

Joonatan Saxberg

Sydämen systolisen vajaatoiminnan lääkehoidon toteutuminen Tyks Sydänkeskuksessa vuosina 2020–2022

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2024

Joonatan Saxberg

Sydämen systolisen vajaatoiminnan lääkehoidon toteutuminen Tyks Sydänkeskuksessa vuosina 2020–2022

Turun yliopisto
Klininen laitos
Tyks Sydänkeskus
Kevätlukukausi 2024
Vastuuhenkilöt: Riikka Lautamäki, Tuija Vasankari

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

SAXBERG, JOONATAN: Sydämen systolisen vajaatoiminnan lääkehoidon toteutuminen
Tyks Sydänkeskuksessa vuosina 2020–2022

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 30 s.
Kardiologia
Kevät 2024

Sydämen vajaatoiminta on oireyhtymä, jossa sydämen pumppauskapasiteetti ei riitä vastaamaan elimistön tarpeisiin. Vajaatoiminnan taustalla ajatellaan olevan useita sairauksia. Sydämen vajaatoiminta on varsin yleistä länsimaissa väestön ikääntymisen myötä. Suomessa sen esiintyvyydeksi on arvioitu koko väestössä 1–2 %. Arviolta puolet vajaatoimintaa sairastavista potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosin asettamisesta. Systolisen vajaatoiminnan ensisijainen hoito on lääkehoito. Lääkehoidolla on osoitettu suotuisa vaikutus vajaatoiminnan ennusteeseen. Ennusteeseen vaikuttava lääkehoito tulee olla käytössä kaikilla potilailla.

Tämä opinnäytetyö koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja tutkimusosuudesta. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellen lyhyesti sydämen vajaatoiminnan patofysiologiaa, diagnostiikkaa ja European Society of Cardiologyn vuoden 2021 hoitosuosituksen mukaista lääkehoitoa. Kyseinen lääkehoito koostuu RAA-järjestelmään vaikuttavista lääkkeistä, beetasalpaajista, mineralokortikoidireseptorin salpaajista ja SGLT2-estäjistä. Tutkimusosuudessa selvitin tämän lääkehoidon ja vajaatoiminnan seurannan toteutumista Tyks Sydänkeskuksen potilailla, joilla oli diagnosoitu sydämen vajaatoiminta vuosina 2020–2022. Aineisto koostui Tyks Sydänkeskuksen ja BCB Medicalin yhdessä kehittämään sydämen vajaatoiminta -laaturekisteriin kerätyistä potilaista. Retrospektiiviseen rekisteritutkimukseen valikoitui 160 potilasta.

Kontrollikäynti toteutui keskimäärin neljän kuukauden kuluttua vajaatoiminnan toteutumisesta. Kontrollikäynnillä vain yhdellä potilaalla ei ollut yhtäkään ennustelääkettä käytössä. Pääsääntöisesti diagnoosivaiheessa aloitettu lääkehoito oli käytössä kontrollikäynnilläkin. Yleisimmin käytetyt lääkkeet olivat ACE-estäjä (64,4 %) ja beetasalpaaja (91,9 %). SGLT2-estäjä oli käytössä useammalla potilaalla kontrollikäynnillä kuin alkuvaiheessa niin koko tutkimusjoukon (20,6 % vs. 30,6 %) kuin alaryhmienkin (alle 60-vuotiaat 26,4 % vs. 35,9 %, yli 60-vuotiaat 17,8 % vs. 28 %) osalta. Iäkkäämpien osajoukossa harvemmalla oli kaikki neljä ennustelääkettä käytössä kuin nuoremmilla (14 % vs. 26,4 %). Tyks Sydänkeskuksessa lääkehoito toteutui kansalliseen tasoon verrattuna varsin hyvin. Tulevaisuudessa laaturekistereitä voidaan käyttää kliinisen työn tukena hoidon laadun ja hoitotulosten parantamiseen.

Avainsanat: sydämen systolinen vajaatoiminta, lääkehoito, laaturekisteri

Sisällys

1 JOHDANTO	5
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	5
2.1 Määritelmä ja jaottelu	5
2.2 Patofysiologia.....	6
2.3 Diagnoosi	8
2.4 Sydämen vajaatoiminnan lääkehoito	9
2.4.1 ACE-estäjät	10
2.4.2 AT-reseptorin salpaajat	10
2.4.3 ARNI, AT-reseptorin salpaajan ja neprilysiinin inhibiittorin yhdistelmä.....	11
2.4.4 Beetasalpaajat.....	11
2.4.5 Mineralokortikoidireseptoriantagonistit.....	12
2.4.6 SGLT2-estäjät	12
2.4.7 Muu lääkitys.....	13
3 LÄHTÖKOHDAT JA TAUSTA	14
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	15
5 TULOKSET	17
6 POHDINTA	21
Lähteet.....	23

1 JOHDANTO

Sydämen vajaatoiminta on oireyhtymä, jossa sydämen pumppauskapasiteetti ei riitä vastaamaan elimistön tarpeisiin.¹ Sydämen vajaatoiminta jaotellaan systoliseen ja diastoliseen vajaatoimintaan sydämen vasemman kammion supistumiskyvyn perusteella. Varsinainen diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan ja tutkimuslöydöksiin. Sydämen vajaatoiminnan hoito riippuu sen etiologiasta ja vajaatoiminnan tyypistä. Vajaatoiminnan taustalla ajatellaan olevan useita sairauksia. Sydämen vajaatoiminta on varsin yleistä länsimaissa väestön ikääntymisen myötä. Suomessa sen esiintyvyydeksi on arvioitu koko väestössä 1–2 %, mutta todellinen esiintyvyys lienee tätä suurempi tilastojen perustuessa vain varmennettuihin diagnooseihin.^{2–4} Toistuvat pahenemisjaksot ovat sydämen vajaatoiminnan taudinkuvalle tyypillisiä.³ Suomessa sydämen vajaatoiminta onkin yksi yleisimmistä sairaalahoidon aiheista.² Hoitojen kehittymisestä huolimatta vajaatoiminnan ennuste on varsin huono etenkin iäkkäillä.^{1,3,4} Arviolta puolet sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosin asettamisesta.^{1,3,4}

Systolisen vajaatoiminnan ensisijainen hoito on lääkehoito. Lääkehoidolla on osoitettu suotuista vaikutus vajaatoiminnan ennusteeseen. Lääkehoidon päätavoitteina on vähentää kuolleisuutta, estää sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta johtuvia sairaalajaksoja ja parantaa potilaiden elämänlaatua.¹ Ennusteeseen vaikuttava lääkehoito tulee olla käytössä kaikilla potilailla. Varhaisessa vaiheessa aloitettu lääkehoito sekä etiologian mukaisesti kohdennetut hoidot parantavat vajaatoiminnan ennustetta.³ Oireyhtymän luonne huomioiden lääkitys on yleensä pysyvä ja sen lopettamisesta on vain vähän tutkimustietoa.³

Syventävien opintojen opinnäytetyöni koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja potilasrekisteritutkimuksen raporttiosuudesta. Kirjallisuuskatsauksessa käsitelen sydämen systolisen vajaatoiminnan lääkehoitoa European Society of Cardiologyn vuoden 2021 sydämen vajaatoiminnan hoitosuosituksen pohjalta. Lisäksi käsitelen yleisellä tasolla sydämen vajaatoiminnan diagnostiikkaa ja patofysiologiaa lääkehoidon näkökulmasta. Tutkimuksessani selvitin ennusteeseen vaikuttavan, edellä mainitun suosituksen mukaisen lääkehoidon toteutumista Tyks Sydänkeskuksessa vuosina 2020–2022. Tutkimus toteutettiin Tyks Sydänkeskuksen ja BCB Medicalin yhdessä kehittämän sydämen vajaatoiminta -laaturekisterin avulla. Laaturekisterien avulla pyritään tulevaisuudessa parantamaan hoidon laatua ja hoitotuloksia.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Määritelmä ja jaottelu

Sydämen vajaatoiminnassa elimistön verenkierto on riittämätöntä sen tarpeisiin nähden sydämen pumppaustoiminnan vajauksen vuoksi. Pumppaustoiminnan vajauksessa sydämen täyttöpaine on koholla ja minuuttitilavuus riittämätöntä. Pumppausvajausta johtuu poikkeavuuksista sydämen rakenteessa, sen toiminnassa tai näissä molemmissa. Syynä pumppausvajaukseen on useimmiten sydänlihaskerroksen toimintahäiriö systolessa ja/tai diastolessa, mutta myös muut sydämen rakenteet ja niiden poikkeavuudet vaikuttavat pumppausvajauksen ja sydämen vajaatoiminnan syntyyn. Vajaatoiminnan syntymekanismeja käsitellään tarkemmin luvussa 2.2. Sydämen vajaatoiminnan taustalla olevia sairauksia ovat muun muassa verenpainetauti,

sepelvaltimotauti, kardiomyopatiat ja myös keuhkosairaudet. Taustasairauden selvittäminen on tärkeää sekä diagnoosin asettamisen että hoidon oikein kohdistamisen vuoksi.

Tyypillisiä sydämen vajaatoiminnan oireita ovat hengenahdistus, nilkkaturvotus ja rasituksen sietokyvyn heikentyminen.¹ Sydämen vajaatoiminnan oireisto kehittyy usein hiljalleen, mutta oireet voivat puhjeta myös äkillisesti. Tällöin kyseessä on akuutti sydämen vajaatoiminta, jonka aiheuttajana voi olla esimerkiksi sepelvaltimotautikohtaus, rytmihäiriö, läppävika, sydänlihastulehdus tai kroonisen sydämen vajaatoiminnan pahenemisvaihe. Pahenemisvaiheessa kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan kompensatiomekanismit eivät pysty korjaamaan verenkiertovajetta, jolloin vajaatoiminnan oireet pahenevat. Sydämen vajaatoiminnan oireikuvan vaikeusastetta kuvataan neliportaisella NYHA-luokituksella (New York Heart Association), joka on esitelty taulukossa 1.

NYHA-luokka	Oirekuva (hengenhahdistus, poikkeava väsymys)
I	Suorituskyvyssä ei merkittävää rajoitetta. Ei oireita tavallisessa rasituksessa.
II	Suorituskyky rajoittunut. Voimakkaampi rasitus aiheuttaa oireita.
III	Suorituskyky merkittävästi rajoittunut. Oireita tavallista vähäisemmässä rasituksessa.
IV	Oireita kaikessa fyysisessä aktiviteetissä. Oireita voi olla myös levossa.

Taulukko 1 Sydämen vajaatoiminnan New York Heart Association -luokitus oireikuvan mukaan.

Tärkein sydämen toimintaa mittaava suure on vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF tai EF). Se kuvaa sydämen iskutilavuuden suhdetta kammion loppudistoliseen tilavuuteen.⁵ Sydämen vajaatoiminta jaotellaan ejektiofraktion perusteella systoliseen vajaatoimintaan (HFrEF) ja diastoliseen vajaatoimintaan (HFpEF). Kansainvälisessä kirjallisuudessa käytetään lisäksi termiä HFmrEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction)⁶, mutta sille ei ole vakiintunutta suomenkielistä vastinetta. Suomessa HFmrEF luokitellaan diastoliseksi vajaatoiminnaksi.³ Systolisessa vajaatoiminnassa ejektiofraktio on alentunut niin, että se on alle 40 %. Diastolisessa vajaatoiminnassa ejektiofraktio on normaali (50 % tai yli) tai lievästi alentunut (41–49 %).^{1,3} Ejektiofraktion mittaamiseen on käytettävissä erilaisia kuvantamistutkimuksia, kuten sydämen ultraäänitutkimus eli kaikukuvaus, sekä sydämen magneetti- ja isotooppikuvaukset. Tietokonetomografiaa ei Suomessa käytetä ejektiofraktion mittaamiseen. Tässä katsauksessa keskitytään kaikukuvaukseen, jota käsitellään tarkemmin luvussa 2.3.

2.2 Patofysiologia

Muutokset sydänlihaksessa, sen toiminnassa ja ominaisuuksissa luovat perustan sydämen toimintahäiriön ja myöhemmin vajaatoiminnan kehittymiselle. Neurohumoraaliset järjestelmät, tärkeimpänä reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmä (RAA-järjestelmä) ja sympaattinen hermosto, endoteeliinjärjestelmä ja inflammatoriset välittäjäaineet (sytokiinit) vaikuttavat vajaatoiminnan kroonistumiseen remodeling-ilmion kautta. Nämä järjestelmät yliaktivoituvat sydämen pumppausvajeen aikana. Vaikka niiden tehtävä onkin riittävän kudospesuun turvaaminen, johtaa yliaktivaatiotilan pitkittyminen sydänlihaksen haitalliseen uudelleenmuovautumiseen (remodeling) ja vasemman kammion diastoliseen sekä usein myös systoliseen toimintahäiriöön. Vasemman kammion diastolisessa toimintahäiriössä kammion riittävä täyttyminen vaatii normaalia korkeamman täyttöpaineen. Täyttöpaineen nousu korreloi vasemman eteisen paineen nousuun, mikä puolestaan nostaa keuhkovaltimopainetta. Kohonnut keuhkovaltimopaine aiheuttaa kuormitusta sydämen oikealle puolelle, jolloin oikean kammion

täyttöpaine kohoaa ja sen seurauksena oikean eteisen paine nousee, mikä johtaa keskuslaskimopaineen nousuun ja nestekertymiin.

Sydämen vajaatoiminnan taustalla ajatellaan olevan useita sairauksia. Sepelvaltimotauti, kohonnut verenpaine ja sydämen vasemman puolen läppävika (aorttastenoosi ja mitraalivuoto) selittävät noin 90 % vajaatoimintatapauksista.² Iskeeminen vaurio sydänlihaksessa heikentää sydämen pumppauskykyä ja supistumisvireyttä riippuen vaurion laajuudesta. Kohonnut verenpaine ja läppävika lisäävät sydämen työkuormaa muuttuneiden paine- ja tilavuusolosuhteiden myötä. Ikääntymiseen liittyvä sydänlihaksen fibroosin lisääntyminen jäykistää sydänlihasta, mikä johtaa diastolisen toimintahäiriöön. Edellä mainitut tilat ja sairaudet kiihdyttävät tätä prosessia.

Verenpaineen lasku ja muutokset kiertävässä verivolyymissä aktivoivat aortan ja karotispoukaman painetta aistivien reseptoreiden avulla sympaattista hermostoa. Aktivoituessaan sympaattinen hermosto nostaa sydämen syketasoa, lisää sydänlihaksen kontraktiiteettiä eli supistuvuutta ja aikaansaa perifeeristä vasokonstriktiota.⁷ Samanaikaisesti vastavaikuttava, parasympaattinen hermostoaktivaatio vähenee. Sydämen systolisessa vajaatoiminnassa sympaattisvoittoinen hermostoaktivaatio eli sympatikotonia havaitaan jo varhaisessa vaiheessa.⁸ Sympatikotonian tiedetään johtavan rasituksensietokyvyn heikkenemiseen, kammion uudelleenmuovautumiseen, rytmihäiriöihin ja enneaikaiseen kuolemaan, mutta tarkkaa mekanismia näiden prosessien taustalla ei vielä tunneta.⁸ Sydänlihaksen rakenteen muutoksien ja supistumisvireyden heikentymisen taustalla voi olla myös geneettinen alttius tai altistuminen toksisille aineille, kuten alkoholille tai sytostaateille. Infektiot, tulehdukselliset sydänsairaudet sekä kertymäsairaudet, kuten amyloidoosi ja Fabryn tauti ovat myös mahdollisia, joskin harvinaisia sydämen vajaatoiminnan aiheuttajia.^{1,2}

Sydämen kuormituksen aiheuttaman verenkiertovajeen pitkittyminen johtaa neurohumoraalisten järjestelmien yliaktivoitumiseen. Verenpaineen ja nestetasapainon keskeinen säätelyjärjestelmä, reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmä, on keskeisessä osassa etenkin systolisen vajaatoiminnan kehittymisessä. Lyhytkestoisessa verenkiertovajeessa munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen reniinin synteesi ja erityisesti kiihtyy. Reniini reagoi maksan syntetisoiman angiotensinogeenin kanssa, mikä vapauttaa angiotensiini I:tä. Keuhkojen hiussuonten endoteelisolujen tuottama angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (jatkossa ACE) muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II:n sitoutuminen tyypin I angiotensiinireseptoriin saa aikaan natriumin takaisinoton lisääntymisen, vasokonstriktion, sympaattisen hermoston aktivaation ja aldosteronin vapautumisen lisämunuaiskuorelta. Aldosteronin sitoutuminen mineralokortikoidireseptoriin lisää veden takaisinottoa. Seurauksena kudospesuus tehostuu ja verenpaine nousee. Lyhytaikaisen verenkiertovajeen korjaannuttua edellä mainittujen entsyymien ja hormonien pitoisuudet normalistuvat. Tilanteen pitkittyessä ylimääräinen angiotensiini II ja aldosteroni kiihdyttävät sydänlihaksen haitallista uudelleenmuovautumista sekä aiheuttavat häiriötä sydänlihaksen, verisuonten endoteelin ja munuaisten toimintaan.⁹

Sydämen kuormitus johtaa natriureettisten peptidien pitoisuuden nousuun.^{1,10} B-tyypin natriureettinen peptidi, jatkossa BNP ja sen metaboliatuote N-terminaalinen peptidi, jatkossa NT-proBNP ovat sydämen vajaatoiminnan diagnosoinnissa käytettyjä biomarkkereita. Niiden roolia diagnostiikassa käsitellään tarkemmin luvussa 2.3. Natriureettisten peptidien synteesi käynnistyy tuntien kuluessa sydämen paine- tai volyymikuormituksen alettua.¹ Pitoisuuksien suurentuminen lisää natriumin erittymistä virtsaan, aiheuttaa vasodilataatiota ja estää sydänlihaksen haitallista uudelleenmuovautumista.¹¹ Nepriylisiini on entsyymi, joka pilkkoo näitä natriureettisiä peptidejä,

sekä muita elimistön vasoaktiivisia peptidejä.¹² Neprilysiinin esto suurentaa peptidien pitoisuutta ja estää neurohormonaalisten järjestelmien yliaktiivatiota.¹³

2.3 Diagnoosi

Sydämen vajaatoiminta on sekä ali- että yli-diagnosoitu tila.³ Sydämen vajaatoimintaa tulee epäillä jo perusterveydenhuollossa. Vajaatoiminnan tyypin diagnostiikka ja tarkempi etiologinen selvittely on syytä keskittää sydänsairauksiin perehtyneille lääkäreille ja yksiköille.² Perustutkimukset sydämen vajaatoimintaa epäiltäessä ovat EKG, verenpainetason mittaaminen, keuhkojen röntgenkuva ja peruslaboratoriokokeet. Erotusdiagnostiikalla on suljettava pois muut mahdolliset vaihtoehdot potilaan oireille.¹

Sydämen vajaatoimintaa epäiltäessä erityisen tärkeää on plasman natriureettisten peptidien (BNP ja NT-proBNP) pitoisuuksien selvittäminen.^{1,2} Pieni natriureettisten peptidien pitoisuus (BNP < 35 ng/l, NT-proBNP < 125 ng/l) sulkee pois sydämen vajaatoiminnan mahdollisuuden suurella todennäköisyydellä ja sillä on hyvä negatiivinen ennustearvo.^{14,15} Hyvin suurella natriureettisten peptidien pitoisuudella (esimerkiksi NT-proBNP > 2 000 ng/l tai BNP > 400 ng/l) sydämen vajaatoiminta on todennäköinen.¹ Natriureettisten peptidien pitoisuuksissa on paljon virhelähteitä, jotka tulee huomioida niiden tulkinnassa.¹ Pitoisuudet voivat suurentua sydänperäisistä syistä kuten, sepelvaltimotautikohtauksen, keuhkoembolia, rytmihäiriöiden tai aiempien sydänleikkausten vuoksi.^{1,2} Myös ei-sydänperäiset syyt, kuten ikä, munuaisten vajaatoiminta, anemia tai vaikeat infektiot voivat suurentaa pitoisuuksia.^{1,2} Toisaalta merkittävän ylipainon tiedetään antavan suhteettoman alhaisen tuloksen natriureettisten peptidien pitoisuudeksi sydämen vajaatoiminnassa.¹ Hyvässä hoitotasapainossa olevassa sydämen vajaatoiminnassa natriureettisten peptidien pitoisuus voi olla normaali tai lähes normaali.²

Kliinisessä tutkimuksessa voidaan havaita monenlaisia löydöksiä, joiden sensitiivisyys ja spesifisyys vaihtelevat.¹⁶ Sydämen vajaatoiminnalle spesifisempiä löydöksiä ovat kohonnut kaulalaskimopaine, hepatojugulaarinen refluksi, merkittävä sydämen sivuääni tai S3-sivuääni (kammioaloppi). Epäspesifisempiä löydöksiä puolestaan ovat takykardia, epäsäännöllinen syke, tihentynyt hengitystiheys, hepatomegalia ja kakeksia. Muita epäspesifisiä löydöksiä ovat perifeeriset turvotukset, askites, pleuranesteily tai rahinat keuhkoauskultaatioissa.² Kliiniset tutkimuslöydökset oireisella potilaalla eivät kuitenkaan yksin riitä vajaatoiminnan diagnosoimiseen.¹

Sydämen vajaatoiminnan diagnostiikan kulmakivi on sydämen kaikukuvaus, jolla tarkastellaan sydämen rakennetta ja toimintaa ja pyritään selvittämään vajaatoiminnan mekanismi.¹⁰ Kaikukuvauksella mitataan vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF), joka on tärkein sydämen vajaatoimintaa kuvaava suure. Vajaatoiminnan luokittelu ejektiofraktion perusteella on esitelty luvussa 2.1. Ejektiofraktion lisäksi kaikukuvauksella selvitetään muita sydämen toimintaa kuvaavia suureita, kuten täyttöpainetta heijastavaa vasemman kammion kokoa ja diastolista toimintaa kuvaavia virtausnopeuksia sekä arvioidaan läppäfunctio, oikean kammion toiminta ja mahdolliset seinämän liikehäiriöt. Kaikukuvaus voi antaa myös viitettä vajaatoiminnan etiologiasta. Sepelvaltimoiden suonitusalueita mukailevat liikehäiriöt tai arpialueet viittaavat taustalla piilevään sepelvaltimotautiin, kun taas paksuseinäinen kammio viittaa hoitamattomaan verenpainetautiin.¹⁰ Sydämen kaikukuvaus tulee tehdä diagnoosivaiheessa ennen hoidon aloitusta kaikille potilaille, joilla sydämen vajaatoiminta on ilmeinen kliinisten löydösten perusteella tai joilla on sydämen vajaatoimintaan viittaavat tutkimuslöydökset, kuten poikkeava EKG tai suurentunut NP-pitoisuus.² Kaikukuvauksesta voidaan pidättäytyä tilanteissa, joissa tutkimustuloksella ei ole vaikutusta potilaan

hoitoon.² Vajaatoimintapotilaan seurannassa kaikukuvauksella voidaan arvioida vajaatoiminnan etenemistä ja hoitovastetta.³

Sydämen vajaatoiminnan etiologiset selvittelyt kuuluvat erikoissairaanhoidon.^{2,10} Tutkimusstrategia valitaan potilaskohtaisesti. Potilaan sepelvaltimotilanne selvitetään ja usein potilaille tehdään sepelvaltimoiden angiografia. Spesifisiä syysairauksia epäiltäessä tarvitaan potilaan sairashistorian tarkkaa läpikäymistä, laboratoriotutkimuksia ja vaikeissa tilanteissa sydänlihasbiopsiaa. Sydämen magneettikuvaus on aiheellinen sydänlihaksen sairauksia selvitetessä ja isotooppi- sekä positroniemissiotomografiakuvaus puolestaan tulehduksellisissa sydänsairauksissa ja kertymäsaairauksissa.

Sydämen vajaatoiminnan diagnoosi voidaan asettaa, kun potilaalla on sydämen vajaatoiminnan oireita levossa tai rasituksessa, hänellä on vajaatoimintaan sopivia kliinisiä löydöksiä ja kuvantamistutkimuksissa havaitaan poikkeamia sydämen rakenteessa tai toiminnassa.⁶

2.4 Sydämen vajaatoiminnan lääkehoito

Lääkehoito on sydämen systolisen vajaatoiminnan hoidon kulmakivi. Lääkehoidolla on tutkimusnäyttöön perustuva vaikutus systolisen vajaatoiminnan ennusteeseen.¹ Lääkehoidon tavoitteena on parantaa potilaiden elämänlaatua ja vähentää sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitajaksoja sekä kuolleisuutta.¹ European Society of Cardiologyn vuoden 2021 sydämen vajaatoiminnan hoitosuosituksen mukaisen lääkehoidon kulmakivet muodostuvat RAA-järjestelmään vaikuttavista lääkkeistä, mineralokortikoidireseptorin salpaajista, beetasalpaajista ja natrium-glukoosi-kuljettajaproteiini 2:n estäjistä (jatkossa SGLT2-estäjät).¹ RAA-järjestelmään vaikuttavat lääkkeet jaetaan edelleen kolmeen ryhmään, ACE-estäjiin, AT-reseptorinsalpaajiin ja AT-reseptorinsalpaajan ja neprilysiinin inhibiittorin yhdistelmään. Ennusteeseen vaikuttavan lääkehoidon lisäksi vajaatoimintapotilaiden lääkehoitoon kuuluvat oireiden hoitoon käytettävät diureetit sekä erityisryhmien, kuten eteisvärinää lisäksi sairastavien potilaiden lääkitys. Näitä käsitellään laajemmin luvussa 2.4.7. Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään systolisen vajaatoiminnan lääkehoitoon, joten diastolisen vajaatoiminnan lääkehoitoa ei käsitellä. Elintapaohjausta tai sydämen vajaatoiminnan laitehoitoja ei käsitellä tässä katsauksessa.

Lääkehoidon yleiset suuntaviivat ovat keskenään samat RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, beetasalpaajilla ja mineralokortikoidireseptorin salpaajilla.¹ Lääkehoito aloitetaan pienellä annoksella ja nostetaan suositeltuun hoitoannokseen tai suurimpaan siedettyyn annokseen.¹⁻³ Perinteisesti annostitus tapahtunut hitaasti viikkojen aikana, mutta tutkimusnäyttö puoltaa nopeampaa annostitusta.^{17,18} STRONG-HF-monikeskustutkimuksessa 1078 potilasta satunnaistettiin intensiivisen kahden viikon annostitusryhmään tai tavanomaiseen, alueellisten hoitosuosituksen mukaiseen vertailuryhmään. Kahdessa viikossa täyteen annokseen titratussa ryhmässä oli vähemmän kuolleisuutta tai uusia hoitajaksoja vertailuryhmään nähden (15,2 % vs 23,3 %). Ryhmien välillä ei ollut eroa vakavissa haittavaikutuksissa (16 % vs 17 %).¹⁷ Tutkimuksen potilasjoukko on kuitenkin tarkkaan valikoitu, vertailuryhmän lääkehoito ei ollut optimaalisella tasolla aikana ja tutkimus toteutettiin ennen SGLT2-estäjien käyttöä puoltavien hoitosuosituksen julkaisua.^{17,18} ESC:n vuoden 2021 sydämen vajaatoiminnan hoitosuosituksen elokuussa 2023 laadittu lisäys suosittelee vajaatoimintalääkityksen nopeaa annostitusta ja tiheää seuranta ensimmäisen kuuden viikon ajan sairaalasta kotiutumisen jälkeen.¹⁸

2.4.1 ACE-estäjät

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät olivat ensimmäinen lääkeaineryhmä, jolla osoitettiin olevan kuolleisuutta ja sairaalahoidon tarvetta vähentävä vaikutus sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.^{1,19-21} ACE-estäjiä suositellaan käytettävän kaikilla vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suurimmalla siedetyllä annoksella, kontraindikaatiot huomioiden.^{1,22} ACE-estäjät vähentää RAA-järjestelmän yliaktivaatiota estämällä angiotensiini I:n muuttumisen angiotensiini II:ksi, jolloin verisuonet laajenevat ja aldosteronin erityks vähenee.¹⁵ Verisuonten laajeneminen vähentää verenkierron perifeeristä vastusta, jolloin sydämen työkuorma kevenee. Aldosteronin erityksen vähentyessä virtsaneritys lisääntyy ja sydämeen palaava verivolyymi vähenee, jolloin vasemman kammion diastolinen kuormitus ja täyttöpaine pienenevät.²³

Sydämen vajaatoiminnassa käytettyjä ACE-estäjiä ovat eurooppalaisen asiantuntijaryhmän hoitosuosituksen mukaan enalapriili, ramipriili, lisinopriili, kaptopriili ja trandolapriili.¹ Lääkitys aloitetaan pienellä annoksella, jota nostetaan asteittain tavoite- tai suurimpaan siedettyyn annokseen. Lääkehoidon aloituksen ja/tai lääkemuuostosten yhteydessä voi esiintyä hypotensiota, jota pyritään välttämään keventämällä samanaikaista diureettiannosta.² Tavallisin ACE-estäjien käyttöön liittyvä haittavaikutus on kuiva yskä, jota voi esiintyä myös pitkän ajan kuluttua lääkkeen aloituksesta. Munuaisten vajaatoiminta ja hyperkalemia ovat myös merkittäviä ACE-estäjien haittoja. Verrattaessa pientä ja suurta hoitoannosta ei kuitenkaan havaittu merkittävää eroa haittavaikutusten vuoksi lääkehoidon keskeyttäneiden potilaiden määrissä (18 % ja 17 %).²² Vaikka potilaiden NYHA-luokassa ei havaittu suurempaa parannusta suuremmalla annoksella, niin suuremman hoitoannoksen ryhmässä vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen määrä oli pienempi.²² Näiden havaintojen pohjalta ACE-estäjiä suositellaan käytettävän suurimmalla siedetyllä annoksella oireista riippumatta.¹

2.4.2 AT-reseptorin salpaajat

Angiotensiini II reseptorin salpaajat ovat toinen merkittävä sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytetty lääkeaineryhmä, jolla on vaikutusta taudin oireisiin ja ennusteeseen sekä potilaiden elämänlaatuun.^{24,25} Viime vuosina niiden rooli vajaatoiminnan hoidossa on kuitenkin muuttunut. Tutkimusnäyttö AT-reseptorin salpaajien vaikutuksesta vajaatoiminnan ennusteeseen on vähäisempää kuin ACE-estäjien.¹ Tästä syystä eurooppalaisen asiantuntijaryhmän laatimassa hoitosuosituksessa niitä suositellaan käytettävän ensisijaisesti potilailla, joille ACE-estäjät tai ARNI:t eivät ole sopineet.^{1,24} AT-reseptorinsalpaajien ja ACE-estäjien yhteiskäyttö sydämen vajaatoiminnassa ei vähennä kuolleisuutta tai sairaalahoidon tarvetta, mutta lisää lääkityksen lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia.²⁶

Vajaatoiminnan hoidossa käytettyjä AT-reseptorin salpaajia ovat kandesartaani, valsartaani ja losartaani.² Lääkehoito aloitetaan pienellä annoksella, jota suurennetaan suurimpaan siedettyyn annokseen, kuten ACE-estäjiäkin käytettäessä. Lääkeaineet sitoutuvat tyypin 1 angiotensiini II –reseptoreihin, mikä estää angiotensiini II:n sydämen vajaatoiminnan kannalta haitallisten vaikutusten välittymisen. Näitä ovat esimerkiksi sydämen vasemman kammion seinämän paksuuntuminen ja fibroosi sekä verisuonten solujen hypertrofia ja proliferaatio.¹¹ Reseptorisalpauksen aikana veressä kiertävä angiotensiini II sitoutuu tyypin 2 reseptoreihin, jotka aktivoituessaan laajentavat verisuonia ja täten laskevat verenpainetta, keventäen sydämen työkuormaa.²⁷ AT-reseptorin salpaajien haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin luvussa 2.4.1 esiteltyjen ACE-estäjienkin, mutta AT-reseptorin salpaajat eivät aiheuta kuivaa yskää, joka oli yleisin ACE-estäjien lopettamiseen johtanut haittavaikutus.²⁴ Kandesartaani vähensi kuolleisuutta ja

sairaalajaksoja potilailla, jotka olivat joutuneet lopettamaan ACE-estäjien käytön haittavaikutusten vuoksi.²⁴

2.4.3 ARNI, AT-reseptorin salpaajan ja neprilysiinin inhibiittorin yhdistelmä

Angiotensiinireseptorin salpaajan ja neprilysiinin inhibiittorin yhdistelmä, sakubitriili-valsartaani on toistaiseksi ainoa tämän lääkeaineryhmän edustaja. Se vähensi PARADIGM-HF-tutkimuksessa sydän- ja verisuonikuoleman sekä sairaalahoitoon riskiä systolisesta vajaatoimintaa sairastavilla potilailla enalapriilia tehokkaammin.¹³ Lisäksi sakubitriili-valsartaani lievitti potilaiden oireita ja paransi heidän elämänlaatuaan verrokkiryhmä enemmän.¹³ Sen vaikutus perustuu samanaikaiseen angiotensiinireseptorin salpaukseen sekä natriureettisia peptidejä pilkkovan neprilysiini-entsyymin estoon. Neprilysiinin eston vaikutusta on kuvattu luvussa 2.2 ja angiotensiinireseptorisalpaauksen vaikutusta luvussa 2.4.2. Haittavaikutuksina sakubitriili-valsartaanilla on hypotensio, hyperkalemia, angioedeema ja munuaisten vajaatoiminta.

Eurooppalaisen asiantuntijaryhmän mukaan sakubitriili-valsartaani tulee aloittaa potilaille, joiden vajaatoiminnan oireita ei saada hallintaan optimaalisella annoksella ACE-estäjää tai ATR-salpaajaa.¹ Sakubitriili-valsartaani voidaan myös aloittaa ensilinjan lääkkeenä vajaatoiminnan pahenemisvaiheen jälkeen ACE-estäjän sijaan.^{1,28} Enalapriiliin verrattuna sakubitriili-valsartaani laski pro-BNP:n pitoisuutta enalapriilia tehokkaammin, eikä haittavaikutusten esiintyvyydessä ollut eroa ryhmien välillä.²⁸ Suomessa sakubitriili-valsartaanin erityiskorvattavuus kuitenkin vaatii edeltävän hoidon ACE-estäjillä. Erityiskorvattavuuteen vaaditun B-lausunnon voi laatia sisätautien tai kardiologian yksikössä työskentelevä lääkäri tai näiden alojen erikoislääkäri, joten sakubitriili-valsartaanin käytön aloitus tapahtuu erikoissairaanhoidossa.

2.4.4 Beetasalpaajat

Beetasalpaajat hidastavat sydämen sykettä, vähentävät sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta ja tätä kautta vähentävät sydämen systolista sekä diastolista kuormitusta.^{2,29} Beetasalpaajien vaikutus sydämen vajaatoiminnan ennusteeseen ja oireisiin on tiedetty jo 1990-luvulla.²⁹ Beetasalpaajat vähentävät sinusrytmissä olevien sydämen vajaatoimintapotilaiden kuolleisuutta ja sairaalahoitojaksoja.³⁰ Ennustetta parantavaa vaikutusta ei ole osoitettu eteisvärinä sairastavilla vajaatoimintapotilailla, mutta beetasalpaajat eivät myöskään huonontaneet vajaatoiminnan ennustetta.³¹ Beetasalpaajien asema sydämen vajaatoiminnan lääkehoidossa on vakiintunut ja niiden tulee olla käytössä kaikilla systolista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.^{1,2} Sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettyjä beetasalpaajia ovat bisoprololi, metoprololi, karvediloli ja nebivololi. Laajassa meta-analyysissä verrattiin eri beetasalpaajia keskenään niiden kuolleisuutta vähentävän vaikutuksen osalta, mutta yksikään ei osoittautunut toista paremmaksi.³⁰

Beetasalpaajahoitoa suositellaan aloitettavaksi yhdessä ACE-estäjien kanssa heti, kun oireisen sydämen vajaatoiminnan diagnoosi on asetettu.¹ Aloitus tapahtuu pienellä annoksella, jota titrataan hitaasti suurimpaan siedettyyn annokseen.^{1,2} Sinusrytmissä olevilla potilailla tavoitteena on saavuttaa leposyketaso 60–70 lyöntiä minuutissa.^{2,12} Vajaatoimintapotilailla, joilla rytminä on eteisvärinä, tavoitetaso on 70–90 lyöntiä minuutissa.^{2,3} Sairaalahoitoisten vajaatoimintapotilaiden verenkiertotilanteen on oltava vakaa ennen beetasalpaajahoidon aloitusta¹, sillä vajaatoimintaoireet

voivat pahentua hetkellisesti hoidon alussa.^{12,29} Beetasalpaajat ovat pääsääntöisesti hyvin siedettyjä lääkkeitä, eikä valmisteiden kesken ole havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja siedettävyydessä.³⁰

2.4.5 Mineralokortikoidireseptoriantagonistit

Mineralokortikoidireseptoriantagonistit spironolaktoni ja eplerenoni salpaavat aldosteronireseptoreja. Luvussa 2.2 käsitellään tarkemmin aldosteronin vaikutusta sydämen vajaatoimintaan. Mineralokortikoidireseptoriantagonistit parantavat vasemman kammion pumppauskykyä ja edistävät suotuisaa vasemman kammion uudelleenmuovautumista.³² Spironolaktonilla ja eplerenonilla on kuolleisuutta ja sairaalahoitojaksoja vähentävä vaikutus sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla riippumatta oireiden vaikeusasteesta.^{1,2} Eplerenoni ja spironolaktoni paransivat ennustetta myös potilailla, joiden vajaatoimintaa hoidettiin ACE-estäjin ja beetasalpaajin.^{33,34} Eurooppalainen asiantuntijaryhmä suosittaa spironolaktonin tai eplerenonin lisäämistä systolisen vajaatoiminnan hoitoon kaikilla potilailla ACE-estäjien ja beetasalpaajien rinnalle suotuisan ennustevaikutuksen vuoksi.¹

Hoito aloitetaan pienellä annoksella ja annosta pyritään nostamaan suurimpaan siedettyyn. Spironolaktonin ja eplerenonin käyttöön liittyy huomattava hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen riski, joten seuranta laboratoriotekniikoin on tarpeen etenkin hoidon alussa.^{1,2} Iäkkäämmillä potilailla haittavaikutusten riski on suurempi, mutta hoidollinen vaikutus vajaatoimintaan on yhtä suuri.^{2,12} Gynekomastia on mineralokortikoidireseptoreja salpaavien lääkkeiden tunnettu haittavaikutus. Gynekomastiaa esiintyi lähes kymmenkertaisesti spironolaktonia saaneessa ryhmässä placebo-ryhmään verrattuna.³³ Eplerenoni salpaa aldosteronireseptoreja spironolaktonia spesifisemmin, joten eplerenonia käyttävillä gynekomastiaa tavataan harvemmin.¹

2.4.6 SGLT2-estäjät

SGLT2-estäjät ovat uusin lääkeaineryhmä sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Alkujaan diabeteksen hoitoon kehitettyjen SGLT2-estäjien havaittiin parantavan sydämen vajaatoimintaa sairastavien tyyppin 2 diabeetikkojen vajaatoiminnan ennustetta ja vähentävän vajaatoiminnasta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta.^{35,36} Dapagliflotsiini ja empagliflotsiini ovat tähän lääkeaineryhmään kuuluvia, vajaatoiminnan hoitoon käytettyjä lääkkeitä. DAPA-HF –tutkimuksessa dapagliflotsiinia saaneessa hoitoryhmässä esiintyi 26 % vähemmän sydämen vajaatoiminnan pahenemisjaksoja ja sydänkuolemia kuin verrokkiryhmässä.³⁷ Samankaltaisia tuloksia saatiin myös EMPEROR-Reduced-tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini vähensi vajaatoiminnan pahenemisjaksoja ja sydänkuolemia 25 % lumelääkettä saaneeseen verrokkiryhmään verrattuna. SGLT2-estäjien positiivinen ennustevaikutus havaittiin molemmissa tutkimuksissa sekä diabeetikoilla, että ei-diabeetikoilla.^{37,38}

SGLT2-estäjät lisäävät glukoosineritystä virtsaan inhiboimalla natrium-glukoosi-kotransportterin toimintaa munuaisissa.³⁹ Samanaikaisesti natriumin takaisinotto virtsasta vähenee, mikä vähentää nesteretentiota ja sydämen kammioden esikuormitusta, jolloin sydämen työkuorma kevenee.³⁹ SGLT2-estäjien on havaittu vähentävän sytokiinivälitteistä inflammaatiota ja parantavan verisuonten endoteelin sekä munuaisten toimintaa.⁴⁰ Lisäksi SGLT2-estäjillä on vajaatoiminnan kannalta suotuisa vaikutus sydämen rakenteellisiin muutoksiin, punasolujen tuotantoon sekä potilaan painoon.³⁹ SGLT2-estäjien käyttöön liittyy kohonnut riski sukuelinten- ja virtsateiden infektioille.^{1,38} Insuliininpuutosdiabeetikoilla voi esiintyä haittavaikutuksena hypoglykemiaa ja euglykeemistä ketoasidoosia.¹²

Eurooppalaisen asiantuntijaryhmän suosituksen mukaan SGLT2-estäjä tulee aloittaa systolisen vajaatoiminnan hoitoon optimaalisen lääkehoidon rinnalle riippumatta siitä sairastaako potilas diabetestä vai ei.¹ Lääkkeen käyttö aloitetaan suoraan hoitoannoksella, joka on sekä dapagliflotisiinin että empagliflotsiinin osalta sama, 10 milligrammaa kerran päivässä.^{1,12} Ohimenevää, lievää munuaisfunktion heikentymää voi esiintyä hoidon alkuvaiheessa, mutta tätä ei tule pitää indikaationa lääkehoidon lopettamiseen.¹

SGLT2-estäjät saivat Kelan erityiskorvattavuuden sydämen systolisen vajaatoiminnan hoitoon alkuvuonna 2021. Heinäkuusta 2023 alkaen erityiskorvattavuus ei ole enää vaatinut kardiologin tai sisätautien erikoislääkärin laatimaa B-lausuntoa.⁴¹

2.4.7 Muu lääkitys

Sydämen vajaatoiminnasta johtuvia nestekertymiä ja niiden aiheuttamia oireita hoidetaan diureetein.^{1,2} Diureeteilla ei ole nykytutkimustiedon valossa osoitettu vaikutusta vajaatoiminnan ennusteeseen.^{1,12} Huomionarvoista on kuitenkin se, että diureetteja on käytetty runsaasti monen suuren satunnaistetun, ennustevaikutusta osoittaneen tutkimuksen aikana.¹ Ensisijainen lääke oirehoitoon on loop-diureetti furosemidi.^{1,2} Lääkehoito toteutetaan ensisijaisesti suun kautta, vaikeissa nestekertymissä lääkehoitoa voidaan joutua toteuttamaan suonensisäisesti.¹² Muita käytettyjä diureetteja ovat tiatsididiureetit ja metolatsoni. Furosemidille allergisilla potilailla voidaan käyttää bumetanidia, jota on saatavilla erityislupavalmisteena.¹² Sen käyttö on kuitenkin vähäistä. Diureettihoidolla pyritään euvolemiaan pienimmällä mahdollisella diureettiannoksella.¹ Potilasohjausta diureettien annoksen omatoimiseen muokkaamiseen päivittäisen painon ja mahdollisten nestekertymien mukaan suositellaan.^{1,2}

Digoksiinia käytettiin aikanaan laajalti sydämen vajaatoiminnan hoidossa, mutta sen käyttö on jäänyt vähemmälle tuoreemman tutkimusnäytön myötä.^{12,42} Digoksiini ei vaikuttanut kuolleisuuteen, mutta vähensi sairaalahoidon tarvetta plaseboon verrattuna sinusrytmisissä olleilla potilailla.⁴² Eteisvärinää sairastavien vajaatoimintapotilaiden osalta ei ole tehty suuria satunnaistettuja tutkimuksia digoksiinista ja tutkimusnäyttö digoksiinin turvallisuudesta tällä potilasryhmällä on osin ristiriitaista.¹ Laajan, 52 tutkimusta ja yli 600 000 potilasta käsittäneen meta-analyysin perusteella digoksiinilla ei ole haitallista vaikutusta kuolleisuuteen.⁴³ Näin ollen digoksiinia suositellaan käytettävän niillä kroonista eteisvärinää sairastavilla potilailla, joilla ei saavuteta riittävää sykekontrollia beetasalpauksella.^{1,2,12} Aloitusannos valitaan yksilöllisesti ja lääkkeen käyttö vaatii seerumin pitoisuuden seurantaan verikokein, sillä digoksiinin terapeuttinen ikkuna on kapea.¹ Eritystä varovaisuutta digoksiini käytössä tulee noudattaa potilailla, joilla lääkkeen jakaantumistilavuus on pienentynyt kuten naissukupuolisilla, ikääntyneillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

European Society of Cardiologyn vuoden 2021 sydämen vajaatoiminnan hoitosuosituksen mukaan ivabradiinia voidaan käyttää sykkeen hidastamiseen sinusrytmisissä olevilla potilailla, mikäli beetasalpaajilla ei saada riittävää vastetta tai ne eivät sovellu käytettäväksi.¹ Ivabradiini salpaa sinussolmukkeeseen If-kanavaa ja hidastaa sinusrytmia.¹² Sillä oli kuolleisuutta ja sairaalahoidon tarvetta vähentävä vaikutus plaseboon verrattuna.⁴³ Tutkimuksen alaryhmäanalyysissä suurin ennustevaikutus havaittiin potilailla, joiden leposyke oli yhtä suuri tai suurempi kuin 75 lyöntiä minuutissa.⁴⁴ Asiantuntijaryhmän suosituksen mukaan beetasalpaaja tulee titrata suurimpaan suositeltuun tai siedettyyn annokseen ennen ivabradiinihoidon harkintaa.¹

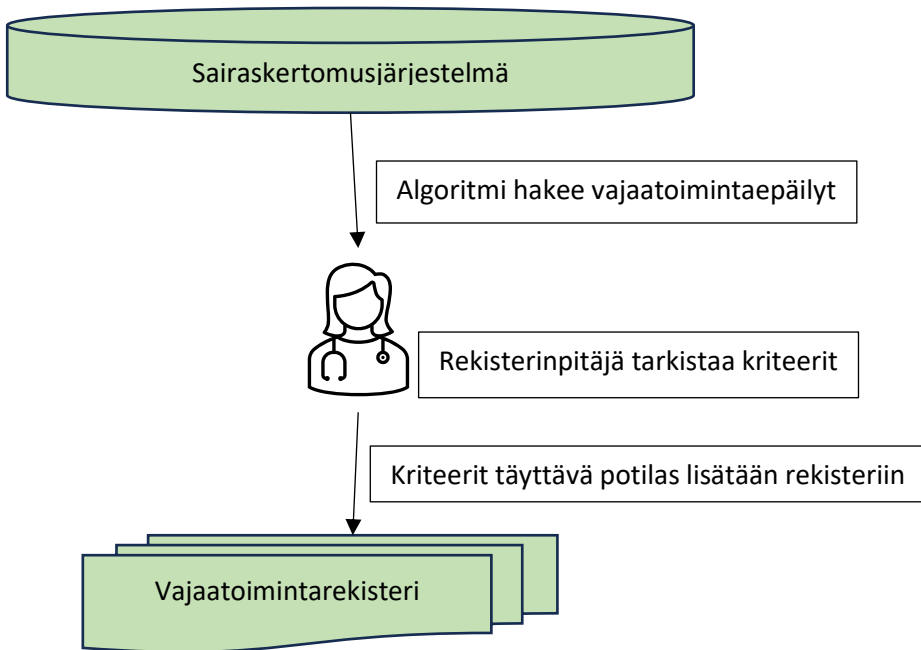
Verisiguaatti on liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattori, joka parantaa sekä sydänlihaksen että verisuonien toimintaa typpioksidivälitteisesti.^{1,12} Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa 5050 potilaan VICTORIA-tutkimuksessa verisiguaatti vähensi kuolleisuutta ja sairaalahoidon tarvetta lumelääkkeeseen verrattuna.⁴⁵ Vaikutus sairaalahoidon tarpeeseen oli suurempi ryhmien välillä.⁴⁵ Kuolleisuus erosi ryhmien välillä vain vähän.⁴⁵ Tutkimusjoukko edusti verrattain suuren riskin potilaita, sillä heillä tuli olla viimeisen 3–6 kuukauden sisään sairastettu vajaatoiminnan pahenemisjakso.⁴⁵ Verisiguaatin tunnettuja haittavaikutuksia ovat oireinen hypotensio ja synkopee.⁴⁵ VICTORIA-tutkimuksessa näitä esiintyi 9,1 %:lla ja 4,0 %:lla verisiguaattiryhmästä ja 7,9 %:lla sekä 3,5 %:lla vertailuryhmästä.⁴⁵ ESC:n vuoden 2021 hoitosuosituksen mukaan verisiguaattia voidaan harkita sairaalahoidon tarpeen ehkäisemiseen potilaille, joilla vajaatoiminta on pahentunut ACE-estäjästä, beetasalpaajasta ja mineralokortikoidireseptorin salpaajasta huolimatta.¹ Lääkehoidon aloitus tapahtuu 2,5 milligramman annoksella, jota kaksinkertaistetaan kahden viikon välein aina tavoiteannokseen 10 milligrammaan tai suurimpaan siedettyyn annokseen asti.¹ Verisiguaatilla on myyntilupa Euroopassa. SGLT2-estäjien kliinisen käytön yleistyttyä verisiguaatin käyttö on tosin jäänyt vähemmälle.

3 LÄHTÖKOHDAT JA TAUSTA

Sydämen systolisen vajaatoiminnan ennusteeseen ja potilaiden elämänlaatuun on mahdollista vaikuttaa lääkehoidolla kuten luvussa 2.4 käsiteltiin. Tämän vuoksi ennusteeseen vaikuttava lääkehoito tulee olla käytössä kaikilla vajaatoimintapotilailla. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää miten uusimpiin, vuoden 2021 ESC:n hoitosuosituksiin perustuva lääkehoito sekä vajaatoimintapotilaiden seuranta ovat toteutunut Tyks Sydänkeskuksessa.

Sydämen vajaatoiminta -laaturekisteri on Tyks Sydänkeskuksen ja BCB Medicalin yhdessä kehittämä potilasrekisteri, jota ylläpitää Tyks Sydänkeskus. Rekisteriin on kerätty Tyks Sydänkeskuksen diagnosoimia ja hoitamia sydämen vajaatoimintapotilaita Tyks Kantasairaalaista, Tyks Mäntymäen kardiologian yksiköstä, Turunmaan sairaalasta, Loimaan sairaalasta, Salon sairaalasta sekä Vakka-Suomen sairaalasta. Rekisteriin kerätään tietoa potilaiden saamasta lääkehoidosta, sairaalahoitajaksoista sekä eri hoitotyön mittareista, kuten hoitoisuudesta. Näiden tietojen pohjalta voidaan tunnistaa korkeamman riskin potilaat ja ehkäistä vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitajaksoja. Laaturekisterin tarkoituksena on toimia kliinisen työn tukena ja auttaa kohdentamaan hoitoresursseja tarkemmin. Lisäksi rekisteriä voidaan käyttää hoidon laadun arvioimiseen. Rekisterin avulla voi tulevaisuudessa myös olla mahdollista uusien potilaiden hoitopolun luominen ja hallinta digitaalisesti.

Yksinkertaisimmillaan vajaatoimintarekisteri on lista potilaista, heidän henkilötiedoistaan, diagnoosista ja rekisterinpitäjän päättämistä parametreista, kuten lääkehoidosta tai sairaalajaksoista viimeisen vuoden sisällä. Rekisterinpitäjä asettaa tietyt sisäänottokriteerit, joiden perusteella potilaat voidaan sisällyttää rekisteriin. Sähköiseen sairaskertomusjärjestelmään kirjatut epäillyt (tai varmistetut) tapaukset sydämen vajaatoiminnasta muodostavat tietoaaltaan (data pool), josta vajaatoimintarekisterin hakualgoritmi poimii ne ja siirtää ne rekisteriä täyttävän terveydenhuollon ammattilaisen nähtäville. Rekisterinpitäjä tarkistaa sisäänottokriteerit ja lisää potilaan vajaatoimintarekisteriin, mikäli kriteerit täyttyvät. Tietoaaltaan ja rekisterin välistä yhteyttä on havainnollistettu kuvassa 1.



Kuva 1 Rekisterin täyttäminen. Joonatan Saxberg 2023

Rekisteriin sisällytetyt potilaat voidaan jakaa alakategorioihin esimerkiksi vajaatoiminnan tyypin, taustasyyn tai spesifisen hoidon kuten sydämentahdistimen mukaan. Tällä hetkellä Tyks Sydänkeskuksen vajaatoimintarekisteri on jaettu systoliseen ja diastoliseen vajaatoimintaan, HFrEF- ja HFpEF-rekistereihin.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen pohjana käytettiin sydämen vajaatoiminta –rekisteriin kerättyä potilasaineistoa. Rekisteriä on kuvattu tarkemmin luvussa 3. Tausta-aineistona toimi päivämääränä 24.8.2022 HFrEF-rekisteristä otettu 330 potilaan osajoukko. Tutkimukseen valittiin mukaan 160 potilasta (naisia 33 %). Sisäänottokriteereinä potilaille olivat uusi systolisen sydämen vajaatoiminnan diagnoosi I50.0, I50.1 tai I50.9 vuosina 2020–2022 ja seuranta Tyks Sydänkeskuksessa. Tutkimusjoukon ulkopuolelle jäivät muun yksikön kuin Tyks Sydänkeskuksen hoidossa olevat potilaat sekä seuranta-aikana kuolleet potilaat. Tutkimusjoukkoon ei otettu potilaita, joiden vajaatoiminta oli seuranta-aikana korjaantunut ejektiofraktion perusteella ja heillä oli selkeä vajaatoiminnan aiheuttaja, kuten sydäninfarkti tai pitkittynyt eteisvärinä.

Turun kaupunginsairaalan kardiologian yksikkö fuusioitui Tyks Sydänkeskukseen keväällä 2021 ja sairaskertomusjärjestelmät yhdistettiin samalla. Kaupunginsairaalan yksikön käytössä olleeseen järjestelmään ei tämän tutkimuksen yhteydessä ollut pääsyä, joten tästä syystä puuttuvien sairaskertomusmerkintöjen vuoksi tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin joitakin rekisterin vanhimpia potilaita, yhteensä 10 potilasta.

Iän vaikutuksen arvioimista varten tutkimusjoukko (n=160) jaettiin kahteen alaryhmään, alle 60-vuotiaisiin (n=53) ja yli 60-vuotiaisiin (n=107).

Rekisterin antamaa diagnoosipäivämäärää verrattiin siihen päivämäärään, jolloin potilaalle oli sairaskertomusjärjestelmän mukaan asetettu sydämen vajaatoiminnan diagnoosi. Kontrolliajankohdaksi valittiin poliklinikkakäynti Tyks Sydänkeskuksessa tai osan Tyks Mäntymäen yksikön potilaan kohdalla ostopalveluna tuotettu käynti Oulun Sydänkeskuksessa. Vaatimuksena oli riittävän pitkä seuranta-aika (noin 1 kuukausi minimissään) ja sydämen kaikukuvaus käynnin yhteydessä. Kontrolliajankohdan toteutumisasiivie laskettiin vuorokausina siitä päivämäärästä, jolloin potilaalle oli asetettu sydämen vajaatoiminnan diagnoosi. Tulos muutettiin kuukausiksi kertoimella 0,032855.

Sydämen vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) mitattiin sydämen kaikukuvauksella, jonka oli suorittanut kardiologian erikoislääkäri, kardiologiaan erikoistuva lääkäri tai kliinisen fysiologian erikoislääkäri. Tutkimukseen valittiin kussakin mittaustilanteessa alin ilmoitettu ejektiofraktio.

Seerumin NT-proBNP-pitoisuus määritettiin laboratoriokokein lähtötilanteessa ja kuukauden sisällä kontrollikäynnistä. Sydämen sähköinen rytmi määritettiin EKG:lla lähtötilanteessa ja kontrollikäynnin yhteydessä. Syketaso huomioitiin vain sinusrytmisiltä potilailta.

Potilaiden sairaskertomuksista selvitetiin käytössä ollut sydämen vajaatoiminnan lääkitys käytössä/ei käytössä -parametrein lähtötilanteessa ja kontrollikäynnillä. Potilaiden lääkitystiedot haettiin potilastietojärjestelmästä manuaalisesti. Arvioitavat lääkeaineryhmät olivat luvussa 2.4 esitetyn European Society of Cardiologyn vuoden 2021 vajaatoiminnan hoitosuosituksen mukaiset ACE-estäjät, AT-reseptorin salpaajat, AT-reseptorin salpaajan ja neprilysiinin yhdistelmä, beetasalpaajat, mineralokortikoidireseptorin salpaajat ja SGLT-2-estäjät. Käytössä olevien ennustelääkkeiden kokonaismäärää arvioitiin asteikolla 0–4. Käytettyjä lääkeannoksia ei tässä tutkimuksessa huomioitu. Lähtötilanteen lääkitykseksi katsottiin kuuluvan diagnoosin asettamisen jälkeen välittömästi aloitetut lääkkeet sekä potilaan mahdollisesti aiemmin käytössä olleet edellä mainittujen lääkeaineryhmien valmisteet. Diagnoosin asettamisen jälkeen seuranta-aikana aloitettua, mutta ennen kontrollia lopetettua lääkehoitoa ei huomioitu. Lääkehoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä ei eritelty tässä tutkimuksessa.

Seuranta-aikana elektiivisesti tapahtuneet kajoavat toimenpiteet, kuten läppäleikkaukset, sydämentahdistimen asennukset ja sepelvaltimotoimenpiteet huomioitiin erikseen. Sepelvaltimoiden angiografiaa ilman pallolaajennuksia ei huomioitu. Erikoissairaanhoidolliset, somaattisesta syystä johtuvat hoitojaksot sairaalassa seuranta-aikana selvitetiin Oberon-tilastointijärjestelmästä. Perusterveydenhuollon vuodeosastolla toteutuneita hoitojaksoja ei huomioitu. Hospitalisaatioastetta ei laskettu erikseen.

Kyseessä on luonteeltaan retrospektiivinen potilasrekisteritutkimus, joten eettisen toimikunnan lausuntoa ei edellytetty.

Tutkimuksessa tehdyt tilastolliset analyysit tehtiin Microsoft Excel -taulukkolaskentaohjelmalla ja sen Data Analytics Toolpack -laajennusosalla. Tulokset raportoitiin lukuarvoina ja prosenttiosuuksina. Käytetyt aineiston tunnusluvut on raportoitu erikseen. Puuttuvat tietopisteet jätettiin analyysien ulkopuolelle käytetyn ohjelmiston rajoitusten takia.

5 TULOKSET

Tutkimusjoukkoa lähtötilanteessa on kuvailtu taulukossa 2.

	koko joukko	alle 60 v	yli 60 v
n	160	53	107
Mediaani-ikä (vaihteluväli)	67 (30–92)	50 (30–59)	72 (60–92)
Naisia (%)	33	28	36
Kontrolliajankoh ta (kk)	4,1 (0,79–24)	4,1 (1,4–24)	4,0 (0,79–14)
Interventio (kpl)	39	9	30
PCI/CABG	21	2	19
Läppä-tmp	10	3	7
Tahdistin	8	4	4
Mediaani LVEF (%)	30	30	30
proBNP (ng/L)	4295	3340	5270
*syke (1/min)	92	96	86
Rytmi (%)			
Sinus	62	77	54
Flimmeri/flutteri	33	21	38
Tahdistettu	3,4	1,9	4,7
Muu	1,2	-	1,9

Taulukko 2. Tutkimusjoukon kuvailu 0-hetkellä, *vain sinusrytmiset potilaat

Koko tutkimusjoukon potilaiden mediaani-ikä diagnoosihetkellä oli 67 vuotta (vaihteluväli 30–92 vuotta). Alle 60-vuotiaissa mediaani-ikä oli 50 vuotta (30–59) ja yli 60-vuotiaiden joukossa 72 vuotta (60–92). Naisten osuus oli koko joukossa 33 %, alle 60-vuotiaissa 28 % ja yli 60-vuotiaissa 36 %.

Lähtötilanteessa LVEF oli koko tutkimusjoukolla keskimäärin 28,9 %-yksikköä (mediaani 30, vaihteluväli 10–41 %-yksikköä). Kontrollikäynnillä koko joukon LVEF oli keskimäärin 41 %-yksikköä (mediaani 40, vaihteluväli 12–75 %-yksikköä). Alle 60-vuotiailla LVEF oli lähtötilanteessa keskimäärin 27,9 %-yksikköä (mediaani 30, vaihteluväli 10–41 %-yksikköä) ja kontrollikäynnillä keskimäärin 41,1 %-yksikköä (mediaani 40, vaihteluväli 12–75 %-yksikköä). Yli 60-vuotiailla lähtötilanteessa LVEF oli keskimäärin 29,4 %-yksikköä (mediaani 30, vaihteluväli 13–40 %-yksikköä) ja kontrollikäynnillä keskimäärin 40,9 %-yksikköä (mediaani 40, vaihteluväli 14–70 %-yksikköä). Seuranta-aikana LVEF:n muutoksen mediaani oli 33,3 % (vaihteluväli -53.3–

340 %) koko tutkimusjoukolla. Alle 60-vuotiailla 45,8 % (-33,3–340 %) ja yli 60-vuotiailla 33,3 % (-53,3–193).

Lähtötilanteessa koko tutkimusjoukon seerumin proBNP-pitoisuuden mediaani oli 4295 ng/l (vaihteluväli 130–70000). Kontrollissa koko joukon proBNP-pitoisuuden mediaani oli 1110 ng/l (vaihteluväli 50–60500). Alle 60-vuotiailla pro-BNP-pitoisuuden mediaani oli lähtötilanteessa 3340 ng/l (197–70000) ja kontrollissa 633 ng/l (50–60500). Yli 60-vuotiailla lähtötilanteessa pro-BNP-pitoisuuden mediaani oli 5270 ng/l (130–32600) ja kontrollissa 1395 ng/l (51–17000). Seuranta-aikana pro-BNP-pitoisuuden muutoksen mediaani oli -49,6 % (vaihteluväli -99,6–123 %) koko tutkimusjoukolla. Alle 60-vuotiailla muutoksen mediaani oli -70,5 % (-99,5–90,1 %) ja yli 60-vuotiailla -59,8 % (-99,6–123 %).

Diagnoosivaiheessa koko tutkimusjoukon 160 potilaasta 99 (61,9 %) oli sinusrytmissä, 52 (32,5 %) eteisvärinässä tai -lepatuksessa, 6 potilaalla (3,8 %) rytmi oli tahdistettu, 2 potilaalla (1,25 %) rytmi oli muu kuin edellä mainittu ja yhdeltä potilaalta tieto sydämen sähköisestä rytmistä puuttui. Kontrollikäynnillä 160 potilaasta 93 (58,1 %) oli sinusrytmissä, 48 (30 %) eteisvärinässä tai -lepatuksessa, 10 potilaalla (6,3 %) rytmi oli tahdistettu ja 1 potilaalla oli muu rytmi. 8 potilaalta (5 %) tieto rytmistä puuttui. Alle 60-vuotiaiden osajoukon 53 potilaasta diagnoosivaiheessa 41 (77,3 %) oli sinusrytmissä, 11 (20,8 %) eteisvärinässä tai -lepatuksessa ja 1 potilas tahdistinrytmissä. Kontrollikäynnillä sinusrytmissä oli 39 potilasta (73,6 %), eteisvärinässä tai -lepatuksessa 10 potilasta (18,9 %), tahdistettuja oli 2 (3,8 %) ja tieto rytmistä puuttui 2 potilaalta. Yli 60-vuotiaiden osajoukon 107 potilaasta oli diagnoosivaiheessa sinusrytmissä 58 (54,2 %), eteisvärinässä tai -lepatuksessa 41 (38,3 %), tahdistinrytmissä 5 (4,7 %), muussa rytmissä 2 ja yhdeltä puuttui tieto rytmistä. Kontrollissa 54 potilasta (50,5 %) oli sinusrytmissä, 38 (35,5 %) eteisvärinässä tai -lepatuksessa, 8 (7,5 %) tahdistuksessa, 1 potilas muussa rytmissä ja 6 potilaalta (5,6 %) puuttui tieto rytmistä.

Koko tutkimusjoukon sinusrytmisten potilaiden (n=99) mediaanisyke oli lähtötilanteessa 92 lyöntiä minuutissa, vaihteluväli 54–133 lyöntiä minuutissa. Kontrollikäynnillä sinusrytmisten potilaiden (n=93) mediaanisyke oli 65 lyöntiä minuutissa, vaihteluväli 42–134 lyöntiä minuutissa. Alle 60-vuotiaiden sinusrytmisten potilaiden (n=41) mediaanisyke oli lähtötilanteessa 96 lyöntiä minuutissa, vaihteluväli 56–133 lyöntiä minuutissa. Kontrollikäynnillä sinusrytmisten potilaiden (n=39) mediaanisyke oli 69 lyöntiä minuutissa, vaihteluväli 42–134 lyöntiä minuutissa. Yli 60-vuotiaiden sinusrytmisten potilaiden (n=58) mediaanisyke oli lähtötilanteessa 86 lyöntiä minuutissa, vaihteluväli 54–125 lyöntiä minuutissa. Kontrollikäynnillä sinusrytmisten potilaiden (n=54) mediaanisyke oli 63 lyöntiä minuutissa, vaihteluväli 44–97 lyöntiä minuutissa.

Kontrollikäynti toteutui koko tutkimusjoukolla 125 päivän päästä (mediaani, vaihteluväli 24–735). Alle 60-vuotiailla mediaani 126 (43–735). Yli 60-vuotiailla mediaani 123 (24–451). Kuukausiksi muunnettuna koko joukon kontrolliajankohta toteutui 4,1 kuukauden päästä diagnoosihetkestä (mediaani, vaihteluväli 0,79–24 kuukautta). Alle 60-vuotiailla mediaani oli 4,1 kuukautta, vaihteluväli 1,4–24 kuukautta. Yli 60-vuotiailla mediaani 4,0 kuukautta, vaihteluväli 0,79–14 kuukautta. Etäkontrollikäyntejä oli 2 kpl (1,3 %).

RAA-järjestelmään vaikuttava lääke, ACE-estäjä, ATR-salpaaja tai ARNI, aloitettiin tai oli käytössä tutkimuksen alussa 92,5 %:lla potilaista ja kontrollikäynnillä 95,3 %:lla. Alle 60-vuotiailla käyttöprosentit olivat 92,5 ja 98,1. Yli 60-vuotiailla 92,5 % alkuhetkellä ja 94,4 % kontrollikäynnillä.

Beetasalpaaja aloitettiin tai oli käytössä alkuvaiheessa 93,8 % koko tutkimusjoukosta ja 91,9 %:lla kontrollikäynnillä. Alle 60-vuotiaista 92,5 %:lla beetasalpaaja oli käytössä tai aloitettu alkuvaiheessa ja kontrollikäynnillä 96,2 %:lla. Yli 60-vuotiailla beetasalpaaja oli käytössä tai aloitettu alkuvaiheessa 94,4 %:lla ja 89,7 %:lla kontrollikäynnillä.

Spirololaktoni oli aloitettu tai käytössä alkuvaiheessa 53,8 %:lla koko tutkimusjoukosta ja kontrollikäynnillä 50 %:lla. Alle 60-vuotiaista spironolaktonia käytti tai oli aloittanut alkuvaiheessa 56,6 % potilaista ja kontrollikäynnillä 62,3 % potilaista. Yli 60-vuotiaista potilaista 52,3 % käytti tai oli aloittanut spironolaktinin alkuvaiheessa ja 43,9 % kontrollikäynnillä.

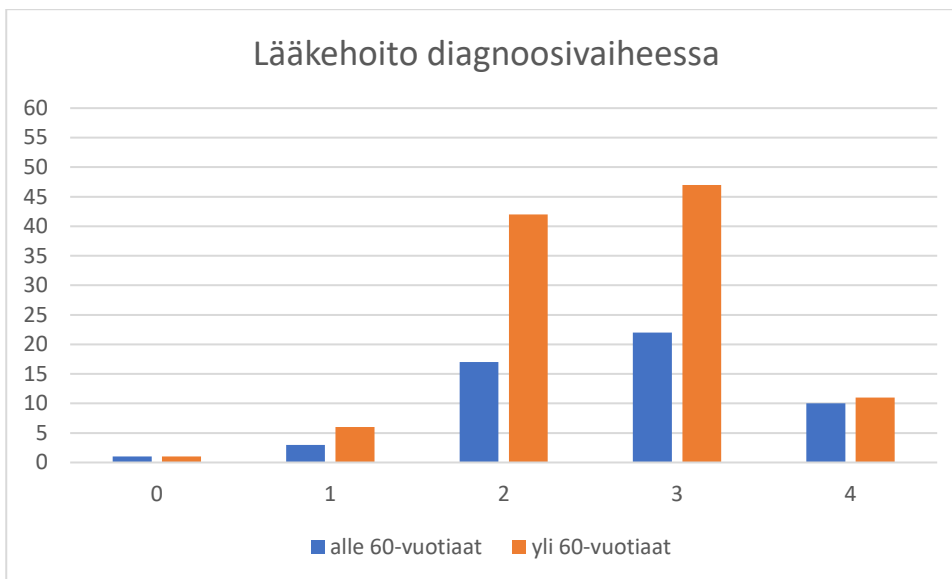
SGLT2-estäjät olivat käytössä tai aloitettu koko tutkimusjoukon potilaista 20,6 %:lla alkuvaiheessa ja 30,6 %:lla kontrollikäynnillä. Alle 60-vuotiailla SGLT2-estäjä oli aloitettu tai käytössä 26,4 %:lla potilaista alkuvaiheessa ja 35,9 %:lla kontrollikäynnillä. Yli 60-vuotiailla SGLT2-estäjä oli aloitettu tai käytössä 17,8 %:lla alkuvaiheessa ja 28 %:lla kontrollikäynnillä. Lääkehoidon toteutumista on esitetty yksityiskohtaisemmin taulukossa 3. (Alle 60-vuotiaissa yhdellä potilaalla oli käytössä 2 RAA-järjestelmän lääkettä ace+arni, mikä selittää mikseivät määrät täsmää).

Lääkeaineryhmä (n, %)	Koko joukko alkuhetki	Koko joukko kontrolli	Alle 60- vuotiaat alkuhetki	Alle 60- vuotiaat kontrolli	Yli 60- vuotiaat alkuhetki	Yli 60- vuotiaat kontrolli
RAA- järjestelmään vaikuttavat	148 (92,5)	153 (95,3)	49 (92,5)	52 (98,1)	99 (92,5)	101 (94,4)
ACE-estäjät	104 (65,0)	103 (64,4)	38 (71,7)	36 (67,9)	66 (61,7)	67 (62,6)
ATR-salpaajat	43 (26,9)	46 (28,8)	10 (18,9)	12 (22,6)	33 (30,8)	34 (31,8)
ARNI*	2 (1,3)	4 (2,5)	2 (3,8)	4 (7,6)	0 (0)	0 (0)
Beetasalpaajat	150 (93,8)	147 (91,9)	49 (92,5)	51 (96,2)	101 (94,4)	96 (89,7)
Spirololaktoni	86 (53,8)	80 (50,0)	30 (56,6)	33 (62,3)	56 (52,3)	47 (43,9)
SGLT2-estäjät	33 (20,6)	49 (30,6)	14 (26,4)	19 (35,9)	19 (17,8)	30 (28,0)
Yhteensä	n=160	n=160	n=53	n=53	n=107	n=107

Taulukko 3. Lääkehoidon toteutuminen *angiotensiinireseptorisalpaajan ja neprilysiinin inhibiittori

Diagnoosivaiheessa koko tutkimusjoukosta 2 potilaalla (1,25 %) ei ollut käytössä yhtään ennusteläläkettä. Yksi lääke oli käytössä 9 potilaalla (5,6 %), kaksi lääkettä 59 potilaalla (36,9 %), kolme lääkettä 69 potilaalla (43,1 %) ja neljä lääkettä 21 potilaalla (13,1 %). Alle 60-vuotiaista diagnoosivaiheessa 1 potilaalla (1,9 %) ei ollut käytössä yhtäkään ennusteläläkettä. Yksi lääke oli käytössä 3 potilaalla (5,7 %), kaksi lääkettä 17 potilaalla (32,1 %), kolme lääkettä 22 potilaalla (41,5 %) ja neljä lääkettä 10 potilaalla (18,9 %). Yli 60-vuotiaista diagnoosivaiheessa 1 potilaalla (0,93 %) ei ollut käytössä yhtäkään ennusteläläkettä. Yksi lääke oli käytössä 6 potilaalla (5,61 %), kaksi lääkettä 42 potilaalla (39,3 %), kolme lääkettä 47 potilaalla (43,9 %) ja neljä lääkettä 11

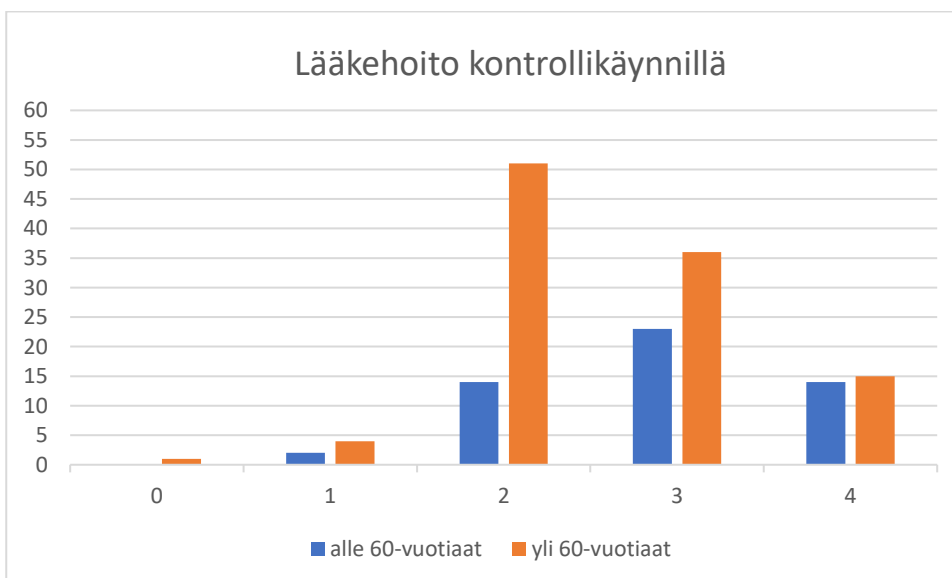
potilaalla (10,3 %). Diagnoosivaiheessa käytössä ollut ennusteeseen vaikuttava lääkitys on esitetty yhtäaikaisten ennustelääkkeiden lukumäärän mukaan jaoteltuna kuvassa 2. Y-akselilla on ilmoitettu potilaiden lukumäärä.



Kuva 2 Diagnoosivaiheessa käytössä ollut lääkitys lääkkeiden lukumäärän mukaan jaoteltuna

Kontrollikäynnillä koko tutkimusjoukosta yhdellä potilaalla (0,63 %) ei ollut käytössä yhtäkään ennustelääkettä. Yksi lääke oli käytössä 6 potilaalla (3,8 %), kaksi lääkettä 65 potilaalla (40,6 %), kolme lääkettä 59 potilaalla (36,9 %) ja neljä lääkettä 29 potilaalla (18,1 %).

Alle 60-vuotiaista kontrollikäynnillä kaikilla potilailla oli käytössä vähintään yksi ennustelääke. Yksi lääke oli käytössä 2 potilaalla (3,8 %), kaksi lääkettä 14 potilaalla (26,4 %), kolme lääkettä 23 potilaalla (43,4 %) ja neljä lääkettä 14 potilaalla (26,4 %). Yli 60-vuotiaista kontrollikäynnillä 1 potilaalla (0,93 %) ei ollut käytössä yhtäkään ennustelääkettä. Yksi lääke oli käytössä 4 potilaalla (3,74 %), kaksi lääkettä 51 potilaalla (47,7 %), kolme lääkettä 36 potilaalla (33,6 %) ja neljä lääkettä 15 potilaalla (14 %). Kontrollikäynnillä yhtäaikaisesti käytössä oleva ennustelääkitys on esitetty lääkkeiden lukumäärän mukaan jaoteltuna kuvassa 3. Y-akselilla on ilmoitettu potilaiden lukumäärä.



Kuva 3 Kontrollikäynnillä käytössä ollut lääkitys lääkkeiden lukumäärän mukaan jaoteltuna

Tutkimusjoukolle tehtiin seuranta-aikana yhteensä 39 kajoavaa sydäntoimenpidettä. Alle 60-vuotiaiden osajoukossa toimenpiteitä tehtiin yhteensä 9 ja yli 60-vuotiaiden joukossa 30 kappaletta. Yleisin toimenpide oli sepelvaltimoiden angiografia ja pallolaajennus. Taulukossa 2 on eritelty tarkemmin toteutuneet toimenpiteet.

Seuranta-aikana 43 potilasta oli sairaalahoidossa erikoissairaanhoidossa. Yksittäisiä sairaalajaksoja kertyi 58 kappaletta. Alle 60-vuotiaista 19 joutui sairaalahoitoon ja hoitojaksoja kertyi 27 kpl. Yli 60-vuotiaista sairaalahoitoon joutui 24 potilasta ja sairaalajaksoja kertyi 31 kpl.

6 POHDINTA

Tutkimuksessani seurattiin vuosina 2020–2022 uuden sydämen vajaatoiminnan diagnoosin saaneen potilaan lääkehoidon toteutumista. Lähes jokaisella 160 tutkimuspotilaasta oli vähintään yksi sydämen vajaatoiminnan ennusteeseen vaikuttava lääke käytössä seuranta-ajan päätyttyä. Kontrollikäynnillä vain yhdellä potilaalla koko tutkimusjoukosta ei ollut yhtäkään ennustelääkettä käytössä. Pääsääntöisesti diagnoosivaiheessa aloitettu lääkehoito oli käytössä kontrollikäynnilläkin. Alle 60-vuotiaiden ryhmässä kaikkien lääkkeiden käyttöaste oli suurempi kontrollikäynnillä kuin diagnoosivaiheessa, ACE-estäjiä lukuun ottamatta. Yli 60-vuotiailla merkittävää kasvua tapahtui vain SGLT2-estäjien käytössä (17,8 % vs. 28 %), muissa lääkeaineryhmissä käyttömäärät pysyivät lähes ennallaan tai laskivat.

Yleisimmin käytetyt lääkkeet olivat ACE-estäjä (64,4 %) ja beetasalpaaja (91,9 %). SGLT2-estäjä oli odotetusti käytössä useammalla potilaalla kontrollikäynnillä kuin alkuvaiheessa niin koko tutkimusjoukon (20,6 % vs. 30,6 %) kuin alaryhmienkin (alle 60-vuotiaat 26,4 % vs. 35,9 %, yli 60-vuotiaat 17,8 % vs. 28 %) osalta. ARNI ei yllättäen ollut käytössä kuin vain neljällä potilaalla kontrollikäynnillä. Yli 60-vuotiaiden osajoukossa kyseinen lääke ei ollut käytössä yhdelläkään potilaalla. Kolme lääkettä oli käytössä useammalla alle 60-vuotiaalla kuin yli 60-vuotiaalla (43,4 % vs. 33,6 %). Iäkkäämpien osajoukossa harvemmallalla oli kaikki neljä ennustelääkettä käytössä kuin nuoremmilla (14 % vs. 26,4 %).

Kontrollikäynti toteutui keskimäärin 4 kuukauden kuluttua uuden vajaatoiminnan diagnosoinnista. Kontrollikäyntien toteutumisen ajankohdassa oli runsasta hajontaa. Tähän vaikuttavia syitä on runsaasti, mutta esimerkiksi uusi sairaalajakso tai invasiivinen toimenpide seuranta-aikana pidensivät joissakin tapauksissa seuranta-aikaa. Covid19-pandemian aikana osa Tyks Sydänkeskuksen poliklinikan kontrollikäynneistä toteutui etävastaanottona, mutta tässä tutkimusotoksessa etävastaanottoja oli vain 2 kappaletta (1,3 % kontrollikäynneistä). Osasyynä tähän lienee se, ettei sydämen kaikukuvausta ole toteutettavissa etävastaanoton yhteydessä, jolloin vajaatoimintatilanteen arviointi jää vajavaiseksi.

Seuranta-aikana LVEF kasvoi keskimäärin 33,3 % koko tutkimusjoukon osalta. Vastaavasti seerumin proBNP-pitoisuus laski keskimäärin 49,6 % koko tutkimusjoukolla. Vaihtelu oli kummankin muuttujan osalta suurta tutkimusjoukossa.

Tutkimushavaintojen perusteella voidaan sanoa lääkehoidon toteutuvan Tyks Sydänkeskuksessa varsin hyvin. Ennustelääkkeiden käyttöaste oli Tyks Sydänkeskuksen potilailla hieman kansallista tasoa korkeampi verrattuna THL:n hoitoilmoitusrekisteriin pohjautuvaan, 115 470 potilaan tutkimukseen. Tässä kansallisessa rekisteritutkimuksessa beetasalpaaja oli käytössä 85 %:lla, ACE-estäjä tai ATR-salpaaja 62 %:lla, mineralokortikoidireseptorin salpaaja 25 %:lla, SGLT2-estäjä 3,4 %:lla, ja ARNI 1,3 %:lla potilaista.⁴ Huomionarvoista on kuitenkin se, että hoitoilmoitukset on kerätty vuosilta 2012–2019 eli ennen SGLT2-estäjien käyttöä puoltavien suositusten laatimista.^{1,4}

Tyks Sydänkeskuksen potilaiden ennustelälääkkeiden käyttöaste on hyvä myös verrattuna naapurimaahan Ruotsiin. Ruotsalaisen SwedeHF-vajaatoimintarekisterin pohjalta tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin hoitosuosituksen mukaisen lääkehoidon ja sairaalahoidon välistä yhteyttä.⁴⁶ Tutkimusotos jaettiin sairaalassa hoidettuihin (n=6893) ja avohoidettuihin (n=7844) vajaatoimintapotilaisiin. Sairaalahoitetuissa ACE-estäjä oli käytössä 51,8 %:lla, ATR-salpaaja 31,2 %:lla, beetasalpaaja 80,6 %:lla, mineralokortikoidireseptorin salpaaja 31,3 %:lla ja ARNI 0,4 %:lla potilaista.⁴⁶ Avohoidetuilla puolestaan ACE-estäjä oli käytössä 59,4 %:lla, ATR-salpaaja 36,7 %:lla, beetasalpaaja 88,5 %:lla, mineralokortikoidireseptorin salpaaja 31,7 %:lla ja ARNI 2 %:lla potilaista.⁴⁶ Tutkimuksen potilaat oli lisätty SwedeHF-rekisteriin vuosina 2009–2018, jolloin SGLT2-estäjät eivät vielä kuuluneet paikallisiin hoitosuositukseen.⁴⁶ Toisessa SwedeHF-rekisteriin pohjautuvassa, 8192 potilasta käsittäneessä tutkimuksessa seurattiin SGLT2-estäjien käyttöä marraskuusta 2020 elokuuhun 2022.⁴⁷ Kaiken kaikkiaan 37 %:lla potilaista oli käytössä SGLT2-estäjä tutkimuksen aikana.⁴⁷ Vuonna 2020 SGLT2-estäjää käytti 20,5 % potilaista ja osuus kasvoi 59 %:in vuonna 2022.⁴⁷ Samansuuntainen, mutta suuruusluokassaan maltillisempi muutos oli havaittavissa tässä tutkimuksessa Tyks Sydänkeskuksen potilailla.

Tämän tutkimuksen perusteella nuoremmilla potilailla oli useampi ennustelälääke käytössä kuin iäkkäämmillä. Nuoremmilla potilailla on vähemmän liitännäissairauksia ja ennestään olemassa olevia lääkityksiä, jotka voivat vaikuttaa vajaatoimintalääkkeiden toimintaan.³ Lääkehoidon vasta-aiheita esiintyy nuoremmilla potilailla vähemmän. Lääkehoitoon sitoutumisen ongelmat korostuvat iäkkäämmillä potilailla lääkkeiden haittavaikutusten, monilääkityksen ja lääkkeiden hinnan vuoksi. Etenkin uudemmat ennustelälääkkeet, kuten sakubitriili-valsartaani ja SGLT2-estäjät ovat varsin kalliita. Annosriippuvaisten haittavaikutusten, kuten hypotension, esiintyminen on iäkkäämmillä myös yleisempää.³ Monilääkitys lisää haitallisten ja epäsuotuisten yhteysvaikutusten riskiä. Käytössä olevien ennustelälääkkeiden annoksia ei huomioitu tässä tutkimuksessa, joten näiden tulosten perusteella ei voida arvioida onko kaikki saatavissa oleva ennustehyöty saavutettu kunkin lääkkeen osalta. Tutkimusnäyttö puoltaa nopeaa annostitrausta ja STRONG-HF-tutkimuksessa havaittiin, että intensiiviryhmässä suuremmalla osalla oli maksimaalinen ennustelälääkitys käytössä 90 päivän kohdalla kotiutumisen jälkeen.¹⁷

Tutkimuksen otoskoko oli varsin pieni ja iän mukaan jaetut alaryhmät poikkesivat toisistaan kooltaan merkittävästi. Tutkimuksessa ei havainnointu lääkehoidon haittavaikutuksia tai lääkehoitoon sitoutumiseen vaikuttavia tekijöitä, kuten koulutustasoa tai sosioekonomista asemaa, joten tarkempien johtopäätösten tekeminen lääkehoidon onnistumisen tai epäonnistumisen täsmällisistä syistä tässä potilasjoukossa ei ole mahdollista.

Tässä tutkimuksessa potilaiden lääkitystiedot ja fysiologiset sekä biokemialliset mittaustiedot haettiin potilastietojärjestelmästä käsin. Tietoaltaasta dataa keräävää algoritmia muokkaamalla edellä mainitut terveystiedot voitaisiin jatkossa saada potilastietojärjestelmästä automaattisesti rekisterinpitäjän nähtäville. Esimerkiksi lääkitystiedot voisi yhtenäistää potilasrekisteriin sähköisiä reseptejä ja potilastietojärjestelmän lääkelistoja hyödyntäen. Lääkitystietoihin voitaneen yhdistää alueellisesti käytetyt hoitosuositukset esimerkiksi lääkehoidon tavoiteannosten osalta. Rekisterin ja sähköisen tilastointijärjestelmän välinen tiedonsiirto toisi hoitavalle lääkärille lisäinformaatiota esimerkiksi edeltävästi tarvitusta sairaalahoidosta, mikä auttaisi hoidon tehostamisen tarpeen arvioinnissa. Laboratoriokokeiden sekä fysiologisten mittausten tulokset ja tulosten kehityssuunta voidaan kerätä ja visualisoida potilasrekisteriin, mikä voi auttaa esimerkiksi potilaan lääkehoitoon sitouttamisessa. Yhteen järjestelmään kerätty tieto potilaan sairauden tilasta auttaa hoitavaa lääkäriä päätöksenteossa sekä hoitoa järjestävää organisaatiota hoidon laadun tarkastelemisessa. Kattava ja toimiva laaturekisteri mahdollistaa laadukkaan tieteellisen tutkimuksen tekemisen.

Syventävien opintojen opinnäytetyöni osoittaa, että rekisteritutkimusta voidaan käyttää sydämen vajaatoiminnan lääkehoidon toteutumisen arviointiin. Lisää tutkimusta lääkehoidon toteutumisesta vaaditaan ennustehyödyn arvioinnin osalta. HFrEF-laaturekisterin kehitystyö on tätä kirjoittaessa vielä kesken. Lisätutkimusta rekisterien käytettävyydestä sydämen vajaatoiminnan hoidossa vaaditaan.

Lähteet

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M ym. 2021, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, Eur Heart J 2021;42(36):3599–726 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
2. Sydämen vajaatoiminta. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 05.04.2023). Saatavilla internetissä: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50113>
3. Sydämen vajaatoiminta. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2023 (viitattu 20.01.2024). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
4. Ukkola-Vuoti ym. Sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus ja hoidon kustannukset Suomessa vuosina 2012–2019. Duodecim 2023;139:455-62
5. Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, Tallgren M, Uusaro A, Yli-Hankala A (toim.). Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023 (luettu 14.04.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/ajt00622
6. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CS

- P, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferović P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):352–80. doi: 10.1002/ejhf.2115. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33605000.
7. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Jan;14(1):30–8. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27708278; PMCID: PMC5286912.
8. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015 Aug 7;36(30):1974–82b. doi: 10.1093/eurheartj/ehv087. Epub 2015 May 13. PMID: 25975657; PMCID: PMC4528097.
9. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. 2023 Mar 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29261862.
10. Tolppanen H. Sydämen kroonisen vajaatoiminnan diagnostiikka, *Duodecim* 2021;137(16):1691–7
11. Ruskoaho H, Hakkola J, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, Piepponen P, Rysä J, Savontaus E, Tenhunen O (toim.). *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023 (luettu 07.05.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/lft00883
12. Silvola H. Sydämen kroonisen vajaatoiminnan lääkehoito, *Duodecim* 2021;137(16):1699–750

13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
14. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997 Nov 8;350(9088):1349–53. doi: 10.1016/S0140-6736(97)06031-5. PMID: 9365448.
15. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail*. 2011 Sep;17(9):729–34. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.04.013. Epub 2011 May 28. PMID: 21872142.
16. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009 Jul;13(32):1–207, iii. doi: 10.3310/hta13320. PMID: 19586584.
17. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, Metra M, Ponikowski P, Sliwa K, Voors AA, Edwards C, Novosadova M, Takagi K, Damasceno A, Saidu H, Gayat E, Pang PS, Celutkienė J, Cotter G. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1938–52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36356631.
18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, ym ESC Scientific Document Group , 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart

Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–39, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

19. The CONSENSUS

Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:1349–51.

20. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–35. <https://www.proquest.com/scholarly-journals/effects-enalapril-on-mortality-severe-congestive/docview/1884186787/se-2>. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>.

21. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995 May 10;273(18):1450–6. Erratum in: *JAMA* 1995 Aug 9;274(6):462. PMID: 7654275.

22. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312–8. doi: 10.1161/01.cir.100.23.2312. PMID: 10587334.

23. Ruskoaho H, Hakkola J, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, Piepponen P, Rysä J, Savontaus E, Tenhunen O (toim.). *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023 (luettu 05.04.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00610

24. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):772–6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5. PMID: 13678870.

25. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667–75. doi: 10.1056/NEJMoa010713. PMID: 11759645.
26. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;2012(4):CD003040. doi: 10.1002/14651858.CD003040.pub2. PMID: 22513909; PMCID: PMC6823214.
27. Ruskoaho H, Hakkola J, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, Piepponen P, Rysä J, Savontaus E, Tenhunen O (toim.). *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023 (luettu 07.05.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/lft00611
28. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539–48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 Nov 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1090. PMID: 30415601.
29. Ruskoaho H, Hakkola J, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, Piepponen P, Rysä J, Savontaus E, Tenhunen O (toim.). *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023 (luettu 21.06.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/lft00612
30. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, Mukherjee D, Lichstein E. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55. doi: 10.1136/bmj.f55. Erratum in: *BMJ*. 2013;346:f596. PMID: 23325883; PMCID: PMC3546627.
31. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014 Dec 20;384(9961):2235–43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25193873.

32. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2012 Dec;98(23):1693–700. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302178. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791658.
33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709–17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PMID: 10471456.
34. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363.
35. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, Sambevski S, Kaspers S, Pfarr E, George JT, Zinman B. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019 Mar 12;139(11):1384–95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778. PMID: 30586757; PMCID: PMC6416009.
36. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
37. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced

Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.

38. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.

39. Ruskoaho H, Hakkola J, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, Piepponen P, Rysä J, Savontaus E, Tenhunen O (toim.). *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023 (luettu 08.08.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00614

40. Santulli G, Varzideh F, Forzano I, Wilson S, Salemme L, de Donato A, Lombardi A, Rainone A, Nunziata L, Jankauskas SS, Tesorio T, Guerra G, Kansakar U, Mone P. Functional and Clinical Importance of SGLT2-inhibitors in Frailty: From the Kidney to the Heart. *Hypertension.* 2023 Sep;80(9):1800–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20598. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37403685; PMCID: PMC10529735.

41. Kela 14.6.2023, "Muutoksia korvausoikeuden 250 lausunnonantajatahoon 1.7.2023 alkaen", Viitattu 8.8.2023 <https://www.kela.fi/yhteistyokumppanit-laakekorvaukset-ajankohtaista-laakekorvaustiedotteet/5476698/korvausoikeus-250-172023-alkaen>

42. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997 Feb 20;336(8):525–33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801. PMID: 9036306.

38. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and

controlled trial data. *BMJ*. 2015 Aug 30;351:h4451. doi: 10.1136/bmj.h4451. Erratum in: *BMJ*. 2015;351:h4937. PMID: 26321114; PMCID: PMC4553205.

43. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875–85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. Erratum in: *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):1988. Lajnscak, M [corrected to Lainscak, M]; Rabanedo, I Roldan [corrected to Rabadán, I Roldan]; Leva, M [corrected to Ieva, M]. PMID: 20801500.

44. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jan;102(1):11–22. doi: 10.1007/s00392-012-0467-8. Epub 2012 May 11. PMID: 22575988.

45. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1883–93. doi: 10.1056/NEJMoa1915928. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222134.

46. Schrage B, Lund LH, Benson L, Braunschweig F, Ferreira JP, Dahlström U, Metra M, Rosano GMC, Savarese G. Association between a hospitalization for heart failure and the initiation/discontinuation of guideline-recommended treatments: An analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2023 Jul;25(7):1132–44. doi: 10.1002/ejhf.2928. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37317585.

47. Stolfo D, Lund LH, Benson L, Lindberg F, Ferrannini G, Dahlström U, Sinagra G, Rosano GMC, Savarese G. Real-world use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2023 Sep;25(9):1648–58. doi: 10.1002/ejhf.2971. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37419495.