutta hypertrofia on yleistä (1, Taulukko 1). Poikkeavina rakenteellisina muutoksina nähdään vasemman eteisen dilataatiota ja/tai suurentunut vasemman kammion massa. Käytännössä laajentunut eteinen kertoo täyttöpaineen noususta, ellei kyseessä ole merkittävä mitraaliläpän vuoto.

Vasemman kammion täyttöpaineen arvio on tärkeässä roolissa diastolisen vajaatoiminnan diagnostiikassa. Ultraäänellä voidaan määrittää vasemman kammion diastolen aikainen täytyminen, myokardiumin liikenoisuus ja eteis-täyttö. Käytännön työssä mitraalisiin virtauksista määritetään E-aalto eli varhainen vasemman kammion täytyminen alkudiastoissa sekä A-aalto eli eteis-supistuksen aikaansaama virtausnopeus vasempaan kammioon loppudiastoissa. E-aallon hidastuvuus kertoo vasemman kammion aktiivisesta relaksaatiosta sekä kammion ja eteisen paine-erosta. Relaksaatiohäiriössä E-aalto on hitaampi kuin A-aalto, mutta häiriön edetessä ja täyttöpaineiden noustessa E-aallon nopeus alkaa jälleen nousta (pseudonormalisaatio). Keuhkolaskimoista voidaan arvioida systolen ja diastolen aikaista virtausta. Normaalisti nämä ovat kestoltaan käytännössä yhtä pitkiä, mutta diastolen häiriintyessä systolinen komponentti alkaa lyhentyä.

Kudosdopplerilla mitataan myokardiumin pitkittäisen supistumisen liikenoisuutta mitraaliläpän annuluksesta (e' ja a'). Mittaus voidaan suorittaa joko lateraalisesti tai septaalisesti, ja näille on määritetty eri nopeuksien vuoksi eri viitearvot (normaali: septaali $e' > 7$ cm/s ja lateraali $e' > 10$ cm/s) (7). E-aallon ja e' -aallon suhde on luotettava ja myös invasiivisesti validoitu diastolen määrittäjä. Mittaukset on tehtävä huolella pitäen virhelähteet mielessä (8).

Viimeisimmän ESC:n asiantuntijasuosituksen mukaan diastolen arvioissa tulisi määrittää neljä parametriä: e' -nopeus, E/e' -suhde, vasemman eteisen koko suhteutettuna potilaan pinta-alaan ja trikuspidaalivuodon maksiminopeus (7). Mikäli yli puolet näistä arvoista ovat normaalitasolla, voidaan katsoa, että potilaalla ei ole diastolista vajaatoimintaa. Tätä arvioitaessa tulee kuitenkin tarkasti arvioida mahdollisia virhelähteitä. Käytännön työssä voidaan diastolea arvioida yksinkertaisimmillaan E/e' -suhteella, joka ei ole niin ikäriippuvainen kuin monet muut diastolen parametrit (7, 8).

Erityisesti ikä, eteisvärinä ja mitraaliläpän vuoto vaikuttavat sydämen diastoliseen toimintaan. Iäkkäillä henkilöillä vasemman kammion täyttöprofiili muistuttaa lievää diastolista vajaatoimintaa. Tämä liittyy ikääntyessä tapahtuvaan vasemman kammion lievään jäykistymiseen sekä heikentyneeseen relaksaatioon. Siten vanhemmilla ikäryhmillä (yli 60-v.) tulisi ikä ottaa huomioon arvioidessa mitraaliläpän sisäänvirtausprofiilia. Flimmeripotilailla voidaan nähdä eteisten laajenemista ilman varsinaista diastolista vajaatoimintaa. Potilailla, joilla todetaan merkittävä mitraaliläpän sairaus, sisäänvirtausprofiili ei ole luotettava diastolen arvioissa. Samoin merkittävä perikardiumin kstriktio, liikehäiriöt ja dyssynkronia saattavat vaikeuttaa arviota.

Joissain tapauksissa diastolinen dysfunktio ilmenee ainoastaan rasituksessa, joilloin tilannetta voidaan arvioida

TAULUKKO 1.

HFpEF:n diagnostiset kriteerit (9).

Tärkeimmät arvioitavat asiat

BNP > 35 pg/ml ja/tai NT-proBNP > 125 pg/ml

Sydämen ultraäänitutkimus

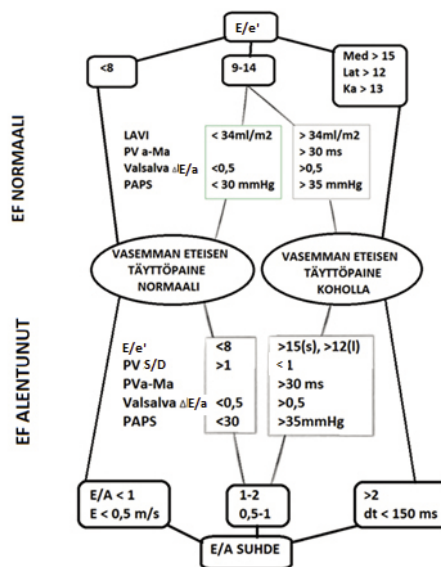
EF > 40 %

Vasemman eteisen koko suhteutettuna pinta-alaan > 34 ml/m²

Vasemman kammion massaindeksi ≥ 115 g/m² miehillä ja ≥ 95 g/m² naisilla

$E/e' \geq 13$

$e' \leq 9$ cm/s (septaalinen ja lateraalinen)



Kuva 1. Vasemman kammion täyttöpaineen arvioiminen ultraäänellä (8). Suvi Tuohisen suostumuksella.



rasitusultraäänitutkimuksella. Sydämen magneettikuvausta voidaan tarvita täydentävänä tutkimuksena, jos herää epäily sydänlihaksen kertymäsaudesta tai inflammatorisesta sydänsairaudesta.

Natriureettisten peptidien määritystä voidaan käyttää apuna diastolisen vajaatoiminnan diagnostiikassa. Erityisesti seulontatutkimuksina BNP- ja NT-proBNP-määrityksistä on hyötyä. Normaali arvo on käytännössä poissulkeva, ja hengenahdistuksen syynä on todennäköisesti muu kuin sydämen vajaatoiminta.

Diastolisen vajaatoiminnan hoidon nykytilanne

Sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettävien lääkkeiden vaikutus ennusteeseen ja taudin kulkuun on osoitettu ainoastaan tilanteissa, joissa vasemman kammion ejektiofraktio on alentunut (HFpEF). HFpEF-potilaiden osalta tutkimusnäyttö on edelleen vähäistä, eikä vaikutusta mortaliteetin, morbiditeetin tai oireidenkaan alentamiseen ole vakuuttavasti osoitettu.

Vaikka tutkimusnäyttö on jäänyt puutteelliseksi, käytetään hoidossa pitkälti samoja lääkeryhmiä kuin systolisessa vajaatoiminnassa. HFpEF-potilaisiin verrattuna lähes yhtä moni HFpEF-potilas käyttää angiotensiinikonvertaasientsyymiä estäjiä (ACE-estäjät) tai angiotensiinireseptorin salpaajia (ATR-salpaajat), beetasalpaajia, diureetteja ja mineralokortikoidireseptorin antagonisteja (MRA) (9).

Koska HFpEF:n hoidon ennusteenäyttö on vaatimatonta, on vajaatoiminnan aiheuttaneen taustasairauden hoito erityisen oleellista. Potilaiden ollessa useimmiten iäkkäitä ja erittäin oireisia on elämänlaadun parantaminen usein hoidon keskeisin tavoite.

Kuolemanriskin vähentäminen

Vuonna 2012 tehdyn meta-analyysin mukaan HFpEF-potilailla on sekä matalampi kokonaiskuolleisuus (HR 0,68, 95 % CI 0,64–0,71) että kardiovaskulaarikuolleisuus (HR 0,55, 95 % CI 0,49–0,61) HFpEF-potilaisiin verrattuna (EF \leq 40 %). Riski lisääntyi alaryhmissä ejektiofraktion laskun mukaisessa järjestyksessä. HFpEF-potilaiden on myös todettu menehtyvän HFpEF-potilaita tyyppisemmin ei-kardiovaskulaarisista. (10) Vuosittainen HFpEF-potilaiden mortaliteetti vaihtelee tutkimusten mukaan välillä 10–30 %, ja kaksi kolmasosaa HFpEF-potilaista kuolee kardiovaskulaarisairauksiin (11).

Satunnaistetut lääketutkimukset diastolisessa vajaatoiminnassa

PEP-CHF-monikeskustutkimuksessa 850 iältään vähintään 70-vuotiaasta sydämen vajaatoimintapotilasta, joilla oli diureettihoido ja diastoliseen vajaatoimintaan sopiva ultraäänilöydös (EF \geq 40 %), satunnaistettiin kaksoissokeutetusti saamaan joko 4 mg/vrk perindopriilia tai lumetta (12).

Vuoden kohdalla 46 (10,8 %) perindopriilipotilasta ja 65 (15,3 %) lumepotilasta saavutti primaarin kombinoidun päätetapahtuman (kuolema tai hoitajakso sydämen vajaatoiminnan vaikeutumisen tai vajaatoimintaan liittyvien tapahtumien vuoksi; HR 0,69, 95 % CI 0,47–1,01; $p=0,055$), eli perindopriili vähensi kokonaiskuolleisuutta tai sairaalahoitojaksoja (RRR, relative risk reduction) 31 % lähes tilastollisesti merkitsevästi. Ero ryhmien välillä kapeni, kun yli kolmasosa potilaista (35–37 %) siirtyi molemmissa ryhmissä avoimesti ACE-estäjän käyttöön, ja hiukan yli kahden vuoden seuranta-ajan lopussa 100 (23,6 %) perindopriilipotilasta ja 107 (25,1 %) lumepotilaista saavutti kombinoidun päätetapahtuman (HR 0,92, 95 % CI 0,70–1,21; $p=0,545$).

PEP-CHF-tutkimuksen alaryhmäanalyysissä etenkin nuoremmat (\leq 75-vuotiaat) ja sydäninfarktin sairastaneet potilaat hyötyivät primaarin päätetapahtuman suhteen perindopriilihoidosta, ja suotuisa tendenssi hypertensiivisimmille ($>$ 140 mmHg) potilaille oli myös havaittavissa. Nämä tutkimustulokset viittaavat siihen, että ainakin sydäninfarktin sairastaneille HFpEF-potilaille kannattaisi harkita perindopriilin aloitusta, vaikkakin luotettava tutkimusnäyttö vielä puuttuu. Tätä ajatusta tukevat tutkimuslöydökset perindopriilin remodellaatiota vähentävästä vaikutuksesta HFpEF-potilailla (13) sekä perindopriilin kardiovaskulaaritapahtumia vähentävästä vaikutuksesta stabiilia sepelvaltimotautia sairastavilla HFpEF-potilailla (14).

Primaarin päätetapahtuman lisäksi PEP-CHF-tutkimuksessa oli laskettu myös sekundaarisen kombinoidun päätetapahtuman (sydänkuolema tai hoitajakso sydämen vajaatoiminnan vuoksi) mukainen riski. Tämän todettiin vuoden kohdalla olevan perindopriilipotilailla tilastollisesti merkitsevästi vähäisempi (40 potilasta, 9,4 %) kuin lumepotilailla (63 potilasta, 14,8 %; HR 0,62, 95 % CI 0,42–0,92; $p=0,018$). Kokonaiskuolleisuudessa ei ollut eroa ryhmien välillä.

I-Preserve-monikeskustutkimuksessa 4 128 iältään vähintään 60-vuotiaasta potilasta, joilla oli EF \geq 45 % ilman merkittävää läppävikaa sekä NYHA II–IV -luokan vajaatoiminta ja edeltävä sairaalahoito 6 kk:n aikana tai NYHA III–IV -vajaatoiminta ilman edeltävää sairaalahoitoa, satunnaistettiin saamaan joko irbesartaania 300 mg/vrk tai lumetta (15). Potilailta seurattiin keskimäärin 49,5 kuukautta.

Primaarin kombinoidun päätetapahtuman suhteen (kokonaiskuolleisuus tai sairaalahoito kardiovaskulaarisen syyn vuoksi) ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa. Irbesartaanipotilaista 742 ja lumepotilaista 763 saavutti primaarin päätetapahtuman (HR 0,95, 95 % CI 0,86–1,05; $p=0,35$). Tutkimuksen voimaa rajoittavana tekijänä 34 % lopetti tutkimuslääkkeen käytön.

Kokonaiskuolleisuus oli 52/1 000 potilasvuotta molemmissa ryhmissä.

Primaarin päätetapahtuman lisäksi I-Preserve-tutkimuksessa tutkittiin myös sekundaarisen kombinoidun päätetapahtuman (sydänkuolema tai hoitajakso sydämen vajaatoiminnan vuoksi) mukainen riski, joka ei sekään ollut vuoden kohdalla irbesartaanipotilailla alentunut.

CHARM-Preserved-monikeskustutkimuksessa 3 023 iältään vähintään 18-vuotiasta sairaalahoidettua potilasta, joilla oli NYHA II–IV -luokan vajaatoiminta ja EF > 40 %, satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan joko kandesartaania (tavoiteannos 32 mg/vrk kerran päivässä annosteltuna) tai lumetta (16). Potilaita seurattiin keskimäärin 36,6 kuukautta.

Primaari kombinoitu päätetapahtuma (sydänkuolema tai hoitajakso sydämen vajaatoiminnan vuoksi) todettiin 333:lla (22,0 %) kandesartaanipotilaalla ja 366:lla (24,3 %) lumepotilaalla (vakioimaton HR 0,89, 95 % CI 0,77–1,03; p=0,118; vakioitu HR 0,86, 95 % CI 0,74–1,0; p=0,051), eli RRR 11–14 % ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kardiovaskulaarikuolleisuudessa ei ollut eroa ryhmien välillä (molemmassa ryhmässä 170 potilasta). Kokonaiskuolleisuutta ei raportoitu.

TOPCAT-tutkimuksessa (17) selvitettiin spironolaktonin vaikutusta HFpEF-potilaiden ennusteeseen. Tutkimuksessa 3 445 iältään vähintään 50-vuotiasta, 12 kk:n sisällä vajaatoiminnan vuoksi sairaalahoidossa ollutta potilasta, joilla oli sydämen diastolinen vajaatoiminta (EF ≥ 45 %), satunnaistettiin saamaan joko spironolaktonia 15–45 mg/vrk tai lumetta. Potilaita seurattiin keskimäärin 3,3 vuotta. Primaari kombinoitu päätetapahtuma (sydänkuolema, hoitajakso sydämen vajaatoiminnan vuoksi tai elvytys) todettiin 320:llä (18,6 %) potilaalla spironolaktoniryhmässä ja 351:llä (20,4 %) potilaalla lumeryhmässä (HR 0,89, 95 % CI 0,77–1,04; p=0,138). Kardiovaskulaarikuolema todettiin 160:llä (9,3 %) potilaalla spironolaktoniryhmässä ja 176:lla (10,2 %) potilaalla lumeryhmässä (HR 0,90, 95 % CI 0,73–1,12; p=0,35). TOPCAT-tutkimuksessa oli hyvin erilaisia potilaita Yhdysvalloista ja itäisestä Euroopasta, ja amerikkalaisilla potilailla saatiin post hoc -analyysissä parempia tuloksia (18).

Vuonna 2016 julkaistiin meta-analyysi, jossa oli mukana 13 RCT-tutkimusta RAA-järjestelmää estävistä lääkityksistä HFpEF-potilailla (EF > 40 %) (19). Kokonais- tai CV-kuolemanriskiä vähentävää vaikutusta ei todettu ACE-estäjillä, ATR-salpaajilla eikä MRA:illa.

Beetasalpaajat vähentävät HFpEF-potilaiden (EF ≥ 40 %) kokonaiskuolleisuutta kolmen meta-analyysin tulosten perusteella tilastollisesti merkitsevästi 9–21 %:lla (20–22).

Osana DIG-tutkimusta selvitettiin 988:n sinusrytmissä olevan HFpEF-potilaan (EF > 45 %) päätetapahtumia satunnaistamalla potilaat digoksiini- tai lumeryhmään. Seuranta-aika oli keskimäärin 37 kuukautta. Primaari kombinoitu päätetapahtuma oli sydämen vajaatoiminnasta aiheutuva sairaalaan joutuminen tai kuolema, ja seurantaajan päättyessä eroa ei todettu (HR 0,82, 95 % CI 0,63–1,07; p=0,136). Myöskään kokonaiskuolleisuudessa ei todettu eroa (HR 0,99, 95 % CI 0,76–1,28; p=0,925) (23).

Oireita helpottava ja/tai elämänlaatua parantava lääkitys

Diureetit parantavat oireita ja myös liikunnallista kapasiteettia sydämen vajaatoimintapotilailla EF:sta riippumatta

(9, 24). Näyttö ATR-salpaajien oireita lievittävästä vaikutuksesta on ristiriitaista (12, 15, 25–28). Tutkimusnäyttö MRA:iden oireita helpottavasta vaikutuksesta puuttuu. Beetasalpaajia käytetään etenkin flimmeripotilailla kammiovasteen hallintaan.

ATR-salpaajan ja neprilysiinin estäjän (ARNI) yhdistelmähoidosta (valsartaani + sakubitrili) diastolisesa vajaatoiminnassa on yksi tutkimus. PARAMOUNT-monikeskustutkimuksessa (29) 301 iältään vähintään 40-vuotiasta potilasta, joilla oli NYHA II–III -luokan vajaatoiminta, NT-pro-BNP > 400 pg/ml, diureettihoido ja EF ≥ 45 %, satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan joko valsartaani-sakubitrili-yhdistelmävalmistetta tai valsartaania. Päätetapahtumia arvioitiin 12:n ja 36 viikon kohdalla.

Primaari päätetapahtuma oli NT-pro-BNP:n muutos 12 viikon kohdalla, ja tässä todettiin tilastollisesti merkitsevä muutos (ratio of change 0,77, 95 % CI 0,64–0,92; p=0,005), mutta ero ei ollut enää merkitsevä 36 viikon kohdalla, vaikka NT-Pro-BNP-taso oli interventoryhmässä matalampi kuin tutkimuksen alussa.

Sekundaarisia päätetapahtumia olivat mm. vasemman eteisen halkaisijan ja tilavuuden muutos, NYHA-luokan muutos ja elämänlaadun muutos. Vasemman eteisen halkaisija (p=0,03) ja tilavuus (p=0,003) olivat tilastollisesti merkitsevästi matalammat interventoryhmässä. NYHA-luokan paraneminen oli tilastollisesti raja-arvoinen 36 viikon kohdalla (p=0,05). Tutkimuksen tekijät tuloksista tulokset siten, että ARNI vähentää vasemman kammion painetasoa sekä seinämäkuormitusta. Vasemman kammion loppudiastolisesa tai loppusystolisesa tilavuudessa ei todettu eroa (p=0,39–0,31). Elämänlaadussa ei todettu eroa ryhmien välillä.

Lääkkeen ennustevaikutuksesta ei ole vielä tutkimusnäyttöä, mutta PARAGON-HF-tutkimus antanee tästä lisätietoa tulevaisuudessa.

Muita huomioitavia asioita

Sinusrytmin säilyttäminen ja takykardian hallinta vähentää oireita. Vaikka eteisvärinä on yleinen diastolista vajaatoimintaa sairastavilla, ei tiedetä, onko rytminhallintavaikeuksien hallinta suositeltavampi. Aggressiivinen rytminhallinta saattaa olla haitallista, mutta toisaalta eteisvärinässä olevien HFpEF-potilaiden optimaalista kammiovastetta ei tiedetä. Ei ole myöskään näyttöä siitä, mikä olisi HFpEF-potilaalle paras sykkettä hillitsevä lääkitys (digoksiini, beetasalpaaja vai näiden yhdistelmä). HFpEF-potilaille ei suositella amiodaronia eikä non-dihydropyridiini-ryhmän kalsiumsalpaajia niiden kammiovastetta alentavasta vaikutuksesta huolimatta, koska mahdollisten haittojen ajatellaan ylittävän mahdolliset hyödyt (9).

Kohonneen verenpaineen hoito on tärkeää. HFpEF-potilailla beetasalpaajia tehokkaampia ovat diureetit, ACE-estäjät, ATR-salpaajat ja MRA:t. Usein tarvitaan myös verisuonelektiivisiä kalsiumsalpaajia.



Lihavuus on sydämen vajaatoiminnan riskitekijä ja vaikeuttaa diagnoosin tekemistä, koska lihavuus itsessään voi aiheuttaa hengenahdistusta, rasituksen siedon heikkoutta ja nilkkaturvotuksia sekä hankaloittaa laadukkaan ultraäänikuvauksen tekemistä. Lihavilla natriureettisten peptidien tasot ovat hoikkia matalammat. Jos BMI on yli 35, suositellaan painonpudotusta, koska laihduttaminen lievittää oireita ja kohentaa rasituksen sietoa.

On näyttöä siitä, että HFpEF-potilailla yhdistetty kestävyys-/vastusharjoittelu on turvallista ja parantaa hapenotto-kykyä, elämänlaatua sekä ultraäänitutkimuksella arvioitua diastolista toimintaa (30–34).

Lopuksi

Diastolinen vajaatoiminta on tavallinen ongelma etenkin ikääntyvässä väestössä. Lääkehoidon hyödyistä on vähän tutkimusnäyttöä, ja potilasryhmän heterogeenisyyden vuoksi hoito joudutaan räätälöimään potilaskohtaisesti. Tulevaisuudessa uudet spesifiset myokardiumin relaksaatiota parantavat lääkkeet saattavat tuoda uusia työkaluja diastolisen vajaatoiminnan hoitoon.

Lähteet

- Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Solomon CG, editor. *N Engl J Med* 2016;375:1868–1877.
- Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–595.
- Gladden JD, Linke WA, Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch.* 2014;466:1037–1053.
- Oren O, Goldberg S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine* 2017;0.
- Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138–2147.
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016;134:73–90.
- 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314.
- Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1031–1041.
- 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.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal* 2012;33:1750–1757.
- Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *European Journal of Heart Failure* 2015;17:665–671.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal* 2006;27:2338–2345.
- Ferrari R, Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006;166:659–666.
- Fox KM, EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–2467.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34–42.
- Zhang Q, Chen Y, Liu Q, Shan Q. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on mortality, hospitalization, and diastolic function in patients with HFpEF A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Herz* 2016;41:76–86.
- Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Hosoda T, editor. *PLoS ONE* 2014;9:e90555.

21. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2015;20:193–201.
22. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *International Journal of Cardiology* 2017;228:4–10.
23. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
24. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure. Faris RF, editor. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;76:CD003838.
25. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD003040.
26. Holland DJ, Holland DJ, Kumbhani DJ, et al. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1676–1686.
27. Meune C, Wahbi K, Duboc D, Weber S. Meta-analysis of Renin-Angiotensin-aldosterone blockade for heart failure in presence of preserved left ventricular function. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011;16:368–375.
28. Shah RV, MD RV S, Desai AS, Akshay S Desai MD M, Givertz MM, MD MMG. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J. Card. Fail.* 2010;16:260–267.
29. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Phase II Randomised-Controlled Trial. *Journal of Cardiac Failure* 2012;18:883.
30. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology* 2014;23:78–85.
31. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen H-D, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:1780–1791.
32. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015;22:582–593.
33. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1:514–522.
34. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of Endurance Exercise Training on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:584–592. ■

Sidonnaisuudet:

- Tuula Meinander: Sydänäänen toimittaja ja nettitoimittaja (Suomen Kardiologinen Seura 2012–2017), luentopalkkio (Suomen Kardiologinen seura 2014, Suomen Lääkäriliitto 2015 ja 2017), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Amgen 2016)
- Riikka Lautamäki: Luentopalkkio (Bayer), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Abbott, Actelion, Bayer Oy, BMS Oy, Novartis)
- Mika Laine: Luentopalkkio (Servier, Novartis, Astra-Zeneca), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Novartis)

Tuula Meinander

*LL, BSc, sisätautien erikoislääkäri,
kardiologiaan erikoistuva lääkäri
Tays Sydänsairaala*

Riikka Lautamäki

*Dosentti, kardiologian erikoislääkäri
TYKS Sydänkeskus ja Turun yliopisto*

Mika Laine

*Dosentti, hallinnollinen ylilääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus*

Sydämen systolinen vajaatoiminta: mitä uutta, mikä muuttunut mekanismeissa ja hoidossa

HEIKKI UKKONEN

ILKKA TIKKANEN

Neurohormonaalinen aktivaatio sydämen vajaatoiminnassa

Neurohormonaalinen aktivaatio on keskeinen patofysiologinen mekanismi sydänvaurion jälkeen kehittyvässä sydämen vajaatoiminnassa. Alentunut vasemman kammion toimintakyky johtaa sympaattisen hermoston ja reniini-angiotensiini-aldosteroni (RAA) -järjestelmän aktivoitumiseen sekä sydämen natriureettisten peptidien lisääntymiseen erittymiseen. Sympaattisen ja RAA-järjestelmän aktivaatio pyrkii ylläpitämään riittävää minuuttivolyymiä stimuloimalla sydämen sykettä ja kontraktiiliteettia, nostamalla verisuonivastusta sekä lisäämällä suolan ja veden imeytymistä munuaisissa. Natriureettiset peptidit puolestaan kompensoivat näitä vaikutuksia toimimalla RAA-järjestelmän ja sympaattisen hermoston vaikutuksia tasapainottavina tekijöinä sydämessä, verisuonistossa ja munuaisissa.

1960-luvulla ryhdyttiin puhumaan sydämen vajaatoimintaa selittävästä neurohumoraalisesta mallista. Neurohormonaalisen järjestelmän aktivaatio on lyhyellä tähtämällä elimistön kannalta hyödyllinen, kompensatorinen reaktio sydämen pumppaustoiminnan heikentymisestä johtuviin hemodynaamisiin muutoksiin. Sydämen systolisen vajaatoiminnan (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) kroonistuessa sympaattisen hermoston ja RAA-järjestelmän aktivoituminen johtaa kuitenkin rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin sydämessä, verisuonistossa ja munuaisissa, mikä entisestään heikentää sydämen pumppaustoimintaa ja pahentaa noidankehän tavoin sydämen vajaatoiminnan etenemistä.

Sympaattisen hermojärjestelmän krooninen aktivoituminen johtaa sydänlihassolujen hypertrofiaan, apoptoottisen solukuoleman kiihtymiseen ja fibroosin lisääntymiseen sydämessä. Beetareseptorivälitteiset vasteet heikentyvät reseptorien desensitisaation seurauksena. Munuaisissa sympatikusaktivaatio lisää verisuonivastusta, alentaa veren vir-

tausta, aktivoi RAA-järjestelmää ja lisää natriumin ja veden retentiotä. Perifeerinen verisuonivastus nousee vasokonstriktion ja verisuonten hypertrofian seurauksena.

Myös RAA-järjestelmän aktivaatio vaikuttaa monin tavoin hemodynaamiikkaan, suola- ja nestetasapainoon sekä kardiovaskulaarikudosten rakenteeseen ja toimintaan. Vasokonstriktion seurauksena ääreisvastus kasvaa ja verenpaine nousee. Lisääntynyt aldosteronin tuotanto, angiotensiini II -välitteiset munuaisvaikutukset ja kiihtynyt vasopressiinin erittyminen aivolisäkkeestä lisäävät natriumin ja veden takaisin imeytymistä munuaisissa johtaen suola- ja nesteretentioon ja kiertävän verivolyymin kasvuun. Sydämen esi- ja jälkikuormitus lisääntyvät. Kudostasolla seurauksena on mm. sydänlihassolujen hypertrofia ja fibroosin lisääntyminen. Kudosten paikallisen RAA-järjestelmän aktivoituminen on keskeinen tekijä vasemman kammion hypertrofiassa ja sydänvaurion jälkeen kehittyvässä sydämen remodelling-ilmiossä. RAA-järjestelmä osaltaan lisää myös sympaattista tonusta.

Natriureettisten peptidien (ANP, BNP ja CNP) vaikutukset ovat vastakkaisia sympaattisen hermoston ja RAA-järjestelmän vaikutuksille. Ne lisäävät natriureesia ja diureesia, laajentavat verisuonia ja alentavat verenpainetta, hillitsevät sympaattisen ja RAA-järjestelmän aktivaatiota sekä vähentävät vasopressiinin erittymistä. Myös kudostasolla natriureettisten peptidien vaikutukset ovat sympaattiselle ja RAA-järjestelmälle vastakkaisia vähentäen soluproliferaatiota, hypertrofiaa ja fibroosin lisääntymistä. Verisuonistossa niiden vaikutukset ovat endoteelidysfunktioita korjaavia. On kuitenkin ilmeistä, että nämä natriureettisten peptidien kardiovaskulaariset suojavaikutukset eivät riitä kompensoimaan haitallisten tekijöiden vaikutuksia etenevässä sydämen vajaatoiminnassa.

Neurohormonaalista aktivaatiota moduloiva lääkehoito sydämen vajaatoiminnassa

Sydämen systolisen (HFrEF) vajaatoiminnan ennustetta parantavan hoidon kulmakiviä ovat RAA-järjestelmän estäjät (ACE:n estäjät, ATR-salpaajat ja aldosteroniantagonistit) ja sympatolyytit (beetasalpaajat). Näiden lääkkeiden positiiviset hemodynaamiset ja sydänvaikutukset perustuvat haitallisen neurohormonaalisen liika-aktivaation hillit-

semiseen. Positiivisia hoitovasteita pidetään todisteina neurohumoraalisen mallin osuvuudesta.

Nämäkään lääkeryhmät eivät kuitenkaan riittävästi estä sydämen vajaatoiminnan etenemistä pitkällä tähtäimellä. Osalla potilaista angiotensiini II- ja aldosteronitasot nousevat ACE:n estäjähoidon aikana takaisin lähtötasolle (ns. escape-ilmiö), ja lääkityksen teho heikkenee pitkäaikaiskäytössä. Angiotensiini II:n osalta tätä ilmiötä on arvioitu esiintyvän 15 %:lla ja aldosteronin osalta jopa 38 %:lla potilaista. Kaikki RAAS-järjestelmän aktivaatiota hillitsevät lääkkeet eivät ole onnistuneet tuottamaan toivottuja kliinisiä hyötyjä – viimeisimpänä pettymyksenä reniini-inhibiittori aliskireeni. Toisaalta RAAS-järjestelmän yhä kireämmällä salpaamisella ei siltäkään aina ole saatu toivottuja suotuisia vaikutuksia (enalapriilin ja aliskireenin yhdistelmä). Tästä syystä on etsitty uusia keinoja vasoaktiivisten lääkehoitojen tehostamiseksi.

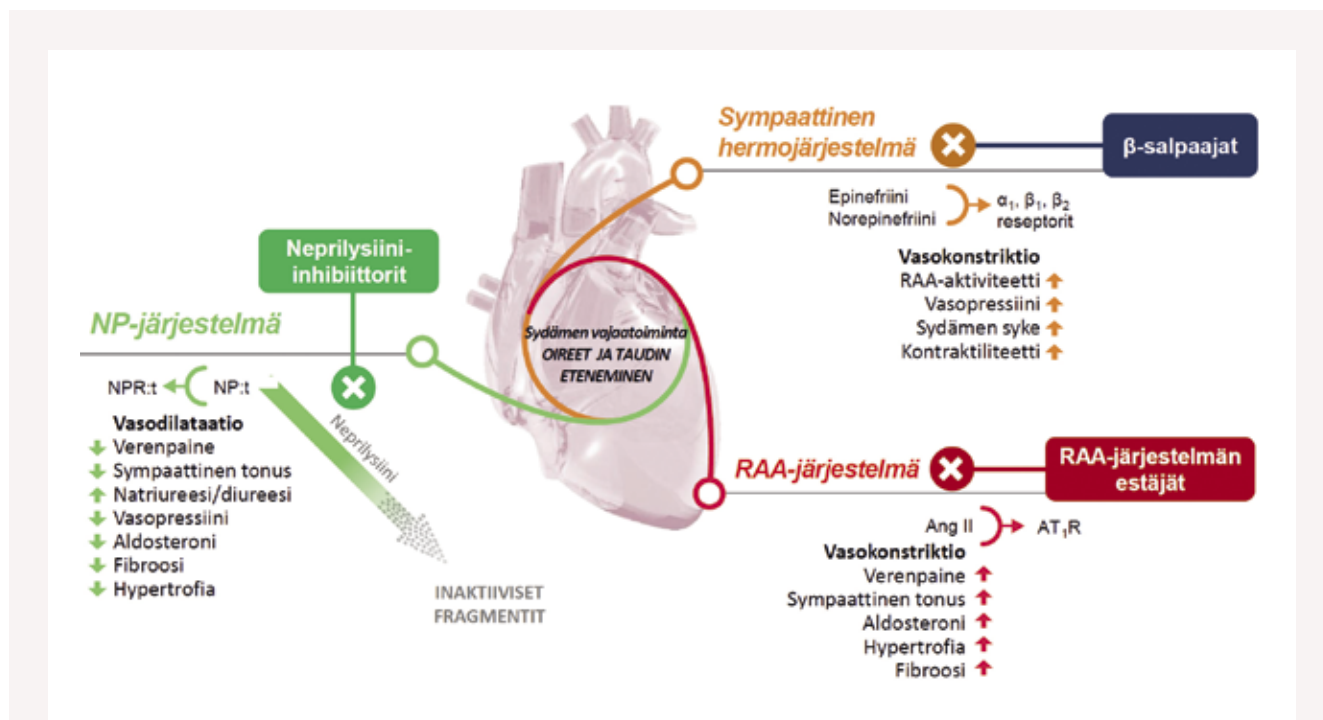
Neutraali endopeptidaasi (NEP) on entsyymi, joka osallistuu useiden vasoaktiivisten peptidien, mm. natriureettisten peptidien ja bradykiniinin hajottamiseen inaktiivisiksi fragmenteiksi. NEP-estäjillä voidaan hidastaa natriureettisten peptidien hajoamista ja sitä kautta tehostaa niiden vaikutuksia. NEP-estäjät yksin käytettyinä osoittautuivat kuitenkin tehottomiksi sydämen vajaatoiminnan hoidossa. NEP-esto yhdistettynä ACE:n estoon (dual NEP/ACE-esto) oli sitä vastoin lupaava, uusi lääkeryhmä sekä hypertension että sydämen vajaatoiminnan hoitoon, mutta näiden ns. vasopeptidaasiestäjien ongelmaksi muodos-

tui haittavaikutusten lisääntyminen. Vasopeptidaasiestäjä omapatrilasta saaneilla potilailla esiintyi enemmän angioneuroottista ödeemaa pelkkään ACE:n estäjähoidon verrattuna. Syynä todennäköisesti oli bradykiniini-välitteisten vaikutusten liiallinen korostuminen yhdistetyn NEP/ACE-eston aikana, koska sekä NEP että ACE osallistuvat bradykiniinin pilkkomiseen.

Vasopeptidaasiestäjien haittavaikutusprofiilin parantamiseksi on sittemmin kehitetty neurohormonaaliseen aktivaatioon vaikuttava lääkevalmiste, jossa NEP-estäjä (sacubitriliili) on kombinoitu ATR salpaajaan (valsartaaniin). Tällä angiotensiini-neprilyysiini-inhibiittorilla (ARNI) ei ole ACE:n estäjien bradykiniini-välitteisiä sivuvaikutuksia. Tähän mennessä saadut tulokset sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidossa ovat olleet lupaavia, ja hoitoa suositellaankin tällä hetkellä niille potilaille, joilla on oireita ACE-estäjästä ja muusta asianmukaisesta hoidosta huolimatta. Tulevaisuus näyttää, minkä aseman tämä neurohormonaalista aktivaatiota moduloiva lääkevalmiste saa HFrEF-potilaiden läkehoidossa ja säilyykö valmisteiden teho myös pitkäaikaiskäytössä.

Sydämen vajaatoiminnan lääkehoito tulevaisuudessa

Vasomoduloivien lääkehoitojen kehitystyön lisäksi tutkimustyötä tehdään sydämen vajaatoiminnan solutason molekulaaristen mekanismien selvittämiseksi. Viime aikoina mielenkiinto on kohdistunut erityisesti sydänvauriota kor-



Kuva. Neurohormonaalista aktivaatiota moduloiva lääkehoito sydämen vajaatoiminnassa (mukailtu Volpe ym. 2016).

NP= natriureettinen peptidi, NPR:t= natriureettisten peptidien reseptorit, RAA = reniini-angiotensiini-aldosteroni, Ang II = angiotensiini II, AT1R = angiotensiini II:n reseptorin tyyppi 1.



jaaviin ja sydämen regeneraatiota stimuloiviin tekijöihin. Mikäli onnistutaan kehittämään nykyisten lääkkeitöiden tueksi terapiamuotoja, jotka tehostavat elimistön endogeenista sydänvaurion paranemisprosessia, saattaisivat hoitotulokset ja ennuste HFREF-vajaatoiminnassa parantua merkittävästi.

Geeniterapialla on myös saatu alustavia myönteisiä tuloksia, mutta laajat kliiniset tutkimukset puuttuvat vielä. Lääkehoidon yksilöllinen kohdentaminen farmakogenetiikan keinoin on myös uusi, mielenkiintoinen lähestymistapa. Vajaatoiminnan hoidossa yleisesti käytettävien lääkkeiden vaste vaihtelee suuresti geneettisen perimän mukaan. On todettu esimerkiksi, että henkilön genotyypistä riippuu, reagoiko hän beetasalpaajille erityisen suotuisasti vai keskimääräistä huonommin.

Kiitokset

Kuva on saatu Novartis Finland Oy:stä.

Kirjallisuutta

Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature Rev Cardiol* 2017; 14:30–38.

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993–1004.

Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci* 2016; 130:57–77.

McMurray JJV, Krum H, Abraham WT et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure *N Engl J Med* 2016; 374:1521–1532

Pleger ST, Brinks H, Ritterhoff J ym. Heart failure gene therapy the path to clinical practice. *Circ Res* 2013;113:792–809.

Mestroni L, Begay RL, Graw SL, Taylor MRG. Pharmacogenetics of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:227–34.

Ukkonen H. Sydämen kroonisen vajaatoiminnan hoito nyt ja tulevaisuudessa. *Lääkärilehti* 2015;70:2227–2231. ■

Sidonnaisuudet

- Heikki Ukkonen: Luentopalkkio (Novartis, Roche Diagnostics), konsultointi (Novartis, Roche Diagnostics), osakkeet (Orion), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin kokouksiin (MSD, Novartis, Actelion).
- Ilkka Tikkanen: Luentopalkkio (AstraZeneca Oy, Boehringer Ingelheim Finland Ky, MSD Finland Oy, Novartis Finland Oy, Orion Oy; Orion Pharma, Ratiopharm Oy, Servier Finland Oy), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Boehringer Ingelheim Finland Ky, Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy).

Heikki Ukkonen

*Dosentti, osastonylilääkäri, vastuualuejohtaja
TYKS, Sydänkeskus*

Ilkka Tikkanen

*Dosentti, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HYKS, Vatsakeskus, nefrologia
ja
Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva,
Biomedicum 2, Helsinki*

Mainos

Äkillinen sydämen vajaatoiminta: luokittelu, diagnostiikka ja hoito

PASI LEHTO

VELI-PEKKA HARJOLA

Tiivistelmä

Akuutilla sydämen vajaatoiminnalla tarkoitetaan henkeä uhkaavaa tilaa, jossa vajaatoimintaoireet alkavat tai pahenevat äkillisesti. Potilas tarvitsee usein välitöntä sairaalahoitoa. Osalla potilaista kyseessä on ensi kertaa ilmenevä sydämen vajaatoiminta, mutta useimmilla kyse on aiemman vajaatoiminnan äkillisestä vaikeutumisesta jonkin lisätekijän aikaansaamana. Tavallisin uuden vajaatoiminnan syy on sepelvaltimotautikohtaus. Muita yleisiä syitä ovat sydämen läppäsairaudet ja erilaiset sydänlihaksen sairaudet. Erityisesti uuden vajaatoiminnan kohdalla etiologiset tutkimukset tulee tehdä viiveettä. Sydämen kaikkuvuus tulee tehdä sitä varhaisemmin mitä kriittisempi potilaan tila on: kardiogeenisessä sokissa välittömästi ja muissa tilanteissa parin päivän sisällä. Aiemmin todetun vajaatoiminnan vaikeutumisen yleisimpiä syitä ovat infektio, anemia, rytmihäiriö, korkea verenpaine tai huono hoitomyöntyvyys. Joskus yhtä ilmeistä syytä vaikeutumiselle ei voida osoittaa ollenkaan. Akuu-

tin vajaatoiminnan ennuste on huono ja uudelleen sairaalahoitoon joutumisen vaara suuri. Diagnostiikka ja ensihoito toteutetaan nopeasti ja alkuvaiheessa lomittain. Sydämen minuuttivirtaus optimoidaan oikealla esi- ja jälkikuormalla. Happilisää ja hengityksen painetukihoitoa käytetään tarvittaessa. Kongestioon ja kudospesuusion mukaisen nelikenttäjaottelun perusteella voidaan hoitotoimenpiteet kohdentaa potilaskohtaisesti. Useimmiten käytetään suonensisäistä diureetti- tai nitraattilääkitystä. Hoidolle tulee asettaa selkeät tavoitteet (verenpaine, diureesi) ja anostella lääkkeitä dynaamisesti tavoitteisiin pyrkien. Erityisesti hypertensiivisillä potilailla vasodilataattoreita tulee titrata vasteen mukaisesti nopeaan tahtiin. Vaikeimmissa tilanteissa sydämen toimintaa voidaan tukea vasoaktiivisilla ja inotrooppisilla lääkkeillä. Samalla selvitetään ja mahdollisuuksien mukaan korjataan vajaatoiminnan syy ja mahdollinen vajaatoiminnan vaikeutumisen aiheuttaja.

Luokittelu

Akuutti sydämen vajaatoiminta voidaan luokitella usealla eri tavalla esimerkiksi vajaatoiminnan syysairauden, kliinisten löydösten tai hemodynaamisen profiilin mukaan. Systolisen ja diastolisen vajaatoiminnan diagnostiikka ja alkuvaiheen hoito toteutetaan samojen periaatteiden mukaisesti (1). Sen sijaan jo vuonna 1976 esitelty Forresterin luokitus on yhä käyttökelpoinen ja tärkeä alkuvaiheen hoitopäätöksiä ohjaava kliininen jaottelu neljään eri alaryhmään sen mukaan, todetaanko merkkejä kongestiosta (kuiva tai kostea) tai perfuusiovajeesta (lämmin tai kylmä). Alaryhmä, jossa todetaan kongestio muttei perfuusiovajetta, on selväs-

ti tavallisin ja alaryhmä, jossa on perfuusiovaje muttei kongestiota, harvinaisin. Ennusteeltaan huonoin on alaryhmä, jossa todetaan sekä perfuusiovaje että kongestio (1).

Diagnostiikka

Alkuvaiheen diagnostiikka tulisi aloittaa viiveettä ja ainakin henkeä uhkaavissa tilanteissa ensihoidon toimesta jo ennen sairaalaan saapumista. Diagnostisten tutkimusten lomassa selvitetään potilaan taustasairaudet sekä sydämen vajaatoiminnalle altistavat sydänsairaudet ja vaaratekijät. Kongestioon liittyvät oireet ovat yleisimpiä. Hengenahdis-

tus erityisesti makuulla tai eteen kumarruksen yhteydessä (bendopnea) viittaa sydämen vajaatoimintaan, samoin turvotukset, jos kaulalaskimopaine on koholla (2). Hepatojugulaarisen refluksen tutkiminen lisää laskimopainearvion tarkkuuta. Keuhkoista voi kuulua kosteita rahinoita, mutta niiden kuulumattomuus on tavallista varsinkin pitkään jatkuneen kroonisen vajaatoiminnan vähittäisessä vaikeutumisessa. Kolmas sydänääni on tarkka, mutta epäherkkä sydämen vajaatoiminnasta kertova löydös. Erityisesti kroonisen vajaatoiminnan vaikeutumisen yhteydessä voidaan todeta kookas maksa ja askitesta. Hypoperfuusio liittyy useimmiten hypotensioon ja voi ilmetä kylminä raajoina, niukkana diureesina, sekavuutena, syanoosina ja/tai laktaatin nousuna. Ihon laikkuisuus ("mottling") on merkki vaikeasta kudospesuusion häiriöstä. Vaikeimmin sairailta potilailla todetaan sekä riittämättömään kudospesuusioon että kongestioon sopivia löydöksiä. Forresterin luokitus auttaa sekä sydämen vajaatoiminnan diagnostiikassa että oikeiden hoitopäätösten tekemisessä.

EKG on akuutin vajaatoiminnan yhteydessä harvoin normaali. ST-nousuinfarkti, sydänlihasiskemia ja rytmihäiriö tulee aina sulkea pois äkillisen sydämen vajaatoiminnan syynä. Keuhkoröntgentutkimuksessa voidaan nähdä kookas sydän, korostunut, käänteinen keuhkoverisuonikuvioitus, pleuranestettä ja keuhkopöhdössä pumpulimaisia pehmeitä varjostumia. Noin viidesosalla akuutissa vajaatoiminnassa keuhkoröntgenkuva on normaalirajoissa. Keuhkoröntgen on tärkeä muita hengenahdistuksen syitä poissulkeva tutkimus.

Laboratoriokokeilla voidaan tarkentaa vajaatoiminnan diagnostiikkaa. Akuutti vajaatoiminta on epätodennäköinen, jos BNP-arvo on alle 100 pg/ml tai NT-proBNP-arvo on alle 300 pg/ml (3). Natriureettisten peptidien pitoisuus voi olla matala hyvin äkillisessä (usein diastolisessa) keuhkopöhdähdyksessä ("flash pulmonary oedema") tai loppuvaiheen dekompensoituneessa vajaatoiminnassa. Jos diagnositista ongelmaa ei ole, ei BNP-arvoja ole rutiinimaisesti aiheellista tutkia. Pieni verenkuvaa, munuaisten toiminta ja elektrolyytit, maksan toimintaa kuvaavat kokeet ja veren sokeripitoisuus kuuluvat akuutin vajaatoiminnan laboratoriotutkimuksiin. Keuhkokuumeen erottaminen akuutista vajaatoiminnasta ei aina ole helppoa. CRP voi olla koholla molemmissa. Siinä tapauksessa matala prokalsitoniiniin pitoisuus voi tuoda apua erotusdiagnoosiin. Ainakin uuden sydämen vajaatoiminnan yhteydessä troponiiniarvo kuuluu rutiinitutkimuksiin. Vähäinen troponiiniarvon nousu on akuutissa vajaatoiminnassa tavallista ilman sepelvaltimotapahtumaa. Sen sijaan huomattava tai tilanteelle epätyypillisen korkea troponiiniarvo kertoo paitsi huonommasta ennusteesta, myös todennäköisesti iskeemisestä etiologiasta.

Sydämen kaikukuvaus akuutissa vajatoiminnassa

Ainakin kardiogeenisen sokin yhteydessä tai epäiltäessä vakavaa rakenteellista syytä (esimerkiksi sydäninfarktin mekaaninen komplikaatio, läppärakenteiden pettäminen tai

aortan dissekoituma ja äkillinen aorttaläpän vuoto) vajaatoiminnan aiheuttajaksi sydämen kaikukuvaus tulee tehdä päivystyksellisesti. Viiveetön tutkimus on tarpeen myös, jos potilaan tilanne hoitotoimista huolimatta huononee. Viimeistään seuraavana päivänä tehtävä kaikukuvaus on tarpeellinen erityisesti uuden vajaatoiminnan yhteydessä. Kaikukuvaus tuo muissakin tilanteissa arvokasta lisätietoa, ja sen tulisi kuulua akuutin vajaatoiminnan perustutkimuksiin. Ultraäänitutkimus tehdään tilanteen edellyttämällä kattavuudella. Kroonisen systolisen vajaatoiminnan vaikeutumisvaiheessa riittää silmämääräinen arvio mahdollisista uusista muutoksista ja laskimopaineen tarkistaminen. Ultraäänitutkimuksen avulla voi kätevästi arvioida myös pleuranesteen määrän, keuhkokaiut puolestaan auttavat esimerkiksi keuhkopöhdön diagnostiikassa ja erotusdiagnoosiin.

Laskimopaineen arviointi kliinisesti voi olla vaikeaa. Kylmät raajat ja korkea kreatiniini voivat liittyä sekä hypovolemiaan että vähäiseen minuuttivirtaukseen. Erityisesti diastolisesta vajaatoiminnasta kärsivä keuhkopöhdöpotilas voi olla samanaikaisesti hypovolemiassa. Kreatiniinipitoisuus nousee sekä hypovolemiassa että vaikeassa hypervolemiassa. Kaikukuvausten avulla arvioitu alaonttolaskimon koko ja nopeassa sisäänhengityksessä ("sniff") todettu läpimitan kapeneminen auttavat laskimopaineen ja oikean esitäytön arvioinnissa. Jos alaonttolaskimon läpimita mitattuna subkostaali-ikkunasta 1–2 senttimetriä laskimon ja oikean eteisen liitoskohdasta on yli 2,1 cm ja sisäänhengityskollapsi on alle 50 %, on oikean eteisen paine selvästi koholla. Jos taas laskimon läpimita on alle 2,1 cm ja sisäänhengityskollapsi yli 50 %, on oikean eteisen paine normaali tai matala. Mekaanisesti ventiloituilla potilailla

TAULUKKO 1.

Akuutin sydämen vajaatoiminnan ultraäänitutkimus: Tärkeimmät arvioitavat asiat

1. Vasemman kammion systolinen ja diastolinen toiminta, mahdollisen häiriön karkea vaikeusaste
2. Oikean kammion koko ja toiminta
3. Alaonttolaskimon koko ja kollapsi-indeksi
4. E/e'
5. Mahdollinen (äkillinen) vaikea läppävika
6. Tamponaatio
7. Aortan dissekoituma ja aorttaläpän vuoto



EKG:n T-aallon loppuun synkronoitu mittaus ruokatorven kautta tehdyllä kaikukuvauksella alaonttolaskimo-eteislitoksen läpimitasta on todettu korreloivan hyvin keskuslaskimopaineen kanssa (4).

Mitraalisiväänvirtauksen ja kudospopplermittauksella saadun E/e'-arvon avulla voi kätevästi arvioida vasemman kammion täyttöpainetta. Jos suhde on yli 15, se viittaa kohonneeseen vasemman kammion täyttöpaineeseen.

Sepelvaltimoiden varjoainekuvaus akuutissa vajaatoiminnassa.

Jos sepelvaltimotautikohtaukseen liittyy sydämen akuutti vajaatoiminta, tulee sepelvaltimoiden varjoainekuvaus nykysuosituksen mukaan tehdä muutaman tunnin kuluessa potilaan saapumisesta sairaalaan (5). ST-nousuinfarktiin liittyvässä vajaatoiminnassa varjoainekuvaus tulee tehdä välittömästi. Uuden sydämen vajaatoiminnan yhteydessä sepelvaltimoiden varjoainekuvaus voidaan tehdä samalla sairaalahoitajaksolla, jos potilaalla on ollut sepelvaltimoperäiseksi sopiva oire, tai myöhemmin elektiiivisesti, jos erityistä syytä epäillä sepelvaltimotautia ei ole ja hoitovaste on hyvä.

Akuutin sydämen vajaatoiminnan ennustemuuttajat

Tarve riskilaskurille, jonka perusteella akuuttia vajaatoimintaa sairastavat potilaat voitaisiin luokitella sepelvaltimotautikohtauspotilaiden tapaan, on ollut pitkään tiedossa. Useita luokittelumalleja on käytetty, joskin niiden ennusteellinen hyöty on jäänyt osoittamatta. Äkillinen vajaatoiminta on heterogeeninen oireyhtymä, jonka syyt ovat moninaiset. Uusi vajaatoiminta eroaa monin tavoin kroonisen vajaatoiminnan vaikeutusvaiheesta. On epäselvää, tulisiko arvio tehdä välittömästi vai alkuvaiheen hoitovasteen arvion täydentämänä – tai ehkä vasta potilaan kotiutuessa. Yhteneviä suosituksia ei ole myöskään siitä, tulisiko tavoitteena olla ennusteen vai oireiston korjautuminen ja

kuinka pitkän ajan ennustetta tulisi tarkastella. Osa hoitomenetelmistä, kuten inotrooppisesti vaikuttavat lääkkeet, voi parantaa sairaalassaoloajan ennustetta, mutta huonontaa pitkän aikavälin ennustetta.

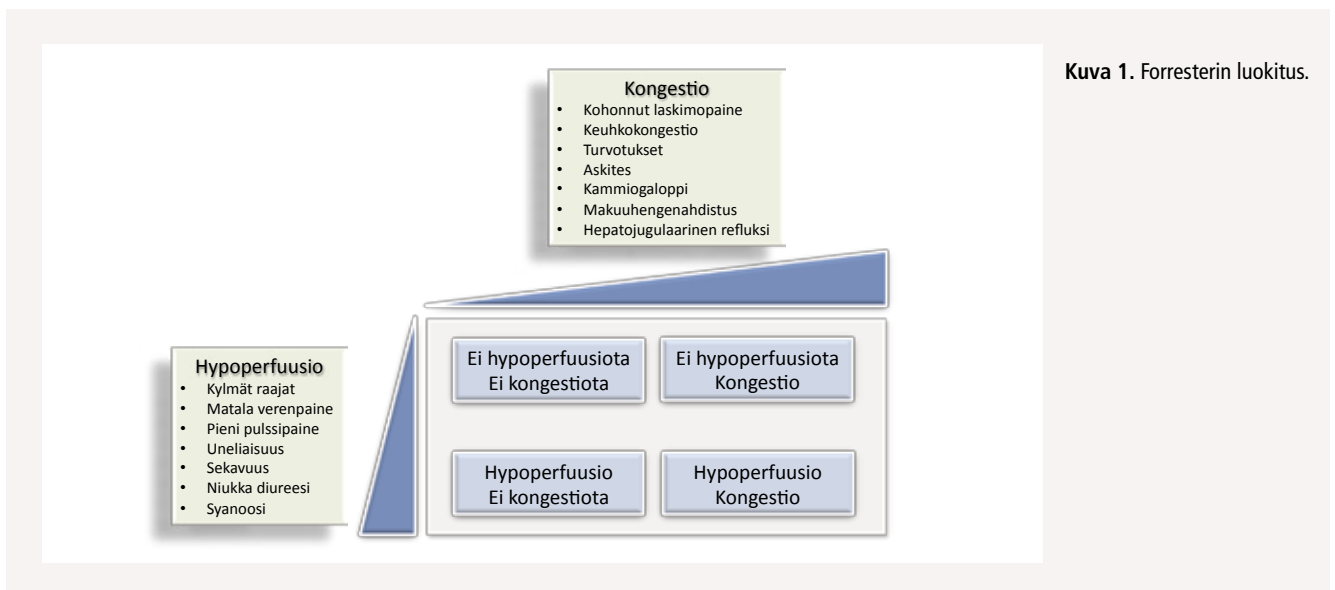
Tietyt kliiniset ja tutkittavat muuttujat on todettu huonon ennusteen merkeiksi aineistosta riippumatta. Näitä ovat korkea ikä, matala verenpaine, nopea syke, matala paino ja matala ejektiofraktio sekä oikean kammion toimintahäiriö. Monet liittämissairaudet kuten munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja keuhkohtaumatauti huonontavat myös potilaan ennustetta. Merkkiaineista erityisesti korkea ja hoitajakson myötä huonosti korjautuva natriureettisen peptidin pitoisuus ja korkea troponiiniarvo ovat huonon ennusteen tutkimustuloksia. Yksinkertaisimpia on laajassa ADHERE-rekisteritutkimuksessa käytettävä ja hyvin sairaalakuolleisuutta mittaava algoritmi kolmella muuttujalla: systolinen verenpaine, seerumin kreatiniini ja veren ureapitoisuus.

Akuutin sydämen vajaatoiminnan hoito

Yleishoito

Monitoroinnin, vuodelevon ja ensivaiheen lääkityksen tarve riippuu akuutin sydämen vajaatoimintapotilaan tilanteen vakaudesta ja oireiden vaikeusasteesta. Jos potilaalla on vaikea hengenahdistus tai hemodynaaminen ongelma, tulee ensivaiheen hoito käynnistää välittömästi odottelematta thoraxröntgenkuvan ottamista tai laboratoriotutkimusten valmistumista. Mikäli kyseessä on kroonisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen, tulee ennusteeseen vaikuttavia lääkkeitä jatkaa suurimmalla tilan sallimalla annoksella. Mikäli esimerkiksi kardiogeeninen sokki edellyttää kotilääkityksen tauottamista, tulee lääkitys pyrkiä aloittamaan uudestaan heti tilanteen stabiloiduttua ja pyrkiä vähittään palauttamaan lääkkeet tavoiteannoksiin.

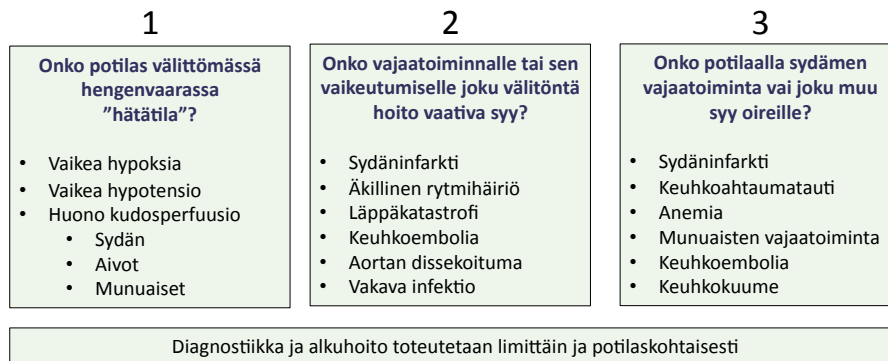
ESC:n viimeisimmässä hoitosuosituksessa (3) lääkityshoidon valinta perustuu kongestion ja perfuusion määrittämiseen (Kuva 1). Valtaosa kaikista akuutin vajaatoiminnan



Kuva 1. Forresterin luokitus.

Äkillisen sydämen vajaatoimintapotilaan alkuarvio

Kuva 2. Äkillisen sydämen vajaatoimintapotilaan alkuarvio.



potilaista on kongestiivisia eli "kosteita", mutta perfuusio on riittävä ("lämmin"). Tämä pääryhmä voidaan edelleen jakaa kahteen alaryhmään. Vaskulaariseksi tyyppiksi kutsutaan tilannetta, jossa hypertensio saa aikaan nesteen uudelleen jakautumisen. Tuolloin hoidon tulee tähdätä nopeaan verenpaineen laskuun vasodilataattorilla, jonka lisäksi annostellaan vasteen mukaan diureetteja. Jos taas kyseessä on vajaatoiminnan asteittainen paheneminen ja nesteen kertyminen (kardiaalinen tyyppi), on diureettien käyttö ensisijaista. Mikäli tilanteeseen liittyy myös keuhkoödeema, liitetään mukaan vasodilataattori. Hoitoresistentissä nestelastisissa voidaan harkita ultrafiltraatiota, joskaan ennustetta sen hyödystä ei ole. Nykykäsityksen mukaan noin 1500 ml:n vuorokautinen nestemäärä on minimi, eikä tiukemmasta nesterajoituksesta saavuteta vastaavaa lisähyötyä, mutta jano lisääntyy haittaavasti.

Noin 5 %:lla akuuteista vajaatoimintapotilaista todetaan sekä kongestio että hypoperfuusio ("kosteja ja kylmä"). Jos systolinen verenpaine on yli 90 mmHg ilman vasopressoritukea, voi hoitoon liittää varoen vasodilataattorin.

Hengitysvajauksen ja hypoksemian hoito

Lisähappia ei pidä antaa rutiinomaisesti kaikille sydämen vajaatoimintapotilaille. Hypokseemisilla potilailla on tavoitteena perifeerisen veren happisaturaation nostaminen alle 90:stä 95 %:n tasolle. Ei-invasiivinen ventilaatio on aiheellinen keuhkopöhdössä, mikäli sille ei ole vasta-aiheita. Ei ole näyttöä, että kaksoispaineventilaatio olisi CPAP-hoitoa parempi keuhkopöhdön hoidossa. Sen sijaan esimerkiksi keuhkohtaumataudin aiheuttamassa hiilidioksidiretentiössä se on aiheellinen. Mikäli potilas ajautuu hengityksenhaustioon tai alentunut tajunnantaso ei mahdollista maskiventilaatiota, on intubaatio tarpeellinen. Anestesia-aineisiin liittyvät vasodilatoivat vaikutukset on muistettava hypotensiivisilla potilailla. Anestesia-aineista midatsolaamilla on mitä ilmeisimmin vähemmän sydänhaittoja kuin esimerkiksi propofolilla.

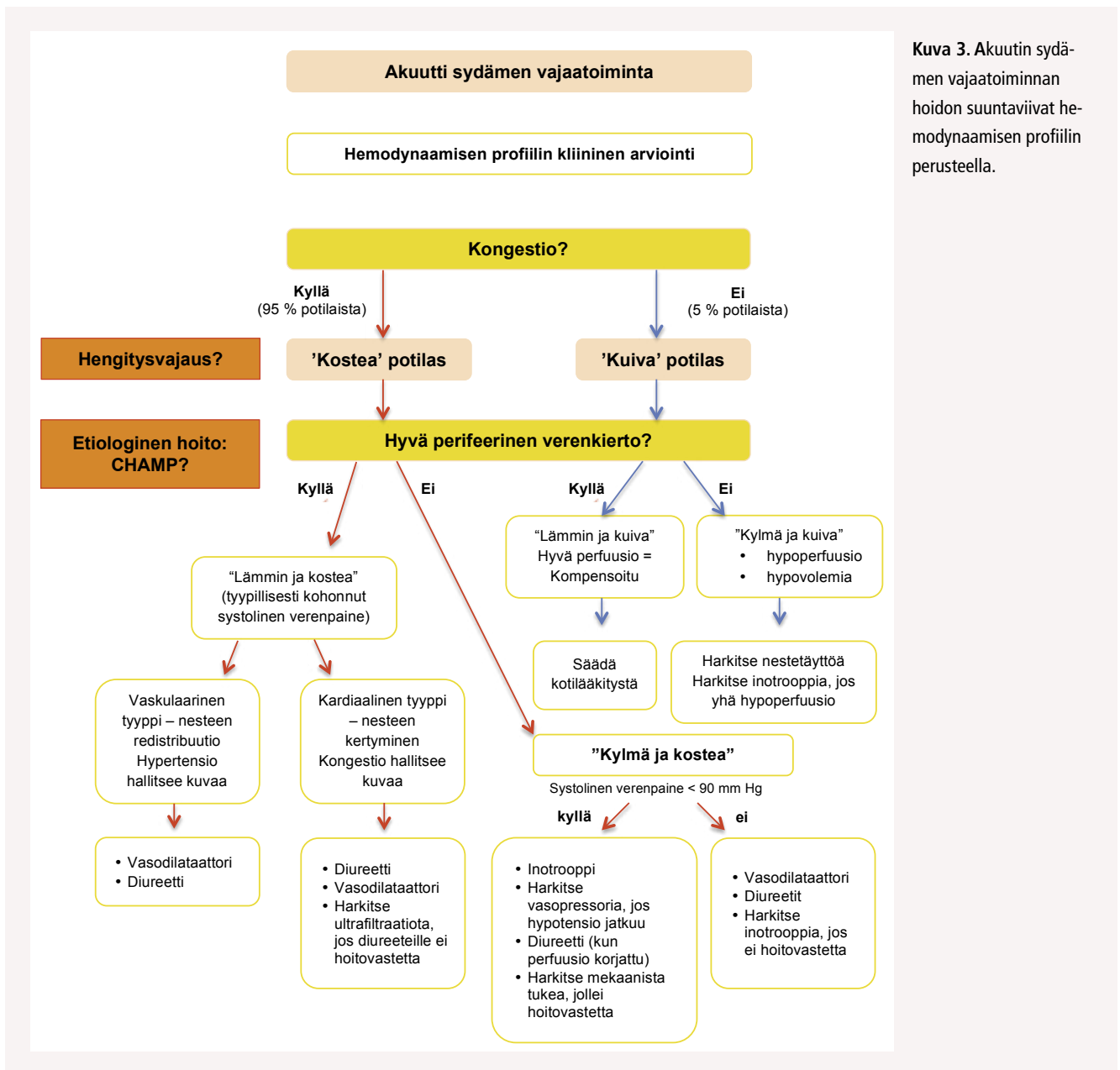
Hemodynaaminen stabilointi

Mikäli potilas on tulovaiheessa hypotensiivinen tai kardiogeenisessä sokissa, tulee aiheuttanut tekijä selvittää välittömästi kaikututkimuksella. Mikäli ei ole merkkejä nestelastista, voidaan tehdä varovainen täyttökoe antamalla 200 ml NaCl 0,9 % tai Ringerin suolaliuosta 15–20 minuutissa. Jos potilas on asianmukaisesta täytöstä huolimatta hypotensiivinen, aloitetaan vasopressorituki. SOAP-II-tutkimuksessa noradrenaliini vaikutti dopamiinia paremmalta erityisesti kardiogeenisen sokin alaryhmässä (5). Kardiogeenisen sokin hoidossa tarvitaan yleensä inotropihoitoa. Dobutamiinista on pitkäaikaisin kokemus, mutta laadukkaita vertailevia tutkimuksia inotropioiden välillä kardiogeenisen sokin hoidossa on vähän. Inodilatoivasta levosimendaanista on useita pieniä vertailututkimuksia, ja käytännön kokemukset siitä ovat myönteisiä. Levosimendaanin rinnalla voidaan tarvittaessa käyttää pientä noradrenaliinitukea verenpaineen ylläpitämiseksi. CardShock-tutkimuksessa adrenaliinihoidon osoitettiin olevan itsenäinen kuolleisuutta lisäävä riskitekijä (6). IABP-SHOCK II -tutkimuksessa puolestaan osoitettiin, että rutiinomaisesta aortan vastapulsaattorihoidosta ei ole hyötyä sydäninfarktiin liittyvän kardiogeenisen sokin hoidossa (7). Toisaalta siitä voi olla hyötyä esimerkiksi sydäninfarktin aiheuttama mekaanisen komplikaation yhteydessä pikaiseen sydänleikkaukseen pääsyä odotellessa. Venoarteriaalisen ECMO-hoidon käyttö on lisääntynyt kardiogeenisessä sokissa olevilla sepelvaltimotautikohtauspotilailla, jotka hoidetaan välittömällä ohitusleikkauksella, jos sokki ei reagoi lääkehoidolle. Mekaanista verenkierron tukea voidaan käyttää odotellessa tilapäisen syyn paranemista (esim. myokardiitti) tai korjaavaa hoitoa.

CHAMP – etiologisen syyn mukainen hoito

ESC:n uudessa hoitosuosituksessa korostetaan pyrkimystä syyn mukaiseen hoitoon. CHAMP-akronyymi toimii tässä muistisääntönä: C = coronary artery disease, H = hypertensiivinen vajaatoiminta, A = arytmia, M = akuutti mekaani-





Kuva 3. Akuutin sydämen vajaatoiminnan hoidon suuntaviivat hemodynaamisen profiilin perusteella.

nen syy ja P = akuutti keuhkoembolia (pulmonaaliembolia). Viimeisimmällä tarkoitetaan suuren riskin keuhkoembolia eli hemodynaamiikan romahtamiseen johtavaa tilannetta.

Lääkevalinnoista

Diureettihoito

Laskimonsisäinen furosemidi on ensisijainen diureetti. Annoksen suuruuteen vaikuttaa potilaan aiemmin käyttämä diureettiannos ja mahdollinen munuaisten vajaatoiminta. Tyypillisesti akuuttivaiheen annoksen tulisi olla vähintään samansuuruinen kuin kotona käytetty tablettiannos. Myös krooninen munuaisten vajaatoiminta edellyttää suurempia diureettiannoksia (40–80 mg i.v.). Sen sijaan potilaat, joilla ei ole aiempaa diureettilääkitystä, "tuore" de novo -vajaatoiminta ja normaali munuaistoiminta, reagoivat useimmiten 20–40 mg:n suonensisäisiin kerta-annoksiin. Diureetteja

tulee annostella vasteen mukaan riittävän isoilla, toistuvilla annoksilla tyypillisesti 2–4 kertaa vuorokaudessa. Ei ole näyttöä, että i.v.-infuusiolla saataisiin parempi lopputulos kuin bolusannostelulla, kunhan vuorokausiannos on riittävä. Käytettäessä furosemidi-infuusiota valvontayksikössä annosta tulee lisätä riittävän suureksi vastetta seuraten. Mikäli potilaalla ei ole vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai hyperkalemiaa, voi diureettihoitoon liittää spironolaktonin diureettivaikutuksen tehostamiseksi. Metolatsonia voi hoitoresistentissä tilanteessa harkita. Vaste vaihtelee potilas-kohtaisesti, mutta on joskus yllättävänkin tehokas.

Vasodilataattorihoito

Vasodilataattorit alentavat sekä laskimo- että valtimotonia ja siten esi- ja jälkikuormaa. Tavanomaisempia valmisteita ovat isosorbididinitraatti (ISDN) ja nitroglyseriini. Hypertensiivillä potilailla alkuannoksen tulee olla riittävän

suuri, ja annos tule titrata nopeasti ylöspäin, kun tavoitellaan normaalia verenpainetasoa. Jos taas potilaan verenpaine lähtökohtaisesti on normaali, on aloitusannos usein pienempi (esimerkiksi 1 mg/h ISDN tai 10 ug/min nitroglyseriini). Tavallinen virhe on jatkaa pienellä aloitusannoksella vasteesta riippumatta. Annosta tulisi sen sijaan nostaa vastetta seuraten, kunnes kongestiivisesti oireet alkavat helpottaa. Nitroprussidilla on ensisijassa valtimoita laajentava vaikutus, joten se on tehokkaampi, jos verenpaine on huomattavan korkea.

Digoksiini

Digoksiinia käytetään lähinnä hillitsemään nopeaa eteisvärinän kammiovastetta. Sen inotrooppinen vaikutus on vähäinen.

Muu lääkitys

Akuutin sydämen vajaatoiminnan hoidossa ei suositella rutiininomaista opiaattilääkitystä. On mahdollista, että morfiini saattaa olla jopa haitallinen vajaatoimintapotilaalle annettuna. Vaikeassa hengenahdistuksessa voi tarvittaessa antaa pieniä annoksia opiaatteja varoen kuitenkin pahoinvointia, hengityslamaa ja bradykardiaa. Esim. oksikodonia voi antaa 3–4 mg i.v.

Mikäli potilas on sekava, voidaan antaa varoen esimerkiksi loratsepaamia i.v. Vaikeammassa tilanteessa voidaan käyttää dexmedetomidiini-infuusiota.

Laskimotromboosiprofylaksiasta tulee huolehtia.

Viitteet

1. Sydämen vajaatoiminta (online). Suomalaisen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu pp.kk.vvvv). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
2. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: Bendopnea. *JACC* 2014;2:24–31.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37:2129–2200.
4. Arthur ME, Landolfo C, Wade M, Castresana MR. Inferior vena cava diameter (IVCD) measured with transesophageal echocardiography (TEE) can be used to derive the central venous pressure in anesthetized mechanically ventilated patients. *Echocardiography* 2008;26:140–8.
5. De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779–89.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
7. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock – adrenaline is associated with excess 90-day mortality. *Crit Care* 2016 Jul 4;20(1):208. doi: 10.1186/s13054-016-1387-1.
8. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–1296. ■

Sidonnaisuudet

- Pasi Lehto: Luentopalkkio: Novartis, AstraZeneca, Pfizer, MSD, Orion
- Veli-Pekka Harjola: Luentopalkkio/asiantuntijaryhmän palkkio: Bayer, BMS/Pfizer, MSD, Novartis, Orion, Vifor.

Pasi Lehto

LT

Sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

Osastonylilääkäri

Tays Sydänsairaala

Veli-Pekka Harjola

LT, dosentti

Akuuttilääketieteen, sisätautien ja kardiologian

erikoislääkäri

Ylilääkäri

HUS, HYKS Akuutti

Mainos

Mainos

Kardiogeeninen sokki – mekanismit, diagnostiikka ja hoito

KIRSI MAJAMAA-VOLTTI

TUUKKA TARVASMÄKI

Määritelmä

Kardiogeenisen sokin määritelmään kuuluu yleensä pääte-elinten riittämätön verenvirtaus eli hypoperfuusio, joka johtuu sydämen toimintahäiriöstä ja alentuneesta minuuttitilavuudesta silloin, kun verenkierron nestemäärä on riittävä (1). Sokin taudinkuva vaihtelee lievästä hypoperfuusiosta syvään ja hoitoon vastaamattomaan eli refraktoriseen sokkiin. Yleisesti käytettyjä kliinisiä kriteerejä ovat: hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg yli 30 minuuttia huolimatta nestetäytöstä, tai kun potilaalla ei ole hypovolemiaa) tai vasopressorin tarve systolisen verenpaineen pitämiseksi yli 90 mmHg:ssa ja pääte-elinten hypoperfuusio (alentunut tajunnan taso tai sekavuus, niukka virtsaneritys eli oliguria, kylmä periferia, laktatemia) (1-4). Toisinaan tutkimuksissa kriteereihin on sisällytetty keuhkokongestio ja keuhkovaltimokateetrialla mitattuja hemodynaamisia suureita, kuten alentunut minuuttitilavuusindeksi (esim. $< 1,8-2,2$ l/min/m²), kohonnut kiilapaine ($> 15-18$ mmHg) tai oikean kammion loppudiasistolinen paine $> 10-15$ mmHg. Suositukset kuitenkin nojaavat edeltävien kliinisten kriteerien käyttöön (1, 4-6).

Etiologia, epidemiologia ja ennuste

Noin 80 % kardiogeenisistä sokeista johtuu sepelvaltimotautikohtauksesta ja yleisimmin ST-nousuinfarktista johtuvasta vasemman kammion vajaatoiminnasta (3, 7); vain pienellä osalla (~5 %) on isoletu oikean kammion sokki (7). Kääntäen kardiogeeninen sokki komplisoi noin 5-8 %:a sydäninfarktitaapauksista, ja 3-5 % akuutista sydämen vajaatoiminnasta on sokkitasoisista. Mekaaniset komplikaatiot, kuten sydäninfarktiin liittyvä kammioväliseinän tai vapaan seinämän repeämä ja akuutti vaikea-asteinen mitraalivuoto, ovat myös melko yleinen syy sokille. Sydäninfarktiin liittyvän sokin insidenssin on raportoitu vähentyneen etenkin sairaalaan tulon jälkeen esiintyvien tapausten osalta (8): suurimmalla osalla sokki ilmenee sairaalaan tulon jälkeen en-

simmäisen 24 tunnin sisällä (3, 8). Muita tärkeitä syitä ovat mm. sydämen vajaatoiminnan paheneminen, myokardiitti (virus, jättisolu, eosinofiilinen), Takotsubo-kardiomyopatia, rytmihäiriöt, toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot kuten tamponaatio, iatrogeeniset syyt (liiallinen kalkki- tai beetasalpaus) ja massiivinen keuhkoembolia.

Kuolleisuus on edelleen korkea revaskularisaation yleistymisestä ja kehittymisestä huolimatta: lyhyen aikavälin kuolleisuus on 40-50 % (3, 8). Tyypillisiä korkeaan kuolleisuuteen liittyviä tekijöitä ovat korkea ikä, aiempi ohitusleikkaus, alentunut tajunnantaso, matala verenpaine, matala vasemman kammion ejektiofraktio, huono munaisfunktio ja laktatemia (3, 9).

Mekanismit

Kardiogeenisessä sokissa vaikean vajaatoiminnan syy on yleensä infarktiin aiheuttama sydänlihaskvaurio, jonka seurauksena on systolinen vajaatoiminta, joka alentaa sydämen isku- ja minuuttitilavuutta, sekä diastolisen paineen ja seinämäkuormituksen lisääntyminen, jotka vähentävät sepelvaltimoperfuusiota ja pahentavat sydänlihaskemiamia. Diastolisen toiminnan huononeminen lisäksi nostaa vasemman kammion diastolista ja vasemman eteisen painetta johtaen keuhkokongestioon, hapenpuutteeseen ja pahenevaan iskemiaan.

Oikean kammion infarkti tai vaikea-asteinen painekuormitus, esim. massiivisen keuhkoembolian seurauksena, voivat johtaa isoletuun oikean puolen vajaatoiminnan aiheuttamaan sokkiin, jolloin vasemmalle kammiolle ei välity riittävää verimäärää isku- ja minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi. Myös vasemman kammion toiminta häiriintyy, kun oikean kammion loppudiasistolisen paineen nousu painaa kammioväliseinää kohti vasenta kammiota häiriten sen täyttymistä ja systolista toimintaa (ventricular interdependence). Vasemman kammion vajaatoiminta huonontaa oikean sepelvaltimon perfuusiota.

Sympaattisen hermoston aktivoituminen johtaa syketason nousuun ja sydämen supistuvuuden lisääntymiseen sekä neurohumoraalisten järjestelmien (reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä) aktivoitumiseen, josta seuraa suolan ja veden retentio pahentaa keuhkokongestiota ja systeemiverenkierron vastusta. Iso infarktaatio ja pitkit-

tynyt hypoperfuusio johtavat myös inflammatorisen vas- teen aktivoitumiseen, joka stimuloi vasodilaatiota pahentaen hypotensiota ja -perfuusiota. Jatkuessaan noidankehä johtaa akuuttiin munuaisvaurioon ja muihin elintoiminta- häiriöihin, ja lopulta kuolemaan (Kuva 1).

Tunnistaminen ja diagnostiikka

Verenkiertovajauksen varhainen tunnistaminen ja verenkierron ripeä vakiinnuttaminen varhaisella nestehoidolla sekä vasoaktiivisella lääkityksellä ovat oleellinen osa hemodynamiikan korjaamista. Vasoaktiivista lääkitystä käytetään lähes jokaisen potilaan kohdalla, mutta käytännöt eri lääkkeiden käytön suhteen vaihtelevat paikoittain ja maittain eikä millään lääkkeellä ole toistaiseksi osoitettu olevan selvää suotuisaa vaikutusta ennusteeseen. Samalla tulisikin pyrkiä sokin etiologian ripeään diagnosointiin ja hoitoon. Välitöntä diagnoosia ja viipymätöntä spesifistä hoitoa vaativia tiloja esitetään taulukossa 1.

Sokkidiagnoosi nojaa löydöksiin, jotka vastaavat kliinisiä määrittelykriteereitä: oireet ja löydökset liittyvät hypotensioon ja (usein) takykardiaan, elinten hypoperfuusioon (niukka virtsaneritys, alentunut tajunnantaso, levottomuus tai sekavuus, laktatemia) ja periferian vasokonstriktioon (ihon kylmyys, syanoottisuus, marmoroituminen). EKG on perustutkimus, mutta sydämen ultraääni on välttämätön sydänlihaksen toiminnan arvioinnissa ja mahdollisten rakennekomplikaatioiden tai tamponaation diagnosoinnissa. Ultraääntä voidaan myös käyttää kajoamattomasti hemodynamiikan arvioinnissa ja hoidon ohjaamisessa.

Keuhkovaltimokatetri antaa käsityksen potilaan verenkierron tilasta. Se voi olla hyödyllinen hemodynamiikan seurannassa ja hoidon ohjaamisessa alkuvaiheen syynmukaisen hoidon jälkeen sekä verenkierron tukilääkkeiden annon aikana. Rutiininomaista käyttöä ei kuitenkaan suositella, ja suositukset jättävät sen harkittavaksi lähinnä diagnosoimisen varmentamiseen epäselvissä tapauksissa sekä hoidon ohjaamiseen vaikeassa tai refraktorisessa sokissa (1, 4–6).

Hoito

Varhainen revaskularisaatio ja muu välitön syynmukainen hoito

Varhaisen revaskularisaation osoitettiin 90-luvun lopun SHOCK-tutkimuksessa parantavan potilaiden ennustetta kardiogeenisen sokin komplisoimassa sydäninfarktissa (7, 10). Revaskularisaatio on syytä toteuttaa mahdollisimman pian sydäninfarktin, tai muun akuutin koronaarisyndrooman, ja sokin toteamisen jälkeen, mutta hyötyä voi olla vielä useita tunteja myöhemminkin. Tyypillisimmin hoito toteutetaan angiografian yhteydessä culprit-suonen PCI:llä, mutta myös muiden kriittisesti ahtautuneiden suonten tai epävakaiden leesioiden pallolaajennusta suositellaan ST-nousuinfarktissa (4, 11). Tuoreen meta-analyysin tulokset eivät kuitenkaan puolla monisuonirevaskularisaatiota (12). Myös juuri julkaistu, satunnaistettu CULPRIT-SHOCK-tutkimus



Kuva 1. Kardiogeenisen sokin noidankehä. Mukailtu luvalla (Macmillan Publishers Ltd). (1)

* Syynä yleensä infarktin aiheuttama sydänlihaskvaurio.
SVR = systemic vascular resistance = systeeminen verisuonivastus

puoltaa vain culprit-ahtauman hoitamista heti ja muiden suonten PCI:n porrastamista myöhemmäksi (31). Ohitusleikkaus on vaihtoehto, jos PCI ei onnistu tai se ei tule kyseen koronaaritalanteesta johtuen tai jos tilannetta komplisoii vaikea läppävika tai sydäninfarktin mekaaninen komplikaatio (6, 13). Päivystysleikkaus on yleensä tarpeen, mikäli sokki johtuu akuutista sydämen rakenneviasta, mutta akuutin mitraalivuodon (korda-/papillaarilihasrepeämä) tai kammioväliseinärepeämän aiheuttamassa sokissa voidaan tilannetta pyrkiä vakauttamaan lääkkein ja aortan vastapulsaattorin avulla ennen leikkausta. Päivystysleikkausta kuitenkin suositellaan ensisijaisena papillaarilihasrepeämässä (4). Myös

TAULUKKO 1.

Viipymätöntä spesifistä hoitoa vaativia tiloja kardiogeenisessä sokissa.

Sepelvaltimotautikohtaus ja sen mekaaniset komplikaatiot

- Akuutti mitraalivuoto (korda- tai papillaariruptuura)
- Kammioväliseinärepeämä
- Vasemman kammion vapaan seinämän repeämä

Hitaat ja nopeat rytmihäiriöt

Äkillinen sydänlähän vaikea vaurio

- Akuutti mitraalivuoto (kordaruptuura)
- Akuutti aorttavuoto

Keuhkoembolia

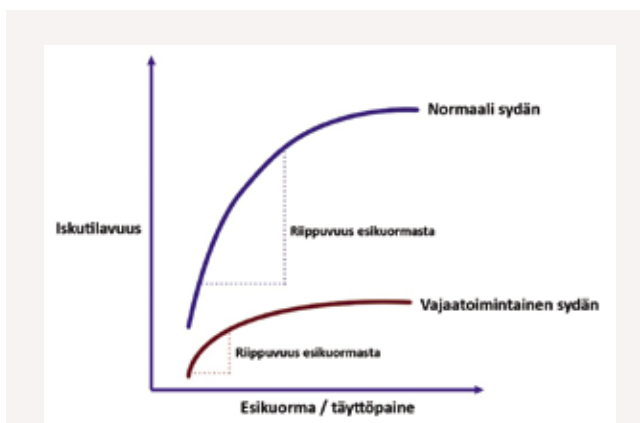
Tamponaatio



muiden korjattavissa tai hoidettavissa olevien sydiden, kuten hemodynaamisesti merkittävän rytmihäiriön, tamponaation ja keuhkoembolian, pikaiseen hoitoon tulee pyrkiä.

Nestehoito

Riittävän veritilavuuden ylläpito nestehoidolla on oleellinen osa sokin hoitoa mikroverenkierron ja sydämen minuuttitilavuuden kohentamiseksi. Kardiogeeniseen sokkiin liittyy usein varsinkin alkuvaiheessa vähintään relatiivinen verenkierron nestevaje alkuvaiheen hikoilun myötä, nesteen siirtymässä kudoksiin ja keuhkoihin verisuonten läpäisevyyden lisääntyessä ja keuhkoverenkierron hydrostaattisen paineen kasvaessa. Nestehoidon merkitys korostuu erityisesti sokin alkuvaiheessa. Tavoitteena voidaan pitää nestevajeen korjaantumista ja mitattavana vasteena sydämen isku- ja minuuttitilavuuden kasvua. Nestehoitoa tulee rajoittaa viimeistään, kun esikuorman nosto ei enää johda iskutilavuuden kasvuun (Kuva 2) vaan nestehoidon jatkaminen pahentaa keuhko- ja laskimokongestiota ja lopulta pumppaustoimintaa. Erityisen tärkeää ja haastavaa on esitäytön optimointi oikean kammion infarktin ja vaikean oikean puolen vajaatoiminnan aiheuttaman sokin hoidossa, jossa sekä liian vähäinen että toisaalta liiallinen nestetäyttö johtaa sokin vaikeutumiseen. Nestehoitoa komplisoi myös nesteen uudelleenjakautuminen kudoksiin sekä keuhkoihin, joten alkuvaiheen jälkeen nestehoidon hyötyjen ja haittojen välillä joudutaan usein tasapainoilemaan. Kuten muillakin kriittisesti sairailta näyttää nesteen kertyminen liittyvän huonoon ennusteeseen myös kardiogeenisessä sokissa (14). Nestetyypin valintaa ei ole kardiogeenisessä sokissa erikseen tutkittu, mutta yleisesti ottaen kalliiden kolloidien käytölle ei ole perusteita ja tasapainotetut kristalloidit lienevät harmittomien vaihtoehtojen.



Kuva 2. Kammioiden iskutilavuuden riippuvuus esikuormasta. Käyrän jyrkällä osalla sydän on riippuvainen laskimopaluun määrästä esikuormasta, jolloin nestehoidolla voidaan lisätä sydämen isku- ja minuuttitilavuutta. Vajaatoimintaisessa sydämessä iskutilavuuden riippuvuus esikuormasta on vähäisempää, ja laskimopaluun lisääminen nestevajeen korjaamisen jälkeen johtaa täyttöpaineiden nousuun ilman vastetta iskutilavuuteen.

Vasoaktiiviset lääkkeet

Lähes jokainen kardiogeenista sokkia poteva potilas hoidetaan vasoaktiivisilla lääkkeillä (15), ja vain pienen osan – todennäköisesti lievää sokkia sairastavien – hemodynaamiikka ja tila vakiintuvat riittävästi nestehoidolla. Varhainen etiologian mukainen hoito voi luonnollisesti vaikuttaa hemodynaamiikan korjaantumiseen. Vasoaktiiviset lääkkeet jaetaan perinteisesti sydämen minuuttitilavuutta lisääviin inotrooppisiin ja verenpainetta nostaviin vasopressoreihin. Käytännössä kaikilla perinteisillä vasopressoreina käytetyillä katekolamiineilla on kuitenkin myös inotrooppista vaikutusta, kun taas inotroopit vaikuttavat usein myös vasodilatoivasti. Voidaan siis puhua inopressoreista ja inodilaattoreista.

Inopressorit

Suurin osa yleisesti käytetyistä inopressoreista on katekolamiineja, ja ne vaikuttavat pääosin adrenergisten reseptorien kautta. α_1 -reseptorien kautta välittyy verenpainetta nostava ja sydämen jälkikuormaa lisäävä arteriokonstriktio, kun taas venokonstriktio lisää esikuormaa laskimopaluun lisääntyessä. β_1 -reseptorien aktivaatio johtaa ino- ja kronotrooppiseen vaikutukseen ja β_2 -reseptorien aktivaatio vasodilaatioon. Kunkin katekolamiinin kokonaisvaikutus riippuu vaikutussuhteista eri reseptoreihin, ja tämä vaikutussuhde on usein lisäksi riippuvainen käytetystä annoksesta. Kaikki inopressorit ja vasokonstriktorit voivat heikentää sydämen toimintaa lisäämällä jälkikuormaa ja sydämen vasemman kammion täyttöpainetta sekä hapenkulutusta, ja häiritä elin- ja kudospesifiteettiä. Lisäksi katekolamiinit jäykistävät sydäntä suurilla annoksilla heikentäen diastolista toimintaa ja voivat johtaa Takotsubo-kardiomyopatiaan (16). Taulukko 2 kuvaa kunkin vasoaktiivisen suhteellista vaikutusta sydämen toimintaan ja perifeeriseen verisuonistoon sekä niiden merkittävimpiä haittoja.

Noradrenaliinia voidaan pitää ensisijaisena vaso-/inopressorina (5, 6, 13). Vasokonstriktio ja verenpaineen nousu eivät aiheuta sydämen minuuttitilavuuden laskua toisin kuin puhtailla vasokonstriktoreilla, mahdollisesti sen lievistä ino- ja kronotrooppisista sekä laskimopaluuta lisäävistä vaikutuksista johtuen.

Dopamiinin annosriippuvaiset inodilaattori-pressorivaikutukset ovat erityisesti kriittisesti sairailta päällekkäisiä, ja vasteprofiili voi olla arvaamaton. Dopamiinilla ei ole myöskään voitu todentaa aiemmin oletettua positiivista munuaisfunktiovälitteistä ennusteellista vaikutusta (17, 18). Satunnaistetussa sokkitutkimuksessa dopamiinia saaneilla todettiin enemmän arytmioita sekä kardiogeenisen sokin alaryhmässä korkeampi kuolleisuus kuin noradrenaliinia saaneilla (19). Dopamiinin käytölle ei siis ole perusteita (5, 13).

Adrenaliini on potentti inopressori, joka lisää sydämen minuuttitilavuutta ino- ja kronotropian myötä. Matilla annoksilla sillä on vasodilatoivaa vaikutusta β_2 -reseptoristimulaation kautta, mutta annoksen kasvaessa α_1 -reseptorivälitteinen vasokonstriktio vallitsee. Vaikka adrenaliini lisää hapentarjontaa, se lisää myös hapenkulutusta ja

voi aiheuttaa sydänlihaskemian ja takyarytmioita sekä heikentää splanknikusverenkiertoa. Noradrenaliini yhdistettynä dobutamiiniin on todettu turvallisemmaksi vaihtoehdoksi satunnaistetussa tutkimuksessa (20), ja adrenaliiniin käyttöön on liittynyt huomattava elinvaurioiden ja kuolleisuuden lisääntyminen kaltaistettuun inopressoriryhmään verrattuna havainnoivassa tutkimuksessa (15). Adrenaliiniin turvautuminen muille lääkkeille refraktorisessa tilanteessa tuskin pelastaa potilasta ja lienee lähinnä merkki tarpeesta harkita muita hoitomuotoja kuten mekaanista verenkierron tukea.

Puhtaita vasokonstriktoreita ilman inotrooppista vaikutusta ovat mm. vasopressiini ja sen analogi terlipressiini sekä fenyyliefriini. Ne nostavat verenpainetta, mutta voivat heikentää perifeeristä ja elinperfuusiota sekä nostaa sydämen jälkikuormaa ja alentaa sydämen minuuttitilavuutta.

Inodilaattorit

Yleisimmin käytetyt inotroopit/-dilaattorit, ovat dobutamiini, milrinoni ja levosimendaani. Näiden vaikutusmekanismit poikkeavat toisistaan (Taulukko 2), mutta ne tuottavat

TAULUKKO 2.

Vasoaktiivisten lääkkeiden ominaisuuksia.

Lääkeaine ja tyypillinen annostelu	Pääasiallinen vaikutuskohde	Sydän		Perifeerinen verisuonisto			Merkittävimmät haitat
		Syke	Supistuvuus	Vasokonstriktio	Vasodilaatio	Dopamiinerginen	
Noradrenaliini 0,01–2 ug/kg/min	α_1 heikommin β_1 ja β_2	+	+ - ++	++++	0	0	Arytmiat, bradykardia, ääreisosien iskemia
Adrenaliini 0.01–0.1 ug/kg/min	α_1 , β_1 ja β_2	++++	++++	++++	+++	0	Kammioarytmiat, sydänlihaskemia, splanknikusverenkierron väheneminen
Vasopressiini 0,01–0,04 KY/min	V1 (vasokonstriktio) ja V2 (antidiureesi)	0	0	++++	0	0	Arytmiat, sydämen minuuttitilavuuden lasku, sydänlihaskemia, ääreisosien iskemia, splanknikusvasokonstriktio
Dobutamiini 2–20 ug/kg/min	β_1 ja β_2 , heikommin α_1	++	+++ - +++++	0	++	0	Takykardia, kammioarytmiat, sydänlihaskemia, hypotensio
Milrinoni 0,125–0,75 ug/kg/min, ei bolusta sokissa	PDE3-esto, cAMP:n hajoamisen estyminen	+	+++	0	++	0	Kammioarytmiat, hypotensio, sydänlihaskemia, trombosytopenia
Levosimendaani 0,05–0,2 ug/kg/min, ei bolusta sokissa	Sydänlihassolujen kalsiumherkistys ja sileälihassolujen ATP-riippuvaisten kaliumkanavien avaaminen	+	+++	0	++	0	Hypotensio, takykardia
Dopamiini 1–20 ug/kg/min	DA, α_1 , β_1 ja β_2						
1–4 ug/kg/min		+	+	0	+	++++	Kammioarytmiat, sydänlihaskemia, kudosiskemiat (isot annokset)
4–20 ug/kg/min		++	++ - +++	++ - +++	0	++	

Mukailtu: Overgaard CB, Dzavik V: Inotropes and vasopressors: Review of physiology and clinical use in cardiovascular disease.

Circulation 2008;118:1047-1056 Hollenberg SM: Vasoactive drugs in circulatory shock. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:847-855



pääosin vastaavanlaiset vaikutukset: sydämen minuuttitilavuuden kasvun inotropian myötä sekä vasodilaation. Eroja kuitenkin on mm. hapenkulutuksen lisääntymisen, keuhkovaltimopaineen laskun, sydänlihaksen relaksaation eli lusitropian ja vaikutusajan suhteen (Taulukko 3). Myös haittavaikutusprofileissa on eroa (Taulukko 2).

Vahvaa vertailevaa tutkimusnäyttöä ennustevaikutuksesta eri lääkkeiden välillä ei ole olemassa. Erään meta-analyysin perusteella levosimendaani saattaa olla sydänpotilailla ja kriittisesti sairailta muita vasoaktiiveja suotuisampi (21), mutta viimeisin sydäninfarktia komplisoivaan alhaiseen minuuttitilavuuteen tai kardiogeeniseen sokkiin keskittynyt Cochrane-katsaus ei löytänyt perusteita suositaa mitään tiettyä inotrooppia (22). Suosituksissa ensisijainen inotrooppi onkin edelleen 70-luvulta asti käytössä ollut dobutamiini, mutta erityisesti levosimendaani mainitaan vaihtoehtoksi katekolamiiniresistentissä sokissa ja β -salpausta saavilla potilailla (5, 6, 13). Sydänkirurgian yhteydessä levosimendaania ja milrinonia – erityisesti sen sydämen oikeaa puolta tukevien ominaisuuksien vuoksi – on pidetty hyvinä vaihtoehtoina (5). Aiempien meta-analyysien perusteella levosimendaani on vaikuttanut ennusteellisesti hyödylliseltä sydänleikkauksen yhteydessä annettuna, mutta kahdessa tuoreessa satunnaistetussa tutkimuksessa hyötyä ei voitu osoittaa profylaktisesti (23) tai leikkauksen jälkeen annettuna (24).

Vaikka tutkimusnäyttö on hataraa, voivat potilaan taudinkuva ja muut olosuhteet vaikuttaa inodilaattorin valintaan vaikutusmekanismien erojen myötä; ominaisuuksien vertailua on koottu taulukkoon 3. Iskemian tai sydäninfarktin aiheuttamassa sydämen vajaatoiminnassa ja kardiogeenisessä sokissa levosimendaanin aja-

tellaan olevan suotuisa vaihtoehto sen hapenkulutuksen kannalta neutraalin vaikutuksen vuoksi. Dobutamiini lisää sydänlihassolujen kalsiumin määrää ja siten hapenkulutusta β -adrenergisen vaikutuksensa ja milrinoni puolestaan aiheuttamansa syklisten AMP:n lisääntymisen kautta, ja varsinkin milrinoni saattaa olla iskeemisessä sydämen vajaatoiminnassa haitallinen (25). Diastolisesa vajaatoiminnassa levosimendaanin ja milrinonin lusitrooppinen vaikutus voi olla eduksi, ja ne myös laskevat keuhkoverenkierron vastusta ja painetta sekä tehostavat oikean kammion toimintaa. Syketason nostamisessa dobutamiini voi olla hyvä valinta, mutta toisaalta β -salpaus heikentää sen tehoa ja erityisesti levosimendaani saattaa olla tuolloin tehokas. Dobutamiinin lyhyt vaikutusaika voi olla etu haittavaikutuksia ounasteltaessa, mutta toisaalta erityisesti levosimendaanin pitkä vaikutusaika voi olla eduksi toipumisvaiheessa. Levosimendaanilla on esitetty olevan pleiotrooppisia – kuten anti-inflammatorisia ja munuaisia suojaavia – vaikutuksia (26), mutta näiden merkitys on epäselvä.

Yksittäisissä tutkimuksissa levosimendaani on todettu dobutamiinia paremmaksi akuutissa sydämen vajaatoiminnassa, mahdollisesti beetasalpaajia saavilla ja iskeemistä taudinkuvaa sairastavilla. Sen sijaan tuoreessa havainnoidussa tutkimuksessa ei noradreliniiniin yhdistettynä dobutamiinin ja levosimendaanin välillä todettu eroa potilaan ennusteen kannalta (15). Vaikka levosimendaanin ja milrinonin välillä ei ole tehty vertailevia tutkimuksia, toiseen fosfodiesteriäsi 3 -inhibiittoriin enoksimoniin verrattuna levosimendaani on todettu turvallisemmaksi vaikeassa kardiogeenisessä sokissa satunnaistetussa tutkimusasetelmas- sa (27).

TAULUKKO 3.

Inodilaattorien ominaisuuksia.

	Dobutamiini	Milrinoni	Levosimendaani
Vaikutusaika	Lyhyt ($T_{1/2} = 2,4$ min)	Keskipitkä ($T_{1/2} \geq 50$ min)	Erittäin pitkä ($T_{1/2} = 96$ h)
Syke ja β -salpaus	Nostaa voimakkaimmin syketasoa, suurin takykardia-/arytmiariski. β -salpaus heikentää tehoa	Tehoa β -salpaajaa saavilla	Tehoa β -salpaajaa saavilla
Keuhkoverenkierto ja oikean kammion vajaatoiminta	Heikoin vaikutus	Laskee keuhkovaltimopainetta ja -vastusta, tehostaa oikean kammion toimintaa	Laskee keuhkovaltimopainetta ja -vastusta, tehostaa oikean kammion toimintaa
Diastoliikka	Heikoin vaikutus	Parantaa	Parantaa
Hapenkulutus ja iskemia	Lisää hapenkulutusta	Lisää hapenkulutusta	Ei lisää hapenkulutusta
Muuta	Lääkkeelle kehittyvä toleranssi infuusion kestäessä yli kolme vuorokautta	Poistuu munuaisten kautta muuttumattomana	Pleiotrooppisia vaikutuksia – merkitys epäselvä
Hinta	+	++	++++

Lääkkeiden käyttö ja tavoitteet

Vasoaktiivinen lääkitys tulisi aloittaa elinten verenkierron turvaamiseksi ja kudospesuun korjaamiseksi alkuvaiheen nopean nestetäytön (esim. 500 ml Ringerin liuosta 30 minuutissa) jälkeen tai sen aikana, mikäli sokki ei osoita korjaantumisen merkkejä. Inopressoria tarvitaan yleensä riittävän verenpaineen takaamiseksi ja toisaalta inodilaattorin käytön mahdollistamiseksi. On kuitenkin havaittu, että inodilaattorin yhdistäminen inopressoriin saattaa olla ennusteellisesti hyödyllistä verrattuna pelkän inopressorin käyttöön (28). Inodilaattorien tuottama vasodilaatio saattaa kohentaa mikroverenkiertoa sekä elinperuusiota. Lisäksi keuhkoverenkierron vastuksen laskusta ja katekolamiinien jäykistämässä sydämessä lusitropiasta voi olla hyötyä.

Ensisijainen vasoaktiivinen lääkehoito nojaa siis inodilaattorin yhdistämiseen noradrenaliiniin. Inodilaattorin valintaan vaikuttaa lopulta klinikon kokemus kustakin lääkkeestä ja käytettävissä oleva valikoima, mutta pääasiassa valinta käydään dobutamiinin ja levosimendaanin välillä. Koska suurin osa kardiogeenisestä sokista on etiologialtaan iskeemistä ja erityisesti ST-nousuinfarktiperäistä, jolloin milrinonin käyttö ei ole suositeltua (4), voi milrinonin käytön rajata lähinnä erityistapauksiin kuten sydämen oikean kammion vajaatoiminnan hoitoon ja oikean puolen tukemiseen korkean keuhkovaltimopaineen ja -vastuksen yhteydessä.

Yleisesti ottaen valtimon keskiverenpaineen tavoitteena 65–70 mmHg riittää (5). Verenkierron seuranta on tärkeää, mutta ratkaisevaa on elinten ja kudosten hypoperfuusion korjaantuminen, jonka merkkeinä voidaan pitää laktatemian väistymistä, diureesin lisääntymistä, tajunnantason korjaantumista ja ihon mikroverenkierron kohenemistä (ihon lämpeneminen, syanoottisuuden ja kirjavuuden/marmoroitumisen väistyminen). Erityisesti katekolamiinien ja inopressorien annostuksen on oltava pienin mahdollinen, jolla tavoitteisiin päästään, ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt. Refraktorisessa sokissa tulisi miettiä mekaanisen tukihoidon, kuten apupumpun tai kehon ulkopuolisen hapettimen käyttöä.

Muu hoito

Hengityksen ja kaasujenvaihdon tukeminen mekaanisesti on olennainen osa hoitoa. Kansainvälisesti suurin osa potilaista hoidetaan invasiivisella ventilaatiolla, mutta myös ei-invasiivista ventilaatiota käytetään ja se vaikuttaa turvalliselta vaihtoehdolta valikoidulle potilasjoukolle (29). Positiivisella uloshengityspaineella (PEEP) on todettu suotuisia vaikutuksia hemodynaamiikkaan vasemman kammion esi- ja jälkikuorman laskun kautta, mutta varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa hypovolemiassa ja oikean kammion vajaatoiminnassa (30). Jatkuva munuaishoito aloitetaan tarvittaessa yleisten hoitoperiaatteiden mukaisesti. Riittävän syketaason ylläpitäminen lääkkeellisesti tai väliaikaisella tahdistuksella on tärkeää paitsi hidaslyöntisyyden aiheuttamassa sokissa myös

oikean kammion infarktissa, jossa vasemman kammion esitäyttö on alentunut ja iskutilavuus melko vakio, jolloin sydämen minuuttitulavuus on syketaasosta riippuvainen. Riittävästä hemoglobiinitasosta ei ole selvää yksimielisyyttä, mutta yleisenä punasolutiputusrajana pidetään 70 g/l, ja tavoitetaso on välillä 70–90 g/l (13). Iskeemisen sokin alkuvaiheessa voidaan tavoitetta pitää korkeampana, 90–100 g/l (5).

Lähteet

1. Reventovich A, Barghash MH, Hochman JS. Management of refractory cardiogenic shock. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:481–492.
2. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287–1296.
3. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Kober L, Tarvasmaki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:501–509.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017. E-pub ahead of print.
5. Levy B, Bastien O, Karim B, Cariou A, Chouhied T, Combes A, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.* 2015;5:52.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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.
7. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1063–1070.
8. Nguyen HL, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, McManus DD, Goldberg RJ. Ten-Year (2001-2011) Trends in the Incidence Rates and Short-Term Outcomes of Early Versus Late Onset Cardiogenic Shock After Hospitalization for Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
9. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;382:1638–1645.



10. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999;341:625–634.
11. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541–2619.
12. de Waha S, Jobs A, Eitel I, Poss J, Stiermaier T, Meyer-Saraei R, et al. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;2048872617719640. Epub ahead of print.
13. Werdan K, Russ M, Buerke M, Delle-Karth G, Geppert A, Schondube FA, et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:343–351.
14. Arbel Y, Mass R, Ziv-Baran T, Khoury S, Margolis G, Sadeh B, et al. Prognostic implications of fluid balance in ST elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6:462–467.
15. Tarvasmaki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Kober L, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock – adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care.* 2016;20:208.
16. Kido K, Guglin M. Drug-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;1074248417708618. Epub ahead of print.
17. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet.* 2000;356:2139–2143.
18. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013;310:2533–2543.
19. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779–789.
20. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med.* 2011;39:450–455.
21. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2015;115:656–675.
22. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K, Thiele H, Buerke M, Haerting J, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD009669.
23. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376:2032–2042.
24. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376:2021–2031.
25. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:997–1003.
26. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F, Fonseca C, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol.* 2016;222:303–312.
27. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2008;36:2257–2266.
28. Pirracchio R, Parenica J, Resche Rigon M, Chevret S, Spinar J, Jarkovsky J, et al. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PLoS One.* 2013;8:e71659.
29. Hongisto M, Lassus J, Tarvasmaki T, Sionis A, Tolppanen H, Lindholm MG, et al. Use of noninvasive and invasive mechanical ventilation in cardiogenic shock: A prospective multicenter study. *Int J Cardiol.* 2017;230:191–197.
30. Wiesen J, Ornstein M, Tonelli AR, Menon V, Ashton RW. State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock. 2013;99:1812–1817.
31. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2017 Oct 30. ■

Sidonnaisuudet

- Kirsi Majamaa-Voltti: Luentopalkkio (MSD, Bayer), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (MSD)
- Tuukka Tarvasmäki: Ei sidonnaisuuksia

Kirsi Majamaa-Voltti

LT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

Tehostetun sydänvalvonnan vastuulääkäri OYS

Tuukka Tarvasmäki

LL, sisätautien erikoislääkäri ja

kardiologiaan erikoistuva lääkäri

HYKS Akuutti ja HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

Rytmihäiriöiden aiheuttama kardiomyopatia

VESA VIRTANEN

KARI YLITALO

Jatkuva nopea rytmihäiriö voi johtaa vasemman kammion laajentumiseen ja systolisen toiminnan alentumiseen aiheuttaen sydämen vajaatoimintaan sopivia oireita. Ensimmäisen kerran nopean rytmihäiriön aiheuttama sydämen vajaatoiminta kuvailtiin jo vuonna 1913 potilaalla, jolla oli eteisvärinä.

Takykardian aiheuttamalle kardiomyopatialle ei ole olemassa diagnostisia kriteereitä. Syketasosta, joka vaurioittaa vasenta kammiota, ei ole tarkkaa tietoa. Takykardiakardiomyopatiaa tulee epäillä, jos potilaalla on todettavissa jatkuva tai kohtauksellinen rytmihäiriö, jonka aikana syke on yli 100/min potilaalla ole todettavissa muuta syytä vajaatoiminnalle (sepelvaltimotauti, sydänlihassairaus, hypertrofia jne.) ja rytmihäiriön hoitaminen johtaa vajaatoiminnan paranemiseen. Runsaaseen lisäläyöntisyyteen on todettu myös liittyvän vajaatoimintaa.

Takykardian aiheuttaman kardiomyopatian insidensistä ja prevalenssista ei ole tarkkaa tietoa, mutta yleisesti tilan arvellaan olevan alidiagnosoitu. Eri tutkimusten perusteella takykardiakardiomyopatian esiintyvyys on vaihteleva riippuen takykardian syistä (1, 2, 3).

Fokaalista eteistakykardiaa sairastavista potilaista kardiomyopatiaa on todettu esiintyvän 8,3–10,0 %:lla. Jatkuviin takykardioidiin liittyy enemmän vajaatoimintaa kuin kohtauksellisiin takykardioidiin. Tutkimuksessa, joka kattoi 345 eteistakykardiapotilasta, 10 %:lla todettiin kardiomyopatia, joka liittyi jatkuvaan rytmihäiriöön, joka oli hitaampi (502±131 ms vs. 402±105 ms) kuin niillä, joilla ei ollut kardiomyopatiaa. Selityksenä on, että jatkuvaan ns. hitaaseen takykardiaan (120–130/min) potilaat tottuvat, kun taas kohtaukselliset ja yleensä nopeammat takykardiat potilaat tunnistavat ja hakeutuvat nopeammin hoitoon eikä kardiomyopatiaa ehdi kehittyä (4). Eteisvärinässä ei ole todettu vajaatoiminnan lisääntyvän, jos syketaso levossa on alle 110/min verrattuna syketasoon alle 80/min (5).

Patofysiologia ja mekanismit

Eläinkokeissa jatkuva ja nopea eteis- tai kammiotahdistus johtaa molempien kammioiden systolisen toiminnan huononemiseen ja vajaatoimintaan (täyttöpaineet nousevat, sydämen minuuttitilavuus laskee, systeeminen vaskulaarinen vastus nousee). Takykardia johtaa sydänlihassolujen energiavarojen ehtymiseen, sydänlihaksen verenkierto huononee, ja neurohormonaalinen aktiivisuus lisääntyy. Tämän seurauksena kontraktiiteetti huononee, eikä reserviä ole. Kammiot suurenevät, mutta merkittävää vasemman kammion hypertrofiaa ei ole todettu kehittyvän, kun taas oikean kammion seinämien on todettu kasvavan samalla kun kammion tilavuus suurenee. Sydänlihassolujen on todettu pidentyvän, ja niitä menetetään. Myös diastolinen toiminta huononee (relaksaatio huononee ja sydänlihas on koko ajan aktivoitunut johtuen solujen kalsiumaineenvaihdunnan häiriöstä). Eteis-takykardioiden ja eteisvärinä on todettu aiheuttavan myös eteisten suurentumista ja supistelun huononemista.

Kun takykardia on saatu normalisoitua, korjaantuu vajaatoiminta, ja kammioiden koko normalisoituu noin 3 kuukaudessa, mutta 5 vuoden seurannassa on todettu edelleen sydänlihassolujen toimintahäiriöitä (1, 2, 3).

Diagnoosi

Takykardiakardiomyopatiaan viittaava avaintekijä on potilaalla esiintyvä joko toistuva tai pysyvä rytmihäiriö ilman mitään muuta ilmeistä syytä kardiomyopatialle. Alkuvaiheessa on usein vaikea arvioida, onko takykardia syy vai seuraus, sillä esimerkiksi eteisvärinää esiintyy 10–50 %:lla kaikista vajaatoimintapotilaista. Pro-BNP voi olla hyödyllinen diagnostiikassa, koska ilman rakenteellista sydänsairautta se normalisoituu nopeasti takykardian parantuessa. Sydämen magneettitutkimuksesta voi olla hyötyä etiologian selvittämisessä. (1, 2, 3)

Takykardiakardiomyopatiaan liittyvät rytmihäiriöt ja niiden hoito

Eteisperäiset rytmihäiriöt

Koska erotusdiagnoosiikka dilatoivan kardiomyopatian suhteen on ongelmallista, hoidetaan sekä rytmihäiriötä että



sydämen huonontunutta pumppaustoimintaa. Taulukossa 1 on luettelo kardiomyopatiaan liittyvistä rytmihäiriöistä.

Rytmin hoitona on takykardian normalisoiminen tai kammiovasteen rauhoittaminen. Yleisin takykardiakardiomyopatiaa aiheuttava rytmihäiriö aikuisilla on eteisvärinä. Kroonisessa eteisvärinässä on tavoitteena lempeä sykkeen hallinta siten, että leposyke olisi alle 110/min, jos potilaalla ei ole oireita nopeasta rytmistä. Oireisilla potilailla pyritään levossa alle 80/min sykkeeseen ja kevyessä/keskiraskaassa rasituksessa alle 110/min sykkeeseen. Tilanteen mukaan harkittavaksi tulee myös ablaatiohoito varsinkin kohtauksellisessa tai persistoivassa eteisvärinässä. Muissa taulukon eteisperäisissä rytmihäiriöissä tulisi ensisijaisesti harkita ablaatiohoitoa, jolla voidaan saavuttaa pysyvä paraneminen. Myös sinustakykardiaan voi liittyä vajaatoimintaa. Tällöin sinustakykardia liittyy muihin sairauksiin, kuten tyreotoksikoosiin, anemiaan tai rakenteellisiin syihin, esim. arteria-laskimosuntteihin. Sydämen vajaatoiminnan hoito noudattaa normaalia vajaatoiminnan hoitoa. Tällä hetkellä ei ole tietoa, kuinka pitkään ACE/AT2-salpaajahoidon pitäisi jatkua sen jälkeen, kun sydämen toiminta on normalisoitunut. Tutkimuksissa on todettu, että sydänlihaksen toiminta ei välttämättä palaudu normaalkiksi, vaikka kammio normalisoituu kooltaan ja supistumiseltaan. Yleensä kammioiden korjaantuminen tapahtuu rytmin hoidon jälkeen viikoissa tai kuukausissa. Tutkimusten perusteella korjaantuminen tapahtuu keskimäärin kolmessa–neljässä kuukaudessa (1, 2, 3).

Kammioisälyönnit

Kammioisälyöntien on todettu olevan kardiomyopatian syynä potilailla, joilla ei voi todeta muuta sydänsairautta, tai ne voivat pahentaa olemassa olevaa sydänlihassairautta. Yleensä näiden rytmihäiriöiden, varsinkin kammioisälyöntien, lähtökohta on jompikumpi ulosvirtauskanavista. Kammioisälyöntien aiheuttaman kardiomyopatian mekanismia ei vielä täysin tunneta. Syyksi on ajateltu niiden aiheuttamaa kammiosupistuksen dyssynkroniaa ja kammioiden täyttymishäiriötä sekä kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Suurin kardiomyopatialle altistava seikka on lisälyöntien määrä. Merkittävänä riskinä kardiomyopatialle on pidetty 10 000–25 000 kappaletta vuorokaudessa (> 10–24 % kaikista lyönneistä). Kun kammioisälyöntien määrä on saatu laskemaan alle 5 000:een vuorokaudessa, on todettu kardiomyopatian korjaantumista.

Ensisijaisena hoitona suositellaan ablaatiohoitoa, jos se vain on mahdollista. Muuten kyseeseen tulee normaali antiarytminen lääkitys (beetasalpaaja, amiodaroni, sotaloli, flekainidi). Rakenteellisissakin kardiomyopatioissa kammioisälyöntisyyden vähentäminen alle 10 %:iin kaikista lyönneistä on parantanut sydämen pumppauskykyä (1, 2).

Kammiotakykardia

Sydämen vajaatoiminnassa sydänlihaksen korvautuminen sidekudoksella luo perustan kiertoaktivaatiomekanismilla toimivan kammiotakykardian syntymiselle. Vajaatoiminta-

TAULUKKO 1.

Kardiomyopatiaan liittyvät rytmihäiriöt.

Eteisperäiset rytmihäiriöt

- eteisvärinä
- eteislepatus
- eteistakykardia
- pysyvä junktionaalinen takykardia
- kiertoaktivaatiorytmihäiriöt (av-nodaalinen tai oikorataan perustuva)

Kammioisälyönnit

- idiopaattinen kammiotakykardia
- faskikulaarinen takykardia
- kammioisälyönnit

potilaan sydänlihaskemia, vajaatoiminnan paheneminen, elektrolyyttihäiriöt ja sympatikotonia voivat toimia altistavana tekijänä kammiotakykardian syntymiselle. Yleensä kammiotakykardian käynnistää sitten kammioisälyönti, hidasyöntisyys, lyöntitauko tai eteisperäinen rytmihäiriö (6). Kammiotakykardia on hyvin yleinen ongelma sydämen vajaatoimintapotilailla. Tahdistintutkimuksissa kammiotakykardiaa on havaittu viidenneksellä vajaatoimintapotilaista kahden vuoden seurannassa. Mikäli potilaalla on ollut pitkäkestoinen kammiotakykardia, se uusii 50–70 %:lla potilasta (7, 8). Yleisin näillä potilailla esiintyvä pitkäkestoinen kammioisälyönti on yhdenmuotoinen kammiotakykardia. Idiopaattiseen kammiotakykardiaan liittyy myös kardiomyopatian riski.

Kammiotakykardian hoito

Keskeisin hoito kammiotakykardiaan on sydämen defibrilloivan tahdistimen implantointi (9). Biventrikulaarinen vajaatoimintatahdistin yksistään ei vähennä kammiotakykardian riskiä kuin ainoastaan niillä potilailla, jolla tapahtuu merkittävä vasemman kammion funktion korjaantuminen biventrikulaaritahdistuksella (8). Koska tämän ennustaminen on vaikeaa, ei pelkkää vajaatoimintatahdistusta voi ajatella kammiotakykardian hoitona. (Tarkemmin tahdistinhoidoista tahdistinhoitoa käsittelevässä kirjoituksessa toisaalla tässä lehdessä.)

Oleellista kammiotakykardian hoidossa on sydämen vajaatoiminnan hyvä hoito. ACE-estäjät, angiotensiini2-salpaajat, beetasalpaajat ja mahdollisesti statiinit vähentävät kammiotakykardian ilmaantumista. Potilaan elektrolyyttitasapainosta on myös huolehdittava tarkasti. Mikäli potilaalla on iskeeminen sydänsairaus, myös revaskularisaatio on tärkeä osa hoitoa (9). Varsinaisista rytmihäiriölääkkeistä amiodaronia on käytetty eniten, tosin tutkimuksissa sen teho on ollut varsin vaatimaton (10). Beetasalpaajista sota-

lolia voi kokeilla, mikäli potilaalla on kammiotakykardiaa tavanomaisten beetasalpaajien käytön aikana.

Katetriablaatiohoito

Viimeisten 20 vuoden aikana on opittu hoitamaan kammiotakykardiaa myös katetriablaatiohoidolla. Siinä pyritään ablaatiolla polttamaan arpialueelta kiertoaktivaatio-reittinä toimivat hitaan johtumisen käytävät. Yksittäisiltä potilailta voidaan myös hoitaa kammiotakykardiaa käynnistäviä lisälyöntipesäkkeitä. Katetriablaatiohoito estää tehokkaasti uusia rytmihäiriöitä, ja tutkimusten mukaan yli 70 % potilasta hyötyy tästä hoidosta. Sen merkitys potilaiden kokonaisennusteeseen on kuitenkin vielä osittain avoin. Paras hoitotulos saadaan iskeemistä sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kammiotakykardian ablaatiohoidossa. Dilatoivaa kardiomyopatiaa sairastavilla vaaditaan hyvään hoitotulokseen pääsemiseksi usein myös teknisesti haastavampi epikardiaalisten arpialueiden ablaatiohoito. Kammiotakykardian katetriablaatiohoitoja tehdään kaikissa Suomen yliopistollisissa sairaaloissa.

Uusimmassa ESC:n julkaisemassa hoitosuosituksessa IBsuositus annetaan katetriablaatiohoidolle elektrisen myrskyn tai vallitsevan kammiotakykardian hoidossa, tai mikäli potilaalla on toistuvia defibrilloivan tahdistimen iskuja. Ablatiohoitoa voidaan kuitenkin harkita jo yhdenkin defibrilloivan iskun jälkeen kammiotakykardian hoitona. Kammiotakykardian hoidosta on käynnissä useita tutkimuksia, mm. pohjoismainen MANTRA-VT, joiden pohjalta hoitosuositukset tarkentuvat lähivuosina.

Elektrinen myrsky

Elektristä myrskyä, joka määritellään vähintään kolmena kammiotakykardiaepisodinä 24 tunnin aikana, esiintyy noin 10–20 %:lla vajaatoimintapotilaista, joilla on defibrilloiva tahdistin ja joilla on ollut aiemmin kammioperäinen rytmihäiriö. Primaaripreventiopotilaista elektrinen myrsky on n. 4 %:lla kahden vuoden seurannassa (7). Elektrinen myrsky on päivystyksellisesti hoidettava hätätilanne. Elektrinen myrsky on huonon ennusteen merkki vajaatoimintapotilaalla, ja elektrisessä myrskyssä olleiden potilaiden kuolleisuus on noin kolminkertainen muihin vajaatoimintapotilaisiin verrattuna. Toistuvat tahdistimen iskut ovat potilaalle myös huomattava henkinen stressitekijä. Potilaan tila on pyrittävä stabiloimaan nopeasti. Suonensisäistä beetasalpaaja- ja amiodaronihoitoa voidaan käyttää, vaikka potilaalla olisi jo peroraalinen lääkitys menossa. Yhdessä nämä lääkkeet ovat myös selkeästi tehokkaampia kuin yksinään käytettyinä. Potilaan sedatointi voi myös olla tarpeen hankalissa tapauksissa. Katetriablaatiohoitoa tulisi harkita kaikille potilaille, joilla on elektrinen myrsky. Mikäli potilaan kokonaisennuste on huono, on potilaan kanssa keskusteltava myös defibrilloivan tahdistimen iskuterapioiden poiskytkemisestä.

Elektrisen myrskyn hoitomahdollisuudet on esitetty Taulukossa 2.

Lopuksi

Takykardian aiheuttama sydämen vajaatoiminta on korjaantuva tila, mutta diagnosointi on vaikeaa ja vaatii kokemusta. Takykardiakardiomyopatia on yleisesti alidiagnosoitu. Tärkeää on normalisoida syketaso tai lisälyöntien määrä, joko rytmin hoidolla (ablaatio) tai sykekontrollilla. Sydämen vajaatoimintapotilailla vajaatoiminnan hyvä hoito on keskeisessä asemassa myös rytmihäiriöiden ehkäisyssä ja hoidossa. Potilailla, joilla esiintyy eteisvärinää, on kiinnitettävä huomiota antikoagulaatiohoidon toteuttamiseen. Elektrofysiologiseen arvioon on ohjattava potilaat, joilla vajaatoiminnan synnä ajatellaan olevan nopea eteis-peräinen rytmihäiriö tai joilla on toistuvia kammiotakykardiaepisoodeja tai runsasta kammiolisälyöntisyyttä.

Viitteet

1. Gopinathannair R, Etheridge S, Marchlinski F, Spinale F, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-Induced cardiomyopathies. *JACC*. 2015;66:1714–1728.

TAULUKKO 2.

Elektrisen myrskyn hoito.

Vajaatoiminnan korjaaminen, vajaatoimintalääkityksen tehostaminen

Elektrolyyttihäiriöiden korjaaminen, magnesiuminfuusio

Revaskularisaatiotarpeen arviointi

- potilaalla kammiövärinä tai polymorfinen kammiotakykardia

Beetasalpaaja, tarvittaessa infusiona

Amiodaroni-infuusio yhdessä beetasalpaajan kanssa

Lidokaiini

Potilaan sedatointi

Ylitahdistus

Katetriablaatiohoito

Sydämensiirto



2. Gupta S, Figueredo. Tachycardia mediated cardiomyopathy: Pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J of Cardiology*. 2014;172:40–46.
3. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-Induced cardiomyopathy. *Am J Med*. 2003;114:51–55.
4. Medi C, Kalman JM, Haggani H, Vohra JK, Morton JB, Sparks PB, Kistler PM. Tachycardia-Mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1791–1797.
5. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–1373.
6. Sagone A. Electrical Storm: Incidence, Prognosis and Therapy
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2015; 17: 1601–1687
8. Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J, Raatikainen P, Saraste. *Kardiologia*, 3. uudistettu painos, Duodecim 2016.
9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(3): 225–37. ■

Sidonnaisuudet

- Vesa Virtanen: ei sidonnaisuuksia
- Kari Ylitalo: Luentopalkkio (Bayer, Biosense Webster), konsultointi (Biosense Webster), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Coronaria Oy), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, MSD).

Vesa Virtanen
ylilääkäri
Tays Sydänsairaala

Kari Ylitalo
apulaisylilääkäri
OYS / kardiologia

Mainos

Biomarkkerit sydämen vajaatoiminnassa

JOHAN LASSUS

JUKKA LEHTONEN

PEKKA PORELA

Biomarkkerit (tässä yhteydessä verestä tai virtsasta mitattavia biologisia merkkiaineita) ovat keskeisessä asemassa monen taudin diagnostiikassa, hoidon määrittämisessä ja hoidon seurannassa sekä ennustearvioinnissa. Sydänsairaiden potilaiden arvioinnissa biomarkkereilla on vankka rooli anamneesin, kliinisen tutkimuksen, kuvantamisen sekä invasiivisten mittausten ohella. Esimerkkeinä voidaan mainita LDL ja mikroalbuminuria paitsi sairastumisriskin arvioinnissa, myös hoidon ohjauksessa. Sydämen vajaatoiminnan diagnosointi ja seuranta ovat palapelejä, joissa biomarkkerit täydentävät arviointia anamneesin, statuksen sekä sydämen kaikukuvauksen rinnalla.

Troponiinin ja natriureettisen peptidin määritystä suositellaan käytettäväksi sydäninfarktin ja sydämen vajaatoiminnan diagnostiikassa, sekä kansainvälisissä että kansallisissa hoitosuosituksissa. Sepelvaltimotautikohtauksessa koholla oleva troponiini osaltaan myös ohjaa hoitoa. Tässä katsauksessa käsitellään natriureettisten peptidien ja troponiinin käyttöä ja tulkintaa sydämen vajaatoiminnassa tuoreimpien tutkimusten valossa, sekä tarkastellaan muutamia uutta ja lupaavaa biomarkkeria.

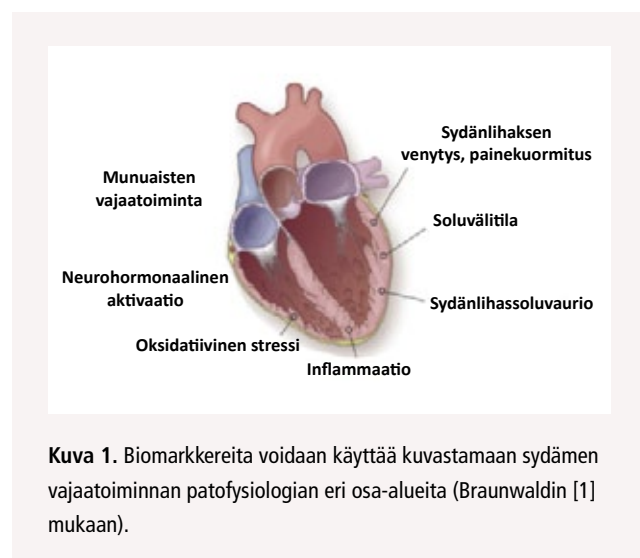
Biomarkkerikonsepti sydämen vajaatoiminnassa

Sydämen vajaatoiminnan kliinisen ilmentymän ja patofysiologian monimuotoisuus asettavat haasteita niin diagnostiikassa, sairastumis- ja ennusteeriskin arvioinnissa kuin hoidon määrittämisessä. Kardiologian oppi-isä Eugene Braunwald onkin määrittellyt seitsemän sydämen vajaatoiminnan patofysiologian osa-aluetta, jotka nykypäivänä voidaan arvioida myös biomarkkereilla (Kuva 1; 1). Lisäksi sydämen vajaatoimintaan liittyvä kongestio eli verentungos elimissä ja kudoksissa aiheuttaa myös monen muun elimen kuormituksen ja toimintahäiriön. (2–4)

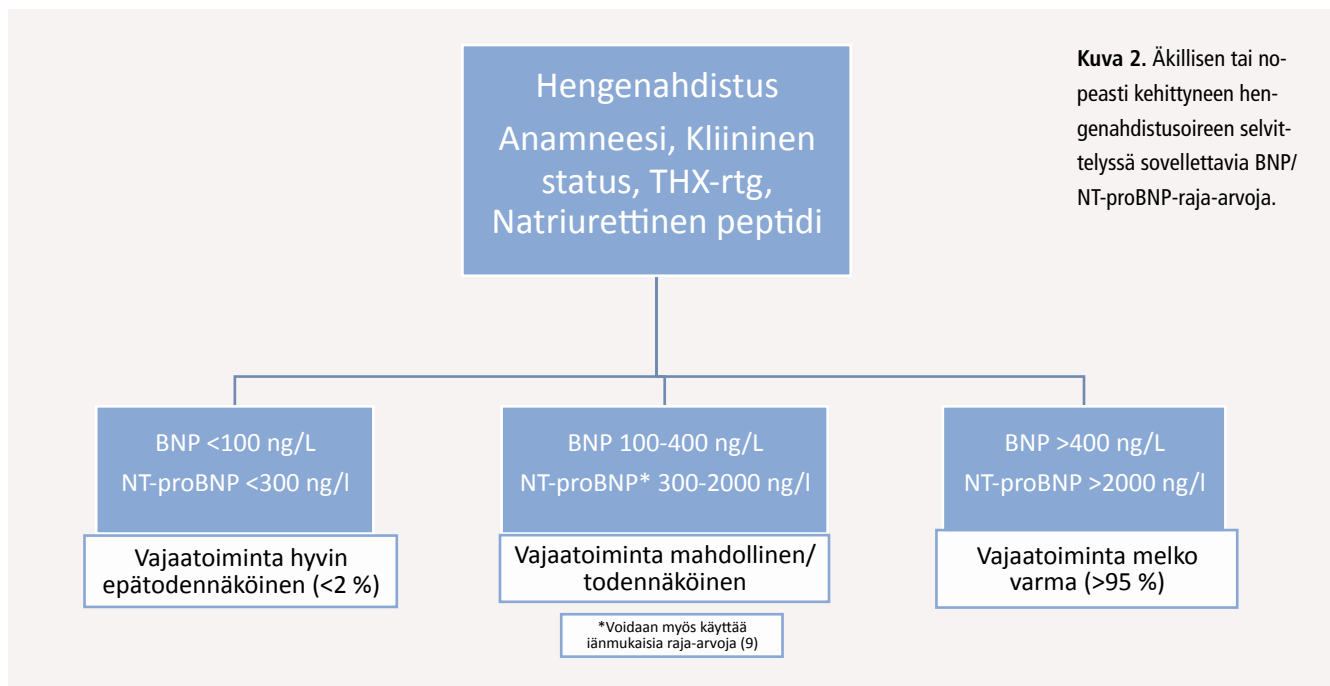
Natriureettiset peptidit (NP) kuvaavat kvantitatiivisesti sydänlihaksen kuormitusta ja sydämen toimintahäiriötä. NP:t eivät erottele, onko kyseessä systolinen vai diastolinen toimintahäiriö, vasen vai oikea kammio, läppävika vai iskemiam, mutta pitoisuudet moninkertaistuvat sydänlihaksen venytyksessä. Myös interleukiiniperheeseen (IL-1) kuuluvan liukoisen ST2:n (sST2) pitoisuudet nousevat voimakkaasti sydänlihaksen kuormituksessa (5). Sydänlihassolun vaurioitumista ja nekroosia voidaan nykyään helposti mitata herkillä troponiinimäärityksillä. Inflammatiota ja sydänlihassolujen välitilan (extracellular matrix) muutoksia eli fibroosia kuvaavia merkkereita on useita. Tässä artikkelissa käsittelemme Galectin 3:n sekä uuden tulokkaan GDF-15:n merkitystä sydämen vajaatoiminnassa. Neurohumoraalisen aktivaation ja verisuoniston merkkiaineena mainittakoon adrenomedullini ja mielenkiintoisena uutena elintoimintamarkerina suolistoperäinen TMAO. Munuaisten vajaatoiminnan ja inflammaation merkkiaineita emme tässä katsauksessa aiheen laajuuden vuoksi tarkemmin käsittele.

Natriureettiset peptidit

NP:t tulivat sydämen vajaatoiminnan diagnostiikkaan viime vuosituhannen lopulla. Aluksi käytetty atrial natriure-



Kuva 1. Biomarkkereita voidaan käyttää kuvastamaan sydämen vajaatoiminnan patofysiologian eri osa-alueita (Braunwaldin [1] mukaan).



tic peptide (ANP) vaihtui nopeasti brain- tai B-type natriuretic peptide (BNP) -pohjaisiin analyyseihin, joista BNP ja NT-proBNP ovat vakiintuneet rutiinikäyttöön niin akuutissa kuin kroonisessakin vajaatoiminnassa. Sokkoutetut BNP- ja BASEL-tutkimukset osoittivat BNP:n käytön hyödyn akuutin sydämen vajaatoiminnan diagnostiikassa (6–7). BNP-määrityksen osoitettiin vähentävän teho- ja sairaalahoidon tarvetta sekä kuluja potilailla, jotka hakeutuivat ensiapuun hengenahdistuksen takia (8). Vastaava tulos on saatu myöhemmin NT-proBNP-tutkimuksissa (9, 10). Akuutin hengenahdistuksen erotusdiagnoosiin NP:t ovat rutiinikäytössä. Suurin hyöty määrittämisestä saadaan tutkittaessa potilaita, joilla ei ole aiemmin tiedossa olevaa sydämen vajaatoimintaa.

Suomalaisissa ja eurooppalaisissa ohjeistuksissa NP:illä on keskeinen asema sydämen vajaatoiminnan diagnostiikassa (11, 12). Esitetyt raja-arvot (BNP < 35 ng/l ja NT-proBNP < 100 ng/l hitaasti kehittyneessä oireessa ja BNP < 100 ng/l ja NT-proBNP < 300 ng/l äkillisessä sydämen vajaatoiminnassa) toimivat kuitenkin lähinnä vajaatoimintaa poissulkevinä arvoina (erinomainen negatiivinen ennustearvo, NPV), ja niiden positiivinen ennustearvo (PPV) on selvästi huonompi (13). Kuten biomarkkereiden kohdalla yleensä, NP:n raja-arvo on aina kompromissi sensitiivisyyden ja spesifisyyden välillä. NP-pitoisuuksia kohottavat useat tekijät (taulukko), joten diagnostinen arvo on riippuvainen myös tutkitusta aineistosta. Tämän vuoksi pitoisuuksia tulkittaessa on huomioitava potilaan muut NP-pitoisuuksia kohottavat tekijät (Taulukko 1). NT-proBNP:n osalta esitetyt iänmukaiset raja-arvot akuutissa sydämen vajaatoiminnassa ovat kuitenkin edelleen käyttökelpoisia, vaikka niihin sisältyy ns. harmaa alue (9). Myös BNP:n osalta on yritetty määrittää kliiniseen käyttöön rule-in- ja rule-out-arvoja (Kuva 2).

NP-pitoisuuksia on käytetty vajaatoiminnan takia sairaalahoitossa olevan potilaan ennusteen arviointiin. On osoitettu, että tulovaiheen arvoon verrattuna myöhemmin sairaalahoidon aikana ja mieluiten juuri ennen kotiutusta otettu NP-arvo ennustaa kuolleisuutta paremmin (9). Sen sijaan NP-tasot ennustavat uusia sairaalahoitajaksoja huonosti (14). Myös yli 30 %:n NT-proBNP-arvon laskuun sairaalahoidon aikana on liittynyt noin 50 % pienempi kuol-

TAULUKKO 1.

Natriureettisiin peptideihin vaikuttavat tekijät (pitoisuuden kohoaminen).

Ikä (pitoisuudet nousevat iän lisääntyessä)
Munuaisten vajaatoiminta
Vasemman kammion hypertrofia
Läppäviat
Keuhkosairaus ja/tai kohonnut keuhkovaltimopaine
Arytmiat (eteisvärinä, eteislepatus, vaikeat bradykardiat)
Sepelvaltimotautikohtaus
Keuhkoembolia
Myokardiitti
Vaikeat infektiot (pneumonia ja/tai sepsis)
Anemia



leisuus (15, 16), ja mikäli NP-tasojä käytetään hoidon seurannassa, akuutissa vajaatoiminnassa tulisikin tavoitella yli 30%:n laskua sairaalajakson aikana ja/tai mahdollisimman matalia arvoja kotiutuessa (BNP < 350 ng/l, NT-proBNP < 2000 ng/l). Mikäli arvot ovat korkeammat, tulee muilla keinoin varmistaa, että mahdollinen nestelasti on asianmukaisesti purkautunut ja että vasemman ja oikean kammion täyttöpaineet ovat laskeneet (17).

Kroonisen vajaatoiminnan hoidossa ovat BNP ja NT-proBNP olleet vuosia laajan tutkimisen kohteena. Lääkityksen annostelua on pyritty ohjaamaan arvojen perusteella. Aiempien tutkimusten meta-analyysit viittasivat siihen, että NT-proBNP-tavoitetasoilla voitaisiin saada parannettua hoitotuloksia (18). Hypoteesin perusteella aloitettiin GUIDE-IT-tutkimus, jossa NT-proBNP-tason hoitotavoitteeksi asetettiin alle 1100 ng/l. Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti syksyllä 2016, ja vastikään julkaistut tulokset eivät osoittaneet NT-proBNP-ohjatun hoidon tuottavan hyötyä kuolleisuuden tai muiden päätetapahtumien osalta (19).

ARNI-lääkkeistä on tarkemmin muualla Sydänäänen tässä numerossa (ks. Tikkanen I. ja Ukkonen H.). Näiden lääkkeiden käyttö muuttaa jatkossa NP:iden käyttöä seurannassa. Lääkkeiden vaikutusmekanismihan on lisätä aktiivisen BNP:n määrää verenkierrossa, mikä näkyy myös laboratorioarvoissa nousseena BNP-pitoisuutena. NT-proBNP-pitoisuuteen lääkkeellä ei ole suoraa vaikutusta. PARADIGM-HF-tutkimuksen perusteella tiedetään, että suurella osalla sakubitriilia saaneista NT-proBNP-pitoisuus laski. Sakubitriililla saavutettu NT-proBNP-pitoisuuden lasku tasolle alle 1000 ng/l vähensi kyseisen ryhmän päätetapahtumien määrää (20). Tämän perusteella onkin jo kirjallisuudessa ehdotettu, että NT-proBNP olisi mittapuu sydämen vajaatoiminnan biomarkkereita vertailtaessa (21).

NP on erinomainen työkalu epäiltäessä sydämen vajaatoimintaa hengenahdistuksen syynä. Toistaiseksi NP-ohjatusta sydämen vajaatoiminnan hoidosta ei ole riittävä näyttöä, jotta sitä voitaisiin suositella käytettäväksi rutiinimaisesti potilaiden ennusteen ja sairauden vaikeusasteen arviointiin taudin stabiilissa vaiheessa. Tutkimuksellisesti houkutteleva asetelma olisi kohdentaa nyt saatavilla olevaa ARNI-hoitoa nimenomaan niille potilaille, joiden NP-tasot jäävät korkealle ”stabiilista” tilanteesta huolimatta.

Herkät troponiinit ja niiden merkitys sydämen vajaatoiminnassa

Troponiini on ollut sydäninfarktin ensisijainen merkkiaine jo toistakymmentä vuotta. Troponiinin merkityksestä sydämen vajaatoiminnassa on olemassa hyviä katsausartikkeleita (22, 23), mutta on huomioitava, että näiden katsausten ilmestymisen aikaan herkäät troponiinit olivat vasta tulossa laajempaan käyttöön. Nyt käytössä olevat neljännen sukupolven ns. herkäät troponiinitestit kykenevät havaitsemaan hyvinkin pieniä määriä sydänperäistä troponiini T:tä (cTnT) tai troponiini I:tä (cTnI), ja suurella osalla terveistä

ihmisistä voidaankin todeta mitattavissa olevia cTn-pitoisuuksia (24). Vaikka kohonnut cTn on merkkiaineena spesifinen sydänlihassoluvaurioille tai nekroosille, sen spesifisyys sepelvaltimotautikohtaukselle (ACS) on oleellisesti heikentynyt herkän troponiinin aikakaudella (22, 25, 26).

Sydämen vajaatoimintaan liittyy määritelmän mukaisesti sydänlihaksen rakenteellisia ja toiminnallisia poikkeavuuksia sekä monessa tapauksessa sydänlihassauriota ja nekroosia (iskemiaa, tulehdusta, apoptoosia). Ei siis ole yllättävää, että nykyisillä herkillä menetelmillä kohonneita cTn-pitoisuuksia havaitaan valtaosalla potilaista (50–90 %:lla riippuen aineistosta ja vajaatoiminnan vaiheesta/vaikeusasteesta) kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa (27, 28). Akuutissa sydämen vajaatoiminnassa (AHF) kohonneita pitoisuuksia todetaan tulovaiheessa lähes kaikilla (85–99 %:lla). Lisäksi monella tapahtuu sairaalahoidon alkuvaiheessa cTn-pitoisuuksien nousu samaan tapaan kuin sepelvaltimotautikohtauksen yhteydessä, vaikka enintään kolmasosalla potilaista ACS on vajaatoiminnan syynä (29, 30). Tämä tarkoittaa ensinnäkin sitä, että cTn-arvojen spesifisyys ACS-diagnostiikassa (tyypin I sydäninfarkti) heikkenee akuutissa sydämen vajaatoiminnassa entisestään ja toisaalta että ACS:ää tulee osata epäillä mm. kliinisen kuvan ja EKG:n perusteella, jotta oikeat potilaat ohjautuvat viipymättä sepelvaltimokuvaukseen. Tuoreet ESC:n vajaatoimintasuositukset rinnastavat AHF:stä kärsivän ACS-potilaan tilannetta ST-nousuinfarktipotilaaseen, ja suosittelevat välitöntä angiografiaa (ks. myös Lehto ja Harjola tässä numerossa). Koska kaikille AHF-potilaille ei ole tarvetta tehdä angiografiaa, kasvaa kliinisen kokonaisarvion merkitys herkän troponiinin aikakaudella.

Kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa

Mitattavien hsTn-pitoisuuksien on myös osoitettu ennustavan sydämen vajaatoiminnan kehittymistä. Tuoreessa analyysissä todetaan, että henkilöillä, joilla ei ole tiedossa olevaa sydän- tai verisuonitautia, juuri herkkyysrajan ylittävät, mutta alle 99. persentiiliin jäävät hsTnT-pitoisuudet (3–15 ng/l) ovat yhteydessä sydämen MRI:llä mitattuun fibroosin kehittymiseen ja vasemman kammion massan kasvuun 10 vuoden seurannassa ilman LVEF-alenemaa (31). On muitakin tutkimuksia, jotka osoittavat, että pieni mutta mitattava hsTn-signaali terveillä ihmisillä ennakoii myöhempiä sydäntapahtumia ja etenkin sydämen vajaatoiminnan kehittymistä (24, 32–34). Jää nähtäväksi, voidaanko tällä tapaa paremmin tunnistaa primaaripreventiosta todella hyötyvät yksilöt ja soveltuuko hsTn seurantamerkkiaineeksi riskin ja hoidon tehon arvioinnissa.

Uudet merkkiaineet sydämen vajaatoiminnassa

ST2 kuuluu interleukiini-1-reseptoriperheeseen, jonka lisääntynyttä ekspressiota sydänlihaksen myosyyteissä ja fibroblasteissa mekaanisen venytyksen ja sydäninfarktin yhteydessä kuvattiin reilu kymmenen vuotta sitten (35). ST2 esiintyy sekä solukalvossa (ST2L) että liukoisessa muodos-

sa (sST2). Sen ligandi on IL-33, joka vapautuu mm. soluvauriossa. IL-33:n sitoutuminen ST2L-reseptoriin vaikuttaa sydänlihassoluun suojaavasti vähentäen fibroosia, hypertrofiaa ja apoptoosia kokeellisissa malleissa. Liukoinen sST2 sitoutuu myös IL-33:een (decoy reseptor) estäen näin IL-33/ST2L-kompleksin muodostusta ja sen myönteisiä vaikutuksia (5). sST2:n tuotantoa on sydänlihassolujen ja fibroblastien lisäksi myös verisuonissa ja sydämen ulkopuolella, ja sST2:n tarkempi patofysiologia on vielä tutkimuksen kohteena. sST2-pitoisuuksia on tutkittu eri aineistoissa, ja hyvin korkeita pitoisuuksia on kuvattu akuutisti ja vaikeasti sairailta (36). Koska sST2 ei ole sydänspesifinen, se, toisin kuin NP, ei ole hyödyllinen sydämen vajaatoiminnan diagnostiikassa (36).

Kohonneiden sST2-tasojen vahvaa yhteyttä huonoon ennusteeseen sydämen vajaatoiminnassa on kuvattu useammassa tutkimuksessa sekä akuutissa että kroonisessa vaiheessa, ja aiheesta on kaksi tuoretta meta-analyysia (37, 38). sST2 ennustaa mm. kuolleisuutta paremmin kuin esimerkiksi NP (39, 40) ja on riskistatifiikaatiossa myös parempi kuin Galectin-3 tai GDF-15. sST2 toimii riskistatifiikaatiossa sekä HFpEF- että HFrEF-potilailla (41). Korkeita sST2-tasoja esiintyy tiloissa, joihin liittyy merkittävä sydänlihassivuri, kuten sydäninfarktissa (36) ja kardiogeenisessä sokissa (42). Sydämen vajaatoiminnassa kohonneet tasot kuvastavat enemmänkin hemodynaamista kuormitusta sekä kroonisessa että akuutissa vaiheessa (36, 41). On myös osoitettu, että sST2-muutokset ajan funktiona ovat yhteydessä ennusteeseen (36, 43, 44). Analyttisessä mielessä on hyödyllistä tietää, että toisin kuin NP:llä sST2:n biologinen vaihtelu on pientä eivätkä muut tekijät kuten ikä, ruumiinrakenne, munuaistoiminta tai eteisvärinä vaikuta sST2-pitoisuuksiin (43, 45). Mielenkiintoa lisäävät myös retrospektiiviset havainnot siitä, että sydämen vajaatoiminnassa käytetyillä lääkehoidoilla voitaisiin vaikuttaa sST2-tasoihin (41, 43). Prospektiivisiä tutkimustuloksia aiheesta ei ole vielä saatavissa, mutta myös sST2:n käyttöä ARNI-hoidon ohjauksessa olisi mielenkiintoista selvittää.

Galectin-3: on myös tutkittu aktiivisesti sydämen vajaatoiminnassa. Galectin-3:n rooli inflammaatiossa ja fibroosin kehityksessä sekä havainto siitä, että sydämen vajaatoiminnassa sydänlihaksen galectin-3-ekspressio lisääntyi voimakkaasti ja korreloi sydänlihassivuriin asteeseen, herätti mielenkiintoa sen osuuteen sydämen vajaatoiminnan patofysiologiassa (41, 46). Galectin-3 syntyy kuitenkin monessa kudoksessa, ja sen säätely on sydämen ulkopuolisissa elimissä varsin monimutkaista. Galectin-3-tasot näyttävät ennustavan kuolleisuutta erityisesti sydämen akuutissa vajaatoiminnassa (47), kun taas kroonisessa vajaatoiminnassa yhteys on ollut vaihteleva. Galectin-3-taso riippuu enemmän muiden elinten (esim. munuaisten) tilasta kuin sydämen vajaatoiminnan vaikeusasteesta (41, 43). Tuore tutkimus osoitti, että sydämen vajaatoimintapotilailta oli kohonnut(?) sydänlihaksen Galectin-3-pitoisuus ja lisääntynyt kollageeni-ekspressio sekä korkeammat verestä mitatut biomarkeripitoisuudet. Galectin-3-pitoisuu-

det tai myokardiekspressio eivät kuitenkaan korreloineet fibroosin kanssa (48). Toiveet tämän markkerin kliinisestä käyttökelpoisuudesta sydämen vajaatoiminnassa ovat hiipumassa, ja Galectin-3 on joutunut mm. sST2:n ja GDF-15:n varjoon.

GDF-15 on TGF- β -perheeseen kuuluva sytokiini, josta on vastikään ollut katsaus tässä lehdessä (49). GDF-15:n lisääntynyt ekspressio sydänlihassoluissa, endoteelissa ja verisuonten sileälihassoluissa kuormituksen, kudostuhoon tai inflammaation seurauksena tekee siitä potentiaalisen biomarkkerin myös sydämen vajaatoiminnassa. GDF-15-pitoisuudet sydämen vajaatoiminnassa ovat huomattavan korkeat, erityisesti akuutissa sydämen vajaatoiminnassa (50) ja hyvin vaikeassa vajaatoiminnassa ja kardiogeenisessä sokissa (51, 52). Vaikka GDF-15-tason on todettu laskevan LVAD-hoidon myötä (51), on todennäköistä, että korkeat pitoisuudet vaikeassa vajaatoiminnassa ovat peräisin muualta kuin sydämestä ja liittyvät muiden elinjärjestelmien toimintahäiriöön. GDF-15-pitoisuuksien vahva yhteys huonoon ennusteeseen voi heijastaa juuri vajaatoimintaan liittyvää kokonaisvaikutusta. Vajaatoiminnassa kohonneita GDF-15-pitoisuuksia on kuvattu sekä HFpEF:ssä että HFrEF:ssä, eikä pitoisuuksissa ollut eroja näiden ryhmien välillä (53).

Adrenomedulliini (ADM) on voimakas vasodilatoiva peptidi ja verisuonistovaikutuksensa takia mielenkiintoinen biomarkkeri sydän- ja verisuonisairauksissa samalla tavalla kuin NP. ADM:n mittaaminen on hankalaa sen nopean puoliintumisajan ja(?) ekstrakardiaalisen expression takia. ADM:n esiaste MR-proADM:n ja vastikään bioaktiivisen ADM:n mittaaminen on kuitenkin mahdollista. Vasoaktiivisena peptidinä MR-proADM:n on todettu olevan koholla sydämen vajaatoiminnassa, ja se on liitetty myös huonompaan ennusteeseen. BACH-tutkimuksessa tutkittiin monia biomarkkereita hengenahdistuspotilailta, ja MR-proADM vaikutti vahvalta ennustetekijältä (54). Myös kardiogeenisessä sokissa on osoitettu, että korkea (bio)ADM liittyy huonompaan ennusteeseen (55). On kuitenkin epäselvää, tuoko ADM jotain erityistä lisää jo melko laajaan biomarkeripaneeliin akuutissa ja kroonisessa vajaatoiminnassa (39, 56).

Yhteenveto

Biomarkkereilla mitataan sydämen hemodynaamista tilaa, sydänlihaksen rakenteen muutoksia ja muun elimistön reaktiota sydämen vajaatoimintaan. Sydämen vajaatoiminnan yhteydessä häiriintyy sydämen lisäksi monen muunkin elimen toiminta, jolloin löytyy monia reagoivia biomarkkereita. Kliiniseen käyttöön ovat toistaiseksi vakiintuneet parhaiten BNP ja NTproBNP, jotka erottavat akuutista hengenahdistuksesta kärsivän potilaan sydämen vajaatoiminnan varsin hyvin. NP:iden käyttöä sydämen vajaatoiminnan diagnostiikassa suositellaan sekä kansallisesti että kansainvälisesti. Troponiini on sydänlihassivuriomarkkeri, jonka pitoisuudet kohoavat sydämen vajaatoiminnas-



sa myös ilman sepelvaltimotautia tai sepelvaltimotautikohtausta. Sepelvaltimotautikohtaukseen liittyvässä sydämen vajaatoiminnassa olisi kuitenkin tärkeää erottaa välittömästä angiografiasta ja mahdollisesta sepelvaltimointerventiosta hyötyvät potilaat. Potilaiden hoitoa ohjaavien, uusien ja usein kalliidenkin biomarkkereiden laajemman käyttöönottamisen edellytyksenä tulee olla prospektiivinen tutkimustieto, jolla osoitetaan potilaiden hyötyminen ja/ tai kustannusten väheneminen biomarkkeriin perustuvala hoitostrategialla. Mahdollisia tarjokkaita on useita, joista lupaavimpina voidaan tällä hetkellä pitää sST2:ta.

Viitteet

- Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1–20.
- The kidney in heart failure: an update. Damman K, Testani JM. *Eur Heart J*. 2015;36:1437–4.
- Interactions of the heart and the liver. Möller S, Bernardi M. *Eur Heart J*. 2013;34:2804–11.
- Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, Mullens W. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:485–95.
- The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):3B–7B.
- Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647–54.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
- Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1081–7.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):330–7.
- Januzzi JL Jr, Sakhujia R, O'donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, Cameron R, Krauser DG, Tung R, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006;166:315–20.
- Duodecim Käypä Hoito: Sydämen vajaatoiminta 2017
- 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. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891–97.5
- Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, Ali U, Bustamam A, Soheli N, McKelvie R, Balion C, Raina P 10.1007/s10741-014-9447-6. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev*. 2014 Aug;19(4):421–38. doi:
- Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Soheli N, Raina P. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014 Aug;19(4):453–70.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2168–74.
- Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobantu MI, Grinfeld L, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Prescott MF, Edwards C, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin T, Teerlink JR; RELAX-AHF Investigators. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):196–206.
- Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep;10(9):824–39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014. Review
- Bayes-Genis A, Lupón J, Jaffe AS. Can Natriuretic Peptides be Used to Guide Therapy? *EJIFCC* 2016;27:208–16.
- Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL Jr, Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Aug 22;318(8):713–720.

20. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425–2436.
21. McKie PM, Burnett JC Jr. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2437–2439.
22. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012 Sep;33(18):2265–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehs191. Review
23. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1071–1078.
24. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304:2494–2502.
25. Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J, et al. Implications of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice: data from the SWEDEHEART registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1655–64.
26. What to expect when measuring high-sensitivity troponin: practical advice for clinicians. Januzzi JL Jr. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 28;65(16):1665–7.
27. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242–1249.
28. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Cohn JN, Latini R. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from two large randomized clinical trials. *Circulation* 2012;125:280–288.
29. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel AS. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37–42.
30. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, Pastor-Perez F, Valdes M, Januzzi JL. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:718–725.
31. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1715–1721.
32. Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, Kronmal R, Daniels LB, Lima JA, de Lemos JA, Bertoni AG, deFilippi CR. High Sensitive Cardiac Troponin T as an Early Biochemical Signature for Clinical and Subclinical Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2017 Feb 3 . Epub 2017 Feb 3.
33. Parikh RH, Seliger SL, de Lemos J, Nambi V, Christenson R, Ayers C, Sun W, Gottdiener JS, Kuller LH, Ballantyne C and deFilippi CR. Prognostic Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Concentrations between the Limit of Blank and Limit of Detection in Community-Dwelling Adults: A Meta-analysis. *Clin Chem*. 2015;61:1524–1531.
34. McEvoy JW, Chen Y, Ndumele CE, Solomon SD, Nambi V, Ballantyne CM, Blumenthal RS, Coresh J, Selvin E. Six-Year Change in High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Subsequent Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Death. *JAMA Cardiol*. 2016 Aug 1;1(5):519–28
35. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau J-L, Lee RT. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961–2966.
36. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta* 2015;443:57–70.
37. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, Bayes-Genis A, Anand I, Januzzi JL, Emdin M. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2016 Nov [Epub ahead of print]
38. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, Lassus J, Mebazaa A, Gayat E, Breidhardt T, Sabti Z, Mueller C, Brunner-La Rocca HP, Tang WH, Grodin JL, Zhang Y, Bettencourt P, Maisel AS, Passino C, Januzzi JL, Emdin M. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017 Feb 8 [Epub ahead of print]
39. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Disomma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Nouira S, Sato N, Potocki M, Parenica J, Collet C, Cohen-Solal A, Januzzi JL Jr, Mebazaa A. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol* 2013;168:2186–2194.
40. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, Dries DL, Tang WH, Wu AH, Fang JC, Boxer R, Sweitzer NK, Levy WC, Goldberg LR, Jessup M, Cappola TP. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:180–187.
41. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL Jr. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jun;17(6):559–69. doi: 10.1002/ejhf.273. Review



42. Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, Sadoune M, Gayat E, Pulkki K, Arrigo M, Krastinova E, Sionis A, Parissis J, Spinar J, Januzzi J, Harjola VP, Mebazaa A; CardShock Investigators. Combined Measurement of Soluble ST2 and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Provides Early Assessment of Severity in Cardiogenic Shock Complicating Acute Coronary Syndrome. *Crit Care Med.* 2017 Jul;45(7):e666–e673.
43. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clin Chem.* 2017 Jan;63(1):211–222. Review
44. Tang WH, Wu Y, Grodin JL, Hsu AP, Hernandez AF, Butler J, Metra M, Voors AA, Felker GM, Troughton RW, Mills RM, McMurray JJ, Armstrong PW, O'Connor CM, Starling RC. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016 Jan;4(1):68–77.
45. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, Dijk-Brouwer J, Wu AH, Jaffe A, de Boer RA. *Eur J Heart Fail.* 2017 Mar;19(3):357–365.
46. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009 Sep;11(9):811–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp097. Review
47. Chen A, Hou W, Zhang Y, Chen Y, He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;182C:168–170.
48. López B, González A, Querejeta R, Zubillaga E, Larman M, Díez J. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail.* 2015 Apr;17(4):385–92.
49. Hongisto M. Sydänaäni 2016 (27):2
50. Cotter G, Voors AA, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1133–43.
51. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1249–1256.
52. Fuernau G, Poenisch C, Eitel I, de Waha S, Desch S, Schuler G, Adams V, Werdan K, Zeymer U, Thiele H. Growth-differentiation factor 15 and osteoprotegerin in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Eur J Heart Fail.* 2014 Aug;16(8):880–7.
53. Chan MMY, Santhanakrishnan R, Chong JPC, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:81–8.
54. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Hartmann O, Morgenthaler NG, Anker SD. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 30;58(10):1057–67.
55. Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, Sans-Roselló J, Hartmann O, Lindholm M, Arrigo M, Tarvasmäki T, Köber L, Thiele H, Pulkki K, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva-Cardoso J, Carubelli V, Sionis A, Harjola VP, Mebazaa A. Adrenomedullin: a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):6.
56. Jackson CE, Haig C, Welsh P, Dalzell JR, Tsoralis IK, McConnachie A, Preiss D, Anker SD, Sattar N, Petrie MC, Gardner RS, McMurray JJ. The incremental prognostic and clinical value of multiple novel biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Dec;18(12):1491–1498. ■

Sidonnaisuudet

- Johan Lassus: Luentopalkkio (Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, OrionPharma, Pfizer, Servier, ViforPharma), Konsultointi (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Roche Diagnostics), Tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Pfizer)
- Pekka Porela: Konsultointi (Bayer), Tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Bayer, Boston Scientific, Medtronic Finland ja St Jude Medical)
- Jukka Lehtonen: Ei sidonnaisuuksia

Johan Lassus

Dosentti, kardiologian erikoislääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

Jukka Lehtonen

Dosentti, kardiologian erikoislääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

Pekka Porela

Dosentti, kardiologian erikoislääkäri
Tyks/sydänkeskus

Kuvantamistutkimukset sydämen vajaatoiminnassa

ANTTI SARASTE

HELENA HÄNNINEN

MARJA HEDMAN

Kuvantamistutkimukset ovat tärkeä osa sydämen vajaatoiminnan diagnostiikkaa ja ohjaavat vajaatoiminnan hoitoa. Kuvantamistutkimusten aiheita on esitetty taulukossa 1, ja niitä käsitellään tarkemmin alla kunkin menetelmän kuvauksen yhteydessä.

Ultraäänitutkimuksen aiheet

Sydämen ultraäänitutkimus on ensisijainen sydämen kuvantamistutkimus sydämen vajaatoimintaa epäiltäessä (1, 2). Sydämen ultraäänitutkimusta suositellaan tehtäväksi kaikille potilaille, joilla todetaan sydämen vajaatoiminta tai on syytä epäillä sydämen vajaatoimintaa esitetöiden (esim. tiedossa oleva sydänsairaus), kliinisten löydösten (esimerkiksi sivuääni tai kohonnut laskimopaine), poikkeavan EKG:n, thoraxkuvalöydöksen tai kohonneen BNP-pitoisuuden perusteella. Ultraäänitutkimuksen etuna muihin kuvantamistutkimuksiin verrattuna on sen hyvä saatavuus ja turvallisuus. Ongelmana on joillain potilailla huono näkyvyys esimerkiksi keuhkosairauden vuoksi.

Ultraäänitutkimuksen aiheita on esitetty taulukossa 1. Ultraäänikuvauksella todettu sydämen toimintahäiriö, rakennepoikkeavuus tai kohonnut täyttöpaine voivat varmistaa sydämen vajaatoiminnan diagnoosin epäselvissä tapauksissa. Sydämen ultraäänitutkimuksen löydösten perusteella on mahdollista todeta systolinen toimintahäiriö tai diastoliseen toimintahäiriöön viittaavia löydöksiä ja täten selvittää vajaatoiminnan mekanismia (HFpEF tai HFrEF). Ultraäänitutkimuksella voi todeta sydämen vajaatoiminnan aiheuttavan tai sitä pahentavan läppävian (esimerkiksi toiminnallinen mitraalivuoto) sekä arvioida vian vaikeusastetta ja hoidon tarvetta. Ultraäänitutkimuksella on myös mahdollista todeta varhainen sydämen toimintahäiriö potilailla, jotka altistuvat sydäntoksisen hoidon, esimerkiksi

sytostaatin, vaikutukselle. Ultraäänitutkimuksella saadaan tietoa sydämen vajaatoiminnan ennusteesta, ja löydökset ovat apuna sydämen vajaatoiminnan lääke- ja tahdistinhoitojen tarpeellisuutta arvioitaessa ja hoitovastetta seurattaessa.

Vasemman kammion systolinen toiminta

Vasemman kammion systolisen toiminnan tutkiminen mittaamalla ejektiofraktio on tärkeää sydämen vajaatoiminnan mekanismin selvittämiseksi. Lisäksi alentunut ejektiofraktio korreloi vahvasti vajaatoimintapotilaan huonoon ennusteeseen ja vaikuttaa sekä lääke- että laitehoitoja koskeviin päätöksiin. Ultraäänitutkimuksen yhteydessä tehtävä silmämääräinen arvio on kvantitatiivisten mittausten ohella tärkeä ja nopea keino arvioida vasemman kammion systolista toimintaa esimerkiksi päivystyksessä.

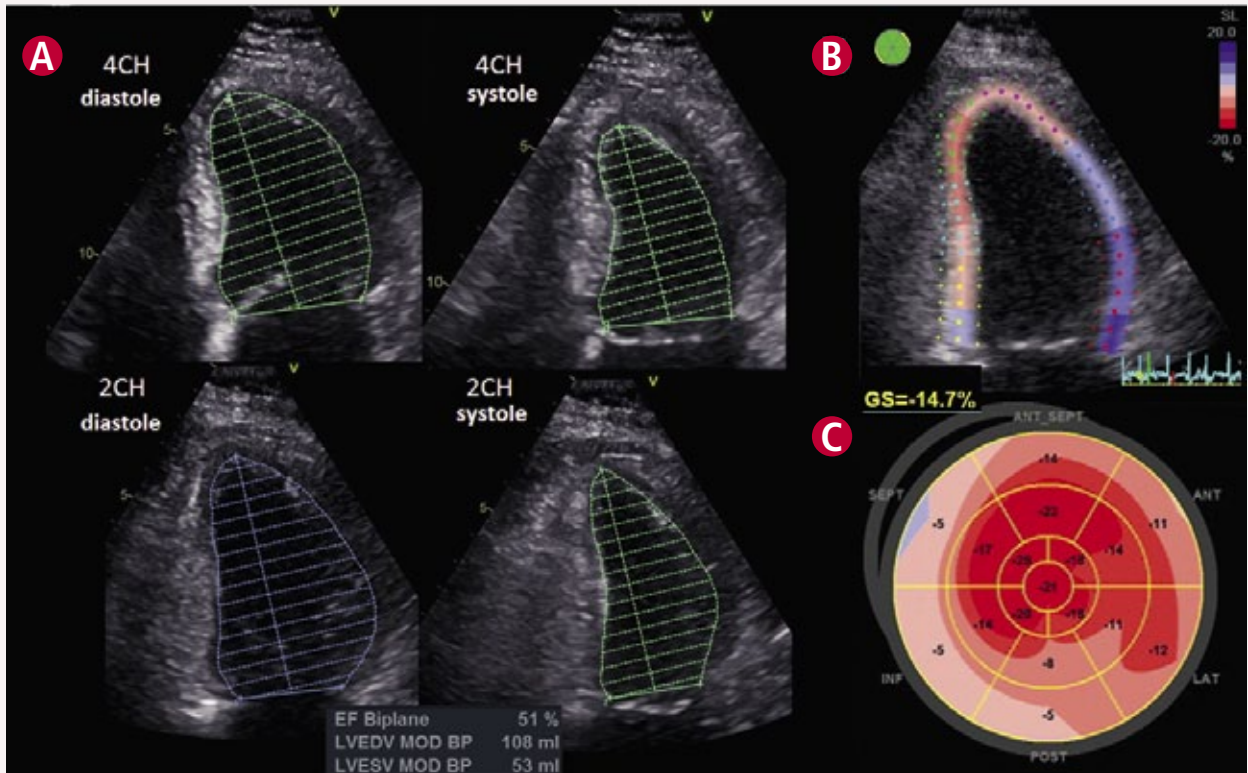
Ultraäänitutkimuksessa ejektiofraktion mittaukseen suositellaan käyttämään ensisijaisesti Simpsonin menetelmää ja planimetriaa, jossa rajataan vasemman kammion ontelo systoleessa ja diastoleessa endokardiumin rajapintaa seuraten nelilokero- ja kaksilokero kuvissa (Kuva 1; 3). Kuvan laatu on tähän riittävä lähes kaikilla potilailla, mutta menetelmä vaatii harjaannusta. Automaattiset endokardiumin tunnistavat ohjelmat ovat hyödyllisiä ja nopeuttavat mittauksista. Mikäli näkyvyys on huono, voi ejektiofraktion mittauksen apuna käyttää laskimoon annettavaa ultraäänivarjoainetta, joka parantaa endokardiumin rajapinnan erottumista.

Kolmiulotteinen ultraäänikuvantaminen on parhaimmillaan kaksikulotteista kuvantamista tarkempi ja toistettavampi menetelmä kammio-tilavuuksien ja ejektiofraktion mittaukseen, kun vertailukohtana käytetään tietokonekerroskuvauksella tai magneettikuvauksella tehtyjä mittauksia (4). Tämä perustuu siihen, että kolmiulotteisessa kuvantamisessa ei tarvita tilavuuksien arvioimisen apuna matemaattista mallinnusta. Nykyisin useimmissa sydäntutkimuksiin varustetuissa ultraäänilaitteissa on mahdollisuus kolmiulotteiseen kuvantamiseen, mutta sen onnistumisen edellytyksenä on hyvä näkyvyys.

Kudoskuvantaminen

Kudoskuvantamisen (kudosdoppler tai kudaskaikuja harmaasävykuvissa seuraava speckle tracking) avulla on mah-





Kuva 1. Vasemman kammion systolisen toiminnan arviointi ultraäänitutkimuksessa. **A)** Esimerkki ejektiofraktion mittaamisesta Simpsonin menetelmällä käyttäen vasemman kammion pinta-alan planimetrioitua loppudiaastolen ja systolen aikaisissa neli-(4CH)- ja kaksilokerokuvissa (2CH). **B) C)** Esimerkki vasemman kammion pitkittäissupistumisen (longitudinal strain) mittaamisesta speckle tracking -menetelmällä. Yläkuvassa näkyy sydänlihaksen pitkittäissupistumista värikoodattuna kaksilokerokuvassa ja alakuvassa alueellinen pitkittäissupistuminen esitettyinä häränsilmäkuvasse. Mittaukset on tehty potilaalta, jolla on stabiili NYHA 2 -tasoinen vajaatoimintaoire ja jonka pro-BNP-arvo on 2080 pg/mL. Potilaalla ei ole sepelvaltimoahtauksia tai läppäviköitä, mutta hän on sairastanut pitkään verenpainetauti. Vaikka ejektiofraktio on normaalin alarajoilla (51 %, viitearvo miehillä > 51 % ja naisilla > 53 %) on vasemman kammion keskimääräinen pitkittäissupistuminen (global longitudinal strain eli GS) alentunut (14,7 %, viitearvo kyseisellä laitteella mitattuna > 17 %).

dollista mitata sydänlihaksen paikallista liikettä ja liikenopeutta ultraäänitutkimuksessa. Näistä on mahdollista laskea sydänlihaksen suhteellinen lyheneminen tai piteneminen eli strain, joka ilmaistaan prosentuaalisena osuutena tutkittavan alueen alkuperäisestä (yleensä alkudiaastolen aikaisesta) pituudesta. Paikallisten strain-arvojen keskiarvon perusteella voidaan laskea esimerkiksi koko vasemman kammion pitkittäissuuntaan tapahtuvaa supistumista kuvaava arvo, joka on normaalisti 20 %:n luokkaa (Kuva 1).

Kudoskuvantamisen etuna ejektiofraktion mittaukseen verrattuna on erityisesti sen herkkyyys vasemman kammion toimintahäiriön havaitsemisessa. Kudoskuvantamisella voidaan todeta pitkittäissupistumisen ja kehäsuuntaan tapahtuvan supistumisen olevan terveitä henkilöitä heikompaan verenpainetauti sairastavilla potilailla, joilla ejektiofraktio on normaali eikä tiedossa ole sydämen vajaatoimintaa. Samoin kudoskuvauksella voidaan todeta supistumishäiriötä vajaatoimintapotilailla, joilla ejektiofraktio on normaali (HFpEF) (5). Kudoskuvantamisen ongelmana on ollut

yleisesti sovellettavien viitearvojen puute (laitekohtaisia viitearvoja löytyy viitteestä 3). Näin ollen kliinisessä työssä kudoskuvantaminen on parhaimmillaan potilaiden seurannassa, jolloin mittaustuloksia on mahdollista verrata aiempiin löydöksiin. Vasemman kammion pitkittäissupistumisen mittaamista (global longitudinal strain) suositellaan harkittavaksi vasemman kammion toiminnan häiriön varhaisena toteamiskeinona esimerkiksi kardiotoxisen syöpähoidon vaikutusten seurannassa (6).

Diastolinen toimintahäiriö

Vasemman kammion diastolisen toimintahäiriön arvio perustuu diastolista toimintaa kuvaaviin mittauksiin, minkä lisäksi vasemman eteisen koon suureneminen ja vasemman kammion hypertrofia viittaavat diastoliseen toimintahäiriöön (1, 5; Kuva 2). Diastolisen toimintahäiriön toteamista on esitelty yksityiskohtaisemmin toisaalla (7).

Ultraäänellä mitattavat vasemman kammion diastolisen toiminnan muuttujat on validoitu invasiivisia mittauk-

sia käyttäen, ja ne korreloivat vajaatoiminnan ennusteeseen. Diastolisen toiminnan arviointi perustuu vasemman kammion sisäänvirtausprofiiliin, keuhkolaskimon virtausprofiiliin ja mitraaliannuluksen sydänlihaksen liikenopeuksien mittaamiseen doppler- ja kudosdopplertekniikoilla (Kuva 2). Vasemman kammion jäykistyessä mitraalisiin virtauksen loppudiastolinen, eteissupistumisen aikaansaama virtausnopeus (A-aalto) kasvaa suhteessa alkudiastoliseen täyttöön (E-aalto). E- ja A-aaltojen nopeuksien suhteen pieneminen ($< 1,0$) viittaa vajaatoimintapotilaalla diastoliseen toimintahäiriöön, ns. relaksaatiohäiriöön. Vasemman kammion täyttöpaineen kasvaessa mitraalisiin virtauksen alkudiastolinen virtausnopeus kasvaa, jolloin E- ja A-aaltojen suhde normalistuu (ns. pseudonormalisaatio). Normaalin tilan ja kohonneen täyttöpaineen erotusdiagnoosiikassa auttaa sydänlihaksen liikenopeuden mittaaminen mitraaliläpän mediaali- ja lateraaliannuluksessa nelilokerokuvassa kudosdopplertekniikalla. Mitraalisiin virtauksen alkudiastolisen nopeuden ja mitraaliannuluksen kudosliikenopeuden suhde > 14 viittaa kohonneeseen täyttöpaineeseen vajaatoimintaa epäiltäessä. Diastolinen toimintahäiriö on suhteellisen yleinen löydös, eikä se yksinään riitä vajaatoiminnan diagnoosiin, mutta tukee vajaatoimintadiagnoosia yhdessä oireiden, löydösten ja kohonneen BNP-arvon kanssa.

Vasemman eteisen koon kasvu on tyypillinen löydös sydämen vajaatoiminnassa ja liittyy kohonneeseen vasemman kammion täyttöpaineeseen. Toisaalta vasemman eteisen koko voi kasvaa muista syistä, kuten eteisvärinän tai mitraalivuodon seurauksena. Vasemman eteisen koon mittaamiseen suositellaan sen systolisen tilavuuden planimetrioitua kärkikkunasta nelilokero- ja kaksilokerokuvissa (Kuva 2; 3).

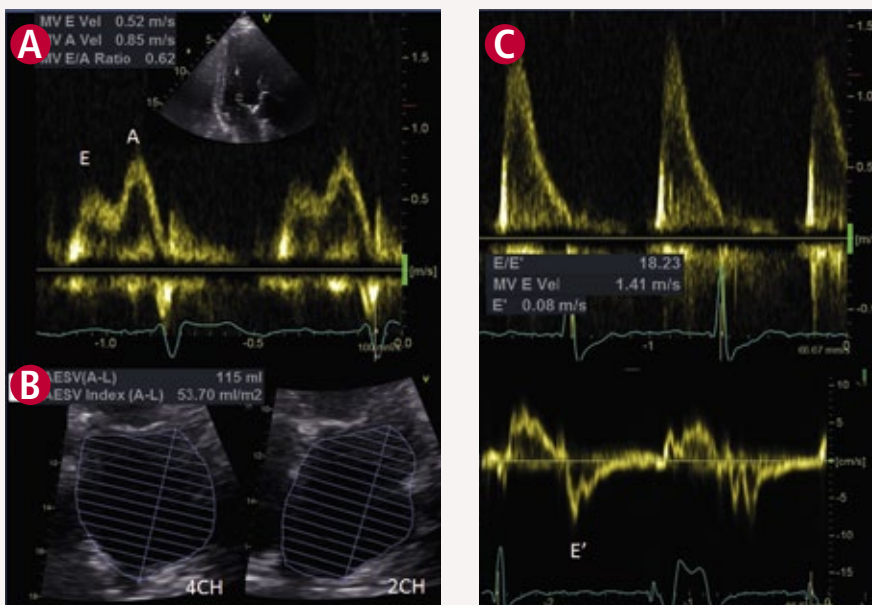
Vasemman kammion seinämien hypertrofia ilman kammio-tilavuuden kasvua on tyypillinen löydös HFpEF-potilailla, mutta sen puuttuminen ei sulje pois vajaatoiminnan mahdollisuutta. Vasemman kammion lihassmassa voidaan mitata kohtisuoraan kammion pitkää akselia vastaan kammion basaalisista mitraaliläppäpurjeiden kärkien tasalta loppudiastolisessa vaiheessa (3).

Läppäviat

Vajaatoimintapotilaan ultraäänitutkimuksessa on tärkeää kiinnittää huomiota mahdollisiin vajaatoiminnan taustalla oleviin läppävikoihin (1). Dobutaminiirasisutestistä voi olla tarpeen vajaatoimintapotilaan aorttaläppäahtauman vaikeusasteen arvioinnissa, jos ejektiofraktio on alentunut. Toiminnallisen mitraalivuodon arvioinnin merkitys on korostunut katetrikorjausmahdollisuuksien myötä.

Oikean kammion toiminta

Sydämen oikean kammion toiminnan arvioimisessa suositellaan käyttämään apuna useita eri mittauksia (3, 8). Ultraäänitutkimuksella todettava kohonnut keuhkovaltimopaine, voimakas trikuspidaaliläppävuoto, oikean kammion ja eteisen laajeneminen sekä alentunut supistuvuus (trikuspidaalinnuluksen liikkeestä mitattu pitkäsupistuminen, vapaan seinämän kudosliikenopeus tai kammion pinta-alan muutos) liittyvät vajaatoimintapotilaan huonoon ennusteeseen. Näkyvyyden ja tekniikan salliessa kolmiulotteinen kuvantaminen antaa kaksiulotteisia mittauksia tarkemman kuvan oikean kammion toiminnasta.



Kuva 2. Vasemman kammion diastolisen toimintahäiriön arviointi ultraäänitutkimuksessa. **A)** Esimerkki relaksaatiohäiriölle tyypillisestä mitraalisiin virtausprofiilista vajaatoimintapotilaalla. Alkudiastolinen virtausnopeus (E-aalto) on hitaampi kuin loppudiastolinen, eteissupistumisen aikaansaama virtausnopeus (A-aalto). **B)** Samalla potilaalla vasemman eteisen koon mittaus planimetroiden neli- (4CH) ja kaksilokerokuvissa (2CH) osoitti eteisen olevan selvästi laajentunut (54 ml/m², viitearvo < 34 ml/m²). **C)** Esimerkki (eri potilas kuin kuvissa A ja B) kohonneen vasemman kammion täyttöpaineen tyypillisestä löydöksestä, jossa E-aallon nopeus suhteessa mitraaliläpän annuluksen sydänlihaskudoksen alkudiastoliseen liikenopeuteen (E') on kiihtynyt ($E/E' = 18$, viitearvo < 14).



Kuva 3. Sydämen lokeroiden tilavuudet, seinämäpaksuudet ja jälkitechostumien laajuus voidaan määrittää tarkasti puoliautomaattisella analyysiohjelmistolla. Kuvassa esimerkki HUS:ssa käytössä olevasta Qmass®-analyysiohjelmistosta. Sydämen vasen kammio kuvataan lyhyen akselin suuntaisilla liikesarjoilla (Kuva 3A). Jälkitechostumien laajuuden määrittäminen tehdään puoliautomaattisella analyysiohjelmistolla (Kuva 3B).

Sydämen magneettikuvauksen aiheet

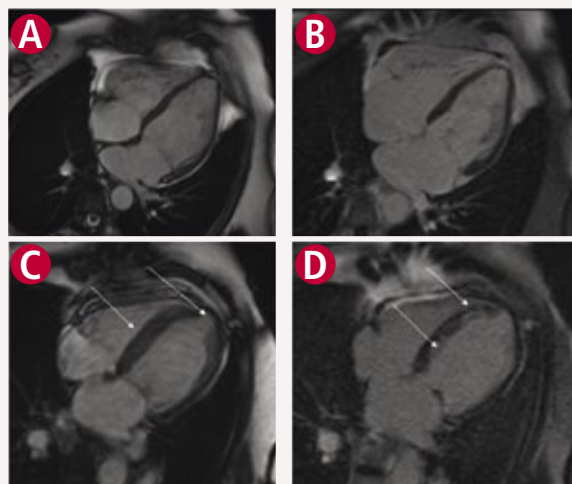
Sydämen magneettikuvaus on aihe, jos näkyvyys ultraäänitutkimuksessa on puutteellinen tai jos vajaatoiminnan etiologiaksi epäillään kertymätauti tai tulehduksellista sydänlihassairautta ja sepelvaltimotauti on epätodennäköinen tai poissuljettu (1, 9). Sydämen magneettikuvausta pidetään sydämen lokeroiden tilavuuksien, seinämäpaksuuksien ja sydämen supistuvuuden toiminnan arvioinnin peruskivenä (Kuva 3). Oikean kammion toiminnan arvi-

oinnissa magneettikuvaus on ultraäänitutkimusta tarkempi. Magneettikuvauksella on kuvantamismenetelmistä paras kyky tutkia sydänlihaksen sisäistä rakennetta ja todeta sydänlihaksen turvotus ja sydänlihaskvaurio (Kuva 3). Sydänlihaskvauriota arvioidaan gadoliniumvarjoainetehosteisella ns. jälkitechostumakuvaus, jossa varjoaine kertyy sydänlihaksen solunulkoiseen tilaan vaurioalueelle. Tulehdukselliseen sydänlihassairauteen viittaavia löydöksiä ovat nopeasti edennyt vajaatoiminta, eteiskammiojohtumisen

häiriöt, kammioeräiset rytmihäiriöt sekä troponiinipäästö (Kuva 4). Magneettikuvaus voi olla avuksi sydänlihaskuvauksien kohdentamisessa. Magneettikuvauksessa todetulla sydänlihaskuvauksella kuvaavalla jälkitechostumalla ja sen laajuudella näyttäisi olevan ennustearvoa sydäntapahtumien suhteen etenkin tulehduksellisissa sydänlihaskuvauksissa. Magneettikuvauksen käyttöä rajoittavat edelleen alueelliset erot saatavuudessa ja tutkimuksen tulkinnessa.

Tietokonetomografian merkitys

Sepelvaltimoanatomian selvittämiseen sydämen vajaatoiminnan taustalla voidaan käyttää tietokonetomografiaa (TT) silloin, kun sepelvaltimotaudin ennakkotodennäköisyys on pieni tai kohtalainen (1, 10). Tarkan sepelvaltimoanatomian kuvantaminen TT:llä edellyttää kuitenkin taloudellista syketajuutta, mieluiten sinusrytmiä sekä kykyä pidättää hengitystä. Näin ollen TT-kuvaus ei ole helposti toteutettavissa akuutissa sydämen vajaatoimintatilanteessa. Kuitenkin uudet nopeat mm. kaksoisputkiteknologiaan pohjautuvat TT-laitteet pystyvät kuvaamaan koko sydämen yhden sykäyksen aikana mahdollistaen sepelvaltimoiden kuvauksen myös eteisvärinän aikana. Näitä matala-annos-TT-laitteita voidaan käyttää lisäksi sydämen toiminnalliseen kuvantamiseen maltillisen sädeannoksen vuoksi. Siten voidaan määrittää kammiotilavuuksia ja ejektiofraktio esimerkiksi potilailla, jolla on rajoittunut näkyvyys ultraäänikuvantamisessa tai joilla magneettikuvaus ei tule kyseeseen tai sitä ei ole saatavilla. TT-kuvaus mahdollistaa myös oikean kammion anatomian ja toiminnan tutkimisen sekä mahdollisten oikovirtausten paikantamisen epäselvän oikean kammion vajaatoiminnan yhteydessä (Kuva 5).

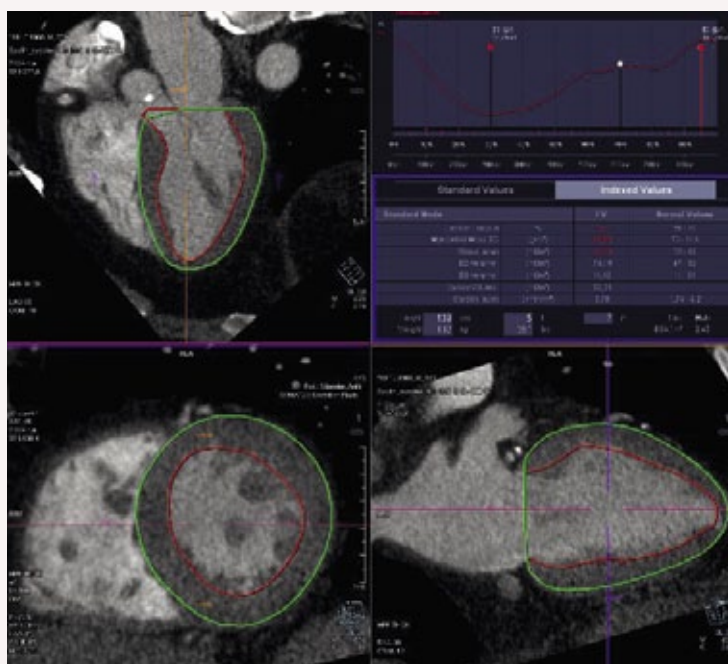


Kuva 4. Ylempi kuvapari: Normaali sydämen magneettikuvauslöydös. Nelilokerokuva (A) ja vastaava jälkitechostumakuva (B). Terve sydänlihaskuvauksissa jälkitechostumakuva on mustaa. Alempi kuvapari: Jättisolomyokardiitti. Magneettikuvauksessa (C) todetaan septaalista paksuutumaa ja apeksin alueella ohentuma-alue (nuolet). Vasemman kammion ejektiofraktio oli 44 %. Jälkitechostumakuva (D) todetaan septumin alueella läiskäistä jälkitechostumaa inflammatoriseen sydänsairauteen sopien (nuolet). Oikean kammion septumin koepalan histologisessa tutkimuksessa diagnosoitiin jättisolomyokardiitti.

Isotooppikuvauksen aiheet

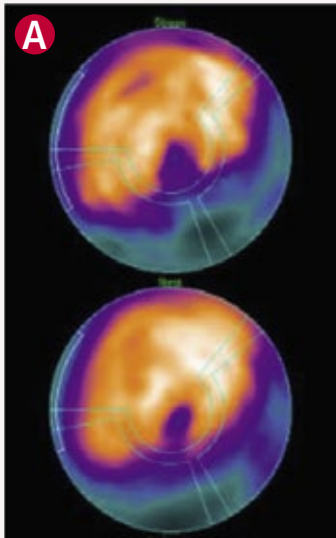
Sydänlihaskuvauksia

Sydämen perfuusion gammakuvausta voi käyttää sepelvaltimotaudin toteamisen vajaatoiminnan taustalla silloin, kun taudin ennakkotodennäköisyys on kohtalainen eikä etiolo-



Kuva 5. Vasemman kammion systolisen toiminnan arviointi tietokonetomografiakuvauksessa. Ultraäänitutkimuksen Simpson-menetelmää vastaavasti kuva-analyysohjelmalla rajaa automaattisesti sydänlihaskuvauksien ääriviivat ja määrittää kammiotilavuuden loppudistolen ja systolen aikaisissa kolmi- ja kaksilokerokuvissa sekä lyhyen akselin kuvissa. Oikeassa yläkuvassa näkyy supistumissyklin aikainen tilavuuskäyrä ja laskennalliset suuret kehon pinta-alaan suhteutettuina lukuina. Esimerkin mittaukset ovat terveeltä henkilöltä.

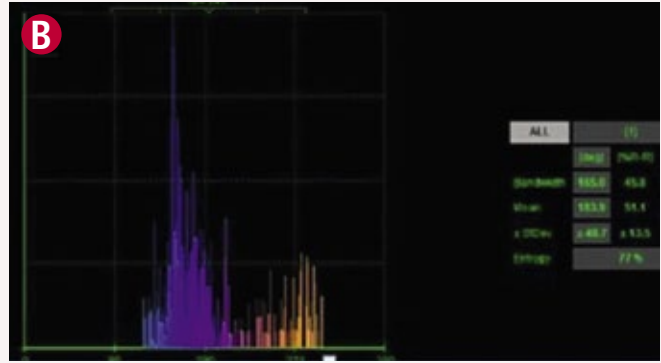




Kuva 6. A) Sydänperfuusion gammakuvausten häränsilmäkuva vasemmasta kammioista.

A) Ylempi kuva esittää sydänlihaskuvasuonituksen aikana ja alempi vasemmassa. Posterolateraalista näkymästä näkyy laaja muuttumaton arpialue, joka on johtanut vasemman kammion vajaatoimintaan.

Vajaatoimintatahdistinhoitoa suunniteltaessa on tärkeää, ettei tahdistinjohtoa aseteta kuolleelle arpialueelle. **B)** Faasianalyysi saman potilaan vasemmasta kammioista, jossa näkyy merkittävä vasemman kammion mekaaninen dyssynkronia. Kaistan leveys (band width) 165 astetta (normaalisti < 50) ja standardideviaatio (SD) 48,7 astetta (normaalisti < 15).



gian selvittämisellä ole kiire. Se toimii hyvin myös iskemian vaikeusasteen ja sijainnin arvioinnissa ohjaten mahdollisten kajoavien sepelvaltimotoimenpiteiden tarvetta ja kohdentamista. Sydänlihaksen elinkelpoisuutta eli viabiliteettia voidaan niin ikään arvioida gammakuvausten avulla esimerkiksi ennen ohitusleikkausta. Mahdolliset arpialueet ja niiden laajuus ovat hyvin arvioitavissa perfluusiokuvissa (Kuva 6a). EKG-tahdistettu perfluusiokuva mahdollistaa vasemman kammion tilavuus- ja supistumis- tai laajenemisnopeuden sekä siten kammion systolisen ja diastolisen toiminnan määrittämisen. Sydänlihaskuvasuonituksen avulla on todettu olevan vahva ennusteellinen tutkimusnäyttö iskemian vaikeusasteeseen korreloiden (1, 10, 11).

Positroniemissiotomografiaa (PET) voidaan gammakuvausten ohella käyttää sydämen perfluusion tutkimiseen. Menetelmä perustuu radioaktiivisiin merkkiaineisiin, joiden radioaktiivisuuden puoliintumisaika on hyvin lyhyt

ja edellyttää siksi kallista syklotronilaitteistoa, joka rajoittaa PET-perfluusiokuvauksen saatavuutta diagnostiikassa. Toisaalta markkinoille on tullut generaattorilla tuotettavia merkkiaineita, jotka tulevaisuudessa mahdollistanevat menetelmän laajemman käytön.

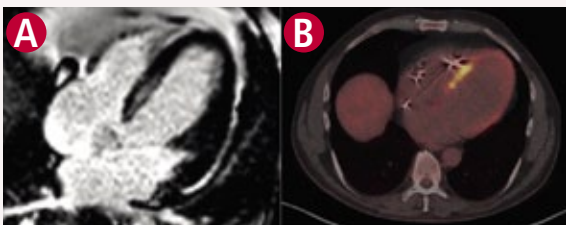
Dyssynkronian tutkiminen

Sydänperfluusion gammakuvausten EKG-tahdistetuista liikekuvaista voidaan tutkia vasemman kammion paikallisia seinämäliikkeitä ajan funktiona. Alueellisten liikekäyrien avulla nähdään vajaatoimintaan usein liittyvän seinämien eriaikaisen supistumisen eli mekaanisen dyssynkronian olemassaolo. Tätä tietoa voidaan hyödyntää EKG:n ja EF:n ohella suunniteltaessa vajaatoimintatahdistinhoitoa (Kuva 6b).

Tulehduselliset prosessit ja kertymäsairaudet

Sydämen PET-kuvausta käytetään vajaatoiminnan taustalla olevien tulehdusellisten sairauksien selvittelyyn. Se perustuu radioaktiivisen fluorideoksiglukoosin (FDG) kertymiseen sydänlihaksen alueille, joissa sokeriaineenvaihdunta on tulehdusprosessin vuoksi kiihtynyt (Kuva 7). Luotettava tutkimus edellyttää sydämen luontaisen sokeriaineenvaihdunnan hillitsemistä kuvausta edeltävän hiilihydraattoman ruokavalion ja paaston avulla. Kuvauslöydökset ovat epäspesifisiä siinä mielessä, ettei löydöksen perusteella pysty tarkasti erottelemaan tulehdusprosessin aiheuttajaa. Löydös voi kuitenkin olla viitteellinen esimerkiksi sarkoidoosille etenkin, jos muissa elimissä havaitaan taudille tyypillisiä piirteitä. FDG-PET-kuvausta käytetään joissakin keskuksissa myös tulehdusellisten sydänsairauksien hoitovasteen arviointiin ja seurantaan.

Sydänamyloidoosin selvittelyyn voidaan hyödyntää taivannomaisessa luuston gammakuvauksessa käytettävää radiolääkettä ($[^{99m}Tc]$ dikarboksi-propaanidifosfonaatti), joka kertyy tyypillisesti sydämeen transtyretiini-tyypin amyloidoosissa, mutta ei AL-amyloidoosissa (12).



Kuva 7. Sydämen magneettikuva (A) ja FDG-PET-kuva (B) 61-vuotiaasta potilaasta, jolla kammiotakykardian taustalla sydämen ultraäänessä todettiin merkittävästi alentunut vasemman kammion funktio (EF 30 %). Kammioväliseinän tulehdusellinen prosessi näkyy magneettikuvassa valkoisena jälkitechostumana ja FDG-PET-kuvissa signaalin kirkkautena vastaavalla alueella. Magneettikuvaus on tehty ennen tahdistusasetusta ja PET sen jälkeen. Sydänlihaskuvasuonituksen avulla todettiin granulomatoottinen tulehdus.

TAULUKKO 1.

Kuvantamisen aiheita sydämen vajaatoiminnassa.

Ultraäänitutkimus
Diagnoosi ja mekanismi sydämen rakenteen ja toiminnan perusteella
Lääke- ja tahdistinhoidon tarpeen arviointi
Läppävikojen toteaminen
Sydäntoksisen hoidon aiheuttaman toimintahäiriön toteaminen (seuranta)
Hoidon optimoinnin jälkeen tai oireiden pahentuessa (seuranta)
Sydämen magneettikuvaus
Diagnoosi kun näkyvyys ultraäänessä rajoittunut
Kertymäsairauden tai tulehduksellisen sydänsairauden toteaminen
Oikean kammion toiminnan arviointi
Sydänlihaskiintymisen kohdentaminen
(Ennusteen arviointi etenkin tulehduksellisissa sydänlihassairauksissa)
CT
Sepelvaltimotaudin tutkiminen matalan ennakkotodennäköisyyden potilailla
Sydämen rakenteiden ja toiminnan tutkiminen poikkeustapauksissa
Isotooppitutkimus ja PET
Sepelvaltimotaudin tutkiminen kohtalaisen ennakkotodennäköisyyden potilailla
Sepelvaltimotaudin vaikeusasteen arviointi ja sydänlihaskiintymisen paikantaminen
Viabiliteetin tutkiminen
Tulehduksellisten sydänsairauksien toteaminen
(Amyloidoosin toteaminen poikkeustapauksissa)

Viitteet

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
- Garbi M, Edvardsen T, Bax J, Petersen SE, McDonagh T, Filippatos G, Lancellotti P. EACVI appropriateness criteria for the use of cardiovascular imaging in heart failure derived from European National Imaging Societies voting. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:711–21.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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.
- Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1799–808.
- Gupta DK, Solomon SD. Imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014;10:419–34.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–93.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. 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;17:1321–1360.
- Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226–41.



9. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E ym. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648.
10. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S ym. Authors/Task Force Members. 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.
11. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl res* 2011;4:416–424.
12. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur heart J* 2015;36:2585–2594. ■

Sidonnaisuudet

- Antti Saraste: Luentopalkkio (Bayer, Abbott, Actelion, Astra Zeneca, Novartis), konsultointi (Astra Zeneca, Novartis, GE), tukea työnantajan ammatillisiin koulutuksiin (Boehringer Ingelheim, Abbott).
- Marja Hedman: Tukea työnantajan määräämiin koulutuksiin (Edwards Lifesciences, Novartis).

Antti Saraste
apulaisprofessori, kardiologi
TYKS Sydänkeskus
antti.saraste@utu.fi

Helena Hänninen
dosentti, kardiologi, HUS Sydän- ja Keuhkokeskus
helena.hanninen@hus.fi

Marja Hedman
dosentti, kardiologi
KYS Kuvantamiskeskus
marja.hedman@kuh.fi

Tahdistinhoito sydämen vajaatoiminnassa

MIKA LEHTO

SAMI PAKARINEN

JUSSI NIIRANEN

Tiivistelmä

Vaikkeassa sydämen vajaatoiminnassa tahdistinhoito kuuluu oleellisesti hoidon repertuaariin suurella osalla potilaista. Vajaatoiminnan yhteydessä tahdistinhoito voi olla joko vajaatoimintaan liittyvän vasemman kammion dyssynkronisen supistumisen korjaamista eli resynkronisaatiota tai henkeä uhkaavien kammioarytmioiden torjumiseen tähtäävää rytmihäiriötahdistin- eli ICD-hoitoa.

Resynkronisaatiohoidon perusta

Vaikkeassa systolisessa vajaatoiminnassa potilailla on usein kammionsisäinen johtumisviive, joka voidaan nähdä pinta-EKG:ssä leveänä vasempaan haarakatkoksenä (LBBB). Vasemman kammion seinämien supistuminen on tällöin eriaikaista siten, että lateraalisen seinämän supistuminen on viivästynyt. Arviolta jopa neljänneksellä vajaatoimintaa sairastavista nähdään EKG:ssä vasen haarakatkos johtumishäiriön merkinä. Vasen haarakatkos heikentää vasemman kammion supistumista, mutta häiritsee myös diastolista täyttymistä ja lisää myös hiippaläpän vuotoa.

Resynkronisaatiohoidossa vasenta kammiota (LV, left ventricle) tahdistava tahdistinjohto pyritään viemään aktiivaatioaltaan, mutta myös supistukseltaan viivästyneimmän lateraalisen kammioseinämän alueelle. Nykyaikaisella välineistöllä tämä onnistuu kokoneelta asentajalta yli 95 %:ssa toimenpiteistä. Nelinapainen LV-johtotekniikka, johon käytännössä on kokonaan siirrytty, parantaa edelleen resynkronisaatiohoidon onnistumismahdollisuuksia. Nelinapaisen johdon avulla voidaan myöhemmässä vai-

heessa vaihtaa tahdistukseen käytettäviä napoja. Tästä on apua, mikäli LV-tahdistus tuottaa palleanykinää tai tahdistuskynnys nousee. Mikäli sydänlaskimoanomia ei mahdollista vasemman kammion johdon vientiä laskimoteitse, vasemman kammion johto voidaan viedä epikardiaalisesti vasemman kammion lateraaliseinämään. Tämä on kirurginen toimenpide, joka vaatii yleisanestesian ja jonka voi tehdä torakoskooppisesti tai pienestä vasempaan kylkeen tehtävästä viillosta.

Resynkronisaatiohoidon aiheet ja vasta-aiheet

Selkein hyöty sydäntä synkronoivasta tahdistinhoidosta saadaan potilailla, joilla on leveä vasen haarakatkos – kesto yli 150 ms ja vasemman kammion alentunut systolinen funktio – sekä ejektiofraktio 35 % tai vähemmän. Naispotilaat ovat myös useammin olleet hyötyjiä, eli respondereita, resynkronisaatiohoidolle. Taulukossa 1 on lueteltu käyttöaiheet, suosituksen vahvuus sekä näytönaste Euroopan kardiologisen seuran eli ESC:n vuoden 2013 hoitosuosituksen mukaisesti (1).

Selvä vasemman kammion dyssynkronia on useimmiten nähtävissä LBBB:n yhteydessä, kun QRS-kompleksin kesto on > 150 ms. Tuolloin sydämen ultraäänitutkimuksessa vasemman kammion taka- ja lateraaliseinämän supistuminen on viivästynyt väliseinään nähden, vasemman kammion liike on selvästi ”muljahtava” nelilokerokuvassa, ja vasemman kammion pre-ejektioaika (> 140 ms) ja vasemman kammion basaalisien väliseinän ja vapaan seinämän supistumisen aikero (> 55 ms) ovat pidentyneet.

Potilaat, joilla kammiokompleksin kesto on 120–150 ms ja nähdään edellä mainittuja, selkeitä dyssynkronian merkkejä sydämen ultraäänitutkimuksessa, todennäköisesti hyötyvät vajaatoimintatahdistuksesta, ja asennus kannattaa tehdä. Mikäli näitä selkeitä dyssynkronian merkkejä ei nähdä, saatetaan tarvita lisäinformaatiota resynkronisaatiohoitoa harkittaessa. Viime aikoina on pyritty myös muilla tekniikoilla löytämään näistä ”harmaan alueen” potilaista ne, joille resynkronisaatiohoidosta olisi hyötyä (2).

Potilailla, joilla on oikea haarakatkos, RBBB, katsotaan saavan selvästi pienemmän hyödyn resynkronisaatiohoidosta. Mikäli ei ole tarvetta AV-johtumishäiriön korjaamiseen säännöllisellä kammioahdistuksella vajaatoi-



TAULUKKO 1.

Resynkronisaatiohoidon aiheet.

Indikaatio	Suosituksen aste	Näytön aste
1) Krooninen sydämen vajaatoiminta, NYHA II–III (ajoittain NYHA IV) optimaalisesta lääkehoidosta huolimatta. LBBB, QRS > 150 ms. EF ≤ 35%	I (suositellaan)	A
2) Krooninen sydämen vajaatoiminta, NYHA II–III (ajoittain NYHA IV) optimaalisesta lääkehoidosta huolimatta. LBBB, QRS 120–150 ms. EF ≤ 35%	I (suositellaan)	B
3) Krooninen sydämen vajaatoiminta, NYHA II–III (ajoittain NYHA IV) optimaalisesta lääkehoidosta huolimatta. Muu kuin LBBB, QRS > 150 ms. EF ≤ 35%	IIa (tulee harkita)	B
4) Krooninen sydämen vajaatoiminta, NYHA II–III (ajoittain NYHA IV) optimaalisesta lääkehoidosta huolimatta. Muu kuin LBBB, QRS >120–150 ms. EF ≤ 35%	IIb (voi harkita)	B
5) Sydämen vajaatoiminta, QRS < 120 ms	III (ei suositella)	B

mintapotilaalla, niin oikean haarakatkoksen yhteydessä resynkronisaatiohoidosta tulee lähtökohtaisesti pidättäytyä.

Vasemman kammion johdon optimaalinen paikka on alue, missä supistuminen alkaa viimeisenä. LBBB-potilaalla tämä on yleensä vasemman kammion lateraaliossa tai posterioriossa seinämässä. Arpialueita tulisi välttää. Erilaisin kuvantamismetodein (ECHO, MRI, SPECT) voidaan ennen tahdistimen asennusta arvioida näitä asioita. Pienehköjä tutkimuksia on tehty, joissa LV-johdon optimaalista paikkaa on haettu kuvantamisohjatusti esim. speckle tracking kuvausta käyttäen. Ennalta suunniteltu LV-johdon paikka vaikuttaisi lisäävän CRT-hoidosta hyötyvien osuutta (2). Kun vasemman kammion johto ohjataan viivästyneimmälle seinämäalueelle, potilaat saavat paremman hyödyn vajaatoimintatahdistuksesta (3).

Oikealla potilasvalinnalla, ja mikäli vasemman kammion johto saadaan optimaalisesti asennettua, saadaan vasemman kammion sähköisen aktivaation aika selvästi lyhentymään (lyhentymä > 40–50 ms tai > 15 %:lla kaventunut QRS-kompleksi). Tällöin voidaan ennakoita potilaan hyötyvän hoidosta merkittävästi.

Laajat infarktiarvet ja sydämen oikean puolen merkittävästi kohonnut painetaso voivat aiheuttaa vasemman kammion supistumisen häiriötä ilman selvää aktiivisen supistumisen dyssynkroniaa. Niiden mahdollisuus tuleekin selvittää EKG:n, kaikututkimuksen ja tarvittaessa sepelvaltimoangiografian avulla. Jos näissä tutkimuksissa käy ilmi, että supistumisen dyssynkroniaa ei ole todettavissa, ei kyseisen potilaan vajaatoimintatahdistuksesta ole hyötyä.

Nykyisin katsotaan, että oikean kammion kärjestä tulevan apikaalisen kammiotahdistuksen aiheuttama kammiopistumisen dyssynkronia voi olla erityisen haitallinen

vasemman kammion supistumisen ollessa lähtökohtaisesti heikentynyttä. Tällöin tuleekin tahdistinhoidossa välttää turhaa kammiotahdistusta tai pyrkiä apikaaliselle kammiotahdistukselle vaihtoehtoiseen, basaalisesti kammiöväliseinästä tapahtuvaan tai biventrikulariseen kammiotahdistukseen.

Uusia tuulia vajaatoimintatahdistuksessa

Vasemman kammion endokardiaalista tahdistusta on tutkittu käyttäen perinteisiä tahdistinjohtoja. Endokardiaalisesti annettavan tahdistusimpulssin on ajateltu olevan fysiologisempi, ja eläinmallit tukevat tätä ajatusta (4). Johto voidaan viedä vasempaan kammioon eteis- tai kammioväliseinän läpi. Vasemmassa kammiossa sijaitsevaan johtoon liittyy merkittävän suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski antikoagulaatiohoidosta huolimatta (5).

Euroopan markkinoilla on ollut jo parin vuoden ajan johdoton LV-tahdistin (WiSE CRT System, EBR Systems Inc.), missä sydämen sisälle vasempaan kammioon viedään katetritekniikkaa käyttäen pieni vastaanotinjyvänen, joka muuntaa rintakehällä, ihon alla sijaitsevan lähettimen antaman ultraäänienergian tahdistusimpulssiksi. Tämän lisäksi tarvitaan perinteinen tahdistinjärjestelmä, jonka kautta saadaan oikean eteisen ja oikean kammion tahdistukset. Lähetin tunnistaa RV-tahdistuksen ja synkronoi LV-tahdistuksen tähän. Toistaiseksi laitteita on asennettu vielä vähän, ja tutkimusnäyttö on hyvin vähäistä eikä järjestelmällä ole vielä FDA:n hyväksyntää.

Johdottomien tahdistimien yleistyessä voidaan odottaa muutaman vuoden kuluessa täysin johdotonta CRT-järjestelmää, jossa pienet tahdistinkapselit eri puolilla sydäntä kommunikoivat keskenään. Defibrillaattoria tuskin

saadaan puristettua lähitulevaisuudessa niin kompaktiin kokoon, että siinä johdoton järjestelmä olisi mahdollinen. Johdottomiin tahdistimiin toki voisi yhdistää subkutaanisen ICD:n, jolloin vältettäisiin mahdolliset perinteisiin tahdistinjohtoihin ja verisuoniin liittyvät ongelmat.

Toistaiseksi pienillä aineistoilla on todettu vasemman kammion tahdistuksen useammasta kohdasta (ns. multi-point pacing, MPP) tuottavan surrogaattimittareissa paremman CRT-hyödyn verrattuna perinteiseen resynkronisaatiohoitoon (6). Pitkäaikaista potilaiden kokemaa hyötynäyttöä ei vasemman kammion moninapatahdistuksesta vielä ole.

Rytmihäiriötahdistimen hyöty sydämen vajaatoiminnassa

Rytmihäiriötahdistinahoito (ICD) kuuluu nykyisten hoitosuosituksen mukaan sydämen oireisen vajaatoiminnan hoitoon silloin, kun pumppaustoiminta on merkittävästi heikentynyt, eikä potilaalla ole muita merkittävästi ennustetta huonontavia sairauksia. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että profylaktisella rytmihäiriötahdistimella voidaan vähentää äkkikuolemia ja kokonaiskuolleisuutta potilailla, joilla on iskeeminen kardiomyopatia, eli käytännössä sydäninfarktin jälkitila, ja tältä pohjalta heikentynyt vasem-

man kammion toiminta. Profylaktisen rytmihäiriötahdistimen käytön aiheeksi on sydäninfarktin jälkitilassa katsottu vasemman kammion ejektiofraktio < 35 % ja sydämen vajaatoimintaluokka NYHA II tai III. Potilailla, joille on aiheellista asentaa sydäntä synkronoiva tahdistin, täytyvät usein myös profylaktisen rytmihäiriötahdistimen aiheet. Ratkaistavaksi tulee, asennetaanko vain synkronoiva tahdistin vai sellainen, joka myös pysäyttää henkeä uhkaavat rytmihäiriöt. Osalla potilaista synkronoiva tahdistus voi lievittää sydämen vajaatoimintaa niin, etteivät profylaktisen rytmihäiriötahdistimen aiheet enää täyty. Näin voi tapahtua erityisesti ei-iskeemisessä laajentavassa kardiomyopatiassa, kun vasen haarakatkos on hyvin leveä.

Rytmihäiriöiden vaara voi jäädä suureksi, jos synkronoivan tahdistuksen hyöty jää vähäisemmäksi, kuten sydäninfarktin jälkitilassa. Tällöin voidaan puoltaa rytmihäiriöitä pysäyttävää laitetta. Laajentavassa kardiomyopatiassa profylaktisen rytmihäiriötahdistinohoidon hyöty näyttää kohdentuvan nuorimpiin (< 60 vuotta) vajaatoimintapotilaisiin. Sekundaarisen rytmihäiriötahdistinohoidon aiheina ovat myös vajaatoimintapotilailla pitkäkestoinen verenkierron lamaava kammiotakykardia ja kammiovärinä ilman parannettavaa syytä. Jos sydämen vajaatoiminnan luokka on vaikea-astei-

TAULUKKO 2.

ICD-indikaatiot.

		EF ≤ 35 %, LBBB	EF 35–40 %, LBBB	EF > 40 %, LBBB
Sydäninfarktin jälkitila	Potilaan ikä			
	< 75 v (80 v)	ICD myös primaaripreventiossa, CRT-D	ICD sekundaaripreventiossa. Jos kammiotahdistuksen tarve, CRT-D	ICD sekundaaripreventiossa
Dilatoiva kardiomyopatia				
	< 60 v	ICD myös primaaripreventiossa, eli CRT-D	ICD sekundaaripreventiossa. Jos kammiotahdistuksen tarve, CRT-D	ICD sekundaaripreventiossa
	60–70 v	ICD harkinnan mukaan primaaripreventiossa, eli CRT-D	ICD sekundaaripreventiossa. Jos kammiotahdistuksen tarve → CRT	ICD sekundaaripreventiossa. Ei CRT:tä
	> 70 v	ICD vain sekundaaripreventiossa, CRT-P/CRT-D	ICD vain sekundaaripreventiossa. Jos kammiotahdistuksen tarve → CRT	ICD vain sekundaaripreventiossa. Ei CRT:tä



nen NYHA IV, ei rytmihäiriötahdistinhoito ole aiheellinen, ellei ole edellytyksiä lievittää sydämen vajaatoimintaa synkronoivalla ominaisuudella. Vajaatoimintapotilailla helpommin ja ilmeisesti vähemmän komplikaatioin asennettava sekä kustannuksiltaan edullisempi pelkkä ICD vaikuttaisi olevan riittävä valinta CRT-D:n sijaan, kun potilaalla ei ole LBBB:tä merkittävästi leventyneellä QRS-heilahduksella.

Lopuksi

Mikäli potilaalla ei ole tarvetta hidasyöntisyyden hoitoon eivätkä myöskään resynkronisaatiohoidon kriteerit täyty, tulisi potilaalle harkita subkutaanista ICD:tä (S-ICD) perinteisen järjestelmän asemesta. Mikäli potilailla esiintyy helposti ylitahdistuksella pysähtyviä monomorfinia kammiotakykardioita, tulisi ensisijaisesti käyttää tavanomaista ICD-laitetta, sillä ylitahdistuksen mahdollisuus puuttuu S-ICD:stä. Tämä tieto tosin on harvoin saatavilla ennen laiteasennusta.

On hyvä muistaa, että hoitosuositukset on tarkoitettu ohjaamaan hoitopäätöksiä eivätkä ne aina tarjoa suoraan vastausta tai oikeaa ratkaisua yksittäisen potilaan kohdalla. Hoitosuosituksissa on esimerkiksi erilaisia kammiokompleksin leveyteen perustuvia raja-arvoja resynkronisaatiohoitoa mietittäessä. Arviossa tulee kuitenkin painottaa potilaan mahdollisesti saamaa hyötyä, ja on hyvä pyrkiä tekemään valistunut ennustus potilaan tilanteesta muutamia vuosia eteenpäin. Nykyisten rytmihäiriö- ja vajaatoimintatahdistimien virtalähteet kestävät jopa yli kymmenen vuotta, joten ei ole mielekästä lähteä lisäämään johtoja parin vuoden jälkeen potilaan tilanteen muuttuessa. Tahdistinjärjestelmän päivittämiseen tai vaihtoon liittyy merkittävästi kohonnut infektioriski verrattuna ensiasennukseen. Tahdistininfektion hoito on kallista, ja johtojen poistoon liittyy merkittävä komplikaatoriski.

Mikäli nuorehkoilla potilailla todetaan yllättäen kammiotakykardioita ja AV-johtumisen häiriö, on syytä pitää mielessä tulehduksellisen sydänsairauden mahdollisuus. Omassa sairaalassamme olemme siirtyneet asentamaan sydänsarkoidoosipotilaille lähes aina rytmihäiriötahdistimen.

Viitteet

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, ym. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(29):2281–329.
2. Tang H, Tang S, Zhou W. A Review of Image-guided Approaches for Cardiac Resynchronization Therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017 Jun;6(2):69–74.

3. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 24;59(17):1509–18.
4. van Deursen C, van Geldorp IE, Rademakers LM, van Hunnik A, Kuiper M, Klersy C, Auricchio A, Prinzen FW. Left ventricular endocardial pacing improves resynchronization therapy in canine left bundle-branch hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Oct;2(5):580–7.
5. Morgan JM, Biffi M, Geller L, ym; ALSYNC Investigators. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2118–27.
6. Siciliano M, Migliore F, Badano L, ym. Cardiac resynchronization therapy by multipoint pacing improves response of left ventricular mechanics and fluid dynamics: a three-dimensional and particle image velocimetry echo study. *Europace*. 2016 Dec 26. ■

Sidonnaisuudet

- Mika Lehto: Luentopalkkio (St. Jude Medical), Tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (St. Jude Medical, Medtronic, Boston Scientific)
- Jussi Niiranen: Luentopalkkio (St. Jude Medical, Biotronik), konsultointi (Medtronic, Boston Scientific), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (St. Jude Medical, Medtronic, Boston Scientific)

Mika Lehto

LKT, dosentti,

sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri,

osastonlääkäri

Sydän- ja keuhkokeskus HYKS

Sami Pakarinen

LT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri,

apulaisylilääkäri

Sydän- ja keuhkokeskus HYKS

Jussi Niiranen

LL, kardiologian erikoislääkäri, osastonlääkäri

Sydän- ja keuhkokeskus HYKS

Mekaaniset tukilaitteet sydämen vajaatoiminnassa

MARJUT VARPULA

MARKKU PENTIKÄINEN

RAILI SUOJARANTA

JAN KISS

KARL LEMSTRÖM

Tiivistelmä

Sydämen toiminta voi pettää useista syistä, kuten akuutin infarktin, myokardiitin, keuhkoembolian tai lääkeainemyrkytyksen seurauksena. Myös krooninen vajaatoiminta voi edetä niin, ettei sydämen tuottama virtaus ole riittävä edes maksimaalisen lääkehoidon tukemana. Tällaisissa tilanteissa voidaan harkita sydämen tukemista mekaanisesti, mikäli potilaalla elinhäiriöiden ja muiden perustautien suhteen on ennustetta tai tätä ei akuuttitilanteessa pysty arvioimaan. Mekaaniset verenkierron tukilaitteet vähentävät sydämen kuormitusta ja lisäävät virtausta, jolloin vitaalielinten verenkierto ja hapentarjonta paranevat ja hemodynaamikka vakautuu, välitön kuolemanuhka ja elinhäiriöiden riski pienenee ja ennuste paranee. Pitkäaikaisen apupumpun avulla potilaan elämänlaatu kohenee, ja hän voi elää kotonaan yleensä sydämensiirtoa odottaen.

Tässä katsauksessa käymme läpi mekaanisia tukilaitteita, joita käytetään akuutin ja vaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Johdanto

Arvio sydämen mekaanisten tukilaitteiden käytöstä pitkälle edenneessä sydämen vajaatoiminnassa tai kardiogeenisessä sokissa kuuluu nykyaikaiseen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Laitteiden tekninen kehitys on vähentänyt komp-

likaatoriskiä, ja tukilaitteiden käyttö niin akuutisti kuin pitkäaikaisestikin on viime vuosina nopeasti lisääntynyt. Mekaanisen tukihoidon tarvetta arvioitaessa käytetään yleensä INTERMACS-luokitusta (Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support), joka jaottelee loppuvaiheen vaikean NYHA III–IV tasoisen sydämen vajaatoiminnan 7 luokkaan hemodynaamisen profiilin ja elinvaurioiden mukaan (Taulukko 1; 1). Suurin osa pitkäaikaisista tukilaitteista

TAULUKKO 1.

INTERMACS-luokitus.

INTERMACS luokitus	Kuvaus	NYHA	Mekaaninen tuki
1	Kriittinen kardiogeeninen sokki, "crash and burn"	IV	Välitön ECMO
2	Progressiivinen huononeminen inotrooppisesta hoidosta huolimatta	IV	Välitön – muutamia päiviä, ECMO tai LVAD
3	Stabiili, mutta inotrooppihoidosta riippuvainen	IV	Päiviä–viikkoja–kuukausia, LVAD tai transplantaatio
4	Pitkälle edennyt vajaatoiminta, hoitoresistentti dekompenzaatio	IV	Viikkoja–muutama kuukausi, LVAD tai transplantaatio
5	Pitkälle edennyt vajaatoiminta, oireet pienessäkin rasituksessa	IV	Optimaalinen vajaatoiminnan hoito, mekaanisen tuen/transplantaation tarve vaihteleva
6	Pitkälle edennyt vajaatoiminta, rasituksensieto vähäinen	III	Optimaalinen vajaatoiminnan hoito, mekaanisen tuen/transplantaation tarve vaihteleva
7	Edennyt vajaatoiminta, oireet kohtalaisessa rasituksessa	III	Mekaaninen tuki tai transplantaatio ei vielä aiheen



asennetaan INTERMACS 2–3 luokissa, joskin asentaminen jo aikaisemmassa vaiheessa saattaisi hyödyttää potilaita (2).

Mekaaniset tukilaitteet akuuttitilanteessa

Jos sydämen toiminta romahtaa äkillisesti, ei useinkaan ole mahdollista arvioida sydämen toipumisedellytyksiä tai selvittää laajalti potilaan taustoja esimerkiksi sydämensiirtekelpoisuutta ajatellen. Mikäli ilmiselviä vasta-aiheita ei todeta, edetään akuuttitilanteessa tukihoidon ennen kuin peruuttamattomia elinvaurioita ehtii tapahtua. Päätökset potilaan jatkohoidosta tehdään seuraavien päivien tai viikkojen aikana. Akuuttivaiheen mekaaninen tukihoido voi toimia siltahoidona myöhempään päätöksentekoon hoidon suhteen kuten hoidosta luopumiseen, sydämen toipumi-

seen tai uuden hoitosuunnitelman, kuten pidempiaikaisen apupumppuhoidon tai sydämensiirron toteuttamiseen, mikäli vasta-aiheita ei myöhemmin tule esille.

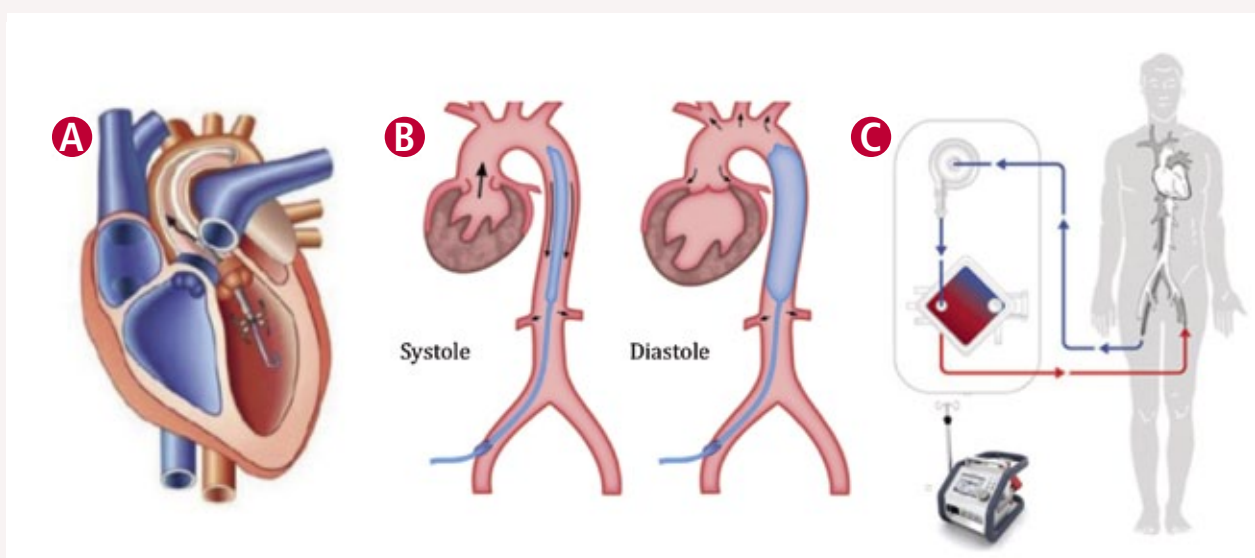
Kardiogeenisessä sokissa käytettäväksi soveltuvat nopeasti asennettavat, lyhytaikaiseen käyttöön tarkoitetut laitteet. Optimaalisesti tällaisen laitteen tulisi olla helposti punktiotekniikalla asennettavissa, saatavuuden kattava, haittavaikutusten vähäisiä ja tehon sekä kustannusvaikutavuuden mahdollisimman hyviä.

Tällä hetkellä käytössä on teknisiltä ominaisuuksiltaan ja vaikutusmekanismeiltaan huomattavasti toisistaan poikkeavia vaihtoehtoja, joista tutkimusnäyttö on kuitenkin varsin vähäistä (Taulukko 2, Kuva 1). Parhaiten akuuttikäyttöön soveltuvat laitteet ovat kontrapulsaattori sekä ECMO (extracorporeal membrane oxygenator), joiden käyttöä täs-

TAULUKKO 2.

Lyhytaikaiseen käyttöön tarkoitetut sydämen mekaaniset tukilaitteet.

	Kontrapulsaattori	ECMO	Impella CP®
Pumppu	Pneumaattinen	Sentrifuugipumppu	Aksiaalipumppu
Mekanismi	Vastapulsaatio	Bypass	Transvalvulaarinen
Kanyylit	8 Fr	Laskimo 21–22 Fr Valtimo 15–17 Fr	14 Fr
Vaikutus minuuttivirtaukseen	0,5–1 l/min	4–6 l/min	3,7 l/min
Vaikutus LV-kuormitukseen	vähenee	lisääntyy	vähenee
Asennus	10 min	30 min	30 min
Kustannukset	+	++	+++



Kuva 1. A. Impella®, B. Kontrapulsaattori, C. VA-ECMO.

sä artikkelissa esitellään laajemmin. Muita vaihtoehtoja ovat valtimoteitse aorttaläpän läpi asennettava vasenta kammiota tukeva Impella®-pumppu sekä vasenta kammiota tukeva Tandemheart®, jota Suomessa ei ole käytetty. Impella® on Suomessa tällä hetkellä käytössä ainoastaan yhdessä keskuksesta. Varhaiset perkutaaniset Impella®-pumpit osoittautuivat teholtaan riittämättömiksi, ja vaikka nykyisellä Impella CP® -laitteella saavutetaan kohtuullinen virtaus, rajoittaa käyttöä korkea hinta sekä puuttuva tutkimusnäyttö (3). Impella RP® on perkutaanisesti laskimoteitse alaonttolaskimon ja keuhkovaltimon väliin asennettava oikean kammiotukipumppu, jota Suomessa ei myöskään ole käytetty.

Kontrapulsaattori

Aortan vastapulsaatio- eli kontrapulsaattori- tai pallopumppuhoitoa on käytetty vaikeassa sydämen pumppausvajauksessa jo lähes 50 vuoden ajan.

Vaikutusmekanismit ja hoidon toteutus

Kontrapulsaattorihoito on helppo ja nopea toteuttaa. Potilaan laskevaan aorttaan viedään punktiotekniikalla nivusvaltimon kautta katetri, jonka päässä oleva pitkulainen 40–50 ml:n laajuinen pallo täyttyy ja tyhjenee syklisesti heliumilla sydämen rytmin mukaan. Kontrapulsaattorihoidon vaikutusmekanismit ovat diastolisen sepelvaltimovirtauksen paraneminen sekä systolisen jälkikuorman lasku, jolloin sydämen hapentarjonta lisääntyy ja hapenkulutus vähenee.

Diastolen alussa pallon nopea täytyminen saa aikaan aorttan tyveen kohdistuvan verenpaineen nousun eli augmentaation. Augmentoitu diastolinen paine parantaa sepelvaltimoperfuusiota ja kollateraalkiertoa, ja jonkin verran vaikutusta saatetaan havaita myös aivo- ja munuaisverenkiertoon. Sepelvaltimovirtaus lisääntyy erityisesti matalapaineisilla sokkipotilailla, joilla sepelvaltimovirtaus on paineriippuvaista autoregulaatiomekanismien petettyä. Tutkimuksissa kontrapulsaattorihoidon vaikutukset koronarivirtaukseen ahtauneissa sepelvaltimoissa ovat kuitenkin olleet vähäisiä ja osin ristiriitaisia.

Ennen systolista ejetiota isovolyymisen kontraktion aikaan ajoitettu pallon nopea tyhjeneminen saa aikaan hetkellisen tyhjiön ja nopean paineen laskun aorttaan. Systolinen supistuminen tapahtuu näin matalaa painetta vastaan nopeammin ja tehokkaammin. Isovolyyminen kontraktio-aika lyhenee, vasemman kammiot jälkikuorma ja seinämäjännitys laskevat, ja sydämen iskutilavuus lisääntyy, mikäli sydänlihaksessa on jäljellä inotrooppista kapasiteettia.

Kontrapulsaattori ei ole varsinainen apupumppu, vaan vaikutus perustuu sydämen omaan kykyyn parantaa minuuttivirtausta sepelvaltimovirtauksen kasvun ja kuormituksen vähenemisen myötä. Yleensä vaikutus sydämen minuuttivirtaukseen on vähäinen (keskimäärin 10–20 %), ja siitä saatava apu saattaa olla riittämätön erittäin vaikeassa systolisessa vajaatoiminnassa.

Kontrapulsaattoripotilaan hoidossa laitteen monitorilta seurataan aorttapaineita, (optimaalista) augmentaation ajo-

tusta ja pallon sisäisiä paineita mahdollisten komplikaatioiden havaitsemiseksi. Keskipaine pyritään pitämään tasolla 65 mmHg tarvittaessa vasopressoreita käyttäen.

Kontrapulsaattorihoidon aikana potilaan alaraajan valtimoverenkiertoa tarkkaillaan dopplersignaalin avulla. Hyytymisenestolääkitystä suositellaan käytettäväksi hoidon aikana (yleisimmin LMWH).

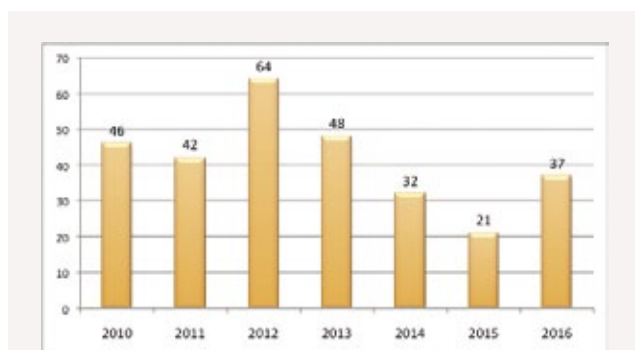
Vakavat komplikaatiot kontrapulsaattorihoidon aikana ovat harvinaisia (2,8 %), ja hoitoon liittyvä mortaliteetti on vähäinen (0,05 %). Tyypillisiä haittoja ovat vuodot, iskeemiset komplikaatiot sekä tromboemboliat (4).

Kontrapulsaattorihoidon kesto riippuu potilaan tilanteesta. Vieroitusta voi harkita, kun potilaan hemodynamiikka on vakiintunut, vasoaktiivisen lääkityksen tarve on vähäinen ja keuhkokongestio lauennut niin, että potilaan happeutuminen on kohtuullista. Vieroitusta voi arvioida myös sydämen ultraäänien avulla tarkkailemalla vasemman kammiot laajuutta, supistumista ja iskutilavuutta sekä mitraalivuodon esiintymistä kontrapulsaattorihoiton aikana.

Indikaatiot

Kontrapulsaattorihoito on vähentynyt viime vuosina, kun satunnaistetussa IABP-shock tutkimuksessa sen ei todettu vähentävän mortaliteettia infarktista jälkeisessä kardiogeenisessä sokissa (5). Hyötyä ei havaittu myöskään missään sekundaarisessa loppumuuttujassa (CRP, elinlääkärin kuolemat, vuotokomplikaatiot). Viimeisten suositusten mukaan kontrapulsaattorihoitoa ei rutiinimaisesti suositella käytettäväksi sydäninfarktiin liittyvässä sokissa (6). Yksilöllisesti arvioiden kontrapulsaattorihoito saattaa kuitenkin hyödyttää niitä sokkipotilaita, joilla infarktitason reperfuusio jää epätäydelliseksi. Kontrapulsaattori stabiloi hemodynamiikkaa myös ohitusleikkausta odottavilla epästabaila potilailla tai akuutin mitraalivuodon tai muun rakennekomplikaation yhteydessä. Kontrapulsaattorihoidon vasta-aiheita ovat aorttan dissektio, merkittävä aorttavuoto sekä vaikea perifeerinen valtimotauti.

Meilahden sydäntutkimuskeskuksella asennetut kontrapulsaattorit viime vuosien aikana näkyvät Kuvassa 2.



Kuva 2. Meilahden sydäntutkimuskeskuksella asennetut kontrapulsaattorit 2010–2016. Lisäksi yksittäisiä hoitoja on aloitettu postoperatiivisesti leikkaussalissa. IABP-SHOCK 2 tutkimus julkaistiin 2012, minkä jälkeen kontrapulsaattorihoito on vähentynyt.



ECMO

ECMO-hoito on tällä hetkellä tehokkain ja nopein menetelmä systeemisen verenkierron ylläpitämiseen akuutti-tilanteissa. ECMO on kehitetty sydänleikkausten yhteydessä käytettävästä sydän-keuhkokoneesta, ja ensimmäisen ker- ran hoitoa on käytetty liikenneonnettomuuden jälkeisessä hengitysvajauksessa vuonna 1971. ECMO:n käyttö on li- sääntynyt huomattavasti viimeisten vuosien aikana (7). Tä- hän on vaikuttanut mm. laitteiden kehittyminen, joka on tehnyt mahdolliseksi hoidon aloittamisen angiologatori- oissa ja jopa sairaalan ulkopuolella (8, 9). Lisäksi ECMO:n käyttöä ovat lisänneet keuhkovauriota aiheuttaneet in- fluenssavirusepidemiat sekä ARDS-potilailla tehty ECMO- hoitoa puoltava CESAR-tutkimus (10).

Vaikutusmekanismit ja hoidon toteutus

ECMO-hoito on vaativaa tehohoitoa, joka tulisi keskittää osaamiskeskuksiin. Hoito vaatii tiivistä yhteistyötä sydän- kirurgien, sydänanestesiologien ja kardiologien kesken. ECMO-laitteisto koostuu magneettisesti toimivasta sent- rifuugipumpusta, oksygenaattorista sekä hepariinipin- noitteisista kanyyleista ja letkustosta. ECMO-hoidon voi toteuttaa erilaisilla kanylointitekniikoilla indikaatiosta ja potilaasta riippuen.

Verenkiertovajauksessa hoito toteutetaan nk. venoarte- riellina hoitona (VA-ECMO), joka tukee sekä verenkiertoa että keuhkofunktiota. Akuutti-tilanteissa hoito aloitetaan käyttämällä nopeasti toteutettavaa perifeeristä kanylointia. Potilaan nivusvaltimo ja laskimo kanyloidaan punktoiden ja tarvittaessa ultraääniohjausta käyttäen tai ns. Semi-Sel- dinger tekniikalla, jolloin nivusen verisuonet paljastetaan lyhyestä poikittaisviilloista ja suonet kanyloidaan tunne- loiden näkökontrollissa punktoimalla ja kanyylit tuetaan paikoilleen verisuonen tupakkapussiompeleella. Näin mi- nimoidaan verisuoni- ja vuotokomplikaatiot. Laskimopuo- len kanyyli utitetaan alaonttolaskimon kautta oikean eteisen alaosaan ja valtimokanyyli laskevan aortan alaosaan. Samalla reisivaltimeen asetetaan distaalisuuntaan jalan per- fuusion turvaava kanyyli.

ECMO-hoidossa vähähappinen laskimoveri ohjataan pumpun avulla oksygenaattoriin, joka hapettaa veren ja poistaa hiilidioksidia. Tämän jälkeen veri palautetaan val- timokiertoon laskevaan aorttaan. ECMO:lla saavutetaan jopa 5–6 l/min.:n verenvirtaus sydämen oman verenkierron lisäksi.

VA-ECMO vähentää oikean kammion kuormitusta, mutta vasemman kammion jälkikuorma lisääntyy retrogra- disen, aorttaan palaavan verenvirtauksen vuoksi. Usein hoidon alussa havaitaan vasemman kammion kont- raktion ja ejektiofraktion huononeminen, vaikka ECMO:n myötä vitaalielinperfuusio kohenee. Tämän vuoksi aloi- tamme rutiinisti milrinonihoidon tukemaan sydämen va- semman ja oikean kammion pumppauskykyä ja vähentä- mään perifeeristä vastusta.

Hoidon aikana tarkkaillaan potilaan vitaalielinperfuu- siota, sydämen toimintaa ja mahdollisia iskeemisiä, trom-

boottisia ja infektiokomplikaatiota sekä ECMO-kierron toimintaa ja mahdollisia hyytymiä. Potilaan verenkierto ECMO:n aikana on yhdistelmä potilaan omaa verenkiertoa sekä ECMO:n tuottamaa virtausta. Vaikka ECMO:n avulla vitaalielintoiminta säilyy jopa kammiovärinän aikana, py- ritään omaa verenvirtausta keuhkojen ja vasemman kam- mion läpi ylläpitämään, tarvittaessa inotroopein ja rytmiiä stabiloimalla, hyytymien ja vasemman kammion venymi- sen ehkäisemiseksi. Aortta- ja mitraalivuoto voi entisestään pahentaa tilannetta ja johtaa vaikeahoitoiseen keuhkokon- gestioon, joka voi vaatia vasemman kammion kuorman vä- hentämiseksi nk. venttauksen tai siirtymisen sentraaliseen kanylointiin tai LVAD-hoitoon. Toisaalta potilaan oman keuhkoverenkierron läpi tuleva verenvirtaus voi aiheuttaa nk. harlekiini-ilmiön, jolloin proksimaalisesti nousevasta aortasta lähteviin valtimoihin, kuten aivo- ja koronaari- kiertoon, ohjautuu huonosti hapettunutta verta ja ECMO:n kautta virtaava hapettunut veri suuntautuu distaalisemmin. Ilmiön havaitsemiseksi potilaan arteriakanyyli sijoitetaan oikeaan käteen, ja myös perifeerinen happisaturaatio mi- tataan oikealta. Mahdollisia sydänlihasiskemian merkkejä seurataan, ja sedatoituilla potilailla käytetään NIRS-mo- nitointia aivoperfuusion mittarina.

ECMO-hoito vaatii systeemisen antikoagulaation, jon- ka aloitusta voidaan kuitenkin viivyttää hepariinipinnoi- teisten letkujen vuoksi. Tavallisesti fraktioimaton hepariini aloitetaan 12–24 tunnin kuluttua ECMO:n asennuksesta, ja vasteen seurannassa käytämme yleensä ACT-mittausta (tavoite ACT 160–180 s), joskus harvoin APTT-mittausta (50–60 s). Lisäksi trombosyyttien toimintakyky arvioidaan Multiplate-testin avulla.

Potilas pyritään yleensä vieroittamaan hengityskonees- ta ECMO-hoidon aikana. Munuaiskorvaushoito sekä läm- pökontrolli voidaan toteuttaa ECMO-laitteiston kautta tar- vittaessa.

ECMO-hoitoa voidaan jatkaa tarvittaessa viikkojakin, joskin komplikaatoriski lisääntyy hoidon keston myötä. Vieroittamista arvioidaan sydämen toipumisen sekä perus- diagnoosin mukaan. Mikäli potilas on ajautunut ECMO: on kroonisen vajaatoiminnan vaikeutumisen myötä, ei vieroit- taminen yleensä ole toimiva ratkaisu, vaan vaihtoehtoina on pidempiaikainen apupumppuhoito tai sydämensiirto.

ECMOsta vieroittamista voidaan harkita, mikäli po- tilaan nestelasti on purkautunut, pienellä ECMO-virta- uksella hemodynamiikka ja rytmi ovat vakaat, vasoak- tiivitarve vähäinen ja arteriapainekäyrässä todetaan hyvä pulssipaine.

Sydämen ultraäänitutkimuksen avulla voidaan arvi- oida edellytyksiä onnistuneeseen ECMO-vieroitukseen: LVEF yli 20–25 %, mitraaliannuluksen systolinen liikeno- peus yli 6cm/s ja LVOT VTI yli 10 cm pienellä ECMO-virta- uksella (1–1,5 l/min.) ennustavat onnistunutta vieroitusta (11). Oikean kammion vajaatoiminnassa ECMO-vieroituk- sen onnistumista on vaikeampi ennustaa. Sitä tukee luon- nollisesti, jos oikean kammion vajaatoiminnan syy on saa- tu hoidettua.

Komplikaatiot hoidon aikana ovat yleisiä. ECMO-rekisterissä verenkiertovajauspotilailla todettiin 18–20 %:lla verenvuoto-ongelmia, 13 %:lla infektioita ja 3,8 %:lla aivoinfarkti (7).

Tutkimukset

ECMO:n vaikutuksesta kardiogeenisessä sokissa ei ole saatunaistettuja tutkimuksia. Yleensä hoidon vaihtoehtona on potilaan välitön menehtyminen. ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) on kansainvälinen organisaatio, joka ylläpitää rekisteriä ECMO-hoidoista, järjestää koulutuksia ja luo ohjeistuksia (13). Rekisteriä on koottu vuodesta 1989, ja tällä hetkellä rekisterissä on yli 10 000 verenkiertovajauksen vuoksi hoidettua aikuispotilasta, joista 41 % on kotiutunut sairaalasta. Lähes 3 500 ECMO-hoitoa on toteutettu elvytystilanteessa, ja näissä selviäminen on ollut 29 %.

ELSO:n rekisterin mukaan ECMO-hoitojen määrä on moninkertaistunut vuoden 2010 jälkeen. Vuonna 2015 verenkiertovajauksen vuoksi hoidettuja aikuispotilaista rekisteriin ilmoitettiin 2 167. Näistä 42 % kotiutui sairaalasta (7).

Meilahden sairaalassa 2014–2016 verenkiertovajauksen vuoksi ECMO:lla hoidetut potilaat näkyvät Taulukossa 3.

Pitkäaikainen verenkierron mekaaninen tuki

LVAD, BiVAD, TAH

Kun sydämen akuutti vajaatoiminta ei korjaudu lääkityksin, kontrapulsaattorin tai ECMO-hoidon avulla, joudutaan pohtimaan pidempiaikaista verenkierron mekaanista

tukea. Lisäksi pitkäaikaista mekaanista verenkierron tukea harkitaan hiljalleen vaikeutuvassa kroonisessa systolisessa sydämen vajaatoiminnassa.

Vaikka sydämen vajaatoiminta rajoittuu vain osalla potilaista vasempaan kammioon (esim. sydäninfarktin jälkeen), pitkäaikainen verenkierron mekaaninen tuki rajoittuu nykyään lähes täysin vasemman kammin tukemiseen. Yhdysvaltalaisen INTERMACS-rekisterin perusteella vuonna 2016 pitkäaikaisista mekaanisista tukilaitteista 94,1 % oli vasemman puolen tukilaitteita (LVAD), 3,4 % biventrikulaarisia tukilaitteita (BiVAD) ja 2 % tekosydämiä (TAH, total artificial heart; 13). Tähän on syynä sekä BiVAD- että TAH-hoitoihin liittyvä korkea kuolleisuus ja hinta sekä parantuneet tulokset LVAD-hoidoilla. INTERMACS-rekisterin perusteella 12 kk:n kuolleisuus LVAD-hoidossa on 17,3 %, kun se BiVAD-hoidossa on 42,2 % ja TAH-hoidossa 32,4 %. LVAD-hoidon tuloksia on parantanut ennen kaikkea varhaisen vaiheen kehittynyt tehohoito, jonka aikana sydämen oikeaa puolta tuetaan lääkityksin (milrinoni, levosimendani, inhaloitava typpi, sildenafili) ja tarvittaessa väliaikaisella mekaanisella tuella eikä pitkäaikaista oikean puolen mekaanista tukea tarvita.

LVAD-laitteet

Pitkään käytössä olleet paineilmalla pulsoivan virtauksen tuottaneet Berlin Heart Excor pumput ovat käytännössä poistuneet aikuispuolelta, mutta niitä käytetään vielä tarvittaessa lapsipotilailla. Tällä hetkellä käytössä ovat toisen ja kolmannen sukupolven jatkuvan virtauksen tuottavat pumput, joista maailmanlaajuisesti keskeisimmät ovat

TAULUKKO 3.

Meilahden sairaalassa toteutetut VA-ECMO hoidot 2014–2016.

	2014	2015	2016
N	19	26	33
post-op	8 (42,1 %)	8 (30,8 %)	10 (29,4 %)
muut	11 (57,9 %)	18 (69,2 %)	24 (70,6 %)
Kardiomyopatia	3	7	7
Kardiitti	2	2	3
Sydäninfarkti	3	5	9
Keuhkoembolia/PAH	2	0	2
Muu	1	4	3
Keski-ikä (v)	51,6	49,7	53,8
Pv ECMO:ssa	12,9 (1–29)	8,9 (1–30)	7,5 (1–31)
Kuolleisuus teholla	52,6 %	23,1 %	30,3 %
Kuolleisuus sairaalassa	52,6 %	23,1 %	36,4 %
ECMO > LVAD (n)	0	2	6
ECMO > HTx (n)	0	6	2



toisen sukupolven aksiaalipumppu Heart Mate II ja kolmannen sukupolven sentrifugaaliseen tekniikkaan ja levi-toivaan siipipyörään perustuvat HeartWare hVAD ja Heartmate 3 pumput. Näistä pumpuista Heart Mate II erottuu muista pumpun tromboosittumistaipumuksen vuoksi (14, 15). Vaikka pumppujen tekniikassa on merkittäviä eroja, eivät tutkimukset ole toistaiseksi osoittaneet eroja potilaiden ennusteessa (14, 15).

Strategia ja indikaatiot

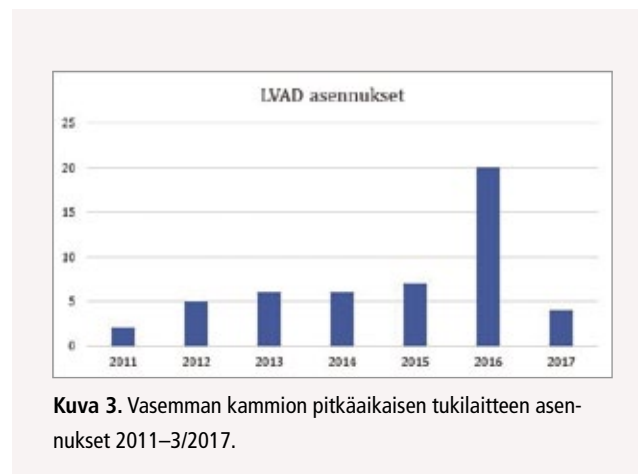
LVAD-hoidon strategiana voi olla siltahoito sydämensiirtoon (bridge to transplant, BTT), siltahoito sydämensiirtoehdokkuuteen (bridge to candidacy), ja vaihtoehto sydämensiirrolle (destination therapy, DT). Indikaatiolistalla on perinteisesti ollut mukana siltahoito toipumiseen (bridge to recovery), mutta rekisterit osoittavat, että vieroitus LVAD-hoidosta onnistuu vain äärimmäisen harvoin (INTERMACS-rekisterissä vuonna 2016 0,1 % potilaista)(13). Nykyään siltahoitona päätöksentekoon (bridge to decision) käytetään lyhytaikaista verenkierron mekaanista tukea eikä LVAD-hoitoa.

INTERMACS-rekisterin perusteella suurin osa LVAD-hoidoista on viime vuosina tähdännyt sydämensiirtoon, joko suorana siltahoitona tai siltana ehdokkuuteen. LVAD-hoidon käyttö vaihtoehtona sydämensiirrolle (DT) on koko ajan lisääntynyt ja oli ensimmäisen kerran vuonna 2016 yli puolet LVAD-asennuksista maailmanlaajuisesti (50,3 %; 16).

Indikaatiot LVAD-hoidolle ovat pääosin samat kuin sydämensiirrolle. Potilaalla tulee olla NYHA III–IV luokan vajaatoiminta-oireet, heikko suorituskyky ($VO_2\max \leq 12-14$ ml/kg/min) tai kardiogeeninen sokki tai riippuvuus inotrooppisesta hoidosta. Vajaatoimintaan liittyvä vaikea-hoitoinen rytmihäiriötaipumus, joka on indikaatio sydämensiirrolle, ei ratkea LVAD-hoidolla ja on vähintään suhteellinen kontraindikaatio asennukselle. Potilaalla ei saa olla merkittävää kroonista infektiota tai systeemitauti, ennusteeseen vaikuttavaa syöpää, huomattavaa hyytymisjärjestelmän poikkeavuutta tai vuototaipumusta, komplisoitunutta sokeritautia, yleistä ateroskleroosia tai vaikeaa liikalihavuutta ($BMI > 35$). Vajaatoimintaan liittyvä kohonnut keuhkoverenkierron vastus, joka on kontraindikaatio sydämensiirrolle, ei ole este LVAD-hoidolle, ja hoidon myötä keuhkoverenkierron vastus useimmiten laskee mahdollistaen myöhemmän sydämensiirron.

Kansainväliset tulokset

Yhdysvaltalaisen INTERMACS-rekisterin mukaan jatkuvan virtauksen LVAD-potilaista on hengissä vuoden kuluttua n. 85 % ja 5 vuoden kuluttua n. 50 %. Tulokset ovat samansuuntaiset kansainvälisessä IMACS-rekisterissä, jossa seuranta-aika on vielä lyhyempi (17). Loogisesti paras ennuste on potilailla, jotka odottavat sydämensiirtoa, ja huonoin potilailla, joilla LVAD on vaihtoehto sydämensiirrolle (destinaatioterapia). Maailmalla LVAD-hoitoa on pisimmillään jatkettu yli 10 ja Suomessakin yli 5 vuoden ajan. Tärkeimmät kuolinsyyt ovat neurologiset tapahtumat ja monielin-



Kuva 3. Vasemman kammion pitkäaikaisen tukilaitteen asennukset 2011–3/2017.

vaurio (17). Yleisimpinä haittatapahtumina ovat verenvuodot (1/hoitovuosi), sydämen oikean puolen vajaatoiminta (0,2–0,3/hoitovuosi), infektiot (0,2–0,4/hoitovuosi) ja aivoverenkiertohäiriöt (0,1–0,3/hoitovuosi) (16–18).

Kansainvälisen ISHLT-rekisterin mukaan vuonna 2014 sydämensiirroista puolet tehtiin LVAD-hoidossa oleville potilaille. LVAD-silloitettujen potilaiden ennuste ei poikennut suoraan sydämensiirron saaneista potilaista (19).

Omat potilaat

Meilahden sairaalassa on asennettu 51 HeartWare hVAD laitetta marraskuusta 2011 alkaen, näistä 20 vuonna 2016 (Kuva 3). Laitteista 27 on käytössä, 11 potilaalle on tehty sydämensiirto, ja 13 potilasta on kuollut. Potilaat ovat olleet 1) sydämensiirtoa odottavia potilaita, jotka eivät pärjää ilman inotrooppista tukea tai joille on kehittymässä kardiaalinen kakeksia, 2) akuutisti romahtaneita potilaita, jotka eivät ole vieroitettavissa ECMO:sta ja 3) potilaita, joille sydämensiirto ei ole mahdollinen suuren keuhkovastuksen vuoksi, sekä 6 potilasta, joilla LVAD on vaihtoehto sydämensiirrolle. Potilaat on otettu sydämensiirtolistalle yleensä n. 3–6 kk LVAD-asennuksen jälkeen, kun potilas on hyvin toipunut leikkauksesta ja sydämen oikean puolen katetroinnilla on varmistettu, ettei keuhkovastus ole koholla. Sydämensiirrot LVAD-potilaille ovat onnistuneet ilman merkittäviä perioperatiivisia ongelmia, ja potilaiden toipuminen on ollut hyvää johtuen potilaiden verrattain hyvästä yleiskunnosta.

LVAD-hoidon komplikaatioina on ilmennyt vakava aivoverenkiertohäiriö 3 potilaalla (6 %), maha-suolikanavan vuotoja 9 potilaalla (18 %), septisiä infektiota 17 potilaalla (33 %) ja merkittävä sydämen oikean puolen vajaatoiminta 12 potilaalla (24 %).

LVAD-hoito käytännössä

Potilaiden soveltuvuutta LVAD-hoitoon arvioidaan kuten soveltuvuutta sydämensiirtoon, ja päätös tehdään moniammatillisessa kokouksessa, kiireellisessä tilanteessa tarvittaessa bed-side-olosuhteissa. Asennus tehdään sternotomian kautta sydän-keuhkokonetta käyttäen mahdolliset ohitus-siirteet huomioiden. Mikäli aorttaläppä vuotaa tai potilaalla

on mekaaninen sydänlappä, voidaan aorttaposition asen-
taa samalla biolappä. LVAD-laite implantoidaan rintakehän
sisään vasemman kammion kärkeen käyttäen ommeltavaa
asennusrengasta, ja laitteesta ulos tuleva veri ohjataan nou-
sevaan aorttaan verisuoniproteesin avulla. Rintaontelosta
vatsanpeitteiden läpi tunneloidaan navan oikealle puolelle
ohjausyksikön virtajohto. Ohjausyksikköön kiinnitetään 2
akkua, jotka kulkevat jatkuvasti potilaan mukana (Kuva 4).

Asennuksen jälkeen potilailla käytetään aluksi tuki-
lääkitystä (NO, milrinoni) sydämen oikean puolen vajaa-
toiminnan estämiseksi, ja pitkäaikaishoidossa käytetään
sildenafilia annoksella 10–20 mg x 3. Antikoagulaatio
aloitetaan hepariinilla ja jatketaan varfariinilla, tavoitteena
INR 2–3 mutta määritetään yksilöllisesti, ja useimmiten
lääkitykseen lisätään ASA 100 mg x 1 tai Plavix 75 mg x 1
huomioiden näiden vaste multiplate-tutkimuksessa. Näiden
lisäksi potilaille palautetaan normaali sydämen vajaa-
toiminnan lääkehoito. Tehohoitovaihe kestää keskimäärin
10 vuorokautta ja vuodeosastovaihe 12 vuorokautta.

Potilaita seurataan polikliinisesti alkuun 1–3 viikon vä-
lein ja sitten 3:n, 6:n ja 12 viikon välein, INR arvoa vä-
hintään kerran viikossa. Potilaiden seuranta tapahtuu pää-
osin Meilahden sairaalassa. Kaikista LVAD-hoidossa olevien
potilaiden ongelmista on syytä olla yhteydessä Meilahden
sairaalan päivystävään sydämensiirtokoordinaattoriin (050
440 2292), joka ohjaa puhelut asiantuntevalle sydänkirur-
gille tai kardiologille ja antaa toimintaohjeet. Potilaan lait-
teen ohjausyksikön laukun taskussa on myös ohjeet ja pu-
helinnumerot hätätilanteita varten.

Mekaaniset hoidot Suomessa lähivuosina

Mekaaninen sydämen tukihoido on lisääntynyt räjähdys-
mäisesti viimeisten vuosien aikana, ja sama trendi tulee to-
dennäköisesti vielä jatkumaan. ECMO-hoitojen aloitus on
siirtynyt yhä akuutimpaan vaiheeseen, mutta kaikille el-
vytys- ja sokkipotilaille tätä hoitomuotoa ei Suomessa ole
mahdollista tarjota. Akuuttitilanteissa ECMO-hoido voi-
daan tällä hetkellä aloittaa yliopistosairaalossa, eikä hoitoa
väestömäärä sekä etäisyydet huomioiden ole järkevää laa-
jentaa pienempiin keskuksiin. ECMO-hoido vaatii monia-
mmatillista osaamista ja usein arviota pitkäaikaisen tuki-
laitteen tai sydämensiirron tarpeesta, minkä vuoksi kaikki
VA-ECMO: on ajautuvat tai ajautuneet potilaat olisivatkin hyvä
keskittää HYKS:iin. Lähivuosien suunnitelmana on perus-
taa HYKS:iin valtakunnallinen ECMO-keskus sydänpoti-
laita varten ja luoda Meilahdesta käsin toimivat hoitoketjut
potilaiden siirtoja ja ECMO-asennuksia varten.

Pitkäaikaishoidossa LVAD tulee edelleenkin yleisty-
mään ja lisääntymään myös pysyvänä sydämensiirron kor-
vaavana hoitomuotona. Viidestä kymmeneen vuoden ku-
luttua LVAD-laitteiden ohjausyksikön virta voitaneen ladata
koneeseen suoraan ihon läpi parantaen edelleen käyttömu-
kavuutta. Mekaaninen tekosydän sen sijaan on ainoastaan
erityistilanteita varten, ja sen käyttö tuskin tulevaisuudes-
sakaan lisääntyy huomattavasti.



Kuva 4. Heartware® tukilaitte.

Mekaanisten tukihoidojen kustannusvaikuttavuutta ei
Suomessa ole arvioitu. Vaikka ECMO:n kertakustannuk-
set ovat melko vähäiset, tarvitsevat potilaat tehohoitoa ja
usein jatkohoitona LVAD-tukea tai sydämensiirron. LVAD-
hoidon kertakustannukset ovat korkeat, mutta potilas ky-
kenee laitteen avulla elämään kotioloissa lähes normaalia
elämää. Oleellista kaikessa mekaanisessa tukihoidossa on
oikea potilasvalinta ja uhkaavan kardiogeenisen sokin tun-
nistaminen ajoissa, jolloin potilas ehditään siirtää asian-
mukaiseen hoitopaikkaan jo ennen sydämen toiminnan
romahtamista.

Viitteet

1. Stevenson LW, Pagani FD, Young JP, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ullisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin DC. INTERMACS profiles of advanced heart failure: The current picture. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009; 28:535–41.
2. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG; ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: Results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 1747–61.
3. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Percutaneous Mechanical Circulatory Support versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:278–87.



4. Varpula Marjut. Aortan vastapulsatiohoito. *Sydänääni*. 2011; 3:34–38.
5. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2012; 367:1287–96.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37:2129–200.
7. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML; ELSO member centers. Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J*. 2017; 63:60–67.
8. Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, Philippe P, Deluze T, Jaffry M, Dagron C, Vivien B, Spaulding C, An K, Carli P. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013; 83:1525–29.
9. Fjølner J, Greisen J, Jørgensen MR, Terkelsen CJ, Ilkjaer LB, Hansen TM, Eiskjaer H, Christensen S, Gjedsted J. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest in a Danish health region. *Acta Anaesth Scand*. 2017; 61:176–85.
10. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Clemens F, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, Jones N, Killer H, Thalanany M, Truesdale A. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess*. 2010; 14:1–46.
11. Aissaoui N, El-Banayosy A, Combes A. How to wean a patient from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2015; 41:902–5.
12. www.else.org/resources/guidelines
13. INTERMACS registry. <https://www.uab.edu/medicine/intermacs/>
14. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC Jr, Colombo PC, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Jorde UP, Pagani FD, Aaronson KD, Dean DA, McCants K, Itoh A, Ewald GA, Horstmanshof D, Long JW, Salerno C; MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2016; 376:440–50.
15. Rogers JG, Pagani FD, Tatoes AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intra-pericardial Left Ventricular Assist Device for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2016; 376:451–60.
16. Pinney S, Anyanwy A, Lala A, Teuteberg J, Uriel M, Mehta M. Left ventricular assist devices for lifelong support. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2845–61.
17. Kirklin JK, Cantor R, Mohacs P, Gummert J, De By T, Hannan MM, Kormos RL, Schueler S6, Lund LH, Nakatani T, Taylor R, Lannon J. First Annual IMACS Report: A global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:407–12.
18. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1495–504.
19. ISHLT registry. www.isHLT.org ■

Sidonnaisuudet

- Marjut Varpula: Luentopalkkiot (Novartis, Bayer, Astra-Zeneca), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Bayer).
- Markku Pentikäinen: Luentopalkkio (Actelion, Bayer, MSD, Nordic Infucare, Novartis, Roche Diagnostics, Vifor Pharma), konsultointi (Actelion, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Nordic Infucare, Novartis, Vifor Pharma), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Actelion), osakkeet/optiot (Orion), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Actelion, Bayer, Nordic Infucare, Novartis, St. Jude Medical).
- Raili Suojaranta: ei sidonnaisuuksia.
- Jan Kiss: Tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Heartware, Medtronic, Abbott).
- Karl Lemström: Tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Heartware, Medtronic, Abbott).

Marjut Varpula

LT, kardiologi

Meilahden sairaala, Sydän- ja keuhkokeskus

Markku Pentikäinen

LT, dosentti, kardiologi

Meilahden sairaala, Sydän- ja keuhkokeskus

Raili Suojaranta

anestesiologian ja tehohoidon dosentti

Meilahden sairaala, Anestesia ja tehohoito

Jan Kiss

LT, dosentti, sydänkirurgian erikoislääkäri

Meilahden sairaala, Sydän- ja keuhkokeskus

Karl Lemström

sydänkirurgian professori

Meilahden sairaala, Sydän- ja keuhkokeskus

Mainos

Raudanpuute sydämen vajaatoiminnassa – miten tutkin, miten hoidan?

PIRJO MÄNTYLÄ

HANNA POHJANTÄHTI-MAAROOS

Tiivistelmä

Raudanpuute on yleinen löydös sydämen vajaatoimintaa sairastavilla. Se huonontaa systolista vajaatoimintaa sairastavan potilaan suorituskykyä ja elämänlaatua jo paljon ennen anemian ilmaantumista. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan suonensisäinen rautahoito puolestaan parantaa näiden potilaiden elämälaatua ja suorituskykyä ja vähentää vajaatoiminnan pahenemisvaiheita. Eurooppalainen sydämen vajaatoiminnan hoitosuositus vuodelta 2016 ja suomalainen Käypä Hoito -suositus vuodelta 2016 suosittelevat raudanpuutteen hoitamista suonensisäisellä ferrikarboksimaltoosilla, jos oireisella (NYHA ≥ 2), systolista sydämen vajaatoimintaa sairastavalla (EF $< 45\%$) potilaalla todetaan raudanpuute (ferritiini < 100 ng/ml tai ferritiini 100–299 ng/ml ja TSAT $< 20\%$). Raudanpuutteen korjaamista suositellaan myös niillä potilailla, joilla ei ole anemiaa. Tämän katsauksen tavoitteena on koota suosituksen taustalla olevat tärkeimmät tutkimukset ja antaa käytännön vinkkejä raudanpuutteen diagnosointiin ja hoitoon.

Johdanto

Raudanpuute on yleinen liitännäissairaus kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa. Noin 30–40 %:lla vajaatoimintapotilaista todetaan raudanpuute, jonka syy on usein monitekijäinen (1–4). Antitromboottien ja antikoagulanttien käyttö voi aiheuttaa GI-vuotoja, huono ruokahalu ja suoliston turvotus puolestaan vähentävät imeytyvän raudan määrää. Lisäksi vaikeassa vajaatoiminnassa sytokiinien (TNF- α , IL-6) pitoisuudet lisääntyvät, mikä puolestaan kiihdyttää maksan hepsidiini tuotantoa. Hepsidiini estää sekä raudan imeytymistä

suolistossa että mobilisointia rautavarastoista, mikä johtaa ns. funktionaalisen raudanpuutteen kehittymiseen (5–7).

Rauta on hemoglobiinin ja myoglobiiniin olennainen rakennusaine. Rauta on elintärkeä myös energia-aineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien toiminnalle. Raudanpuute vaikeuttaa kudosten hapensaantia ja hidastaa mitokondrioiden toimintaa sekä luustolihas- että myokardiumin soluissa (8–10). Nämä muutokset ilmenevät jo paljon ennen anemian ilmaantumista. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla raudanpuute heikentää suorituskykyä ja elämänlaatua ja on yhteydessä lisääntyneeseen morbiditeettiin ja mortaliteettiin – myös niillä, joilla ei ole anemiaa (2, 11, 12).

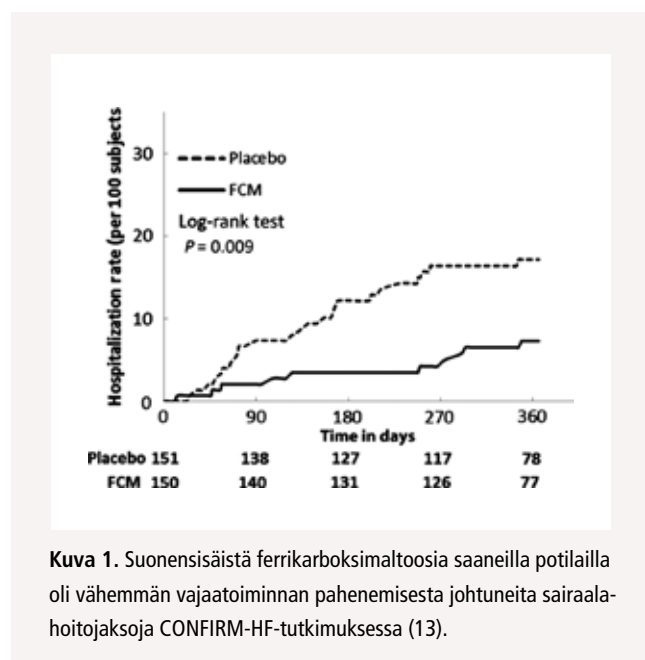
Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että suonensisäinen rautahoito parantaa raudanpuutteisten, systolista vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elämänlaatua ja suorituskykyä ja vähentää sairaalahoidon tarvetta, vaikkei heillä olisi anemiaa (9, 13). Tämän vuoksi ESC 2016 hoitosuositus ja vastikään julkaistu suomalainen sydämen vajaatoiminnan Käypä hoito suositus suosittavat raudanpuutteen selvittämistä ja hoitamista suonensisäisellä ferrikarboksimaltoosilla näillä kroonisista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (14, 15).

Rautahoitotutkimukset sydämen vajaatoimintapotilailla

Raudanpuutteen terapeuttiset tutkimukset sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla aloitettiin vasta 2000-luvulla. Parenteraalisista rautavalmisteista on tutkittu mm. rautaglukonaattia (16), rautasukroosikompleksia (17) ja viime vuosina erityisesti ferrikarboksimaltoosia (9, 13). Ferrikarboksimaltoosin tehoa on selvitetty useissa monikeskustutkimuksissa (mm. FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF), joihin on satunnaistettu stabiilia sydämen vajaatoimintaa sairastavia, oireisia (NYHA II–III) potilaita, joilla on EF $\leq 45\%$ ja raudanpuute (ferritiini < 100 ng/ml tai transferrinisaturaatio [TSAT] $< 20\%$, jos ferritiini 100–300 ng/ml; 9, 13, 18). Vaikka nämä tutkimukset olivat potilasmääriltään melko pieniä, oli suonensisäisellä rautahoidolla positiivinen vaikutus potilaiden elämänlaatuun, suorituskykyyn ja sairaalahoidon tarpeeseen. Sen sijaan erytropoesia stimuloivilla lääkkeillä (EPO) tehdyt kliiniset tutkimukset ovat olleet pettymys (19). Myöskään peroraalisesta raudasta ei näyttäisi olevan hyötyä (20, 21).

Vuonna 2009 julkaistussa FAIR-HF-tutkimuksessa 459 potilasta satunnaistettiin saamaan 200 mg suonensisäistä ferrikarboksimaltoosia tai plaseboa viikoittain, kunnes rautaparametrit olivat korjaantuneet tai 24 viikon seuranta-aika päättyi (9). Suonensisäistä rautaa saaneet potilaat olivat merkittävästi vähäoireisempia, ja heidän suorituskykynsä oli parempi kuin plaseboryhmän potilailla (9). Ero rautahoitoa ja plaseboa saaneiden välillä oli merkittävä sekä aneemisilla että ei-aneemisilla potilailla. FAIR-HF-materiaalista on sittemmin tehty alaryhmätutkimuksia, joissa suonensisäisen ferrikarboksimaltoosin on todettu parantavan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden munuaisten toimintaa ja elämänlaatua (22, 23).

Vuonna 2015 julkaistiin CONFIRM-HF-tutkimus (13), jossa aikaisempien tutkimusten lupaavat löydökset varmistettiin. Siinä 304 potilasta satunnaistettiin saamaan suonensisäistä ferrikarboksimaltoosia tai plaseboa. Keskimääräinen rauta-annos 52 viikon seuranta-aikana oli 1500 mg (500 mg:n tai 1000 mg:n bolusinjektiot viikoilla 0 ja 6 ja tarvittaessa ylläpitoannokset viikoilla 12, 24 ja 36). Suonensisäistä rautaa saaneiden potilaiden suorituskyky 6 minuutin kävelytestillä mitattuna parani merkittävästi plaseboryhmään verrattuna (33 ± 11 m, $p=0,002$). Suorituskyvyn paraneminen vastaa tasoa, joka on saavutettavissa vajaatoiminnan jo vakiintuneilla hoidoilla. Suorituskyvyn paraneminen oli vielä merkittävämpää potilailla, joilla oli diabetes tai huonontunut munuaisten toiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Huomionarvoista on myös se, että sydämen vajaatoimintaan liittyneet sairaalajakso vähenevät suonensisäistä rautaa saaneilla (HR 95 %: 0,39 [0,19–0,82] $p=0,009$, Kuva 1). Myös rautahoidettujen potilaiden elämänlaatu ja NYHA-luokka paranivat merkittävästi plaseboa saaneisiin verrattuna. Rautahoitoon liittyvät positiiviset vaikutukset ja merkittävä ero plasebohoitoon verrattuna todettiin myös niillä potilailla, joilla ei ollut anemiaa.



Kuva 1. Suonensisäistä ferrikarboksimaltoosia saaneilla potilailla oli vähemmän vajaatoiminnan pahenemisesta johtuneita sairaalahoitojaksoja CONFIRM-HF-tutkimuksessa (13).

EFFECT-HF-tutkimuksessa arvioitiin suonensisäisen raudan vaikutusta hapenottookykyyn 24 viikon seuranta-aikana (18). Verrokkina olivat potilaat, joilla on suositusten mukainen lääkehoito ja tarvittaessa peroraalinen rauta. Suonensisäistä ferrikarboksimaltoosia saaneilla potilailla VO₂ korjaantui plaseboa saaneisiin verrattuna niin aneemisilla kuin ei-aneemisillakin potilailla ($p=0,01$) (24).

Näiden ja satunnaistettujen tutkimusten meta-analyysin perusteella ESC-hoitosuositus ja Käypä hoito -suositus suosittelevat raudanpuutteen korjaamista suonensisäisellä ferrikarboksimaltoosilla systolista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (9, 13–15, 25).

Miten tutkin?

Hoitosuositusten mukaan rautastatus tulisi tutkia kaikilta oireisilta, systolista sydämen vajaatoimintaa sairastavilta potilailta, vaikkei heillä olisi anemiaa (Luokka I, näytönaste C; 14, 15). Mitä pidempään ja vaikeampaa vajaatoimintaa potilas sairastaa, sitä todennäköisempää raudanpuutteen ilmaantuminen on (1, 15). Rautastatus tulisi jatkossa tarkistaa vähintään 1–2 kertaa vuodessa (15, 26). Jos raudanpuute todetaan ja hoidetaan, hoidon teho arvioidaan määrittämällä rautastatus 3 kk:n kuluttua hoidon antamisesta. Jokaisen potilaan kohdalla on myös pohdittava, onko raudanpuutteen taustalla jokin korjattava syy. Erityisesti jos potilas on aneeminen tai raudanpuute hyvästä hoidosta huolimatta uusiutuu lyhyellä aikavälillä, tulee mm. skopiota harkita raudanpuutteen syyn selvittämiseksi (15, 26).

Perusverenkuva kuuluu rautastatuksen arviointiin. On kuitenkin syytä muistaa, että vajaatoimintapotilailla, joilla on raudanpuute, ovat hemoglobiini, MCV ja MCHC usein normaalit (1, 27). Ferritiini ja transferriniin saturatio (TSAT) ovat yleisimmin käytetyt raudanpuutteen markerit vajaatoimintapotilaiden rautatutkimuksissa, ja siksi myös ESC-hoitosuositus ja Käypä hoito suositus suosittelevat niiden käyttöä (9, 14, 15). Ferritiini kuvastaa varastoraudan määrää, ja alentunut ferritiini viittaa absoluuttiseen raudanpuutteeseen (7). Ferritiini < 30 ng/ml tarkoittaa terveellä ihmisellä raudanpuutetta, mutta koska ferritiini on akuutin faasin proteiini, sen pitoisuus nousee inflammatorisessa tilassa, kuten sydämen vajaatoiminnassa (7, 27). Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla absoluuttisen raudanpuutteen raja onkin ferritiini < 100 ng/ml (9, 14, 15). TSAT puolestaan kuvastaa verenkierron kulkevan, kudosten käytössä olevan raudan määrää. Jos ferritiini on 100–299 ng/ml, mutta TSAT < 20 %, on kyse toiminnallisesta raudanpuutteesta (7).

Suomessa raudanpuuteanemian diagnostiikassa käytetään laajalti liukoisen transferrinireseptorin (TfR) määrittystä. TfR on luotettava raudanpuuteanemian diagnostiikassa myös kroonisissa tulehdustiloissa eikä sisällä ferritiinin tavoin virhelähteitä sydämen vajaatoimintaa sairastavillakaan (27, 28). Kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kohonneen TfR-pitoisuuden on todettu olevan lineaarisesti yhteydessä huonontuneeseen suorituskykyyn ja elämänlaatuun



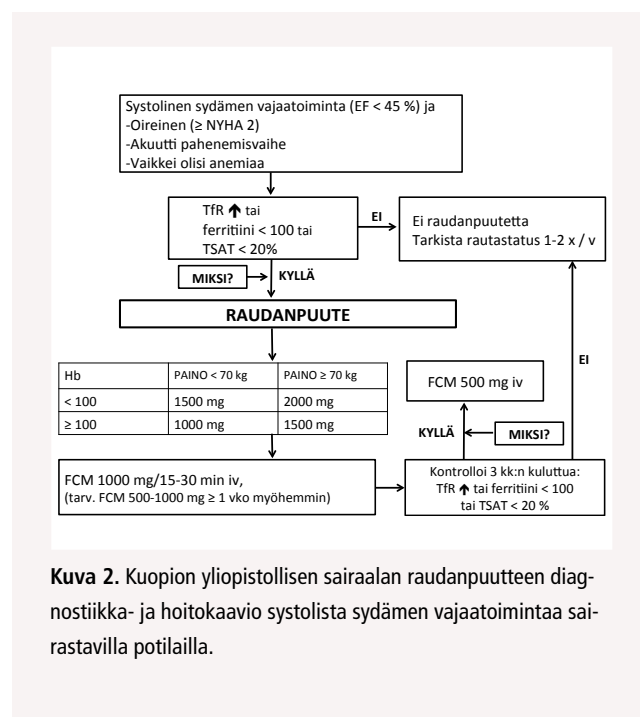
(29). Akuuttia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla kohonnut TfR-pitoisuus puolestaan näyttäisi ennustavan mortaliteettia (7). TfR-määrittystä ei ole kuitenkaan käytetty tutkimuksissa, joissa on selvitetty rautahoidon vaikutusta sydämen vajaatoiminta-potilailla. Ei siis tiedetä, mikä viitearvo tarkoittaa raudanpuutetta vajaatoimintapotilaalla, jolla ei ole anemiaa. Laboratorion ilmoittama TfR-pitoisuuden viitearvo soveltuu nimenomaan raudanpuutteen aiheuttaman anemian diagnostiseksi raja-arvoksi. Laboratorion ilmoittaman TfR-raja-arvon käyttäminen pelkän raudanpuutteen diagnostiikassa (ennen anemian ilmaantumista) ei siten välttämättä löydä kaikkia potilaita, jotka hyötyisivät suonensisäisestä rautahoidosta.

Miten hoidan?

Raudanpuutteen korjaaminen parantaa kroonista, systolista vajaatoimintaa sairastavan potilaan suorituskykyä ja elämänlaatua sekä vähentää sairaalahoidon tarvetta (9, 14, 15). Raudanpuutteen diagnosointi ja hoito onkin ollut mukana Eurooppalaisessa sydämen vajaatoiminnan hoitosuosituksessa jo vuodesta 2012 lähtien. Vuonna 2016 päivitetyn hoitosuosituksen mukaan (14) laskimonsisäistä ferrikarboksimaltoosia tulee harkita oireisilla (NYHA II–IV) potilailla, joilla on sekä raudanpuute (ferritiini < 100 ng/ml tai TSAT < 20 %) että systolinen vajaatoiminta (EF ≤ 45 %) (luokka II a, näyttönaste A). Rekisteritutkimuksen mukaan kuitenkin vain pieni osa vajaatoimintapotilaista on saanut rautahoidoa (30).

Kun raudanpuute todetaan, tarvittavan iv-raudan määrä arvioidaan annostaulukosta, jota käytettiin mm. CONFIRM-HF-tutkimuksessa (13). Tämä yksinkertainen kumulatiivisen raudantarpeen arvio perustuu pelkästään potilaan painoon ja Hb-tasoon (Taulukko 1). Raudanpuute korjataan antamalla FCM:a korkeintaan 1000 mg:n kertainfuusiona, tarvittava lisäannos 500–1000 mg voidaan antaa aikaisintaan viikon kuluttua edellisestä annoksesta (31). Rautahoidon onnistuminen arvioidaan määrittämällä rautastatus uudelleen kolmen kuukauden kuluttua raudanpuutteen hoidosta (26). Jos raudanpuute ei ole 3 kk:n kontrollissa korjaantunut, voidaan antaa 500 mg:n lisäannos ferrikarboksimaltoosia. Samalla on kuitenkin tarpeellista selvittää, onko taustalla muuta raudanpuutteeseen johtanutta syytä.

Raudanpuutteen diagnostiikan ja hoidon helpottamiseksi on kehitetty erilaisia algoritmeja. Esimerkkinä näistä on Kuopion yliopistollisessa sairaalassa käytössä oleva raudanpuutteen diagnostiikka- ja hoitokaavio sydämen systo-



Kuva 2. Kuopion yliopistollisen sairaalan raudanpuutteen diagnostiikka- ja hoitokaavio systolista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

listaa vajaatoimintaa sairastavilla (Kuva 2). Ferrikarboksimaltoosia on algoritmin mukaisesti annettu useille oireisille vajaatoimintapotilaille sekä stabiilissa tilanteessa että akuutin pahenemisvaiheen yhteydessä. Merkittäviä haittatapahtumia ei ole ilmaantunut, ja yksittäiset potilaat ovat selvästi kokeneet hyötynsä raudanpuutteen korjaamisesta. Koska useimmilla potilailla on rautahoidon lisäksi titraillu myös muuta lääkitystä, on usein käytännön työssä mahdollista arvioida, mikä osuus itse rautahoidolla on ollut potilaan suorituskyvyn paranemiseen.

Huomioitavaa

Peroraalista rautaa ei suositella vajaatoimintapotilaan raudanpuutteen hoidoksi, koska sen tehosta ei ole näyttöä (20, 21). Lisäksi peroraalinen rauta imeytyy huonosti ja aiheuttaa usein suolioireita, minkä vuoksi siitä voi olla potilaalle jopa enemmän haittaa kuin hyötyä.

Suonensisäinen ferrikarboksimaltoosi on todettu turvalliseksi sydämen vajaatoimintapotilaille, ja siihen liittyviä vakavia haittatapahtumia on raportoitu erittäin vähän (13, 32). Potilaan tilaa tulee kuitenkin seurata monitorilla 15–30 minuuttia kestävästä infuusion ajan, ja mahdollisiin allergisiin reaktioihin, jopa anafylaksiaan, pitää olla varautunut (31). Tavallisimmat haittavaikutukset (esiintyvyyys 1–10 %) ovat päänsärky, huimaus, hypertensio, pahoinvointi, infuusiioalueen iho-oireet, maksa-arvojen nousu ja hypofosfateemia, jotka ovat yleensä itsestään ohimeneviä (31).

Vaikka itse rautainfuusio sujuu useimmiten ongelmitta, on kuitenkin syytä muistaa, ettei rautahoidon turvallisuudesta pitkäaikaiskäytössä ole tietoa. Toistuvien rautainfuusioiden merkittävin vaara on raudan kertyminen elimistöön. Rautainfuusiota ei siten tule antaa raudanpuut-

TAULUKKO 1.

Raudantarpeen arviointi.

Hb	Paino < 70 kg	Paino ≥ 70 kg
< 100	1500 mg	2000 mg
≥ 100	1000 mg	1500 mg

teen hoitona, jos raudanpuute ei ole selvä tai herää epäily raudan kertymisestä (ferritiini > 300 ng/ml, TSAT > 20 %).

Rautainfuusion turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa akuuttia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla. Koska rautastatuksen määrittäminen ja raudanpuutteen hoito on logistisesti helppoa potilaan ollessa akuutin pahenemisvaiheen hoidossa osastolla, on suonensisäistä rautaa kuitenkin annettu myös pahenemisvaiheen yhteydessä. Tuolloin rautahoito tulee kuitenkin antaa vasta siinä vaiheessa, kun akuutti vajaatoiminta on lauennut.

Rautahoidon tehosta ei ole näyttöä diastolista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja siten heillä suonensisäinen rauta tulee kyseeseen vain anemian hoitona. Rautahoidoa ei ole myöskään tutkittu niillä vajaatoimintapotilailla, joiden Hb on \geq 150 g/l, eikä näille potilaille siten tulisi antaa suonensisäistä rautaa (9, 14, 15). Suonensisäinen rauta saattaa kiihdyttää bakteerien kasvua, eikä sitä siksi saa antaa myöskään antibioottihoitoa vaativan bakteeri-infektion aikana (33).

Lisäksi on huomioitava, että CONFIRM-HF-tutkimukseen (13) ei otettu mukaan potilaita, joilla oli hoitamaton hypertensio, infektio, maksan tai munuaisten merkittävä vajaatoiminta tai maligniteetti. Näin ollen näillä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilasryhmillä ei suonensisäisen raudan tehosta ja turvallisuudesta ole näyttöä.

Suonensisäisen raudan tehoa selvittävien tutkimusten potilasmäärät ovat olleet varsin pieniä, eikä niitä siten edes suunniteltu selvittämään rautahoidon vaikutusta mortaliteettiin. Suonensisäisen rautahoidon ensisijainen tavoite onkin parantaa potilaiden suorituskykyä ja elämänlaatua.

Yhteenveto

Raudanpuute on yleinen liitännäissairaus systolista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Raudanpuutteen korjaaminen suonensisäisellä ferrikarboksimaltoosilla parantaa näiden potilaiden suorituskykyä ja elämänlaatua ja vähentää vajaatoiminnan pahenemisjaksoja. Raudanpuutteen aktiivinen seulonta ja hoito tulisikin muistaa tärkeänä osana sydämen vajaatoimintapotilaan muuta hoitoa.

Viitteet

1. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A ym. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872–80.
2. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575–82.
3. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2485–9.
4. Okonko D, Mandal A, Missouri C, Poole-Wilson P. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1241–51.
5. Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, Karanikas G, Berger R, Mörtl D, Kletter K, Maurer G, Lang IM, Pacher R. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J*. 2008;29:2343–50.
6. Jankowska E, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall I, Weiss G, McMurray J, Anker S, Gheorghide M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:827–34.
7. Jankowska E, von Haehling S, Anker S, Macdougall I, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:816–29.
8. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 2001;131:568S–79S.
9. Anker S, Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher T, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock S, Poole-Wilson P, Ponikowski P, committees F-H, investigators. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1084–91.
10. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug B, Nuskova H, Pluhacek T, Spatenka J, Kovalcikova J, Drahota Z, Kautzner J, Pirk J, Houstek J. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2016 Sep 19. doi: 10.1002/ejhf.640. [Epub ahead of print]
11. Jankowska E, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, Anker S, Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:899–906.
12. Haas J, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001;131:676S–88S.
13. Ponikowski P, van Veldhuisen D, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, and Anker S, for the CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36: 657–68.



14. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, Falk V, González-Juanatey J, Harjola V-P, Jankowska E, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis J, Pieske B, Riley J, Rosano G, Ruilope L, Ruschitzka F, Rutten F, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
15. Käypä Hoito Suositus: Sydämen vajaatoiminta 2016.
16. Reed B, Blair E, Thudium E, Waters S, Sueta C, Jensen B, Rodgers J. Effects of an accelerated intravenous iron regimen in hospitalized patients with advanced heart failure and iron deficiency. *Pharmacotherapy*. 2015;35:64–71.
17. Toblli J, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1657–65.
18. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (EFFECT-HF). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01394562
19. Kang J, Park J, Lee J, Park J, Choi D. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016;218:12–22.
20. Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure (IRONOUT) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02188784
21. Lewis GD, et al. Oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure (IRONOUT). Presented at American Heart Association Scientific Sessions 2016. November 15, 2016. New Orleans, LA.
22. Ponikowski P, Filippatos G, Comin Colet J, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, Gaudesius G, von Eisenhart Rothe B, Mori C, Greenlaw N, Ford I, Macdougall I, Anker S, for the FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17: 329–39.
23. Gutzwiller F, Pfeil A, Comin-Colet J, Ponikowski P, Filippatos G, Mori C, Braunhofer P, Szucs TD, Schwenkglenks M, Anker SD. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168:3878–83.
24. Van Veldhuisen D, Metra M, van der Meer P, Doletsky A, Voors A, MacDougall I, Roubert B, Anker S, Cohen-Solal A. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with iron deficiency and chronic heart failure (EFFECT-HF). Presentation at American Heart Association Scientific Sessions 2016. November 15, 2016. New Orleans, LA.
25. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filipatos G, Anker SD, Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786–95.
26. McDonagh T, MacDougall I. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail*. 2015;17:248–62.
27. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed A. Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18:345–52.
28. Skikne B. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol*. 2008;83:872–85.
29. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, Ribas N, Ruiz S, Gómez M, Verdú JM, Bruguera J. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;10:1164–72.
30. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Michel S, Bruder O, Rempis B, Maeder M, Strasser R, von Scheidt W, Pauschinger M, Senges J, Hambrecht R; RAID-HF (Registry Analysis of Iron Deficiency–Heart Failure) REGISTRY Study Group. Usefulness of Iron Deficiency Correction in Management of Patients With Heart Failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency–Heart Failure (RAID-HF) Registry]. *Am J Cardiol*. 2016;118:1875–80.
31. Ferric carboxymaltose (Ferinject). Summary of Product Characteristics. Vifor Pharma Ltd. 2016. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24167/SPC/Ferinject>.
32. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436–48.
33. Brookhart M, Freburger J, Ellis A, Wang L, Winkelmayer W, Kshirsagar A. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24:1151–8. ■

Sidonnaisuudet

- Pirjo Mäntylä: Luentopalkkio (Astra Zeneca, MSD), tukea kansainvälisiin koulutuksiin (Boston Scientific).
- Hanna Pohjantähti-Maaroos: Luentopalkkio (Astra Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer, Cardiome, Pfizer, Vifor Pharma), konsultointi (Astra Zeneca, Boehringer, BMS, Pfizer, Vifor Pharma), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Vifor Pharma), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Boehringer, Cardiome).

Pirjo Mäntylä
ylilääkäri, Sydänkeskus
PKSSK Siun Sote
pirjo.mantyla@siunsote.fi

Hanna Pohjantähti-Maaroos
LT, KYS Sydänkeskus, Kuopio
hanna.pohjantahti-maaroos@kuuh.fi

Mainos

Sydämen vajaatoiminnan uudet implantoitavat hoito- ja monitorointimenetelmät

TUOMAS KEROLA

TUOMO NIEMINEN

Yhteenveto

Mittausteknologian ja elektroniikan kehitys tuo uusia vaihtoehtoja sydämen vajaatoimintaa sairastavien tiedetutkimuksiin ja osin myös kliiniseen käyttöön. Vajaatoiminnan pahenemisvaiheessa vasemman eteisen paine ja keuhkovaltimopaine nousevat ennen kliinisiä merkkejä. Siksi voisi olla eduksi mitata sydämen sisäisiä paineita suoraan ja etäseurattavasti. Toistaiseksi lupaavin tutkimusnäyttö ja laajin kokemus on keuhkovaltimopainetta mittavasta sensorista. Laitteella on myös CE-merkki. Laajimmat tutkimukset ovat kuitenkin vielä tarpeen ennen tämän varsin hintavan laitteen rutiinikäyttöä.

Autonomisen hermoston stimulaatio parasympaattisen aktivaation lisäämiseksi on toistaiseksi tuottanut pettymyksen. Tällä hetkellä odotamme tuloksia baroreseptorien stimuloinnista niin diastolisessa kuin systolisessa vajaatoiminnassa. Vajaatoimintastimulaattori, joka antaa sydänlihaksen sähköistä signaalia ehdottoman refraktaariajan kuluessa (cardiac contractility modulation), on parantanut suorituskykyä ja elämänlaatua; tälle menetelmälle ESC on antanut varovaisen myönteisen suosituksen.

Tausta

Sydämen vajaatoiminnan hyvästä näyttöön perustuvasta hoidosta huolimatta merkittävä osa potilaista joutuu uudestaan sairaalahoitoon akuutin sydämen vajaatoiminnan vuoksi (1). Sydämen vajaatoiminnan pahenemisvaiheessa vasemman eteisen paine ja keuhkovaltimopaine alkavat nousta huomattavasti aikaisemmin kuin painonnousu tai nesteen kertyminen on kliinisesti havaittavissa (2). Lääke-

tieteellisen tekniikan kehittyminen on tuomassa hoitavien lääkäreiden ja potilaiden käyttöön implantoitavia sähköisiä laitteita, jotka mahdollistavat vasemman eteisen tai keuhkovaltimon paineen suoran mittauksen. Tieto välittyy elimistössä sijaitsevasta sensorista langattomasti lukulaitteeseen ja edelleen hoitavan lääkärin tietoon etäseurantalaitteiston avulla. Poikkeamien varhainen toteaminen voisi mahdollistaa varhaisemman polikliinisen puuttumisen hoitoon, jolloin myös sairaalahoitopäivät vähentyisivät.

Vaikka varhainen dekompensoitumisen havaitseminen olisi eduksi, vielä tärkeämpää olisi parantaa sydämen tilaa siten, ettei dekompensoitumiseen ajaututa. Uusi mahdollinen tapa hyödyntää tahdistimia tai niiden kaltaisia laitteita on moduloida sydänlihaksen supistuvuutta ”tahdistamalla” ehdottoman refraktaariajan kuluessa. Toinen stimuloiminen näkökulma liittyy autonomiseen hermostoon, sillä sympaattisen hermoston liiallinen aktiivisuus parasympaattisen kustannuksella on keskeisiä sydämen vajaatoiminnan patofysiologian tunnusmerkkejä. Siten on johdonmukaista, että autonomisen tasapainon korjaaminen beetasalpaajilla on osa sydämen systolisen vajaatoiminnan hoidon tukirankaa. Koska autonomisen hermoston modulaatio implantoitavien laitteiden on jossakin määrin antanut vastetta verenpaineen hoidossa, on myös vajaatoiminnan hoidoksi kehitetty ainakin neljä lähestymistapaa.

Tarkastelemme tässä lyhyesti implantoitavia laitteita, joilla mitataan sydämen sisäisiä paineita tai jotka voisivat olla hoitona sydämen vajaatoiminnassa stimuloimalla joko sydänlihasta tai autonomista hermostoa.

Vasemman eteisen painetta ja keuhkovaltimopainetta mittaavat sensorit

Vasemman kammion täyttöpaineiden nousu on keskeinen osa sydämen vajaatoimintaa etiologiasta riippumatta. Oikean puolen katroinnin yhteydessä mitattava keuhkovaltimon kiilapaine (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) on suorassa suhteessa vasemman kammion täyttöpaineeseen eli vasemman eteisen loppudiasistoliseen paineeseen. Kohonnut PCWP (esim. väh. 18–22 mmHg) viittaa vasemman kammion toimintahäiriöön, ellei ole mitraalistenosto (6, 7). Mittauksen vaatima kajoava toimenpide ja siihen liittyvät riskit ovat voimakkaasti rajoittaneet sen käyttöä kliinisessä työssä (3)

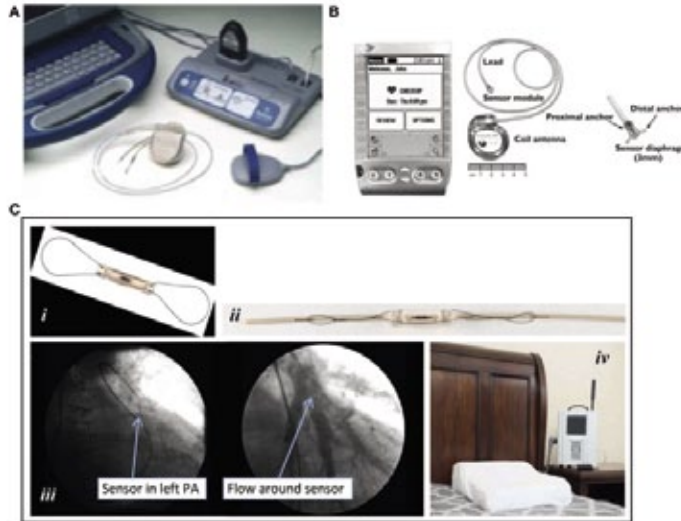


FIGURE 2 | Implantable ambulatory heart failure hemodynamic monitors. (A) Chronicle®: (top left to bottom right) implantable RV lead and ICD; lateral and posterior-anterior chest radiographs after device placement. **(B)** HeartPOD®: implantable left atrial device and distal anchor. **(C)** CardioMEMS™ HF System: (i) pulmonary artery (PA) sensor; (ii) delivery catheter with preloaded PA sensor; (iii) pulmonary arteriograms showing a radiopaque PA sensor in a segmental branch of the left pulmonary artery (PA) before (left) and after (right) contrast dye injection; (iv) patient electronics system for transmission of data. All images were adapted with permission from Medtronic, Inc., St. Jude Medical, Inc., and Elsevier Inc.

Kuva 1. Sydämen sisäisten paineiden mittaamiseksi on kehitetty useita järjestelmiä. Kuva julkaistu asianmukaisella luvalla (20).

Ensimmäinen suoraan painemittaukseen perustuva laajamittaisemmin tutkittu laite oli oikean kammion painetta monitoroiva Chronicle® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA, Kuva 1). Vajaatoimintapotilailla tehdyn satunnaistetun tutkimuksen päätetapahtumana oli vajaatoimintaan liittyvä sairastavuus, jonka suhteen ei ryhmien välillä saavutettu tilastollisesti merkitsevää eroa, ja tutkimusta täytyy siksi pitää ensisijaisesti negatiivisena. Vajaatoimintaan liittyvät sairaalahoitojaksot vähenivät merkittävästi (4).

Toistaiseksi paras tutkimusnäyttö ja kokemus on keuhkovaltimopainetta mittaavasta sensorista (CardioMEMS™, St. Jude Medical Inc, Sylmar, CA, USA, Kuva 1). Laite asennetaan oikean puolen katetroinnin yhteydessä keuhkovaltimoon. Laitteessa ei ole virtalähdettä, vaan siihen indusoidaan paineen mittauksen yhteydessä pieni jännite mahdollistaen mittauksen. Sensoria on tutkittu sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla CHAMPION-tutkimuksessa NYHA III -luokan vajaatoimintapotilailla (n=550) (5). Tutkimukseen otettiin sekä diastolista että systolista vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Sensorin asentaminen osoittautui turvalliseksi. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään, joista aktiiviryhmän hoitoa ohjattiin keuhkovaltimopainetta hyväksi käyttäen. Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana olivat sydämen vajaatoimintaan liittyvät sairaalahoitojaksot. Seuranta-aikana (18 kk) keuhkovaltimopaineohtavasti hoidettujen potilaiden sydämen vajaatoimintaan liittyvien sairaalahoitojaksojen määrä väheni 37 %. Tulos oli tilastollisesti merkitsevää ja yhteneväinen systolista ja diastolista vajaatoimintaa sairastavilla.

Tutkimuksen pohjalta sensori on saanut CE-merkin NYHA III -luokan vajaatoimintapotilaiden hoitoon. Vastikään julkaistussa yli tuhannen potilaan retrospektiiv-

visessä ”real life” -analyysissä CardioMEMS-ohjattu hoito vähensi vajaatoiminnasta aiheutuvia sairaalahoitoja jopa enemmän kuin CHAMPION-tutkimuksessa. Vertailu suoritettiin tutkimuspotilaiden laitteen asennusta edeltävän ja sen jälkeisen aikajakson välillä, eli potilaat toimivat omina vertailukohteinaan (6). Laajempi, satunnaistettu tutkimusnäyttö on vielä tarpeen, ennen kuin tämän kajoavan, ainakin toistaiseksi varsin kalliin laitteen laajamittaisempi käyttö on perusteltua sydämen vajaatoiminnan hoidossa (7).

Vasemman eteisen paineen monitorointiin on kehitetty eteisväliseinään kiinnitettävä sensori (HeartPOD™ St. Jude Medical Inc, Sylmar, CA, USA, Kuva 1). Laite koostuu ulkoisesti tahdistinta muistuttavasta laitteesta ja johdosta. Johdon distaalipää viedään eteisväliseinän läpi ja ankkuroidaan eteisseptumiin. Laitteen hyötyä sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidon ohjannassa selvittänyt LAPTOP-HF-tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti, koska laitteiden asennuksiin liittyi odotettua enemmän välittömiä komplikaatioita (8). Tutkimusryhmän oman arvion mukaan trendi vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojaksojen vähenemiseen oli nähtävissä toistaiseksi vielä julkaisemattomassa datassa (9).

Vajaatoimintastimulaattori (cardiac contractility modulation)

Valtaosalla hyvin lääkityistä, oireista sydämen systolista vajaatoimintaa sairastavista potilaista on EKG:ssa kapea QRS-kompleksi, tai levenemä on oikean haarakatkoksen vuoksi, jolloin vajaatoimintatahdistin ei ole indisoitu. Sydänlihaksen supistuvuutta on kuitenkin kyetty kohentamaan stimuloimalla vasenta kammiota ehdottoman refraktaariajan kuluessa (10, 11). Kestoltaan 20 ms olevat bifaasiset, 7–8



V:n signaalit alkavat, kun on kulunut n. 30 ms QRS-kompleksin alusta (Kuva 2). Signaali ei rekrytoi uusia sydänlihassoluja supistukseen eikä vaikuta sydämen sähköisen tai mekaanisen supistumisen koordinointiin. Siksi signaalia kutsutaan termillä ”non-excitatory” (10). Signaali vaikuttaa kuitenkin paikalliseen biokemiaan ja geeniekspressioon. Jo ensimmäisten minuuttien aikana fosfolambanin fosforylaatio lisääntyy aktivoiden SERCA2a-pumppuja. Niin ikään SERCA2a-geenin ekspresio lisääntyy (10, 11). Myös natrium-kalsium-vaihtajan toiminta normalisoituu. Näin ollen sydänlihassolujen kalsiumin käsittely kohenee.

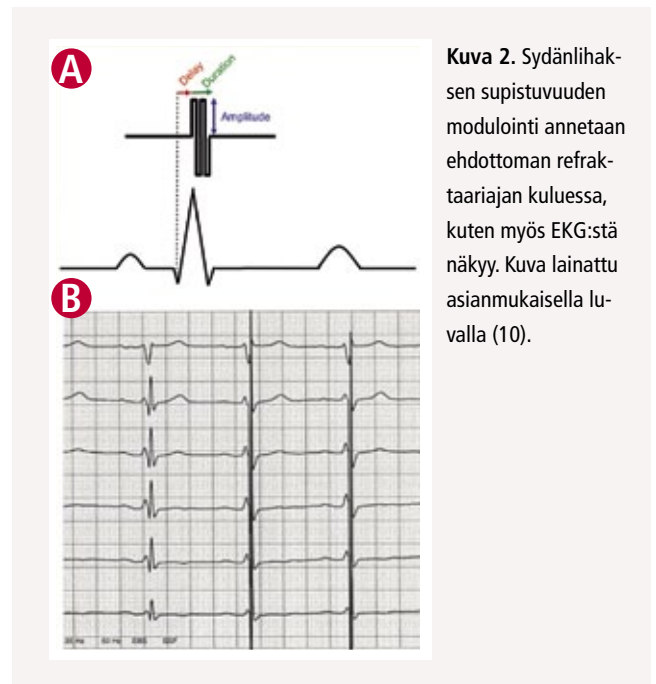
Sydänlihaksen supistuvuuden modulointi (cardiac contractility modulation, CCM) annetaan tahdistimen kaltaisella laitteella, jota voisi suomeksi kutsua termillä vajaatoimintastimulaattori ja jonka kolmesta elektrodijohdosta kaksi asennetaan oikeaan kammioon ja yksi oikeaan eteiseen. Signaalia annetaan 5–12 h/vrk, ja vaikutus supistuvuuteen on mitattavissa lähes välittömästi. Kahdessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa on ollut yhteensä > 500 systolista vajaatoimintaa potevaa NYHA II-III -potilasta, joilla QRS-kompleksin leveys oli normaali < 120 ms (12, 13). Maksimaalinen hapenottokyky, matka 6 minuutin kävelytestissä ja elämänlaatu ovat moduloinnin myötä parantuneet, mutta näyttö mahdollisesta vaikutuksesta sairastavuuteen, sairaalajaksoihin ja ennusteeseen puuttuu. Uunituoreen 143 potilaan rekisteritutkimuksen mukaan etu lähtötilanteeseen nähden NYHA-luokassa, elämänlaadussa ja ejektiofraktiossa (28 % vs. 35 %) säilyi koko kahden vuoden seurannan ajan (14). Uusimman ESC-suosituksen lyhyen maininnan mukaan menetelmää voisi harkita valikoiduille potilaille (15). Vajaatoimintastimulaattorin voisi yhdistää resynkronisaatiohoitoon siihen indisoiduilla potilailla.

Autonomisen hermoston säätely

Tutkimuksissa on vähintään neljä lähestymistapaa autonomisen hermoston tasapainon laitteelliseen optimointiin. Näiden perusajatus on lisätä sydämen vagaalista tonusta, jolloin johdannaisena tulisi etua niin oireiden kuin ennusteen suhteen. Kaksi menetelmistä stimuloi sydämeen meneviä parasympaattisia säikeitä (cervical vagal ja intracardiac atrioventricular nodal vagal stimulation), kun taas toiset kaksi pyrkivät lisäämään sydämen vagaalista refleksiä stimuloimalla afferent-säikeitä (selkäytimen ja baroreseptoreiden stimulaatio).

Vagushermon stimuloinnin (cervical vagal stimulation) tehoa sydämen vajaatoiminnan hoitona testattiin INOVATE-HF-tutkimuksessa. Siinä 707 potilasta, joilla oli NYHA III ja ejektiofraktio \leq 40 %, satunnaistettiin hermostimulaatioon tai lääkehoidon jatkumiseen. Elämänlaatu, NYHA-luokka ja kävelymatka kuudessa minuutissa parantuivat kiertäjähermon stimuloinnilla 16 kk:n seurannassa, mutta keskeisenä mittarina ollut kuolleisuuden ja pahenemisvaiheen yhdistelmä ei liikahtanut (16).

Eteisvärinän nopea kammiovaste voi sekä aiheuttaa että vaikeuttaa systolista vajaatoimintaa. Lisäksi ICD voi tulki-



Kuva 2. Sydänlihaksen supistuvuuden modulointi annetaan ehdottoman refraktiaariajan kuluessa, kuten myös EKG:stä näkyy. Kuva lainattu asianmukaisella luvalla (10).

ta eteisvärinän liiallisen kammiovasteen hoidettavaksi rytmihäiriöksi. Koska kammiovaste on kiinni eteiskammio-solmukkeen johtumisesta, joka puolestaan hidastuu vagaalisen vaikutuksen lisääntyessä, eteisvärinän aikaista sykettä on mahdollista hidastaa stimuloimalla eteisväliseinäen alatakasassa sijaitsevaa hermopunosta (inferior right ganglionated plexus [IRGP] at the postero-inferior interatrial septum). Tämä on mahdollista tehdä myös resynkronoivan tahdistimen avulla, ja tuolloin lähes kaikilta saatiin eteisvärinän aikaista RR-intervallia pidennettyä vähintään neljänneksellä (17). Varsinaista vajaatoimintatutkimusta ei ole julkaistu.

Selkäydinstimulaatio (spinal cord stimulation) on ollut käytössä kivunhoidossa jo 1970-luvulta. Sitä käytetään myös hoitamaan koronaarioireita, kun invasiiviset toimet ja lääkkeet eivät auta. Vajaatoiminnan osalta alustava prekliininen tutkimus viittasi mahdollisuuteen parantaa sydämen systolista toimintaa ja vähentää kammiooperäisiä rytmihäiriötä (10). Myös pieni kliininen soveltuvuustutkimus oli lupaava (18), mutta laajemman DEFEAT-HF-tutkimuksen (66 implantaatiota) tulos oli varsin lohduton: mikään tutkimusparametri ei parantunut selkäydinstimulaation ansiosta (19).

Baroreseptoreiden stimulaatiota (carotid sinus nerve/baroreceptor stimulation) tutkitaan helpottamaan sekä diastolisen (HOPE 4 HF) että systolisen (XR-1 HF) vian aiheuttamaa vajaatoimintaa. Näiden tutkimusten rekrytointi on loppunut, ja tuloksia odotellaan (clinicaltrials.gov).

Miten implantoitavan mittausteknologian ja elektroniikan kehitys näkyy vajaatoimintapotilaiden tulevaisuuskuvassa?

Vajaatoimintapotilaan vasemman eteisen/keuhkovaltimopaineen monitorointi avaa useita mielenkiintoisia käyttömahdollisuuksia. Pahenemisvaiheiden sairaalajaksojen

harventaminen olisi selvästi merkittävää niin potilaalle kuin yhteiskunnalle. Dekompensoitiossa sairaalaan saapuvalla vajaatoimintapotilaalla on usein rytmihäiriö. Onko vajaatoiminta pahentunut rytmihäiriön vuoksi, vai onko potilaan pahentuva vajaatoiminta laukaissut rytmihäiriön? Voitaisiko joku tällä hetkellä valvontatason hoitoa vaativa sydämen vajaatoimintapotilas hoitaa osastolla, jos potilaan verenkierron tilaa voitaisiin monitoroida paremmin? Hyötyykö tehohoidossa oleva vajaatoimintapotilas keuhkovaltimopainedatasta, joka saadaan ilman invasiivista Swan-Ganz-katetria? Voisiko äkillisen sydämen vajaatoiminnan hoidon vastetta seurata ja kotiutus päätöstä tehdä laitteen antaman informaation avulla? Voidaanko myös muiden potilasryhmien, kuten primääristä pulmonaalihypertensiota sairastavien ja dialyysihoitoa saavien, potilaiden hoitoa parantaa laitteiden avulla?

Eri laitteilla tehdyt pienemmät tutkimukset ja erityisesti CHAMPION ovat lupaavia. Tarvitaan kuitenkin lisää satunnaistettuja tutkimuksia keuhkovaltimopaineen seurannan ja hoidon optimoinnin vaikutuksesta potilaan ennusteeseen. Oleellista on kehittää ja testata yksinkertaisia kliiniseen työhön soveltuvia algoritmeja, jotka yhdistävät laitteiden tuottamia mittaustuloksia muuhun kliiniseen tietoon. Luonnollisesti myös terveystaloudelliset näkökohdat tulevat arvioitavaksi.

Vaikka parasympatikonian suosiminen sympaattisen aktivaation kustannuksella onkin systolisen vajaatoiminnan patofysiologiaan sidottu paradigma, ovat oikeastaan kaikki vajaatoiminnan stimulaattoritutkimukset jääneet vielä negatiivisiksi. Löydökset osoittavat muutaman vuoden takaiset odotukset (10) selkeän ylioptimistisiksi. Toki osa projekteista, etenkin baroreseptorien stimuloinnista, on vielä julkaisematta. AV-johtumisen hidastaminen eteisvärinän kammiovasteen optimoimiseksi pikemmin kuin tahdistinhoidon vaativa ja iatrogeenisen dyssynkronian aiheuttava AV-ablaatio voisi tuoda apua osalle vajaatoimintapotilaista. Sydänlihaksen modulaatio melko korkealla energialla vaikuttaa kuitenkin vajaatoimintaan suunnatuista stimulaattorihoidoista lupaavimmalta ja voisi olla osa käytäntöä jo lähivuosina.

Viitteet

- Chun S, Tu J V, Wijesundera HC, Austin PC, Wang X, Levy D, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5:414–21.
- Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am J Med.* 2006;119(SUPPL.):3–10.
- Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:423–33.
- Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM, Magalski A, et al. Randomized Controlled Trial of an Implantable Continuous Hemodynamic Monitor in Patients With Advanced Heart Failure. The COMPASS-HF Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1073–9.
- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:658–66.
- Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, et al. Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in “Real-World” Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2357–65.
- Krumholz HM, Dhruva SS. Real-World Data on Heart Failure Readmission Reduction: Real or Real Uncertain? *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2366–8.
- Maurer MS, Adamson PB, Costanzo MR, Eigler N, Gilbert J, Gold MR, et al. Rationale and design of the left atrial pressure monitoring to optimize heart failure therapy study (LAPTOP-HF). *J Card Fail.* 2015;21:479–88.
- Abraham WT. Hemodynamic Monitoring in Advanced Heart Failure: Results from the LAPTOP-HF Trial. In: HFSA - Late breaking trials. 2016.
- Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace.* 2014;16:109–28.
- Abi-Samra F, Guterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21:645–60.
- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelaguru S, Raval N, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011;161:322–9.
- Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29:1019–28.
- Muller D, Remppis A, Schauer P, Schmidt-Schweda S, Burkhoff D, Rousso B, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017 Jul; DOI 10.1007/s00392-017-1135–9
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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.
- Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, Borggrefe M, Kubo SH, Lieberman RA, et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:149–58.



17. Bianchi S, Rossi P, Schauerte P, Elvan A, Blomstrom-Lundqvist C, Kornet L, et al. Increase of ventricular interval during atrial fibrillation by atrioventricular node vagal stimulation: chronic clinical atrioventricular-nodal stimulation download study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:562–8.
18. Tse H-F, Turner S, Sanders P, Okuyama Y, Fujii K, Cheung C-W, et al. Thoracic Spinal Cord Stimulation for Heart Failure as a Restorative Treatment (SCS HEART study): first-in-man experience. *Heart Rhythm.* 2015;12:588–95.
19. Zipes DP, Neuzil P, Theres H, Caraway D, Mann DL, Mannheimer C, et al. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. *JACC Heart Fail.* 2016;4:129–36.
20. Mooney DM, Fung E, Doshi RN, Shavelle DM. Evolution from electrophysiologic to hemodynamic monitoring: the story of left atrial and pulmonary artery pressure monitors. *Front Physiol.* 2015;6:271. ■

Sidonnaisuudet

- Tuomas Kerola: Luentopalkkio (Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Medtronic), konsultointi (Medtronic), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (St Jude Medical, Boehringer Ingelheim), apuraha (Instrumentarium-säätiö, Orion tutkimussäätiö, Paavo Nurmen säätiö).
- Tuomo Nieminen: Luentopalkkio (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, FCG Koulutus, GE Healthcare, Medtronic, Orion, Sanofi), konsultointi (Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Boehringer Ingelheim, Pfizer, St. Jude Medical), apuraha (Abbvie, Medtronic).

Tuomas Kerola

*Kardiologian ja sisätautien erikoislääkäri, dosentti
University of California, San Francisco (UCSF) ja
Päijät-Hämeen keskussairaala, Lahti*

Tuomo Nieminen

*sisätautien professori ja ylilääkäri,
kardiologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, Eksote, HYKS*