

Endokrinoloogia

DAPAGLIFLOSIIN PARANDAB VÄHENENUD VÄLJUTUS-FRAKTSIOONIGA SÜDAMEPUUDULIKKUSE RAVITULEMUST

Teist tüüpi naatriumi-glükoosi kastranspordija (SGLT-2) inhibiitorid on diabeediuringutes vähendanud südamepuudulikkusest põhjustatud hospitaliseerimiste arvu. Võimalik, et see toime on sõltumatu nende ravimite glükoositasest vähendavast toimest. Platseeboga kontrollitud III faasi uuringusse kaasati 4744 patsienti NYHA (*New York Heart Association*) südamepuudulikkuse funktsionaalse klassifikatsiooni II–IV staadiumi puudulikkusega ja väiksema kui 40% väljutusfraktsiooniga. Ligikaudu pooltel uuringupatsienti-

dest (42%) esines kaasuvana diabeet. Südamepuudulikkuse standardsele raviskeemile lisati platseebo või dapaglifloosiin annuses 10 mg. Esmane liittulemusnäitaja oli südamepuudulikkuse süvenemine või surm südame-veresoonkonnahaigusesse. Jälgimise mediaanaeg uuringus oli 18 kuud, selle aja jooksul ilmnis esmane tulemusnäitaja dapaglifloosiinirühmas 386 patsiendil 2373-st (16,3%) ja platseeborühmas 502 patsiendil 2371-st (21,2%); riskitiheduste suhe (RS) 0,74; 95% usaldusvahemik (uv) 0,65–0,85; $p < 0,001$.

Surm südame-veresoonkonnahaiguse tagajärjel tekkis 227 patsiendil (9,6%) dapaglifloosiinirühmas ja 273 juhul platseeborühmas (RS 0,82; 95% uv 0,69–0,98). Diabeedi esinemine või puudumine ei mõjutanud ravimi toimet. Autorid järeldavad, et vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral vähendas dapaglifloosiin südamepuudulikkuse süvenemist ja surmajuhtusid nii diabeediga kui ka diabeedita patsientidel.

ALLIKAS

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.

EMPAGLIFLOSIIN PARANDAB VÄHENENUD VÄLJUTUS-FRAKTSIOONIGA SÜDAMEPUUDULIKKUSE RAVITULEMUST

III faasi juhuslikustatud uuringusse kaasati 3730 NYHA II–IV staadiumi südamepuudulikkusega ja väiksema kui 40% väljutusfraktsiooniga patsienti. Pooltel uuringusse haaratud patsientidest esines kaasuva haigusena diabeet. Südamepuudulikkuse standardsele raviskeemile lisati empaglifloosiin annuses 10 mg või platseebo. Esmase liittulemusnäitaja moodustasid südamepuudulikkusest tingitud hospi-

taliseerimised või surm südame-veresoonkonnahaigusesse. Jälgimise mediaanaeg oli 16 kuud.

Selle aja jooksul ilmnis esmane tulemusnäitaja empaglifloosiinirühmas 361 patsiendil 1863-st (19,4%) ja platseeborühmas 462 patsiendil 1867-st (24,7%); RS 0,77; 95% uv 0,65–0,86; $p < 0,001$. Empaglifloosiini toime ei sõltunud diabeedi olemasolust. Empaglifloosiinirühmas oli hinnangulise glomerulaarfiltrat-

siooni kiiruse (eGFR) vähenemine aeglasem (vastavalt $-0,55$ vs. $-2,28$ ml/min $1,73$ m² kehapinna kohta aastas). Autorid järeldavad, et empaglifloosiini lisamine standardravile vähendas südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise või südame-veresoonkonnahaigusesse suremise riski.

ALLIKAS

Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–24.

Kommentaar

SGLT-2 inhibiitoritel on peale glükosuuria esilekutsumise veel suur hulk erinevaid toimeid. Nii põhjustavad need naatriumi ja kusihaape suurenenud eritumise, süstoolse vererõhu mõõduka languse, hematokriti väär-tuse kerge suurenemise, glükagooni taseme kõrgenemise jm. Millised mehhanismid on peamised nende ravimite soodsal toimel südame-

veresoonkonnale, südamepuudulikkusele ja neeruprotektsioonis, ei ole praegu selge. Refereeritud uuringutel on väga oluline mõju SGLT-2 inhibiitorite edasisele kasutamisele.

Esiteks on oluline märkida, et SGLT-2 inhibiitorite soodne toime on kinnitust leidnud vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel, kellel ei olnud

diabeeti. On selge, et lähitulevikus on see ravimirühm saamas südamepuudulikkuse standardravi osaks. Oluline on siinkohal tähele panna, et refereeritud uuringutes peaaegu ei osalenud NYHA IV staadiumiga patsiente (dapaglifloosiini uuringus 1%, empaglifloosiini uuringus 0,5%). Praegu ei ole selge, kas soodne toime on olemas ka säilinud välju-

tusfraktsiooniga südamepuudulikusega patsientidel, kuna kliinilised uuringud on veel käigus.

Teine oluline aspekt on seos neerufunktsiooni (eGFR-i) ja SGLT-2 inhibiitorite kasutamise vahel. Raviomaduste kokkuvõtted kinnitavad, et ravi alustamiseks SGLT-2 inhibiitoriga peaks eGFR olema > 60 ml/min ja ravi tuleks lõpetada, kui see väheneb < 45 ml/min. Regulatsiooni loogika ei põhine mitte ohul, et ravimisel on kehvema neerufunktsiooni korral kahjulik toime, vaid vähesel glükoositasel langetaval

toimel halvenenud neerufunktsiooni korral. Refereeritud uuringutesse olid kaasatud ka patsiendid, kelle eGFR oli märkimisväärselt madalam (alates 20 ml/min), kuid sellega ei kaasnud olulisi kõrvaltoimeid ja ravitulemus ei sõltunud eGFR-i väärtusest. Seega on põhjendatud SGLT-2 inhibiitorite kasutamine ka regulatsioonides määratud väärtustest nõrgema neerufunktsiooni korral. Paneksin siiski kõigile arstidele südamele, et ravi korral SGLT-2 inhibiitoriga tuleb neerufunktsiooni (kreatiniinisaldust) kindlasti jälgida.



Vallo Volke –
TÜ Kliinikumi
sisekliinik

Füüsiline treening mõjutab vaimset tervist

Vaimse tervise häired on tänapäeval laialt levinud. Depressiooni peetakse sageduselt esimeseks ja ärevushäireid kuuendaks elukvaliteeti ning toimetulekut piiravaks põhjuseks. Vaimse tervise häired on ka mitmete füüsilise tervise häirete riskitegurid. Viimastel aastatel on avaldatud rohkelt tänapäevasel teaduslikul tasemel tehtud uuringuid, millest ilmneb, et hea füüsiline vorm ning treenitus vähendavad depressiooni ja ärevushäirete riski ning aeroobne treening, näiteks jooga ja ka mõõdukas tempos kõndimine, on efektiivsed depressiooni ning ärevuse ravis. Paljudes uuringutes on näidatud, et füüsiline treening pidurdab kognitiivse funktsiooni halvenemist ning dementsuse kujunemist eakatel.

Veebiplatvormil The Conversation, mis edastab tõenduspõhist infot erinevate teadusharude uuringute kohta, on füsioloogia-professor Aine Kelly Irimaalt Dublinist analüüsinud teadaolevaid andmeid mehhanismidest, kuidas füüsiline treening mõjutab aju struktuuri ja sellest tulenevalt ka funktsiooni.

Nii eksperimentaalsetes kui ka eakate inimeste vaatlusuuringutes on näidatud, et regulaarne füüsiline treening suurendab aju mahtu. Uuringus, kus üle 60 aasta vanustele isikutele rakendati aeroobset treeningut 6 kuu vältel, leiti magnetomograafilisel (MRT) uuringul hipokampuse mahu suurenemine. Vaatlusalustel registreeriti ka kognitiivse võimekuse paranemine. On näidatud, et füüsiline treening suurendab neurotroopse faktori (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) vabanemist ajurakkudest vereringesse. BDNF stimuleerib neurogeneesi – uute neuronite arenemist ka täiskasvanu ajus. Neurogenees on võimalik vähestes aju piirkondades, sealhulgas hipokampuses, aju struktuuris, mis on seotud õppimise ja mälega. Seega võib regulaarne füüsiline treening toetada mälu funktsiooni tänu BDNFi toetatud neurogenesile. Sama mehhanismiga võiks füüsiline treening olla potentsiaalne raviviis mitmesuguste närvi- ja vaimuhaiguste nagu Alzheimeri ja Parkinsoni tõve ning depressiooni korral.

Aju on hea verevarustusega, teda läbib 15% kogu organismi veremahust, samas kui aju ise

moodustab 2–3% organismi massist. Uuringutes on näidatud, et regulaarne füüsiline treening, indutseerides neurogeneesi, kutsus esile ka angiogeneesi, et varustada uusi neuroneid verega. Füüsiline treening parandab kogu südameveresoonkonna talitlust ja seega tagab ajule hea verevarustuse. Teadaolevalt on füüsiline aktiivsus oluline hüpertooniatõve ennetuses ja ka ravis. Hüpertooniatõbi on oluline dementsuse riskitegur.

Viimastel aastatel on kogunenud uusi andmeid aju mikroglia funktsiooni kohta. Mikroglia rakud – aju immuunrakud – moodustavad 10–15% gliia rakkudest ja neil on aju kaitsev funktsioon. Vanusega mikroglia aktiivsus väheneb ning võivad areneda põletikulised muutused ajus, mida peetakse oluliseks neurodegeneratiivsete haiguste tekkel. Viimased uuringud on näidanud, et füüsiline treening reprogrammeerib mikroglia rakud vananevas ajus, aktiveerides nende tegevust ja blokeerides põletikulist protsessi.

REFEREERITUD

Kelly A. Exercise and the brain: three ways physical activity changes its very structure. 2020, <https://theconversation.com/exercise-and-the-brain-three-ways-physical-activity-changes-its-very-structure-150203>.

LÜHIDALT