

Liitännäissairauksien hoito

JYRI LOMMI

ANU TURPEINEN

Tiivistelmä

Sydämensiirron edellytyksiä arvioitaessa huomioidaan kaikki potilaan krooniset sairaudet ja kardiovaskulaariset riskitekijät. Immunosuppressiivinen lääkehoito voi aiheuttaa potilaille aineenvaihdunnan haittoja, jotka yhdessä potilaan muiden riskitekijöiden kanssa lisäävät niin kardiovaskulaarista kuin myös muuta sairastavuutta. Tässä kirjoituksessa keskitytään kardiovaskulaaristen ja metabolisten haittojen ehkäisyyn ja hoitoon.

Sepelvaltimotauti

Siirtosydämen sepelvaltimotaudin etiologia on moninainen. Sen syntyyn vaikuttavat siirteen ominaisuudet, mahdollinen siirtotapahtumaan liittyvä iskeeminen endoteelivaurio, potilaan immunologinen vaste siirteeseen, hyljintäreaktiot sekä kardiovaskulaariset riskitekijät. Siirtosydämen sepelvaltimotaudille on ominaista niin epikardiaalisten kuin intramyokardiaalisten sepelvaltimoiden intiman paksuuntuminen. Tämän johdosta siirtosydämen sepelvaltimotaudin revaskularisaatio kirurgisesti tai angioplastian keinoin ei ole tuloksellista. Sen sijaan hyljintäreaktioiden, hyperlipidemian, hypertension, diabeteksen ja CMV-infektion varhaisella tunnistamisella ja hoidolla voidaan ehkäistä sepelvaltimotaudin ilmaantumista ja parantaa potilaan ennustetta.

Hyperlipidemia

Suurella osalla siirtoon hyväksytyistä, erityisesti sepelvaltimotautia sairastavista potilaista on hyperlipidemia jo ennen siirtoa. Kuitenkin myös niille potilaille, joilla

Siirtoajankohta	1994–99	2000–03
Hypertensio	73 %	77 %
Munuaisten vajaatoiminta	26 %	32 %
Hyperlipidemia	50 %	69 %
Diabetes	24 %	30 %
Vaskulopatia	9 %	7 %

Taulukko 1. Tavallisimmat liitännäissairaudet sydämensiirtopotilailla ensimmäisen vuoden jälkeen siirrosta ISHLT:n rekisterin mukaan (Taylor ym. 2005).

lipidiprofiili on täysin normaali ennen siirtoa, kehittyä lähes aina selvä dyslipidemia siirron jälkeisinä kuukausina (taulukko 1). Sekä kokonais- että LDL-kolesteroli- kuin myös triglyseridipitoisuudet voivat kohota siirron myötä. Kokonaiskolesterolin nousu on keskimäärin 20–30 % ennen siirtoa vallitsevasta tasosta.

Hyperlipidemalle altistaa ennen muuta immunosuppressiivinen lääkitys, erityisesti kortikosteroidit, kalsineuriiniestäjät (siklosporiini ja takrolimuusi), sirolimuusi ja everolimuusi (taulukko 2). Myös painon nousu ja munuaisten vajaatoiminta vaikuttavat epäedullisesti lipidiarvoihin.

	CsA	Tacro	P	Siro/Evero	MMF/AZA
Nefrotoksisuus	++	++	-	-(?)	-
Hypertensio	++	+	++	-	-
Hyperlipidemia	+	+	++	+++	-
Diabetes	+	++	++	-	-
Osteoporoosi	+	+	+++	-	-

CsA = siklosporiini A Tacro = takrolimuusi
P = prednisoloni Siro/Evero = sirolimuusi/everolimuusi
MMF = mykofenolaatti mofetiili AZA = atsatiopriini

- ei vaikutusta, + lievä, ++ kohtalainen, +++ merkittävä

Taulukko 2. Hyljinnäestolääkkeiden tavallisimmat kardiorenaaliset ja metaboliset haittavaikutukset.

Eniten kokemusta on pravastatiinista ja simvastatiinista. Molempien lääkkeiden on osoitettu parantavan eloonjäämistä ja vähentävän hyljintäreaktioita sydämensiirtopotilailla. Kalsineuriiniestäjät muuttavat statiinien kinetiikkaa ja suurentavat näiden seerumipitoisuuksia moninkertaisiksi ja näin lisäävät merkittävästi myopatian ja maksatoksisuuden vaaraa. Haittavaikutusten välttämiseksi hoito tulee aloittaa pienellä annoksella (pravastatiini 20 mg/vrk, simvastatiini 10 mg/vrk) ja seurata huolellisesti potilaan vointia erityisesti lihasoireiden suhteen ja tarkistaa ALAT- ja CK-pitoisuudet hoidon alussa ja annoksia lisätessä. Pravastatiinin annos voidaan nostaa tasolle 40 mg/vrk ja simvastatiinin annos tasolle 20 mg/vrk, mikäli haittavaikutuksia ei ilmene. Lääkityksen teho ei suuremmilla annoksilla yleensä lisääny, sen sijaan haittavaikutusten riski kasvaa merkittävästi.

Fluvastatiinista on laajalti kokemuksia munuaisiirtopotilailla annoksella 40–80 mg/vrk. Fluvastatiinia on käytetty myös sydämensiirron saaneilla hyvin tuloksin, silloin kun pravastatiini tai simvastatiini eivät ole sopineet. Kolesterolin absorptiota estävää etsemibiä on käytetty jonkin verran pienellä annoksella (5–10 mg joka toinen päivä, siklosporiini nostaa etsetimibipitoisuuksia). Fibraattien käyttöä ei suositella. Hyperlipidemian ehkäisyssä liikunta, ruokavalio ja painon hallinta ovat yhtä tärkeitä kuin muillakin potilailla. Hoidon tavoitteet ovat periaatteessa samat kuin muillakin potilailla (LDL alle 3.0 mmol/l, suuren riskin potilailla jopa alle 1.6 mmol/l). Koska käytettävissä olevien lääkeaineiden lukumäärä on rajallinen ja annokset pienempiä, ei em. tavoitteita kuitenkaan aina saavuteta.

Hypertonia

Sydämensiirron jälkeen jopa 80–95 %:lla potilaista on lääkkeitä vaativa hypertonia. Tälle altistavat aikaisempi verenpainetauti sekä immunosuppressiivinen lääkitys, erityisesti kalsineuriiniestäjät ja kortikosteroidit (taulukko 1). Myös munuaisten vajaatoiminta nostaa verenpainetta. Kohonnut verenpaine puolestaan myötävaikuttaa munuaisten vajaatoiminnan syntymiselle. Hoidossa ensisijaislääkkeinä käytetään dihydropyridiiniyhdyksen kalsiumsalpaajia sekä ACE-estäjiä. Kalsiumsalpaajista käytetyimpiä ovat amlodipiini ja felodipiini (5–10 mg/vrk) ja myös pitkävaikutteista nifedipiiniä voidaan käyttää. Lerkanidipiiniä ei ole käytetty. Sekä verapamiili että diltiatseemi kohottavat siklosporiinipitoisuuksia. Nykyisin näitä lääkkeitä ei aloiteta ensisijaisena hoitona siirtopotilaan verenpainetaudin hoitoon. Aikaisemmin siirron saaneilla

potilailla voi olla vielä käytössä tarkoituksellisesti diltiatseemi tai verapamiili-lääkitys, jolloin on pyritty lääkeaineinteraktion avulla vähentämään siklosporiinin annoksia. Mikäli hoito on onnistunut hyvin, voidaan kyseisten lääkkeiden yhdistelmää jatkaa. Jos diltiatseemi tai verapamiili keskeytetään tai vaihdetaan toiseen verenpainelääkkeeseen, tulee siklosporiinin pitoisuuksia seurata aktiivisesti ja tarvittaessa lisätä tämän annosta.

ACE-estäjistä voidaan käyttää mm. enalapriilia, lisinopriilia ja ramipriilia tavanomaisilla hoitoannoksilla kaliumin ja kreatiniinin pitoisuuksia seuraten. ACE-estäjä voidaan korvata AT-reseptorisalpaajalla yskän tai muiden haittavaikutuksien ilmetessä.

Beetasalpaajia (esim. karvediloli, atenololi, bisoprololi) voidaan tarvittaessa käyttää pienehköillä annoksilla. Koska siirtosydän on denervoitu, tulee katekoliamiinivaikutus pääosin β_2 -reseptorivälitteisesti, jolloin epäselektiiviset beetasalpaajat kuten atenololi tai karvediloli (β - ja α -reseptorin salpaaja) tehoavat selektiivisiä beetasalpaajia paremmin.

Diureetteja ei verenpaineen hoidossa tulisi käyttää, koska ne voivat lisätä kalsineuriiniestäjien munuaishaittoja.

Verenpaineen hoitotavoite on alle 140/90 mmHg ja diabeetikoilla alle 130/85 mmHg. Varsin usein joudutaan käyttämään kahden tai useamman lääkkeen kombinaatioita.

Antitromboottinen lääkitys

Antitromboottista hoitoa tarvitaan sydämensiirron jälkeen erityisesti potilailla, joilla ennen siirtoa on todettu sepelvaltimotauti, ateroskleroosin ilmentymiä muualla verisuonistossa tai siirtosydämen sepelvaltimotauti. Koska verihituleiden lisääntyneen aktiivisuuden otaksutaan liittyvän myös siirtosydämen sepelvaltimotosten syntyyn, on asetosalisyylihappo aloitettu kaikille potilaille siirron jälkeen. Mikäli siirtosydämen sepelvaltimotautia hoidetaan angioplastialla ja lääkeainestentillä, tulee tromboosin ehkäisemiseksi käyttää klopidogreeliä kuten muillakin potilailla. Mikäli klopidogreeli ei sovi ja käytetään tiklodipiiniä, on syytä muistaa että tämä voi vähentää merkittävästi siklosporiinin pitoisuuksia.

Diabeteksen hoito

Sokeriaineenvaihdunnan häiriöt ovat yleisiä sydämensiirtoa odottavilla potilailla. Noin 10 %:lla potilaista on



todettu ennen siirtoa diabetes ja joka kolmannelle kehittyi ensimmäisen vuoden aikana siirrosta diabetes. Riskitekijöitä diabeteksen synnylle ovat kortikosteroidi- ja kalsineuriiniestäjälääkitys, metabolinen oireyhtymä sekä ylipaino. Ennen siirtoa diabetesta sairastaneilla riski siirtosydämen sepelvaltimotaudin kehittymiselle on kasvanut.

Siirron jälkeen hyperglykemiaa aiheuttavat erityisesti suuret kortikosteroidiannokset. Hyperglykemian hoidossa tarvitaan usein insuliinia. Yleensä sokeritasapaino paranee kortisonihoidon päätyttyä. Myös kalsineuriiniestäjät heikentävät sokeritasapainoa. Diabetesta sairastavilla kalsineuriiniestäjistä valitaan yleensä siklosporiini, joka on takrolimuusia jonkin verran vähemmän diabetogeneeninen.

Diabeteksen lääkehoidossa noudatetaan samoja periaatteita kuin muillakin diabetespotilailla. Elintapaohjeet ruokavalion ja liikunnan osalta eivät poikkea yleisistä diabeetikkojen ohjeista. Lääkehoidossa metformiini (maksan sokerituotantoa vähentävä) on usein ensimmäinen lääke ja sopivin ylipainoisille potilaille. Tämän annostelussa on hyvä edetä maltilla ja huomioida munuaisten toiminta ja gastrointestinaaliset oireet. Haittavaikutuksena on maitohapon kertyminen (laktiaattiasidoosi), jonka riski kasvaa munuaisten toiminnan heiketessä. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa sitä ei voida käyttää.

Sulfonyyliurea-lääkkeistä (insuliinin eritystä hämmästä lisäävät lääkkeet) on vähemmän kokemuksia sydämensiirtopotilailla. Niitä on käytetty yhdistelmähoitossa metformiinin ja insuliinin kanssa. Ne soveltuvat parhaiten potilaille, joilla ei ole ylipainoa. Niiden käyttöön voi myös liittyä painonnousua ja hypoglykemian vaara. Hypoglykemian vaara on kasvanut munuaisten ja sydämen vajaatoiminnan yhteydessä.

Insuliiniherkkyyden lisääjät (pioglitatsoni, rosiglitatsoni) voivat lisätä turvotuksia ja painonnousua sekä aiheuttaa maksahaittoja. Näistä on toistaiseksi vähän kokemuksia sydämensiirtopotilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminta on heikentynyt vaikeassa vajaatoiminnassa matalan sydämen minuuttitulavuuden ja alentuneet glomerulusten filtraatiopaineen myötä. Sydämensiirron jälkeen munuaisten toiminta jonkin verran paranee, mutta vuoden kuluttua siirrosta lähes kolmanneksella todetaan poikkeavat munuaistointiminta-arvot. Munuaisten vajaatoiminnalle altistavat kalsineuriiniestäjälääkitys, hypertensio ja diabetes.

Ennaltaehkäisyssä on keskeistä pyrkiä maltillisiin kalsineuriiniestäjien pitoisuuksiin ja välttää munuais-toksisia lääkkeitä. Erityisesti nonsteroidaalisten särky-lääkkeiden käyttöä tulisi välttää. Antibiooteista mm. aminoglykosidien, amfoterisiini B:n, foskarnaatin ja trimetopriinin käyttö tulee olla tarkkaan harkittua. ACE:n estäjä ja AT-reseptorisalpaaja on käytetty ehkäisemään kalsineuriiniestäjien aiheuttamia munuaishaittoja. Pienissä tutkimuksissa on voitu lievittää munuaisten vajaatoimintaa korvaamalla kalsineuriiniestäjä muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä (mm. TOR-estäjillä), mutta laajemman näytön ja pitkäaikaistuloksien puuttuessa immunosuppressio ilman kalsineuriiniestäjää ei ole saavuttanut yleistä hyväksyntää.

Ylipaino

Steroidihoidon yhteydessä kudosturvotukset ovat yleisiä ja nostavat painoa. Nämä kuitenkin vähenevät kortikosteroidihoidon annosten pienentyessä. Aikaisempi ylipaino ja mielialalääkitys ovat riskitekijöitä ylipainon kehittymiselle. Ylipainoisille potilaille tulee ennen siirtoa ja tarvittaessa myös siirron jälkeen tarjota mahdollisuus ohjattuun laihtutukseen.

Osteoporoosi ja kihti

On arvioitu että vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla jopa 50 %:lla voidaan todeta luun mineraalikatota, osteopeniaa tai osteoporoosia. Siirron jälkeinen kortikosteroidihoito sekä kalsineuriiniestäjät kiihdyttävät mineraalikatota. Suurin luukato tapahtuu ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen. Osteoporoosin ehkäisemiseksi potilaille tehdään luuntiheysmittaus jo ennen siirtoa. Jos potilaalla todetaan osteopenia tai osteoporoosi, niin hänelle annetaan bisfosfanaatti-hoito (iv tsoledronaatti) sekä aloitetaan kalsium ja D-vitamiini-korvaushoito. Tsoledronaattihoito uusitaan 3 kk:n ja 6 kk:n kuluttua siirron jälkeen. Luuntiheysmittaus uusitaan 12 kk:n kuluttua siirrosta. Usein osteopenia on todettavissa vielä vuosi siirron jälkeen, jolloin potilaalle aloitetaan peroraalinen bisfosfanaattihoito (aledronaatti 70mg/vk tai risedronaatti 35 mg/vk) kalsium ja D-vitamiini-korvaushoidon oheen. Miehille aloitetaan testosteronikorvaushoito, mikäli testosteronipitoisuudet ovat matalat. Potilasta ohjataan myös harrastamaan luustoa kuormittavaa liikuntaa (kävelyä, hölkkää, hiihtoa ym.). Bisfosfanaattihoitoa ei ole syytä jatkaa 4–5 vuotta pidempään yhtäjaksoisesti adynaamisen luusaurauden riskin takia.

Kihdin riskitekijöitä ovat ennen siirtoa esiintynyt kihtitaiipumus, kalsineuriiniestäjälääkitys (vähentää uraatin puhdistumaa), loop-diureettien käyttö ja munuaisten vajaatoiminta. Akuutin kihtikohtauksen hoidossa kipeytynyt nivel tulisi saattaa lepoon. Tarvittaessa paikallishoitona voidaan käyttää kylmäpakkausta. Yksittäisen nivelen hoidossa voidaan käyttää nivelen-sisäistä kortikosteroidia. Mikäli kipeytyneitä niveliä on useita, voidaan myös peroraalista prednisonia käyttää. Kivun hoidossa suositellaan parasetamolia tai tramadolia, sen sijaan nonsteroidaalaisia tulehduskipulääkkeitä tulee välttää munuaishaittojen takia. Kolkisiini soveltuu huonosti, sille se aiheuttaa siklosporiinilääkityksen yhteydessä herkemmin maksa-, munuais- ja gastrointestinaalisia haittoja sekä lihasneuropatiaa. Kihdin ennaltaehkäisyssä ohjattu laihduttaminen ja kihtiruokavalion kertaaminen ovat tarpeen. Vältettäviä ruoka-aineita ovat mm. sisäelimet kuten maksa, munuainen. Kalan, erityisesti pienten kalojen ja mädin, sekä äyriäisten, herneiden ja papujen käyttöä tulisi vähentää. Alkoholijuomien, erityisesti oluen käyttöä tulisi rajoittaa. Lääkehoitona voidaan käyttää allopurinolia, edellyttäen että potilas ei käytä atsatiopriiniä. Mikäli potilas käyttää atsatiopriiniä, tämä voidaan yleensä korvata mykofenolimofetiilillä, jolloin allopurinolin käytölle ei ole estettä. Allopurinolin aktiivinen metaboliitti, oksipurinoli, estää atsatiopriinin metaboliaa ja tehostaa huomattavasti tämän vaikutuksia mm. luuytimeen. Allopurinolin ja atsatiopriinin kombinaatio johtaa suurella todennäköisyydellä anemiaan, leuko- ja trombosytopeniaan.

Masennus ja psyykkiset haitat

Hoitoa edellyttävää masennusta raportoidaan siirron jälkeen 18–25 %:lla potilaista. Yleisintä masennus on ensimmäisen siirron jälkeisen vuoden aikana. Masennuksen hoidossa pyritään kokonaisvaltaiseen lähestymiseen niin psykoterapian kuin lääkehoidon keinoin. Lääkehoidossa turvallisimpia ovat selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät. Nämä estävät CYP3A4-entsyymiä ja voivat nostaa siklosporiinin ja takrolimusin pitoisuuksia. Eniten kokemuksia on sitalopraamista (aloitusannos 20 mg) ja sertraliinista (aloitusannos 50 mg), joiden vaikutukset CYP3A4-järjestelmään ovat vähäisimmät kuin esimerkiksi fluoksetiinilla ja fluvoksamiinilla.

Suurin kortisoniannoksiin siirron alkuvaiheessa ja hyljinnän hoidossa voi liittyä voimakkaitakin mielialan vaihteluita, joista potilasta ja tämän omaisia on hyvä varoittaa etukäteen.

Kirjallisuutta

Lidenfeld J, Page II RL, Zolty R ym. Drug therapy in the heart transplant recipient. Common medical problems. *Circulation* 111; 113–7: 2005.

Page II RL, Miller GG, Lidenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient. Drug-Drug interactions. *Circulation* 111; 230–9: 2005.

Taylor DO, Edwards LB, Aurora P ym. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty second official adult heart transplantation report – 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945–55.

Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM ym. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth official adult heart transplantation report – 2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 943–56. ■

Jyri Lommi
erikoislääkäri, dosentti
Kardiologian klinikka
HYKS

Anu Turpeinen
erikoislääkäri, LKT
Kardiologian klinikka
KYS

Yhteyshenkilö

Jyri Lommi
Kardiologian klinikka
Meilahden sairaala
Haartmaninkatu 4
PL 340
00029 HUS