



**Ravijuhendi „Kroonilise südamepuudulikkuse käsitus esmatasandil“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr. 5
15. detsembril 2020. a**

Kl 11.00-15.00 Webexis

Osalesid töörühma liikmed: koosolekut juhatas Ruth Kalda, Tiina Uuetoa, Merike Toomik, Marion Kalju, Anni Hanst, Henn Karits, Pentti Pöder, Märt Elmet, Lembi Põlder ja sekretariaadi liikmed: Liis Rooväli, Ingrid Kirs, Marta Matisen, Madli Haldre, Alar Irs
Püsisekretariaadi esindaja: Tatjana Meister
Protokollis: Tatjana Meister, Ingrid Kirs

Koosoleku päevakord:

1. Huvide deklareerimine
2. Kliiniliste küsimuste arutelu
 - 2.1 KLIINILINE KÜSIMUS NR 11. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata südamepuudulikkuse näidustusega beetablokaator (BBL) või mitte?
 - 2.1. KLIINILINE KÜSIMUS NR 12. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata mineralokortikoidide antagonist (MRA) või mitte?
 - 2.2. KLIINILINE KÜSIMUS NR 15. Kas kõigile kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel esineb rauavaegus, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata intravenoosne rauavaeguse asendusravi?
 - 2.3. KLIINILINE KÜSIMUS NR 16. Kas kõigile kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel esineb vedelikupeetus, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata lingudiureetikum või mitte?

1. Huvide deklaratsioonid:

Tiina Uuetoa uuendas huvide deklaratsiooni. Tema osales 26.11.20. firma Novo Nordisk nõuandva koja koosolekul, mille teemaks oli semaglutidi kasutamine 2.tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel. Töörühma otsusel ei tekita antud olukord huvide konflikti, kuna semaglutidi ei kasutata südamepuudulikkuse raviks.

Kliiniliste küsimuste arutelu:

1.1. KLIINILINE KÜSIMUS NR 11. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata südamepuudulikkuse näidustusega beetablokaator (BBL) või mitte?

Olulisus: Töörühm pidas antud kliinilist küsimust prioriteetseks. Olemasolevad ravijuhendid soovivad beetablokaatoreid kroonilise langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel kasutada, sest uuringutes on tõestatud nende üld- ja kardiovaskulaarset suremust vähendav toime. Beetablokaatorite käsitus ravijuhendis on oluline, ühtlustamaks kroonilise südamepuudulikkusega patsientide ravi. Ravijuhendi kasutajatel peaks tekkima ühtne arusaam beetablokaatorite näidustustest ja vastunäidustustest sõltuvalt südamepuudulikkuse raskusastmest ning kaasuvatest haigustest.

ESC ravijuhendis on olemas tabel südamepuudulikkuse puhul tõendatud efektiivsusega beetablokaatorite valiku ja annuste kohta. Sekretariaat koostab sarnase tabeli Eestis müügil olevate beetablokaatorite kohta (metoproloolsuktsinaat, karvedilool, bisopriolool, nebivolool): toimeaine, algannus, keskmine päevane annus, maksimaalne annus. Tabelisse lisatakse eraldi beetablokaatorite vastunäidustused, nt II-III astmega AV blokaadiga patsiendid, kellel ei ole kardiosimulaatorit. Samuti lisatakse tabelisse beetablokaatorite suhtelised vastunäidustused ehk patsientide alarühmad, kelle puhul võiks olla beetablokaatorite kasutamisel ettevaatlik.

Kasu ja kahju: Beetablokaatorid vähendavad statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral nii üld- kui ka kardiovaskulaarset suremust langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel. Nebivolooli suremust vähendavat toimet ei ole uuringutega tõestatud. Beetablokaatoreid saavate patsientide hulgas väheneb korduvate hospitaliseerimiste risk. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute arv ei erine beetablokaatorite ja kontrollrühmas. Beetablokaatoritega kaasnevat kasu HFrEF patsientidel peeti suureks ning soovimatuid mõjusid väikseks. Beetablokaatoritega ravi alustades tuleb meeles pidada, et kõrvaltoimeid esineb sageli. Seetõttu tuleb beetablokaatoritega ravi alustades kindlasti jälgida patsienti potentsiaalsete kõrvaltoimete esinemise suhtes.

Sekretariaat koostab loetelu beetablokaatorite kõrvaltoimetest, mida lisatakse ravijuhendisse.

Tõendatuse aste: Kasutatud tõendusmaterjali kvaliteet oli hea ning tegemist on kõrge tõendatusega.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: Töörühma hinnangul oluline varieeruvus tulemusnäitajate olulisuse hindamisel puudub. Kroonilise südamepuudulikkusega patsientide jaoks võiksid eeldatavasti olla kõik käsitletud tulemusnäitajad väga olulised (nii üldine ja kardiovaskulaarne suremus kui ka hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu ning elukvaliteet). Patsientide esindaja tõi välja, et tema hindab ravimite juures eelkõige nende võimet hoida tema seisundit stabiilsena. Seda ka juhul, kui ta ootamatult otsustab muuta oma elustiili ja hakata rohkem füüsiliselt aktiivseks.

Kasu ja kahju suhe: Töörühm pidas kasu ja kahju suhet positiivseks, st kasud kaaluvad kahjud üles.

Ressursivajadus: Töörühma hinnangul olulisi lisanduvaid kulusid sekkumisega ei kaasne, sest ka praegu tarvitatakse beetablokaatoreid SVH ravis ning nende hind ei ole kõrge.

Ressursivajaduse tõendatus: uuringud puuduvad, hinnang baseerub töörühma kogemusele

Kulutõhusus: ravi beetablokaatoritega on suhteliselt odav ja vähendab hospitaliseerimisi SP-ga patsientidel, seega ilmselt on tegemist kulutõhusa sekkumisega. Kulutõhususe uuringud analüüsitud tõendusmaterjalis puuduvad.

Võrdsus: ravi ühtlustamine võib vähendada võimalikku ebavõrdsust SP-ga patsientide käsitluses.

Aktsepteeritavus: töörühm pidas beetablokaatorite kasutamist patsientidele ja tervishoiutöötajatele vastuvõetavaks.

Rakendatavus: beetablokaatorite määramine ja kasutamine on vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega patsientide puhul kergesti teostatav.

Muu arutelu: patsientide esindaja arvamusel võiks patsiendijuhendis olla info selle kohta, kuidas hoida haigus kontrolli all, sh ravimite abil. Samuti oleks kasu soovitustest füüsilise aktiivsuse kohta.

Töörühm otsustas, et rakenduskava koostamiseks tuleb edaspidi eraldi koosolek.

Sõnastati soovitus:

- **Kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, määrata parema ravitulemuse saamiseks südamepuudulikkuse näidustusega beetablokaator.**

Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste

1.2. KLIINILINE KÜSIMUS NR 12. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata mineralokortikoidide antagonist (MRA) või mitte?

Olulisus: Töörühm pidas antud kliinilist küsimust prioriteetseks. Tegemist on olulise ravimirühmaga, mida soovitatakse kõigis südamepuudulikkuse ravijuhendites vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele lisaks AKEI/ARB-idele ja beetablokaatorile, kui nad on jätkuvalt sümptomaatilised.

Kasu ja kahju: Mineralokortikoidide antagonistid (MRA) vähendavad HFrEF patsientidel üld- ja kardiovaskulaarsuremust ning hospitaliseerimise riski. Mineralokortikoidide antagonistide kasutamisega kaasneb hüperkaleemia risk, seda eriti kooskasutamisel teiste hüperkaleemiat soodustavate ravimitega (AKEI/ARB-id). Mitteselektiivsed MRA-d võivad põhjustada günekomastiat. Töörühm pidas MRA-de kasutamisega kaasnevat kasu suureks ning kahju keskmiseks.

MRA määramisel tuleb arvestada hüperkaleemia riski ja tagada patsiendile korrektne intervall-jälgimine (eGFR ja K+). Neerufunktsiooni ja elektrolüütide tasakaalu tuleb hinnata juba enne ravi alustamist MRA-ga.

Tõendatuse aste: Töörühma hinnangul võib tõendatuse astet kasu ja kahju suhtes hinnata mõõdukaks.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: Töörühma hinnangul ei esine tervishoiutöötajate ja patsientide vahel suuri erinevusi väärtushinnangutes tulemusnäitajate osas.

Kasu ja kahju suhe: Soovitud mõjud kaaluvad üles esinevad kõrvaltoimed.

Ressursivajadus: ressursivajadus varieerub sõltuvalt toimeainest. Näiteks eplerenoon ei kuulu Eestis soodustingimustel väljakirjutatavate ravimite hulka, seega selle ravimi kasutamisega võib kaasneda oluline rahaline kulu patsiendile. Juhul kui ravi toimub spironolaktooniga, mis on juba soodusravimite loetelus, siis ei ole täiendavat ressursikulu ravikindlustuse eelarvele ette näha. Kulusid suurendab ka vajadus teostada intervall-monitooring, sagedasemat jälgimist vajavad kõrge hüperkaleemia riskiga HFrEF patsiendid: eakad, neerupuudulikkuse ja kaasuva diabeediga patsiendid.

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: Töörühmal ei tekkinud kahtlusi ressursivajadusele hinnangu andmisel. Hinnang põhineb töörühma liikmete kogemusel.

Kulutõhusus: Spironolaktooni lisamisega raviskeemile kaasneb väike lisakulu, samas arvestades hospitaliseerimise sageduse vähenemist, on tõenäoliselt tegemist kuluefektiivse sekkumisega.

Võrdsus: Eplerenooni ei müüda hetkel kõikides apteekides, seega ravimi kättesaamine võib olla raskendatud. Samuti võib eplerenoon olla kättesaamatu hinnatundlikele patsientidele.

Aktsepteeritavus: Spironolaktoon on laialt kasutatav ja selle kõrvaltoimed on teada. Günekomastia tekkel võivad osad patsiendid ravi katkestada. Valulikku mastodüüniat ravi foonil spironolaktooniga esineb ka naistel. Günekomastia tekkimisel saab üle minna ravile eplerenooniga. Töörühma hinnangul on tegemist vastuvõetava sekkumisega.

Rakendatavus: Töörühma hinnangul on ravi MRA-dega kergesti rakendatav, sest spironolaktoonile on olemas soodustus ning ravim on laialt kasutusel.

Muu arutelu: Vajalik lisada ravijuhendisse algoritm MRA ravi juhtimise kohta (kellel ja millega alustada, millise intervalliga jälgida); dr. Uuetoa saadab vastavad dokumendid Tatjanale. Lisaks plaanis koostada tabel ravimite dooside, vastunäidustuste kohta.

Sõnastati soovitus:

- **Kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, määra MRA hospitaliseerimiste, surmariski vähendamiseks ning füüsilise võimekuse parandamiseks.**

Tugev positiivne soovitus, keskmine tõendatuse aste

1.3 KLIINILINE KÜSIMUS NR.15 Kas kõigile kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel esineb rauavaegus, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata intravenoosne rauavaeguse asendusravi?

Olulisus: Töörühma hinnangul on tegemist olulise küsimusega, kuna kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel esineb sageli kaasuvana rauavaegust. Rauavaegus (sõltumata aneemia olemasolust) langetab koormustaluvust ja vähendab kroonilise südamepuudulikkusega patsientide elukvaliteeti. Aneemia esinemine on seotud kõrgema suremuse ja hospitaliseerimise riskiga. Suukaudsed rauapreparaadid ei olnud uuringute andmetel piisavalt tõhusad rauavaeguse raviks SP-ga patsientidel, seetõttu keskenduti ravijuhendi koostamisel intravenoossele rauaasendusravile.

Kasu ja kahju: Intravenoosset rauaasendusravi saanud rauapuudusega SP-ga patsientidel vähenes hospitaliseerimise risk ja paranes elukvaliteet, NYHA klass, füüsiline võimekus ning vasaku vatsakese väljutusmaht. Intravenoosel rauaasendusravil ei olnud mõju üldsuremusele, kardiovaskulaarsele suremusele ega NT-proBNP tasemele. Kõrvaltoimeid ja tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud rauaasendusravi saanud patsientidel statistiliselt oluliselt rohkem võrreldes kontrollrühmaga (sellesse metaanalüüsi kaasati ka mõned suukaudse rauaasendusravi uuringud). Töörühma hinnangul on intravenoossed rauapreparaadid üldiselt hästi talutavad ja hästi rakendatavad kontrollitud tingimustes. Intravenoosse preparaadiga võivad siiski harva kaasuda olulised eluohtlikud tüsistused (anafülaksia), seetõttu vajab patsient jälgimist tervishoiutöötaja poolt rauapreparaadi manustamise ajal ja vahetult selle järel. Töörühm hindas sekkumisega kaasnevat kasu mõõdukaks. Sekkumisega kaasnev kahju varieerub, sõltudes preparaadist ja ravi individuaalsest taluvusest.

Tõendatuse aste: Tõendatuse aste varieerus sõltuvalt tulemusnäitajast madalast kuni kõrgele. Kokkuvõttes hindas töörühm tõendatuse astet keskmiseks.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: Oluline varieeruvus puudub. Töörühma hinnangul elukvaliteedi ja patsiendi enesetunde paranemine ning hospitaliseerimiste vähenemine võiks olla patsendile oluliseks.

Kasu ja kahju suhe: sekkumisega kaasnev kasu kaalub tõenäoliselt kahju üles.

Ressursivajadus: sekkumisega kaasnevad mõõdukad kulud (personali-, ravimi- ja varustuse kulud, patsiendi jälgimine perearstikeskuses või päevastatsionaaris).

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: Ressursikulu ei ole tõendusmaterjalist analüüsitud, hinnang baseerub töörühma kogemusel.

Kulutõhusus: Eestis ei ole sekkumise kuluefektiivsuse kohta uuringuid tehtud. Mujal maailmas tehtud uuringutest võib järeldada, et kuluefektiivsus pigem soosib sekkumist.

Võrdsus: Sekkumise rakendumine ei sea tõenäoliselt kedagi ebavõrdsesse olukorda.

Vastuvõetavus: Sekkumine on tõenäoliselt vastuvõetav, kuid teema vajab põhjalikumat analüüsi, hindamaks kui paljud suukaudset ravi saavaid patsiente vajavad intravenooset ravi.

Teostatavus: Sekkumise rakendatavuse hindamiseks tehakse sekkumisega kaasnevate kulude analüüs. Meditsiiniliselt ja logistiliselt on tegemist teostatava sekkumisega. Kuluanalüüsi valmimisel saab soovitusel vajadusel täpsustada või muuta soovitusel tugevus.

Sekkumine ei ole hetkel rakendatav perearstikeskuses, kuid võib olla rakendatav tulevikus suurtes tervisekeskustes, kui on tagatud ohutus.

Muud küsimused: Ravijuhendisse lisatakse algoritm intravenoosse rauaasendusravi kohta; vajalik on täpsustada rauavaeguse kriteeriumid ning i/v rauaasendusravile suunamise näidustus. Haigekassa esindaja koostab järgmiseks koosolekuks analüüsi intravenoosse rauaasendusraviga seotud võimaliku lisakulu kohta, seejärel otsustatakse soovitusel tugevuse üle.

Töörühm koostas kaks soovitusel:

- **Kõigile langenud väljutusfraktsiooniga NYHA II-IV klassi kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel esineb rauavaegus, määrata intravenoosne rauavaeguse asendusravi hospitaliseerimise riski vähendamiseks, füüsilise koormuse taluvuse ja elukvaliteedi parandamiseks.**

Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste

- **Rauavaegusaneemia esinemisel südamepuudulikkusega patsiendil peab välistama selle põhjusena seedetraktipatoloogia, sealhulgas mao- või kaksteistsõrmiksoole haavandid ja maliigne seisund.**

Praktiline soovitus

1.4 KLIINILINE KÜSIMUS NR.16 **Kas kõigile kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel esineb vedelikupeetus, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata lingudiureetikum või mitte?**

Olulisus: Tegemist on prioriteetse küsimusega. Lingudiureetikumidel on oluline roll vedelikupeetusega seotud sümptomite leevendamisel südamepuudulikkusega patsientidel.

Kasu ja kahju: Lingudiureetikumid vähendavad vedelikupeetusega kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel haigusspetsiifilise hospitaliseerimise riski ja parandavad koormustaluvust. Lingudiureetikumide määramine ja ärajätmine peab toimuma kaalutletult, st lingudiureetikume määratakse ainult vedelikupeetuse tunnustega patsientidele. Lingudiureetikumide kasutamisel võivad tekkida elektrolüütide nihete tõttu südame rütmihäired. Haiglaravi järel võib tekkida vajadus annust langetada. Annuse korrigeerimine peab toimuma järk-järgult, patsient vajab seejuures tervishoiutöötaja regulaarset jälgimist ja nõustamist enesejälgimise osas (kuidas kodus ise paindlikult ravimit annustada). Kokkuvõttes hindas töörühm lingudiureetikumide kasutamisega kaasnevat kasu suureks ja kahju mõõdukaks.

Tõendatuse aste: Tõendatuse aste oli erinevate tulemusnäitajate lõikes valdavalt madal ja väga madal, v.a koormustaluvus, mille puhul oli tõendatuse aste kõrge.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: Oluline varieeruvus puudub.

Kasu ja kahju suhe: Sekkumisega kaasnev kasu tõenäoliselt kaalub kahju üles.

Ressursivajadus: Tõendusmaterjalid ei ole ressursikulu analüüsitud, kuid lingudiureetikumide hind ei ole kõrge ning furosemiidile rakendub I50 diagnoosikoodiga kuni 75%-line kompensatsioon. Töörühm otsustas, et sekkumisega kaasnevad minimaalsed kulud.

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: Ressursikulu ei ole tõendusmaterjalid analüüsitud, hinnang baseerub töörühma kogemusel.

Kulutõhusus: Kulutõhusust ei ole antud tõendusmaterjalid analüüsitud. Arvestades hospitaliseerimise riski vähenemist vedelikupeetuse tunnustega patsientide ravi lingudiureetikumidega võiks olla kulutõhus.

Võrdsus: Töörühma hinnangul ei kaasne sekkumisega olulist ebavõrdsust.

Vastuvõetavus: Sekkumine on tõenäoliselt vastuvõetav nii patsientidele, kui ka raviosutajatele.

Teostatavus: Sekkumine on teostatav.

Muu arutelu: Sekretariaat koostab lingudiureetikumide annuste ja vastunäidustuste tabeli ning lingudiureetikumide kasutamise algoritmi (sh ravi alustamine ja patsiendi jälgimine ravi ajal).

Sõnastati soovitus:

- **Kõigile kroonilise südamepuudulikkusega patsientidele, kellel esineb vedelikupeetus, määra lingudiureetikum vedelikupeetusega seotud sümptomite ja hospitaliseerimiste vähendamiseks.**

Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

Koosolekul tõstatati küsimus SGLT2 inhibiitorite kasutamise kohta SP-ga patsientide ravis. Uuemad uuringud on toonud välja SGLT2 inhibiitorite kardiovaskulaarsuremust ja hospitaliseerimisi vähendavat mõju HFrEF patsientidel.

Töörühm otsustas käsitleda SGLT2 inhibiitoreid ravijuhendis. Sekretariaat koostab selle kohta kliinilise küsimuse. Kliinilise küsimuse kinnitamine ja tulemusnäitajate hääletamine toimub elektroonselt koosolekute vahelisel perioodil.

Järgmine töörühma koosolek toimub 15. jaanuaril 2020 veebis. Nädal aega enne koosolekut saadetakse töörühmale link GRADEpro keskkonnale, eesmärgiks on hinnata soovitude koostamiseks kogutud tõendusmaterjali ning kaaluda erinevaid aspekte koosoleku eelselt.