



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

Kl 11.00-15.00 Webexis

Koosolekut juhatas: Ruth Kalda

Osaesid töörühma liikmed: Tiina Uuetoa, Merike Toomik, Marion Kalju, Anni Hanst, Henn Karits, Pentti Põder, Märt Elmet, Lembi Põlder

ja sekretariaadi liikmed: Liis Rooväli, Ingrid Kirs, Marta Matisen, Madli Haldre, Alar Irs

Püsisekretariaadi esindaja: Tatjana Meister

Protokollis: Tatjana Meister, Marta Matisen

Koosoleku päevakord:

1. Huvide deklareerimine
2. Kliiniliste küsimuste arutelu
 - 2.1 KLIINILINE KÜSIMUS NR 9. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata esmavaliku ravimina angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitor (ARNI) või südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKEI) või selle mittetalumise korral südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini retseptori blokaator (ARB)?
 - 2.2 KLIINILINE KÜSIMUS NR 10. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel on varem kasutatud südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (AKEI) või angiotensiini retseptori blokaatorit (ARB) ning kes seda talusid, tuleb parema ravitulemuse saamiseks üle minna angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitori (ARNI) kasutamisele või mitte?
 - 2.3. KLIINILINE KÜSIMUS NR 14. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kelle südamepuudulikkuse sümptomid on vaatamata esmavaliku ravimite kasutamisele rasked või süvenevad, tuleb parema ravitulemuse saamiseks üle minna angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitori (ARNI) kasutamisele või mitte?
 - 2.4. KLIINILINE KÜSIMUS NR 13. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kelle südamepuudulikkuse sümptomid on vaatamata esmavaliku ravimite maksimaalses talutavas annuses kasutamisele rasked või süvenevad, tuleb parema ravitulemuse saamiseks lisaks määrata digoksiin või mitte?
 - 2.5. KLIINILINE KÜSIMUS NR 19. Kas kõigile kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kelle sümptomid vaatamata optimaalsele ravile süvenevad (ja kes ei ole

aparaatravi ega südamesiirdamise kandidaadid), tuleb elukvaliteedi parandamiseks soovitada palliatiivset ravi või mitte?

1. Huvide deklaratsioonid:

Töörühma liikmed ei soovinud uuendada huvide deklaratsioone.

2. Kliiniliste küsimuste arutelu:

2.1 KLIINILINE KÜSIMUS NR 9. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata esmavaliku ravimina angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitor (ARNI) või südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKEI) või selle mittetalumise korral südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini retseptori blokaator (ARB)?

Marion Kalju esitas Eesti Haigekassa tehtud ARNI kulutõhususe analüüsi:

Ravimi hindamise aluseks soodusravimite menetlusprotsessis on olnud kliiniline uuring PARADIGM-HF, kus võrreldi sakubitriil+valsartaani enalapriiliga. Uuringusse kaasatud patsiendid pidid olema vähemalt 4 nädalat kasutanud beetablokaatorit ja AKEId või ARBi enalapriili 10mg ekvivalentannuses. Seega ei saa tulemusi (ja ka kulutõhusust, mis baseerus samal põhiuuringul) üks-ülele üle kanda neile, kel praegune standardravi ei anna stabiilset efekti või kes pole varasemalt südamepuudulikkuse ravi saanud.

Ravikindlustuse perspektiivist võidavad sakubitriil/valsartaani koos standardraviga saavad kroonilise südamepuudulikkusega patsiendid, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on $\leq 35\%$ ning keda on eelnevalt ravitud AKE inhibiitorite või ARB-idega, võrreldes AKEI-id koos standardraviga saavate patsientidega, 0,22-0,38 QALY-t. Müügiloahoidjaga sõlmitud konfidentsiaalne hinnalepe (mis sisaldab täiendavaid ravimi hinda mõjutavaid riskijagamise meetmeid) tulemusel on ravimi kulutõhusus piiripealselt aktsepteeritav (ca 20 000 eurot QALY kohta). Sellist näitajat on ravimikomisjon aktsepteerinud olukorras, kus ravi kättesaadavus on piiratud vaid nende patsientidega, kelle eelnev adekvaatsetes annustes ravi (AKE/ARB + BB + MRA) ei ole olnud tulemuslik. Kui piiranguid leevendada, siis muutuvad ka ootused kulutõhususe näitajale - komisjon on pidanud kohaseks ka <15 000 eurot/QALY kohta. Lisaks tuleb analüüsi tulemustesse suhtuda ettevaatusega, sest andmed põhinevad uuringul, mille tulemuste representatiivsuse osas on mitmeid küsitavusi ning majandusmudel on 27 kuu ravi tulemusi modelleeritud väga pika ajaperioodi vältel.

Patsientide arvu prognoos ja lisakulu haigekassa eelarvele

EHK 2015.a raviarvete statistika andmetel oli põhi- või kaasuva kroonilise südamepuudulikkuse (I50) diagnoosiga patsiente 46 276. Tuginedes teaduskirjandusele (Lainscak 2016)¹, võiksid 10%

¹ Lainscak M., Coats AJS. The PARADIGM of ARNI's: Assessing reasons for non-implementation in

südamepuudulikkusega patsientidest olla sobilikud raviks sakubitriil/valsartaaniga ehk raviks sobivaid patsiente võiks potentsiaalselt olla kuni 4628. Täiendavalt 2016. aastal tehtud analüüsis leidis EHK raviarvete andmebaasist elusolevad isikud, kellel alates 2010. a on olnud raviarvetel diagnoos I50 põhi- või kaasuva diagnoosina ja kes on saanud 2015. a. vähemalt ühe retsepti AKE või ARB klassi ravimile. Selliseid isikuid oli 4470. Seega on kokkuvõttes tõenäoline, et kasutades sakubitriil/valsartaani esimese ravivalikuna, on potentsiaalseid patsiente u 4500. Haigekassa ravimistatistika andmetel sai 2019. a sakubitriil/valsartaaniga ravi 375 isikut ning 2020 I-III kvartali jooksul 482 isikut. 4000 inimese täiendav ravi ramipriili (enim kasutatav AKE-inhibiitor Eestis) asemel sakubitriil/valsartaaniga tähendaks lisakulu ravikindlustuse eelarvele 3 kuni 4,8 mln eurot aastas vastavalt, kas lähtudes keskmisest retseptikulust ravimistatistika andmetel või ravimite maksimaalsetest annustest.

Lisainfona soovitame tutvuda sakubitriil/valsartaani käsitletud ravimikomisjoni protokollidega: [7.11.2016](#) , [10.07.2017](#) , [20.11.2017](#) ja [11.09.2019](#).

2015. a ravialase statistika alusel oli I50 diagnoosiga 46000 patsienti. Teaduskirjanduse põhjal arvatakse, et 10% neist patsientidest võiksid olla sobilikud raviks ARNI-ga. On tõenäoline, et kui me kasutaksime ARNI-t esimese ravivalikuna, oleks aastas u 4000 patsienti ja selle lisakulu oleks 3-4,8 miljonit eurot aastas. Haigekassa arvates on ARNI vastuvõetav ainult siis, kui AKEI/ARB-i on eelnevalt efektiivselt kasutatud ja isegi sellel juhul on kahtlane, kas see on kuluefektiivne.

Töörühm arutas esitatud kulutõhususe analüüsi ning vaatas veel kord läbi ARNI esmavalikuna kasutamise kasu ja kahju suhet ning tõendusmaterjali tugevust.

Töörühm jõudis järeldusele, et ARNI ei saa hetkel soovitada esmavaliku preparaadina kõigile vähendatud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega patsientidele, sest ravimi efektiivsus ja ohutusprofiil on valdavalt tõendatud eelnevalt AKE/ARB-i kasutanud patsientidel. Samuti olid PARADIGM uuringus patsiendid eelselekteeritud, mis ei vasta tavaelu tingimustele.

Lisaks ei ole ARNI esmavaliku preparaadina Eesti Haigekassa arvutuste andmetel kuluefektiivne kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel.

Töörühm kaalus negatiivse soovitusel ARNI kasutamise kohta esmavaliku preparaadina, kuid lõpuks loobus sellest. Töörühma liikmete arvamusel võidakse interpreetida seda soovitusena loobuda ARNI kasutamisest üldse, mis ei vasta eesmärgile. Pealegi antakse tuntud rahvusvahelistes ravijuhendites nõrk soovitus ARNI kasutamiseks kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel ning ka käesoleva juhendi soovitusel võiksid olla tulevikku orienteeritud. Seega vormistati otsus nõrga positiivse soovitusena.

Töörühm koostas järgmise soovitusel:

Vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, võib kaaluda esmavalikuna ARNI määramist

Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

Ravijuhendi teksti tehakse märge selle kohta, et tänase seisuga ei ole piisavalt teaduslikku tõendusmaterjali ARNI efektiivsuse ja ohutuse kohta ravinaivsetel HFrEF patsientidel.

2.2 KLIINILINE KÜSIMUS NR 10. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel on varem kasutatud südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (AKEI) või angiotensiini retseptori blokaatorit (ARB) ning kes seda talusid, tuleb parema ravitulemuse saamiseks üle minna angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitori (ARNI) kasutamisele või mitte?

Olulisus: töörühm pidas antud kliinilist küsimust prioriteetseks.

Kasu ja kahju: Tõendusmaterjal põhineb kahe metaanalüüsi andmetel. Zhang et al metaanalüüsi alusel oli ARNI grupis statistiliselt olulisemad tulemused nii üld- kui ka kardiovaskulaarsuremuse ning SP-ga seotud hospitaliseerimise osas.

Wang et al, 2019 metaanalüüsi alusel paranes sekkumisgrupis statistiliselt oluliselt nii NYHA klass kui ka 6MKT tulemus. ARNI olulisimaks ja sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks on sümptomaatiline hüpotensioon. Neerufunktsiooni langust ja olulist hüperkaleemiat esines uuringutes ARNI-t saanutek vähem võrreldes AKEI/ARB rühmaga. Kroonilise neerupuudulikkusega SP patsientidel ei erinenud kõrvaltoimete esinemissagedus sekkumis- (ARNI) ning võrdlusgrupis (AKE/ARB) (Kang jt). Samuti leiti, et sekkumisgrupis paranes statistiliselt oluliselt eGFR.

Tõendatuse aste: Zhang jt metaanalüüsi kaasatud PARADIGM-HF uuringu patsiendid said eelnevalt ravi AKEI/ARB-ga, seega uuringugrupp vastab kliinilisele küsimusele. Töörühm otsustas siiski langetada tõendatuse astet kahe astme võrra tõendatuse kaudsuse tõttu (vt Muu arutelu).

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: patsiendi esindaja arvamusel on kvaliteetselt elatud elu suurema tähtsusega võrreldes pikaajalisusega, seega väike kõrvaltoimete profiil ning hea ravi taluvus mängiks tema jaoks suurt rolli ravimi valikul. Töörühma hinnangul antud küsimuse juures ei esine väärtushinnangutes olulist varieeruvust.

Kasu ja kahju suhe: sekkumisega kaasnev kasu tõenäoliselt kaalub kahju üles. Sekkumisgrupis olid mitmed tulemusnäitajad paremad võrreldes kontrollgrupiga, kõrvaltoimetest esines oluliselt sagedamini hüpotensiooni.

Ressursivajadus: töörühma arvamusel kaasneb sekkumisega suur kulu. Eestis on ravim kasutusel, kuid 75% ja 90% soodustuse saamiseks peavad olema täidetud järgmised kriteeriumid:

1. EF<35%
2. NYHA II-IV
3. Eelnevalt vähemalt 3 kuud püsivalt ravitud Euroopa ravijuhendi järgse AKE-inhibiitori või ARB eesmärkanusega (selle dokumenteeritud talumatuse korral vähemalt keskmise annusega või maksimaalse talutava annusega)
5. Vähemalt kolme kuu jooksul kombinatsioonis maksimaalses talutavas annuses beetablokaatoriga.
6. Raviskeemis MRA

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: läbiviidud kulutõhususe analüüs (vt järgmine punkt)

Kulutõhusus: Eestis läbiviidud kulutõhususe analüüs näitas, et tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega (vt täpsemalt küsimuse n 9 juures)

Võrdsus: töörühma hinnangul võib soovitus üle minna ARNI-le suurendada ebavõrdsust, sest hetkel kehtivad soodustuse saamiseks kindlad kriteeriumid (vt üleval).

Aktsepteeritavus: uuringutes osalenud kroonilise südamepuudulikkusega patsientide puhul oli ARNI tarvitajate seas kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamine pigem madal ja sarnanes platseebo grupis ravi katkestamisele. Tõenäoliselt on tegemist vastuvõetava sekkumisega.

Patsientide esindaja tõi välja, et kui raviskeemis olev ravim sobib ja toimib, siis ei tea, miks peaks selle vahetama. Lisaks teeb murelikuks ravimi vahetamisega kaasnev võimalik lisakulu.

Rakendatavus: Ravi ARNI-ga on vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega patsientide puhul teostatav ning võrreldav AKEI/ARB ravi läbiviimisega, seega tõenäoliselt ei teki sekkumise rakendatavusega probleeme.

Muu arutelu

Töörühm arutas kliinilise küsimuse sõnastust. Hetkel ei ole küsimuse sõnastuses defineeritud patsienti, st ei ole selge, kas me räägime sümptomaatilistest või asümptomaatilistest patsiendist. Küsimus koostati eemärgiga üles leida tõendusmaterjal ravi vahetamise kohta sellisel patsiendil, kellel ei ole AKEI/ARB ravi foonil SP sümptomeid (NYHA I). Valdav enamus uuringuid on käsitletud ARNI efektiivsust sümptomaatilistel (alates NYHA II) patsientidel, seega asümptomaatilise patsiendi puhul ei ole üleminek põhjendatud. PARADIGM uuringusse kaasatud patsientidest 4-5% oli NYHA I raskusastmega südamepuudulikkus, kuid see on liiga väike patsientide soovitusete tegemiseks.

Töörühma loobus soovitusete andmisest, võttes arvesse asjaolu, et hetkel ei ole piisavalt tõendeid ARNI kasutamisele võtmise kohta nendel patsientidel, kes on asümptomaatilised ja kelle haigus on seni hästi allunud AKEI või ARB-le.

2.3. KLIINILINE KÜSIMUS NR 14. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kelle südamepuudulikkuse sümptomid on vaatamata esmavaliku ravimite kasutamisele rasked või süvenevad, tuleb parema ravitulemuse saamiseks üle minna angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitori (ARNI) kasutamisele või mitte?

Olulisus: töörühm pidas antud kliinilist küsimust prioriteetseks. Ravijuhendis on vaja välja tuua, mis patsientidele sobib ARNI-le üleviimine. ESC 2016.aasta ravijuhendis käsitletakse ARNI kasutamist sümptomaatilistel patsientidel, mis vastab NYHA klassile II.

Kasu ja kahju:

Töörühma arvamusel võib sekkumisega kaasnevat kasu pidada suureks, sest uuringutes on näidatud üld- ja kardiovaskulaarse suremuse vähenemist ning hospitaliseerimiste langust patsientidel, keda on eelnevalt ravitud AKEI/ARB-idega ning kellel esinesid sümptomid (al NYHA II).

Tõendatuse aste: tööühm pidas tõendatuse astet kõrgeks, lähtudes asjaolust, et uuringutesse kaasati sümptomaatilised (al NYHA II) patsiendid, kes said eelnevalt ravi ACEI/ARB-iga, seega tegemist on otsese tõendusega.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: olulist varieeruvust ei esine

Kasu ja kahju suhe: sekkumisega kaasnev kasu pigem kaalub kahju üle

Ressursivajadus: vt ARNI kulutõhususe analüüsi üleval.

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: läbiviidud kulutõhususe analüüs (vt järgmine punkt)

Kulutõhusus: vt ARNI kulutõhususe analüüsi üleval. Tööühma hinnangul ravi ARNI-ga ei saa pidada hetkel kuluefektiivseks.

Võrdsus: tööühma hinnangul võib soovitus üle minna ARNI-le suurendada ebavõrdsust, sest hetkel kehtivad soodustuse saamiseks kindlad kriteeriumid (vt üleval).

Vastuvõetavus: tõenäoliselt on tegemist vastuvõetava sekkumisega, kuid vastuvõetavust võib mõjutada ravimi kõrge hind ja soodustuse saamiseks vajalike tingimuste täitmise vajadus.

Rakendatavus: Ravi ARNI-ga on vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega patsientide puhul teostatav ning võrreldav ACEI/ARB ravi läbiviimisega, seega tõenäoliselt ei teki sekkumise rakendatavusega probleeme.

Kardioloogilises praktikas on ravi korraldamine ARNI-ga võimalik ja teostatav. ARNI lülitamisel raviskeemi perearstipraktikas tuleb arvestada, et esmalt peab olema tehtud kas ehhoKG EF-i hindamiseks, et piiritleda kasu saavate patsientide sihtrühm (HFrEF) - selle kättesaadavus üle Eesti on varieeruv. Lisaks toodi rakendavust piirava faktorina välja see, et praegu tohib ravi ARNI-ga alustada vaid kardioloog, kuid kardioloogide kättesaadavus Eestis on piirkonniti erinev. Need mõlemad faktorid võivad mõjutada ARNI-ravi kättesaadavust Eestis.

Haigekassa poolt esitatud kulutõhususe hinnangule tuginedes oldi 14. kliinilise küsimuse juures seisukohal, et ravi ARNI-ga ei saa pidada hetkel kuluefektiivseks ning see võib suurendada hetkel kehtivate soodustingimusi arvestades ebavõrdsust. Tööühma liikmed kaalusid ARNI-raviga kaasnevat kasu ja kahju suhet ning otsustasid siiski tugeva soovitusena kasuks ARNI kasutamiseks nendele patsientidele, kes on ACEI/ARB ravi maksimaalse talutava annusega ravi saades endiselt sümptomaatilised. Haigekassa esindaja Marion Kalju jäi tugeva soovitusena osas eriarvamusele, sest antud küsimuses on ravimi kulutõhusus juba olemasolevategi piirangutega piiripealselt aktsepteeritav ja enne kui majanduslikke aspekte korda ei saa, on EHK arvates võimalik anda vaid nõrk positiivne soovitus.

Tööühm sõnastas kliinilise soovitusena:

Vähenenud väljutusfraktsiooniga sümptomaatilistele (alates klassist NYHA II) kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel on varem kasutatud südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (ACEI)

või angiotensiini retseptori blokaatorit (ARB) ning kes seda talusid, vastunäidustuste puudumisel mine üle ravile ARNI-ga.

Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste.

Praktilise soovitusena otsustati lisada, et ARNI ei tohi kindlasti kasutada ACEI või ARB-idega koos, sest see võib olla potentsiaalselt eluohtlik. Vastunäidustuste puudumisel minnakse üle ARNI ravile, mitte ei lisata ARNI olemasolevale ravile ACEI/ARB-idega.

ARNI ja ACEI/ARB ei tohi kasutada koos nende koosmanustamisel tekkivate oluliste kõrvaltoimete tõttu.

Praktiline soovitus

2.4. KLIINILINE KÜSIMUS NR 13. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kelle südamepuudulikkuse sümptomid on vaatamata esmavaliku ravimite maksimaalses talutavas annuses kasutamisele rasked või süvenevad, tuleb parema ravitulemuse saamiseks lisaks määrata digoksiin või mitte?

Olulisus: teema on kahtlemata prioriteetne. Digoksiin on laialt kliinilises kasutuses, kuid selle näidutuste profiil on pigem kitsas. Probleemi muudab prioriteetseks digoksiini saavate patsientide suur osakaal. Põhiliseks murepunktiks on see, et digoksiini saavatel patsientidel muu olemasolev tõendus põhine südamepuudulikkuse ravi sageli aladoosides.

Kasu ja kahju: Digoksiinraviga kaasnev kasu ja kahju patsiendi tervisele on tööühma hinangul keskmine. Digoksiini kasutamine kroonilise HFrEF siinusrütmiga patsientidel vähendab haigusspetsiifilist hospitaliseerimist ning kliinilise seisundi halvenemist (Hood, 2014). Digoksiinil ei ole leitud olulist efekti üldise suremuse vähendamisele (Hood, 2014). Digoksiini kasutamine kroonilise HFrEF siinusrütmiga patsientidel beetablokaatorravi foonil vähendab nii lühi- kui pikaajalist rehospitaliseerimist (Lam PH, 2018). Lisaks on leitud, et haigusspetsiifilise hospitaliseerimise vähendamisel saavad digoksiin-ravist rohkem kasu need kroonilise südamepuudulikkuse patsiendid, kelle hospitaliseerimise risk on juba eelnevalt olnud kõrgem (Upshaw JN, 2018). Rathore jt 2003 juhuslikustatud kontrollitud uuringust selgus, et digoksiini kontsentratsiooni optimaalne terapeutiline vahemik stabiilse südamepuudulikkusega vasaku vatsakese düsfunktsiooniga meessoost patsientidel oleks 0,5-0,8ng/mL. Digoksiini kõrgem seerumi kontsentratsioon on antud uuringu alusel seotud kõrgema suremuse ja hospitaliseerimisega.

Tõendatuse aste: Suurim uuring digoksiiniga on läbi viidud patsientidel, kelle EF oli võrdne või väiksem kui 45% (mitte alla 40%, nagu defineerime HFrEF-i praeguse SP Euroopa RJ alusel) + baasravis tõenduspõhiste ravimitega ei ole esitatud beeta-adrenoblokaatoreid. Paljudes uuringutes puuski infu selle kohta, kas patsiendid on saanud muud tõenduspõhist südamepuudulikkuse ravi maksimaalses talutavas annuses. Tööühm langetas tõendatuse astet ühe kraadi võrra tõenduse kaudsuse tõttu.

Tõendatuse aste tulemusnäitajate lõikes varieerus madalast keskmiseni. Kokkuvõttes hinnati tõendatuse aste keskmiseks.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: olulist varieeruvust ei esine

Kasu ja kahju suhe: tööühm hindas digoksiinraviga kaasnevat kasu ja kahju suhet varieeruvaks, võttes arvesse digoksiini kitsast terapeutilist vahemikku ja potentsiaalseid eluohtlikke kõrvaltoimeid. Ravi digoksiiniga on soovitatav valitud patsientidel kindlate näidutuste alusel.

Ressursivajadus: digoksiinraviga kaasnevad tõenäoliselt väikesed kulud, sest ravim on soodusravimite nimekirjas olemas. Digoksiinravil patsientide intervall- jälgimisega võivad kaasneda teatud kulud, kuid need ei ole märkimisväärselt suured.

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: kaasatud uuringuid ei ole

Kulutõhusus: kaasatud uuringuid ei ole

Võrdsus: tõenäoliselt ei seata kedagi ebavõrdsesse olukorda. Ravimi tarvitamine on siiski oluliselt turvalisem nendel patsientidel, kellel mõõdetakse digoksiini kontsentratsiooni regulaarselt.

Aktsepteeritavus: tegemist on tõenäoliselt aktsepteeritava sekkumisega, kui patsient on jälgitud ja tagatud on tema ohutus ravimi kasutamisel.

Rakendatavus: Digoksiinravil patsiendid vajavad monitooringut digoksiini kontsentratsiooni hindamiseks ning ohtlike/ebasoovitavate kõrvaltoimete hindamiseks ja vajadusel ravi korrigeerimiseks. Laborimeditiinis endiselt kasutatakse terapeutilist vahemikku 0,9-2 ng/ml, mis on eksitav ja ohtlik. Kriitilise tähtsusega on ambulatoorse intervalljälgimise varieeruv võimekus Eestis (digoksiini kontsentratsiooni määramine, vajadusel kaasuva ravi kohaldamine või digoksiini väljajätmine raviskeemist).

Muu arutelu

Tööühm rõhutas, et väga oluline on tagada patsientidele ohutust digoksiini kasutamisel, arvestama peab nii vastunäidustuste, kui ka ravimite koostoimetega. Samuti peab meeles pidama, et digoksiin ei paranda elulemust ning hospitaliseerimise vähendamist on täheldatud vaid sümptomaatilistel patsientidel. Ravijuhendis on plaanis detailselt lahti kirjutada digoksiinravil patsiendi jälgimist, sh rutiinsete vereanalüüside teostamine (eGFR, K+).

Tööühm otsustas mitte piiritleda soovitusel digoksiini näidustust kindla südame väljutusfraktsiooniga, põhjendades seda sellega, et hetkel ei ole selleks piisavalt tõendus põhiseid andmeid. Igal juhul tuleb ravi digoksiiniga kõne alla vaid langenud väljutusfraktsiooniga patsientidel.

Alagruppide käsitus - ettevaatlik tuleks olla digoksiini universaalsel kasutamisel naistel (suremus suurem digoksiini kasutajatel ja kasu hospitaliseerimiste vähendamisele väiksem kui meestel)

Tööühm koostas järgmised soovitused:

Vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kelle südamepuudulikkuse sümptomid on vaatamata esmavaliku ravimite maksimaalses talutavas annuses kasutamisele rasked või süvenevad, vastunäidustuste puudumisel kaalu digoksiini lisamist raviskeemi.

Nõrk positiivne soovitus

Digoksiinravigil patsiendil määra regulaarselt digoksiini kontsentratsiooni ja kontrolli digoksiiniga seotud kõrvaltoimete esinemist.

Praktiline soovitus

Soovitav digoksiini kontsentratsioon peaks jääma vahemikku 0,5-0,8 ngML

Praktiline soovitus

- 2.5. KLIINILINE KÜSIMUS NR 19. Kas kõigile kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kelle sümptomid vaatamata optimaalsele ravile süvenevad (ja kes ei ole aparaatravi ega südamesiirdamise kandidaadid), tuleb elukvaliteedi parandamiseks soovitada palliatiivset ravi või mitte?

Olulisus: töörühm pidas antud teemat oluliseks. Kroonilise südamepuudulikkusega patsientide arv on viimastel aastakümnetel oluliselt kasvanud, sest tänu parematele raviviisidele on elulemus paranenud. Patsientide esindaja arvamusel väärrib teema kindlasti tähelepanu. Patsiendile, kelle haigus on lõppstaadiumis, on oluline tagada parim võimalik toetav ravi. Patsient ei tohi selles staadiumis üksi jääda, igasugune toetamine on oluline. Probleemiks on see, et südamepuudulikkuse palliatiivset ravi ei ole üheselt defineeritud - rahvusvahelistes ravijuhendites klassifitseeritakse palliatiivravi alla palju erinevaid tegevusi või tegemata jätmisi. Käesolevas ravijuhendis peaksime selgelt sõnastama südamepuudulikkusega haige palliatiivravi olemuse. Kliinilise küsimuse sõnastusest lähtuvalt peaksime otsima tõendusmaterjali vaid langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega haigete kohta, tegelikult palliatiivravi kontekstis peaksime käsitlema kõiki südamepuudulikkusega patsiente, sõltumata väljutusfraktsioonist.

Kasu ja kahju: Töörühm hindas palliatiivraviga kaasnevat kasu suureks ja negatiivset mõju olematuks. Uuringutes ei leitud statistiliselt olulist seost palliatiivravi ja suremuse vahel. Palliatiivravi ei vähendanud ka hospitaliseerimiste arvu. Palliatiivravi seostus statistiliselt olulisel määral elukvaliteedi paranemise ja madalama depressiooniskooriga. Palliatiivraviga kaasnevat ebasoodsat mõju ei ole uuringutes kirjeldatud.

Sekretariaat täpsustas, et üldiselt tähendas palliatiivravi uuringutes patsiendi nõustamist ja toetamist eriõie poolt, st pigem oli tegu psühholoogilise ja sotsiaalse abiga. Uuringutest ei selgunud,

kas patsiendid said antidepressantravi. Medikamentoossest südamepuudulikkuse ravist ei loobunud, aga invasiivne ravi oli nende patsientide puhul lõpetatud (nt LVAD).

Tõendatuse aste: tõendus baseerub ühe 7 juhuslikustatud kontrollitud uuringut haarava süstemaatilise ülevaate tulemustele (uuritavate koguarv n=769). Töörühm hindas tõendatuse astet keskmiseks. Tõendatuse astet on langetatud tõenduse ebatäpsuse tõttu, mida on põhjustanud uuritavate väike arv selliste tulemusnäitajate puhul, nagu suremus, elukvaliteet, korduv hospitaliseerimine.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: olulist varieeruvust ei esine

Kasu ja kahju suhe: palliatiivravist saadav kasu kaalub tõenäoliselt kahju üle

Ressursivajadus: Palliatiivravi peamine sihtrühm on NYHA III ja IV klassi kuuluvad patsiendid. Koduse palliatiivravi maksumust südamepuudulikkuse patsientidel ei ole Eestis hinnatud. Eesti tervishoiuasutustes ei pruugi olla piisavalt ressursse, et sellist patsienti jälgida ja nõustada. Pealegi esineb eriolude puudus meditsiinasutustes. Probleemiks toodi välja ka see, et tervishoiutöötajatel ei ole sageli aega patsiendiga pikemalt rääkida. Vähe on spetsiaalset väljaõpet saanud õdesid ja muud tugipersonali. See ei puuduta ainult haiglaid, vaid ka perearstikeskusi ja neid õdesid, kes käivad kodus patsientide juures.

Töörühma hinnangul kaasnevad palliatiivraviga keskmised kulud.

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: Koduse palliatiivravi maksumust südamepuudulikkuse patsientidel ei ole Eestis hinnatud.

Kulutõhusus: Koduse palliatiivravi kulutõhusust südamepuudulikkuse patsientidel ei ole Eestis hinnatud. Teistes riikides läbiviidud kulutõhususe analüüside alusel võib järeldada, et tõenäoliselt soosib kulutõhusus sekkumist.

Võrdsus: sõltub kodusest ja sotsiaalsest toest, ebavõrduse vältimiseks peaks palliatiivravi saamise võimalus olema kodukohale võimalikult lähedal.

Aktsepteeritavus: uuringute kohaselt tõuseb nii haigete, kui ka nende hooldajate rahulolu palliatiivravi sekkumiste rakendamisel (Kavalieratose jt 2016 a metaanalüüs. Siiski ei kaasatud antud metaanalüüsi südamepuudulikkusega patsiente. Töörühma liikmete hinnangul tõenäoliselt on tegemist aktsepteeritava sekkumisega.

Rakendatavus: palliatiivravi rakendamise võimalused varieeruvad. Üldiselt on Eestis võimalik pakkuda palliatiivravi raske südamepuudulikkusega patsientidele, kuid esineb regionaalset varieeruvust. Ravijuhendi rakenduskavasse tuleb sisse kirjutada, mida on vaja palliatiivravi süsteemi korraldamiseks südamepuudulikkusega patsientidele. Eraldi teemaks on PCD väljalülitamine palliatiivravi osana. Palliatiivravi peab algama seal, kus see vajadus tuvastatakse. Suureks probleemiks on Eestis palliatiivse ravi süsteemi puudumine, teenusi pakutakse hakitult erinevates kohtades.

Muu arutelu

Töörühm pidas oluliseks täpsustada ravijuhendis ravimite ära jätmise printsiipe palliatiivravi saaval patsiendil, mh milliseid ravimeid võiks ära jätta, kuidas seda teha jne. Vajadusel peaks perearst konsulteerima ravi juhtinud eriarstiga ravi optimaalsuse osas.

Samuti vajab eraldi mainimist vedeliku tarbimise piiramine sellisel patsiendil.

Soovituse juurde peab lisama tabeli, millised komponendid lähevad palliatiivravi alla südamepuudulikkusega patsiendil. Selleks saadab Märt Elmet Euroopa kardioloogide poolt koostatud SP palliatiivravi juhendi.

Töörühm koostas ühe kliinilise ja ühe praktilise soovituse:

Kõigile kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kelle sümptomid vaatamata optimaalsele ravile süvenevad, soovita elukvaliteedi parandamiseks palliatiivset ravi

Tugev positiivne soovitus, keskmine tõendatuse aste

Palliatiivravi määramisel konsulteerida ravi juhtinud eriarstiga südamepuudulikkuse ravi optimaalsuse osas.

Praktiline soovitus

Järgmine töörühma koosolek toimub 26.vebruaril 2021 veebis. Nädal aega enne koosolekut saadetakse töörühmale link GRADEpro keskkonnale, eesmärgiks on hinnata soovituste koostamiseks kogutud tõendusmaterjali ning kaaluda erinevaid aspekte koosoleku eelselt.