

Südame- puudulikkuse ravi

2021. aastal ilmunud uute ravijuhendite valguses

33

SÜDAMEPUUDULIKKUS

Käesoleva artikli eesmärk on tutvustada apteegis töötavatele proviisoritele ja farmatseutidele südamepuudulikkuse (SP) medikamentoose ravi uusimaid arenguid, et aidata orienteeruda tänapäevastes südamepuudulikkuse ravi skeemides ja vastata patsiendi võimalikele küsimustele ravimite toimete ja kõrvaltoimete osas.



Märt Elmet

kardioloog

Tartu Ülikooli Kliinikumi
südamekliinik

Ravijuhised

2021. aastal ilmusid nii Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) kui ka Eesti Haigekassa ja Tartu Ülikooli koostöös valminud värsked südamepuudulikkuse ravi juhised, mille seisukohad siin kajastamist leiavad.

Südamepuudulikkus kui suur ja oluline väljakutse tänapäeva meditsiinis

Südamepuudulikkus on heaoluühiskonnas tõsine meditsiiniprobleem, mille esinemissagedus tõuseb seoses elanikkonna vananemisega. Arenenud riikides on südamepuudulikkus üks sagedamaid ja kuluka-

maid hospitaliseerimise põhjuseid, mistõttu pööratakse suurt tähelepanu haiguse kulu pidurdamisele ja hospitaliseerimiste ennetamisele.

Suuremal osal patsientidest tekib südamepuudulikkus mõne tuntud südamehaiguse, näiteks hüpertooniatõve, koronaarhaiguse, kodade virvenduse tagajärjel. Seega on ülimalt oluline südamepuudulikkuse riskifaktorite varane äratundmine ja ravi alustamine.

Südamepuudulikkus on progresseeruva kuluga krooniline haigus, mille prognoos võib olla halvem mitmetest pahaloomulise kasvaja vormidest. Seetõttu tuleb ravi järje-

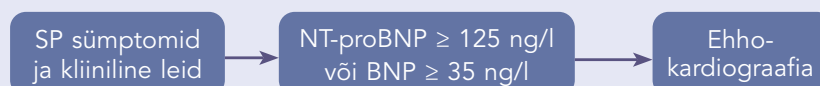


pidevusse suhtuda täie tõsidusega ja seda alati ka patsendile teadvustada.

Südamepuudulikkuse diagnoosimine

Südamepuudulikkuse diagnoosimine ei nõua keerukaid ega kalleid uuringumeetodeid. Küll teeb diagnoosimise keerukaks sümptomite heterogeensus ja mittespetsiifiline iseloom. Südamepuudulikkuse diagnoosimise aluseks on iseloomulike sümptomite ja kliinilise leiu põhjalik kirjeldamine ja dokumenteerimine. Seejärel tuleb diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks määrata vereanalüüsiga natriuree-

Südamepuudulikkuse diagnoosimise lihtsustatud algoritm



tiliste peptiidide tase.

Ehhokardiograafia abil saab diagnoosi kinnitada ning täpsustada südamepuudulikkuse tekke mehhanismi ja raviplaani.

Klassifikatsioon

Viimastel aastakümnetel on kroonilise südamepuudulikkusega (KSP) patsientide kliinilise klassifitseerimise üks olulisemaid aluseid olnud

vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF). Sellise jaotuse põhjuseks on asjaolu, et erineva väljutusfraktsiooniga patsiendid reageerivad ravile erinevalt ja seda teadmist on kasutatud ka patsientide valikul kliinilistes uuringutes. 2021. aastal ilmunud ravijuhistes on nimetatud klassifikatsioonis veidi korrigeeritud ainult termineid, kuid sisulisi muudatusi ei tehtud.



Südamepuudulikkuse kliiniline klassifikatsioon sõltuvalt vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist

Vasaku vatsakese väljutusfraktsioon	LVEF < 40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥ 50%
2021 Eesti ravijuhend	Langenud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga KSP	Piiripealse vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga KSP	Säilinud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga KSP
2021 ESC ravijuhend	HFrEF heart failure with reduced ejection fraction	HFmrEF heart failure with mildly reduced ejection fraction	HFpEF heart failure with preserved ejection fraction

Südamepuudulikkuse diagnoosi täpsustamisel kasutatakse sageli ka ingliskeelseid lühendeid (näiteks HFrEF), seetõttu on nende lühendite tähendus siin ära toodud.

Medikamentoosne ravi

Tänapäevase südamepuudulikkuse ravi edukuse aluseks on eri ravimiklasside kombineerimine. Peamiste ravimite kasutamise teadmised on pärit kliinilistest uuringutest ning seetõttu on üsna hästi kirjeldatud konkreetsete ravimite ja ravimiklasside alustamise näidustused, annustamine ning kõrval- ja koostoimete jälgimise algoritmid.

Keerukamad raviotsused vajavad enamasti kardioloogi arvamust, kuid tavaliste olukordade ja stabiilse patsiendi jälgimisega saab edukalt hakkama ka perearst. Arvestades südamepuudulikkusega patsientide suurt hulka ja raviskeemide standardiseeritust, on maailmas tugev trend stabiilse patsiendi jälgimisele vastava väljaõppega õe poolt. Sellised spetsialiseeritud õe vastuvõtud on käivitunud ka Eestis.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi aluseks on reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi ja sümpaatilist närvisüsteemi moduleerivad ravimid, mis parandavad haiguse prognoosi ja langetavad tüsistuste tekke riski. 2021. aasta juhistes on neile lisandunud täiesti uus ravimklass – naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitorid, mis on varasemast tuntud diabeediravimitena.

Kõigi nimetatud ravimite loe-

telu, doseerimine, kõrvaltoimed ja jälgimise juhised on detailsetl kajastatud südamepuudulikkuse Eesti ravijuhendis veebilehel ravijuhend.ee. Seetõttu on siinses artiklis keskendutud vaid olulistele ja uutele aspektidele.

Beetablokaatorid on südamepuudulikkuse ravis leidnud aktiivset kasutamist viimase paarikümne aasta jooksul. Nende toimemehhanismiks on adrenergilise hüperaktiivsiooni blokeerimine ja selle kaudu südamepuudulikkuse kulu aeglustamine, organkahjustuse ja rütmihäirete vältimine. Kliiniliste uuringute abil on leitud kindlad beetablokaatorid südamepuudulikkuse ravis kasutamiseks, nende aldoosid ja eesmärkdooosid. Sage-damad kõrvaltoimed on hüpotensioon, bradükardia, nõrkustunne, ravi alguses ka koormustaluvuse halvenemine.

RAAS-blokaatorite – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKEI), angiotensiini retseptori blokaatorite (ARB) ja angiotensiini retseptori blokaatori ja neprilüsiini inhibiitori (ARNI) osas on soovitusel veidi keerukamad.

AKE-inhibiitorid on jätkuvalt kõige enam uuritud ja suurima kasutuskogemusega RAAS-blokaatorid südamepuudulikkuse ravis. Seetõttu soovitab nii Eesti kui Euroopa ravijuhis neid ka südamepuudulikkuse ravi esmavalikuna kasutada.

ARNI (sakubitril/valsartaan) lisandus südamepuudulik-

kuse ravis pärast 2014. aastat, mil publitseeriti uuring PARADIGM-HF, kus sakubitril/valsartaan demonstreeris paremust võrreldes enalapriiliga. Sakubitril on neprilüsiini inhibiitor, mille toimeks on endogeense B-tüüpi natriureetilise peptiidi ja ka teiste vasoaktiivsete peptiidide lagunemise blokeerimine ja selle kaudu nende sisalduse tõus vereplasmas. Sakubitriliga koos on samasse tabletiti lisatud valsartaan.

Kuna varasemast oli teada, et neprilüsiini inhibiitorite kasutamise takistuseks võib saada ravimi puudulik taluvus, olid PARADIGM-HF-uuringusse võetud patsiendid eelnevalt selekteeritud enalapriili taluvuse põhjal. Seetõttu sõnastati 2016. aastal soovitus, et enne ARNI alustamist peaks patsient olema ravitud AKEI-ga ja selle taluvuse korral saab vajadusel üle minna ARNI-le. Sellisel moel on hetkel sõnastatud ka Eesti ravimisoodustuse tingimused.

ESC ravijuhis seab ARNI alustamise tingimusteks:

- ei tohi esineda sümptomaatilist hüpotensiooni;
- vähemalt rahuldav neerufunktsioon: eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²;
- AKEI lõpetamise ja ARNI alustamise vahele peab jääma vähemalt 36 tundi, mitte kunagi ei tohi neid koos kasutada.

AKEI ja ARNI kooskasutamine ei ole lubatud, sest võib tekkida eluohtlikke kõrvaltoimeid (angioödeem, sügav hüpotensioon).

Kooskasutamise keeldu tuleb patsiendile alati meelde tuletada, eriti ravimite vahetamise ajal.

ARB kasutamine südamepuudulikkuse ravis on jäetud reservi vaid nende patsientide jaoks, kes ei saa kõrvaltoimete tõttu kasutada ei AKE-inhibiitorit ega ARNI-t.

Mineralokortikoidide retseptori antagonistid (MRA), varem tuntud ka aldosteroon antagonistidena, spironolaktoon ja epleronoon langetavad südamepuudulikkuse suuremust, hospitaliseerimise vajadust ja leevendavad sümptomeid. Nimetatud ravimid on ka nõrga diureetilise toimega, kuid ravi peamine eesmärk on SP progressiooni pidurdamine hüperaldosteronismi ebasoodsa toime blokeerimise teel. MRA kasutamise peamiseks piiranguteks on neerupuudulikkuse ja hüperkaleemia teke/süvenemine.

Ehkki MRA-d toimivad ka K-säästva diureetikumina, ei peaks SP ravis nende kasutamist reguleerima diureetilist efekti silmas pidades.

Eestis on peamiselt levinud spironolaktoon, millel on ka antiandrogeenne toime ja selle tõttu võib põhjustada spetsiifilise kõrvaltoimena meestel günekomaatiat. Alternatiiviks on epleronooni kasutamine, mis on paraku Eestis vähe levinud ja millel puudub ka ravimisoodustus.

Südamepuudulikkus on heaoluühiskonnas tõsine meditsiiniprobleem, mille esinemissagedus tõuseb seoses elanikkonna vananemisega.

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitorid, mis on diabeedi ravimitena juba aastaid kasutusel, on südamepuudulikkuse ravis uus ja paljulubav ravimigrupp. Esmane info, et diabeediravim empaglifloosin võib oluliselt parandada südamepuudulikkuse kulgu, pärineb 2015. aastal avaldatud uuringust EMPA-REG OUTCOME. Tänapäevaks on läbi viidud südamepuudulikkuse kliinilised uuringud nii dapaglifloosiini kui empaglifloosiiniga sõltumata diabeedi esinemisest ning mõlema ravimi korral on näidatud olulist südamepuudulikkuse kulu paranemist SGLT2 inhibiitori grupis. Seetõttu on SGLT2 inhibiitorid alates 2021. aastast lisatud kroonilise südamepuudulikkuse esmavaliku ravimite hulka.

SGLT2 inhibiitorite toime mehhanism südamepuudulikkuse kulule ei ole üheselt selge, kuid see arvatakse baseeruvat mitmel teguritel:

- glükosuuria teel osmootse diureesi soodustamine aitab korrigeerida hüpervoleemiat tõhusamalt, kui seda teeks ainult lingüdiureetikumid;
- SGLT2 inhibiitoritel on mitmeid soodsaid metaboolseid toimeid, lisaks parandavad need sümpaatilise närvisüsteemi tasakaalu;
- SGLT2 inhibiitoritel on nefroprotektiivne toime.

Sagedasemad kroonilise südamepuudulikkuse ravis kasutatavad ravimid

	Algdoos	Eesmärkdoos
AKEI		
Kaptopriil	6,25 mg x 3	50 mg x 3
Enalapriil	2,5 mg x 2	10-20 mg x 2
Lisinopriil	2,5-5 mg x 1	20-35 mg x 1
Ramipriil	2,5 mg x 2	5 mg x 2
Trandolapriil	0,5 mg x 1	4 mg x 1
ARNI		
Sakubitril/valsartaan	49/51 mg x 2 (vajadusel ka väiksem algdoos)	97/103 mg x 2
Beetablokaatorid		
Bisoprolool	1,25 mg x 1	10 mg x 1
Karvedilool	3,125 mg x 2	25 mg x 2
Metoproloolsuksinaat (prolongeeritud)	12,5-25 mg x 1	100 mg x 1
Nebivolool	1,25 mg x 1	10 mg x 1
MRA		
Eplerenoon	25 mg x 1	50 mg x 1
Spironolaktoon	25 mg x 1	50 mg x 1
SGLT2 inhibiitorid		
Dapaglifloosiin	10 mg x 1	10 mg x 1
Empaglifloosiin	10 mg x 1	10 mg x 1
Muud ravimid		
Kandesartaan	4 mg x 1	32 mg x 1
Losartaan	50 mg x 1	150 mg x 1
Valsartaan	40 mg x 2	160 mg x 2
Ivabradiin	5 mg x 2	7,5 mg x 2
Digoksiin	62,5 mcg x 1	250 mcg x 1
Diureetikumid	Algdoos	Tavaline kasutatav doos
Furosemiid	20-40 mg	40-240 mg
Torasemiid	5-10 mg	10-20 mg

SGLT2 inhibiitorite kasutamine südamepuudulikkuse ravis on mõnevõrra erinev diabeedi korral kasutamisest nii doseerimise, vastunäidustuste kui ka vajaliku jälgimise osas. Seetõttu peab kindlasti eristama, millisel eesmärgil on ravim patsiendile määratud.

SGLT2 inhibiitorite kasutamise omapäraks on doosi tiitrimise puudumine. Ravi saab vaid alustada või

lõpetada ning doosi ei muudeta.

SGLT2 inhibiitorid arvatakse olevat vähemate kõrvaltometega ravimiklass kui varasemad südamepuudulikkuse ravimid (AKEI, ARNI, MRA). Siiski tuleb rõhutada, et kõrvaltoimeid esineb kõigil ravimitel, lihtsalt nende profiil võib olla erinev.

Sagedamad SGLT2 inhibiitori ohud ja kõrvaltoimed:

- aitavad normaliseerida veresuhkru taset. Kui patsient on diabeetik ja kasutab ka teisi diabeediravimeid, võib olla hüpoglükeemia vältimiseks vajalik nende doosi korrigeerimine. Mittediabeetikutel ei ole täheldatud, et SGLT2 inhibiitorid põhjustaks hüpoglükeemia ohtu;
- intensiivistavad diureesi, mille tõttu võib tekkida vajadus diureetikumide doosi langeda. Diureetilise toime ulatus on individuaalne ning seda ei saa ravi alustades ennustada. Vajalik on patsiendi voluumeni sagedam jälgimine;
- verevoluumeni vähenemise kaudu võib tekkida või süveneda hüpotensioon;
- ravi esimestel nädalatel on kirjeldatud ajutist neerufunktsiooni halvenemist. Selles olukorras ei peaks kiirustama SGLT2 inhibiitori katkestamisega, sest muutus on enamasti transitoorne ja pikemas perspektiivis on ravim nefroprotektiivne;
- suureneb genitaalsete seeninfektsioonide risk. Sellest on vaja patsienti informeerida ja probleemi ennetada korrektsel hügieeniga.

Diureetikumide kasutamine ja normovolemia säilitamine

Hüpervoleemia teke on südamepuudulikkuse korral sage probleem ning see on enamikul juhtudel ka otseseks hospitaliseerimise põhjuseks. Seetõttu on normovolemia säilitamisel keskne roll nii hea funktsionaalse staatuse tagamisel kui ka SP baasravi edukal toimimisel.

Diureetikumide kasutamise teeb keerukaks asjaolu, et mitmete tegurite mõjul võib diureetikumide vajadus aja jooksul muutuda ja sellele muutusele tuleb võimalikult vara reageerida. Kui doosi korrigeerimine jääb hiljaks, ei pruugi kompensatsiooni enam suukaudse raviga saavutada. Edu saavutamise



Tänapäevase südamepuudulikkuse ravi edukuse aluseks on eri ravimiklasside kombineerimine.

seks peab patsiendile selgitama nii süsteemse hüpervoleemia (keha-kaalu tõus üle 2 kg kolme päevaga) kui lokaalse hüpervoleemia (jalgade turse, ortopnoe) jälgimise vajadust ja juhendada teda diureetikumi doosi ise korrigeerima.

Hüpervoleemia korrigeerimiseks sobivad kõige paremini lingudiureetikumid, millest Eestis on kasutusel furosemiid ja torasemiid. Lingudiureetikumide probleemiks on suures ulatuses varieeruv bio-saadavus, seda eriti furosemiidi korral. Seetõttu võib ravimi efektiivsus ka samal patsiendil olla varieeruv. Levinud abinõu on soovitus võtta diureetikumi hommikul tühja kõhuga.

Harvadel juhtudel lisatakse diureesi suurendamiseks lingudiureetikumile tiasiiddiureetikum, kuid see suurendab oluliselt elektrolüütide tasakaaluhäire riski.

Digoksiin

Digoksiin on pika ajalooga südamepuudulikkuse ravim, mis aastakümneid tagasi oli üheks juhtivaks

südamepuudulikkuse ravimiks, kuid tänapäeval on taandunud pigem harva kasutatavaks preparaadiks. Suurim probleem on kasutamise turvalisus ja intoksikatsiooni vältimine, sest kõrged plasmakontsentratsioonid halvendavad patsiendi prognoosi. Digoksiini kontsentratsiooni saab igas laboris määrata ja seda tuleb ka regulaarselt teha. Intoksikatsiooni sagedamad sümptomid on iiveldus, isutus, bradükardia, nägemishäired (halo, kollane nägemine).

Kroonilise südamepuudulikkuse raviplaani koostamine

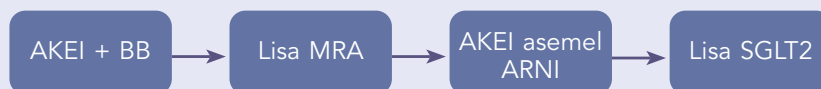
Tänapäeval on teada neli gruppi ravimeid, mis modifitseerivad südamepuudulikkuse patogeneesi ja selle kaudu parandavad haiguse kulgu:

- beetablokaatorid;
- RAAS-blokaatorid;
- mineralokortikoidi retseptori antagonistid;
- SGLT2 inhibiitorid.

Tänapäevane südamepuudulikkuse ravi tähendab pea alati nende kasutamist kombinatsioonravina, kuid keerulisem on vastata küsimusele, milliseid ravimeid eelistada ja millises järjekorras neid alustada. Kui stabiilse ambulatoorse patsiendi korral võib ravi alustamine ja doosi tiitrimine sujuda üsna edukalt, siis vulnerabeelse patsiendi (eakas, halva neerufunktsiooniga, hüpotensiivne) puhul võib kõrvaltoimete ilmnemine saada ravi määramisel tõsiseks takistuseks. Eri ravijuhised pakuvad selles olukorras käitumiseks veidi erinevaid juhtnööre.

Ajaloolise arusaama alusel võiks südamepuudulikkuse ravimite võtmist alustada ja doose tiitrida sel moel, nagu seda on läbi aastate kliinilistes uuringutes tehtud. Selle eeliseks on selged teadmised, millist efekti ja milliseid kõrvaltoimeid mõne ravimi lisamisest on oodata, kuid puuduseks on suur ajakulu

Südamepuudulikkuse ravi alustamine kliiniliste uuringute andmetele toetudes



PEA MEELES JA PANE TÄHELE!

- Tänapäevase kombinatsioonraviga on võimalik SP kulgu oluliselt parandada.
- Ravi jätkamist vajab ka stabiilses seisundis kaebusteta patsient.
- SP vajab kontrolli vähemalt kord iga 4 kuu järel (läbivaatus, vereanalüüsid).
- Madal vererõhk on sage probleem, kuid sellele tuleb reageerida vaid hüpotensiooni sümptomite esinemisel. Ravi-meid ei tohiks ära jätta kergekäeliselt.
- Paljud SP-ravimid vajavad doosi üles tiitrimist, et saavutada eesmärk-annus.
- Hüpervoleemia ja tursete esinemist peab patsient ka ise jälgima ning diureetikumide doosi on lubatud patsiendil endal korrigeerida.



41

SÜDAMEPUUDULIKKUS

Südamepuudulikkuse ravi alustamine 2021 ESC ravijuhendi soovitude järgi

AKEI/ARNI + BB + MRA + SGLT2 + AKEI

AKEI/ARNI + BB + MRA + SGLT2

enne uusimate südamepuudulikkuse ravimiteni jõudmist.

Kiirema ja jõulisema ravi alustamise eesmärgil on 2021 ESC ravijuhis seadnud kõik neli olulist ravimigruppi võrdsesse seisu ning soovitab võimalusel nende kõigiga lühikese ajaperioodi jooksul alustada. Sellise lähenemise miinuseks on asjaolu, et kliinilistes uuringutes ei ole taolist SP-ravi alustamist kunagi testitud ja mitme ravimi koos alustamisel võib sagedamini tekkida probleemseid summeeru-

vaid kõrvaltoimeid, mille käsitlemise kohta mustvalgeid juhiseid ei ole.

Tõenäoliselt ei saa SP-ravi alustamisel olla ühte universaalset soovitusi. Stabiilsel patsiendil võib beetablokaatori, RAAS-blokaatori, MRA ja SGLT2 inhibiitori alustamine lühikese ajaperioodi jooksul edukalt õnnestuda, kuid hoolikas kõrvaltoimete jälgimine on seejuures väga oluline. Paljudel patsientidel tuleb siiski teha valikuid ning ravimeid lisada ja doose tiitrida pikema perioodi jooksul. Kirjan-

duses on pakutud sellise lähenemise kohta mitmeid skeeme, kuid oluline on meeles pidada peamiste kõrvaltoimete jälgimist: hüpotensioon, neerufunktsiooni halvenemine, hüperkaleemia. 🌱

Kasutatud kirjandus

1. Kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsiendi käsitus esmatasandil. Kinnitatud 08.06.2021, avaldatud 18.01.2022 veebilehel ravijuhend.ee.
2. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726.