

Riitta Koivuniemi ja Marjatta Leirisalo-Repo

Tulehdukselliset reumasairaudet sydän- ja verisuonitautien riskitekijänä

Tulehduksellisia reumasairauksia sairastavat potilaat sairastuvat ja kuolevat muuta väestöä useammin sydän- ja verisuonitauteihin. Riski on lisääntynyt erityisesti nivelreumaa ja systeemistä lupus erythematosusta (SLE) sairastavilla potilailla, mutta se on myös jonkin verran lisääntynyt spondylartriittien, esimerkiksi selkärankareuman ja nivelpsoriaasin, sekä kihdin yhteydessä. Nivelreumapotilaan riski on verrattavissa diabetespotilaan riskiin. Sydän- ja verisuonitautiriskin taustalla vaikuttaa yleisten riskitekijöiden (tupakointi, dyslipidemia, verenpainetauti, diabetes ja insuliiniresistenssi, ylipaino, vähäinen liikunta ja parodontiitti) lisäksi myös krooninen tulehdus, ja yhdessä nämä johtavat ateroskleroosiin kiihtymiseen. Tulehdus pyritään kardiovaskulaaririskin vähentämiseksi hoitamaan tehokkaasti, tavoitteena on pysyvä remissio. Yksinään tulehduksen hoito ei kuitenkaan riitä, vaan tarvitaan myös tehokasta puuttumista yleisiin riskitekijöihin.

Nivelreumaan liittyvää kardiovaskulaaririskiä on tutkittu paljon, mutta myös muihin tulehduksellisiin reumasairauksiin, kuten spondylartriitteihin, kihtiin ja erityisesti SLE:hen on todettu liittyvän lisääntynyt riski. Jokaiseen reumasairauteen liittyy sille ominaisia kardiovaskulaari-ilmentymiä, mutta lisääntynyttä kardiovaskulaarisairastavuutta ja -kuolleisuutta selittää pääosin ateroskleroosin kiihtyminen.

Yleisten ja uusien riskitekijöiden lisäksi tulehdus on tärkeä itsenäinen ateroskleroosin riskitekijä. Muita tällaisia uusia riskitekijöitä ovat reumatekijä- ja sitrulliinipeptidivasta-ainepositiivisuus, nivelenulkoiset ilmentymät, fyysisen toimintakyvyn heikkous ja hypotyreoosi (1). Nivelreumapotilaiden kardiovaskulaaririskiä näyttävät eniten lisäävän tupakointi, verenpainetauti, nivelreuman aktiivisuus ja reumatekijä- tai sitrulliinipeptidivasta-ainepositiivisuus (2).

Ateroskleroosin kehittyminen

Endoteelilla on avainrooli verisuoniston toiminnassa. Endoteeli erittää vasoktiivisia aineita

(muun muassa typpidioksidia, NO₂), jotka vaikuttavat vasomotoriseen tonukseen ja homeostaasiin sekä verisolujen ja verisuonen seinämän yhteisvaikutuksiin. Tulehdus vaurioittaa tätä tasapainoa ja aiheuttaa endoteelisolujen toimintahäiriötä, joka on ateroskleroosin kehittymisen ensivaiheita. Nivelreuman ja ateroskleroosin kehitymisessä on yhteneväisyyksiä, muun muassa NLRP3-inflammasomin aktivoituminen vaikuttaa sekä ateroskleroosin että nivelreuman patogeneesissä.

Autovasta-aineet kiihdyttävät ateroskleroosia SLE:n ja nivelreuman yhteydessä (1,3). Satunnaisotantaisessa väestössä terveiden miesten reumatekijä- ja sitrulliinipeptidivasta-ainepositiivisuus on liitetty ateroskleroosiin (4,5). Alfainterferoni vaikuttaa SLE:n patogeneesissä ja lisää makrofagien muuttumista vaahtosoluiksi kiihdyttämällä verisuonen plakkimuodostusta (3). Alfainterferoni voi myös myötävaikuttaa SLE-potilaiden insuliiniresistenssin syntyyn (6).

Krooninen tulehdus vaikuttaa ateroskleroosin kehittymisen kaikissa vaiheissa endoteelin toimintahäiriöstä plakkirepeämään ja tromboosiin asti. Nivelreumapotilaiden suuremmat

tulehdusta lisäävien sytokiiniin pitoisuudet on yhdistetty subkliinisen ateroskleroosin vaikeuteen sepelvaltimoissa, ja heidän herkän CRP:n pitoisuutensa ovat suuremmat kuin väestössä (7).

Hyperkoagulaatio. Tulehdus vaikuttaa ateroskleroottisiin plakkeihin ja tekee ne instabiileiksi. Potilaiden, joilla on tulehduksellinen reumasairaus, riski saada sydäninfarkti plakki-repeämän jälkeen on suurentunut. Tulehdus- ja koagulaatiojärjestelmät ovat lähellä toisiaan, ja tulehdukseen liittyy lisääntynyt tukostaipumus. Erityisesti lisääntynyt tukostaipumus liittyy SLE:hen, ja esimerkiksi fosfolipidivasta-aine-oiroyhtymä voi esiintyä SLE:n sekundaarisena ilmentymänä.

Tupakointi on yleisempää nivelreumapotilaiden joukossa kuin väestössä (3). Se on sekä ateroskleroosin että nivelreuman riskitekijä. Lisäksi tupakoivien potilaiden nivelreuman on todettu olevan aktiivisempi ja nivelmuutosten vaikeampia kuin tupakoimattomien potilaiden (8). Tupakoivien nivelreumapotilaiden hoidossa sekä tavanomaiset että biologiset reumalääkkeet tehoavat huonommin (9). Tupakoinnilla on annosriippuvainen vaikutus spondylartriittimuutosten etenemiseen (10). Se on myös SLE:n puhkeamisen riskitekijä ja lisää sairauden aktiivisuuttakin (9).

Metabolinen oiroyhtymä on kertymä metabolisia ja kardiovaskulaarisia riskitekijöitä: lihavuus ja viskeraalisen rasvan kertyminen, insuliiniresistenssi, dyslipidemia ja verenpainetauti (11). Usein siihen liittyy hyperurikemiakin. Metabolinen oiroyhtymä on tavallinen monien tulehduksellisten reumasairauksien yhteydessä ja lisää niitä sairastavien potilaiden ateroskleroosiriskiä (11).

Lipidit käyttäytyvät aktiivisessa nivelreumassa paradoksaalisesti, jolloin kardiovaskulaaririski lisääntyy, vaikka samaan aikaan kokonais-, LDL- ja erityisesti HDL-kolesterolipitoisuudet pienenevät (1). Samaan aikaan triglyseridiarvot usein suurenevät. Tulehdus vaikuttaa lipideihin ja lipoproteiineihin muuttamalla lipiditasapainoa ateroogeeniseen suuntaan, jolloin muun muassa hapettuneen LDL-kolesterolin määrä lisääntyy ja apolipoproteiini A-I:n (apoA-I) pitoisuudet pienenevät.

Lipidien paradoksaalinen käyttäytyminen vaikeuttaa niiden merkityksen arviointia. Nivelreuman rauhoittuessa lipidipitoisuudet yleensä korjaantuvat ja palautuvat vastaaviksi kuin ennen nivelreuman kehittymistä (12). Erityisesti HDL-kolesterolipitoisuudet suurenevät, mikä korjaa HDL-kokonaiskolesterolisuhdetta, jota suositellaan käytettäväksi kardiovaskulaaririskin arvioinnissa (11).

Insuliiniresistenssi on tavallista nivelreuman yhteydessä (3). Sisäelinten alueelle kertyvä rasva liittyy insuliiniresistenssin kehittymiseen. Nivelreumapotilaiden keskivartalolihavuus liittyy sekä suurentuneeseen ateroskleroottisen valtimotaudin riskiin että aktiiviseen tulehdukseen (13). Diabeteksen ilmaantuvuus ja esiintyvyys ovatkin nivelreumapotilaiden joukossa suuremmat kuin väestössä (14). Toisaalta aktiivisen nivelreuman yhteydessä saattaa kehittyä reumatoidi kakeksia, jossa painoindeksi voi pysyä normaalina tai pienentyä, kun lihasmassa vähenee ja rasvan määrä lisääntyy. Verenpainetauti on raportoitu noin 4–70 %:lla nivelreumapotilaita, ja se jää heillä usein alihoidetuksi (3).

Fyysinen inaktiivisuus on tavallista nivelreumapotilailla. Huono fyysinen kunto ja heikentynyt lihasvoima ennustavat kuolleisuutta sekä nivelreumapotilaiden osalta että väestössä (15). Huonon fyysisen toimintakyvyn on osoitettu ennustavan nivelreumapotilaiden kardiovaskulaarikuolleisuuttakin.

Parodontiitti on tavallinen löydös nivelreumapotilailla ja korreloituu myös nivelreuman aktiivisuuteen (16). Parodontiitti saattaa vaikuttaa nivelreuman puhkeamiseen. Parodontiittia ja *Porphyromonas gingivalista* on löydetty myös sitrulliinipeptidivasta-ainepositiivisilta henkilöiltä, joilla ei ole nivelreumaa, ja onkin spekuloitu, että hyvällä hampaiden hoidolla voitaisiin estää nivelreuman puhkeamista. Parodontiitti on liitetty suurentuneeseen ateroskleroosiriskiin myös väestössä.

Tulehdukselliset reumasairaudet ja kardiovaskulaaririski

Nivelreumaan sairastuminen lisää ennenaikaista kuolleisuutta. Yleisin kuolinsyy ovat sydän- ja verisuonitaudit, joihin kuolee jopa 50 %

TAULUKKO 1. Sydän- ja verisuonitautiriski tulehduksellisten reumasairauksien yhteydessä (17,20,25,26). Suluissa 95 %:n luottamusvälit.

Kuolleisuus	Ilmaantuvuus tai esiintyvyys
Nivelreuma	
Sydän- ja verisuonitaudit SMR 1,50 (1,39–1,61)	Sydän- ja verisuonitautien ilmaantuvuus RR 1,48 (1,36–1,62)
Sepelvaltimotauti SMR 1,59 (1,46–1,73)	Sydäninfarktin ilmaantuvuus RR 1,68 (1,40–2,03)
Aivoverenkiertosairaudet SMR 1,52 (1,40–1,67)	Aivoverenkiertosairauksien ilmaantuvuus RR 1,41 (1,14–1,74)
	Sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus RR 1,87 (1,47–2,39)
Selkärankareuma	
Sydän- ja verisuonitaudit HR 1,35 (1,07–1,70)	Sepelvaltimotaudin ilmaantuvuus aHR 0,91 (0,65–1,28) → 1,54 (1,31–1,82) RR 1,30 (1,0–1,7)
	Aivoverenkiertosairauksien ilmaantuvuus aHR 1,0 (0,73–1,39) → 1,25 (1,06–1,48) HR 2,3 (1,9–2,8) RR 1,98 (1,16–3,20)
Nivelpsoriaasi	
Sydän- ja verisuonitaudit SMR 1,33 (7,72–21,53) → 1,64 (1,02–2,52) RR 1,84 (1,11–3,06) aHR 1,09 (0,91–1,32)	Sepelvaltimotaudin ilmaantuvuus SPR 2,57 (1,73–3,80) SIR 0,60 (0,34–0,99) aHR 1,76 (1,59–1,95)
	Aivoverenkiertosairauksien ilmaantuvuus SIR 0,59 (0,32–0,99) aHR 1,34 (1,22–1,48)
Systeeminen lupus erythematosus (SLE)	
Sydän- ja verisuonitaudit SMR 2,97 (2,78–3,16)	Sydäninfarkti OR, ilmaantuvuus 2,67 (1,34–5,34)
Sepelvaltimotauti SMR 3,03 (2,78–3,29); nuorten SLE-potilaiden riskisuhte korostuu	SIR 2,31 (1,34–3,7) – 4,94 (4,15–5,83); nuorilla suurempi riskisuhte Aivoverenkiertosairaus SIR 2,02 (1,3–3,81) RR, ilmaantuvuus 2,29 (0,85–6,15); nuorilla suurempi riskisuhte

aHR = adjusted hazard ratio, korjattu riskiteheyksien suhde; OR = odds ratio, kerroinsuhde; PMR = proportional morbidity ratio, sairastavuuden osuussuhde; RR = relative risk, riskisuhte; SIR = standardized incidence ratio, vakioitu ilmaantuvuus-suhde; SMR = standardized mortality ratio, vakioitu kuolleisuussuhde; SPR = standardized prevalence ratio, vakioitu esiintyvyyssuhde

nivelreumapotilaista (17). Nivelreumapotilaiden kardiovaskulaaririski on yhtä suuri tai jopa suurempi kuin diabetesta sairastavilla (18). Myös jo subkliinisen ateroskleroosin määrä ja vaikeus ovat nivelreumapotilailla vastaavat kuin diabetesta sairastavilla (19).

Nivelreumaan liittyy spesifisiä kardiovaskulaarisia ilmentymiä, kuten sydänpuussitulehdus, mutta kliinisesti merkittävimmät sydän- ja ve-

risuonitaudit ovat sepelvaltimotauti, aivoverenkiertosairaudet ja sydämen vajaatoiminta (3,20). Vanhemmassa kirjallisuudessa nivelreumapotilaiden eliniän lyheneminen vaihteli runsaasti. Vuoteen 2005 ulottuvassa laajassa yli 100 000 potilaan meta-analysissä raportoitiin nivelreumapotilaiden kuolleisuuden sydäninfarktiin ja aivoverenkiertohäiriöihin olevan lisääntynyt yli 50 %:lla väestöön verrattuna

Ydinasiat

- ▶ Tulehduksellisia reumasairauksia sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitautiriski on suurentunut.
- ▶ Krooninen tulehdus on itsenäinen riskitekijä, minkä lisäksi potilailla voi olla yleisiä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.
- ▶ Sydän- ja verisuonitautiriskin pienentämiseksi tulee puuttua tehokkaasti yleisiin riskitekijöihin ja pyrkiä tulehduksen rauhoittamiseen tavoitteena pysyvä remissio.

(**TAULUKKO 1**) (17). Vuonna 2018 ikävakioitu sepelvaltimotautikuolleisuus suomalaisessa väestössä oli noin 350/100 000 asukasta (21).

Nivelreumapotilaiden sydäninfarktiriski on lisääntynyt jo ennen nivelreumadiagnoosia (22). Tähän vaikuttanevat nivelreuman ja sepelvaltimotaudin yhteiset riskitekijät, esimerkiksi tupakointi ja mahdollisesti geneettinen alttius (23). Nivelreumapotilaiden oireettoman sydäninfarktin ja äkkikuoleman riski on lisääntynyt (12). Reumapotilaiden sepelvaltimoista on histologisissa tutkimuksissa löydetty enemmän instabiileja plakkeja kuin nivelreumaa sairastamattomilta (3). Tämä voi osittain selittää lisääntynyttä sydänperäisen äkkikuoleman riskiä.

Tulehduksellisia reumasairauksia sairastavien, muun muassa nivelreuma- ja SLE-potilaiden, sydäninfarktin jälkeinen kuolleisuus on lisääntynyt, ja heille tehdään vähemmän revaskularisaatioimenpiteitä (24). Myös potilaiden käyttämä lääkitys, esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, eräät reumalääkkeet ja peroraaliset glukokortikoidit, voi vaikuttaa haitallisesti sydän- ja verenkiertoelimistöön. Tällaisia reumalääkkeitä ovat leflunomidi ja siklosporiini, jotka saattavat nostaa verenpainetta, sekä hydroksiklorokiini, joka voi vaikuttaa haitallisesti sydämen johtorataan ja sydänlihakseen.

Spondyloartriitit. Sydän- ja verisuonitaudit ovat lisääntyneet myös selkärankareumaa ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla, mutta hieman vähemmän kuin nivelreumapotilailla

(**TAULUKKO 1**). Erään selkärankareuma- ja nivelpsoriaasipotilaiden kardiovaskulaarisairastuvuutta ja -kuolleisuutta raportoineen, vuodet 1997–2018 kattavan meta-analyysin mukaan selkärankareumapotilaiden sydäninfarktiriski ja aivotapahtumariski olivat merkitsevästi lisääntyneet (noin 20–50 % ja noin 20–30 %) muuhun väestöön verrattuna (25). Nivelpsoriaasiin liittyvää kardiovaskulaaririskiä on tutkittu vähemmän, mutta näyttää siltä, että siihenkin liittyy suurentunut sydäninfarktiriski. Aivoinfarktin osalta tulokset ovat olleet epäselvempiä (25).

SLE-potilaiden kuolleisuus on lisääntynyt kaksihuippuisesti. Alussa sitä lisäävät SLE:n aktiivisuus, glomerulonefriitti sekä infektiot, ja myöhemmin eli noin 4–20 vuotta SLE-diagnoosin jälkeen tärkein syy ovat sydän- ja verisuonitaudit (26). SLE:hen liittyy reumasairauksista kaikkein eniten kiihtynyt ateroskleroosi. Sydäninfarktiriski on lisääntynyt 2–10-kertaisesti (26). Erityisesti nuorten naispotilaiden kardiovaskulaaririski on voimakkaasti lisääntynyt verrattuna ikä- ja sukupuolivakiointuun taustaväestöön.

Eräissä suuressa 498 potilaan epidemiologisessa tutkimuksessa todettiin 35–44-vuotiaiden naispotilaiden sydäninfarktiriski yli 50-kertaiseksi verrattuna samanikäisiin verrokkeihin, kun taas iäkkäämpien potilaiden sydäninfarktiriski oli 2–5-kertainen (26). Väestössä hedelmällisessä iässä olevan naisen sydäninfarktiriski on hyvin pieni, joten SLE:tä sairastavat naiset saavat kuitenkin lukumääräisesti vähän sydäninfarkteja, vaikka suhteellinen riski on suuri. Myös aivotapahtuman riski on noin kaksinkertaisesti lisääntynyt ja painottuu nuorempiin potilaisiin (**TAULUKKO 1**) (26).

SLE:hen liittyvän kardiovaskulaaririskin taustalla vaikuttaa yleisten riskitekijöiden ja sairauden aktiivisuuden lisäksi muitakin endoteeliä vaurioittavia tekijöitä. SLE:lle tyypilliset monenlaiset autovasta-aineet voivat kiihdyttää ateroskleroosia vaurioittamalla endoteeliä ja muuttamalla lipoproteiinien aineenvaihduntaa (3). SLE:hen liittyy myös protromboottinen tila (3). SLE:hen liittyvä fosfolipidivasta-aineoireyhtymä lisää tromboosiriskiä sekä sydäninfarkti- ja aivotapahtumariskiä (26).

TAULUKKO 2. Tulehduksellista reumasairautta sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitautiriskin suuruuden luokittelu näiden sairauksien ehkäisyn kannalta.

Riskin suuruus	Ryhmien määrittely	Huomioitavaa
Suuri riski	Nivelreumapotilaat (erityisesti jos lasko tai CRP-pitoisuus jatkuvasti suuri tai nivelenulkoisia oireita ¹⁾) SLE-potilaat	Sydän- ja verisuonitautiriski verrattavissa tyyppin 2 diabetekseen
Jonkin verran suurentunut riski	Selkärankareumapotilaat Nivelpsoriaasipotilaat	–

¹Taulukko pohjautuu EULAR:n (European League Against Rheumatism; www.eular.org) vuosien 2015/2016 riskinarviointi- ja hoitosuosituksiin (1) sekä Ruotsin reumatologisen yhdistyksen vuoden 2019 suositukseen (27).

SLE:n alkuvaiheen hoidossa käytetään usein suuria glukokortikoidiannoksia, jotka voivat olla haitallisia sydän- ja verenkiertoelimistölle. SLE:n pitkäkestoisuus lisää ateroskleroosin riskiä, ja neuropsykiatrinen SLE:n ilmentymä vaikuttaa lisäävän riskiä jopa nelinkertaiseksi (26). SLE:hen liittyvä glomerulonefriitti lisää potilaiden sydäninfarkti- ja kardiovaskulaarikuolleisuusriskiä (6). Munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen vaikuttaa lipidiprofiiliin epäedullisesti, mikä osaltaan myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen.

Kardiovaskulaaririskin arviointi ja vähentäminen

Nivelreumapotilaita on hyvä arvioida suuren kardiovaskulaaririskin potilaina. Väestöön perustuvat riskinarviointitaulukot ja laskurit, esimerkiksi Euroopan kardiologisen seuran SCORE-riskilaskuri vuodelta 2007 (the Systematic Coronary Risk Evaluations, www.escardio.org) tai FINRISKI-laskuri (www.thl.fi/finriski-laskuri) aliarvioivat nivelreumapotilaiden ja todennäköisesti muidenkin tulehduksellisia reumasairauksia sairastavien riskiä.

Ruotsin reumatologinen yhdistys on antanut suositukset sydän- ja verisuonitautien ehkäisystä tulehduksellisten reumasairauksien yhteydessä (27). Näiden ohjeiden mukaisesti kardiovaskulaaririski on suurentunut erityisesti nivelreumapotilailla, joilla on nivelenulkoisia oireita taikka jatkuvasti suurentunut lasko tai CRP-pitoisuus, sekä SLE-potilailla. Molemissa potilasryhmissä riskin suuruus on verrattavissa diabetekseen liittyvään riskiin. Myös spondyloartriittipotilaiden riski on jonkin verran suurentunut.

Euroopan reumatologinen yhdistys EULAR (European League Against Rheumatism, www.eular.org) on myös antanut suositukset nivelreumapotilaiden sydän- ja verisuonitautien riskinarvioinnista ja hoidosta (1). Nivelreumapotilaan riskiä suositellaan arvioitavaksi kertomalla SCORE-riskitaulukon lukema 1,5:llä, jolloin saatua riskilukua kutsutaan modifoiduksi SCORE:ksi (1).

SCORE-laskuria käytetään paljon kansainvälisesti, mutta Suomessa voitaisiin käyttää FINRISKI-laskuria. Terveystieteissä on GFR SCORE FINRISKI BMI LDL -laskuri (Duodecim, viimeisin muutos 12.10.2017), joka voisi olla nopea ja helppokäyttöinen vastaanottolanteessa. Nivelreumapotilaiden osalta tämäkin laskennallinen riskiluku voisi olla aiheellista kertoa 1,5:llä. **TAULUKOSSA 2** on esitetty reumasairauspotilaiden sydän- ja verisuonitautien ehkäisyn kohderyhmät. **TAULUKKON 3** on koottu vinkkejä sydän- ja verisuonitautien ehkäisystä tulehduksellisten reumasairauksien yhteydessä.

Reumalääkkeet. Nivelreuman hoidon tavoitteena on remissio. Hoidon aloittaminen mahdollisimman varhain parantaa potilaiden kardiovaskulaariennustetta. Reumatulehduksen rauhoittuessa myös kardiovaskulaaririski pienenee. Pitkään kestänyt tulehdustila, iäkkäys ja käytetty glukokortikoidien kokonaisuus ennustavat sepelvaltimoiden ateroskleroosin etenemistä (28).

Tavanomaisten reumalääkkeiden kuten metotreksaatin sekä biologisten reumalääkkeiden (tuumorinekroositekijä alfan estäjät) käyttö pienentää nivelreumapotilaiden kardiovaskulaaririskiä (29). Erityisesti niiden potilaiden, jotka saavat vasteen lääkitykseen tuumorinekroositekijä alfan estäjillä, riski pienenee (30).

TAULUKKO 3. Käytännön ohjeita tulehduksellista reumasairautta sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitautiriskin vähentämiseksi.

Riskitekijä	Riskin vähentäminen	Huomioitavaa
Tulehdus	Tulehduksen hoidon tavoitteena pysyvä remissio tehokkaalla (yhdistelmä)lääkityksellä	Liikunnan lisääminen saattaa osaltaan rauhoittaa tulehdusta
Tupakointi	Tupakoinnista vieroittaminen	Ohjaus vieroitusryhmiin ja lääkkeellinen vieroitushoito
Lipidit	Suuren riskin potilaiden LDL-pitoisuustavoite < 2,5 mmol/l ¹ ja erittäin suuren riskin potilaiden < 1,4 mmol/l ²	SCORE:n tai Finriski-laskurin riskiluku kerrottava 1,5:lla. Hypotyreoosin seulonta; lipidipitoisuuksien arviointi, kun tulehdus on saatu rauhoittumaan; muista elintapaohjauksista.
Diabetes tai insuliiniresistenssi	Diabeteksen hyvä hoitotasapaino ja insuliiniresistenssin estäminen tai vähentäminen	Lääkehoidon lisäksi elintapaohjaus (liikunta, ruokavalio) tärkeää
Verenpaine	< 140/90 mmHg ^{1,2} Erittäin suuren riskin potilaista alle 65-vuotiaiden systolisen verenpaineen tavoite on 120–130 mmHg ja tätä vanhempien 130–140 mmHg ²	Lääkehoidon lisäksi elintapaohjaus (liikunta, ruokavalio, suolan vähentäminen) tärkeää
Ylipaino	Tavoitteena painoindeksi < 25 kg/m ²	Huomioi myös aktiivisen tulehduksen yhteydessä esiintyvä alipaino ja reumatoidi kakeksia sekä vyötärölihavuus. Vyötärön ympärys miehillä > 100 cm ja naisilla > 90 cm merkitsee huomattavaa terveyshaittaa.
Liikkumattomuus tai huono fyysinen kunto	Kartoita potilaan liikuntatottumukset, ks. esim. UKK-instituutin liikuntasuositus ⁴	Muista myös liikuntaresepti
Hampaat	Parodontiitin hoito; hyvä suuhygienia ja hampaiden infektiopesäkkeiden hoito	Säännöllinen suu-terveyden seuranta tärkeää
Glukokortikoidit	Mahdollisimman pieni annos, kuitenkin niin, että saadaan tulehdus mahdollisimman hyvin rauhoittumaan	Tavoitteena prednisolonin (tai ekvivalentin) annos ≤ 7,5 mg/vrk
Tulehduskivuläläkkeit	Jos käyttö välttämätöntä, valitaan naprokseeni	Suosittelavin kipulääke parasetamoli; COX 2:n estäjät vasta-aiheisia potilaille, joilla on ateroskleroottinen valtimotauti, ja niitä tulee käyttää varoen, jos potilaalla on sydän- ja verisuonitautiriskitekijöitä

Taulukko pohjautuu EULAR:n (European League Against Rheumatism; www.eular.org) vuosien 2015/2016 riskinarviointi- ja hoitosuosituksiin (1) ja Ruotsin reumatologisen yhdistyksen vuoden 2019 suositukseen¹ (27), vuoden 2019 Euroopan kardiologisen seuran (ESC) suositukseen² ja Kohonneen verenpaineen Käypä hoito -suositukseen [päivitetty 22.09.2014]³. www.ukkinstituutti.fi/liikkumisensuositus⁴
COX 2 = selektiivinen syklo-oksigenaasi 2

Tulehdusta rauhoittavien ominaisuuksiensa lisäksi reumalääkkeet näyttävät vaikuttavan suotuisasti yleisiin riskitekijöihin, muun muassa glukoosiaineenvaihduntaan ja endoteelin toimintaan (29).

Tuumorinekroositekijä alfan estäjät paitsi rauhoittavat tulehdusta myös estävät selkärangan kareumapotilaiden ateroskleroosin etenemistä (31). Tulehdukseen vaikuttavia lääkkeitä on tutkittu myös sepelvaltimotautipotilaiden hoidossa. Kolkisiinilla ja interleukiini 1:n antagonistilla kanakinumabilla näyttää olevan sydäninfarktirisikiä pienentävä vaikutus, toisin kuin metotreksaatilla (32).

SLE:n aktivoitumisen estämiseen käytetään peruslääkkeenä hydroksiklorokiinia, jolla on todettu useita sydän- ja verenkiertoelimistön kannalta hyödyllisiä vaikutuksia. Se vaikuttaa edullisesti lipideihin ja glukoosiaineenvaihduntaan sekä estää sepelvaltimotaudin kehittymistä SLE-potilaille (33). Hydroksiklorokiinin käytön yhteydessä on hyvä muistaa erityisesti sen mahdollisesti QT-aikaa pidentävä vaikutus.

Glukokortikoidihoitoon liittyy suurentunut kardiovaskulaaritapahtuman riski. Glukokortikoidit rauhoittavat tulehdusta mutta vaikuttavat haitallisesti yleisiin riskitekijöihin. Ne lisäävät insuliiniresistenssiä, nostavat verenpai-

netta ja voivat aiheuttaa metabolista oireyhtymää, jolloin ne lisäävät kardiovaskulaaririskiä. Pitkäaikainen glukokortikoidihoito (prenisoloni > 7,5 mg/vrk) on yhdistetty nivelreumapotilaiden lisääntyneeseen kuolleisuuteen (3). Jos glukokortikoidien käyttö on välttämätöntä, suositellaan pyrkimään mahdollisimman pienen annokseen. Tavoitteena on löytää tasapaino glukokortikoidihoidon haittojen ja reumatulehduksen rauhoittumisen välillä.

Tulehduskipulääkkeet lisäävät sydän- ja verisuonitautiriskiä. Pienin riskin lisääntymisen näyttäisi liittyvän naprokseeniin. Tuore rekisteritutkimus raportoi sydäninfarktiriskin lisääntyvän sekä epäselektiivisten (ibuprofeeni, diklofenaakki, naprokseeni) että selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2:n) estäjien (selekoksibi, rofekoksibi) käytön yhteydessä (34). Tässä tutkimuksessa selekoksibin aiheuttama riskin suureneminen vastasi epäselektiivisten tulehduskipulääkevalmisteiden aiheuttamaa. Sydäninfarktiriski oli suurin tulehduskipulääkehoidon alussa ja käytettäessä suuria annoksia. Käypä hoito -suosituksen mukaisesti kaikkiin tulehduskipulääkevalmisteisiin, myös naprokseeniin, liittyy akuutin sydäninfarktin riski, ja niiden antamista potilaille, joilla on valtimotauti, sen riskitekijöitä tai sydämen vajaatoiminta, tulee välttää (35).

Yleiset riskitekijät. Verenpainetauti ja dyslipidemia ovat usein alidiagnosoituja ja alihoidettuja nivelreuman yhteydessä (36). Tulehduksen lisäksi on kuitenkin tärkeää hoitaa myös yleisiä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Lipidipitoisuuksien arvioimista suositellaan, kun reumasairaus on saatu rauhoittumaan. Hydroksiklorokiini on hyödyllinen lääke nivelreuman ja SLE:n hoidossa, koska sillä on anti-

reumaattisen vaikutuksensa lisäksi myös muita sydän- ja verenkiertoelimistölle hyödyllisiä vaikutuksia (29). Statiineilla on lipidipitoisuuksia pienentävän vaikutuksensa lisäksi tulehdusta rauhoittavaa vaikutusta nivel- ja selkärankareuman yhteydessä (37,38).

Tulehduksellista reumasairautta sairastavalle tulee antaa elintapaohjausta (sydänystävällinen ruokavalio, liikunta, tupakoimattomuus, ylipainon ja keskivartalolihavuuden välttäminen sekä hampaiden ja suun hoito). Liikuntaharjoittelu, johon sisältyy lihaskuntoharjoittelua ja aerobista harjoittelua, vähentää nivelreumapotilaiden kardiovaskulaaririskiä ja myös nivelreuman aktiivisuutta (39). Tehokas liikuntaharjoittelu vähentää selkärankareuman aktiivisuutta ja korjaa kardiovaskulaaririskitekijöitä (40). SLE:n osalta ei ole selkeää näyttöä, että liikunta korjaisi kardiovaskulaaririskitekijöitä tai vaikuttaisi taudin aktiivisuuteen, mutta SLE:tä on tutkittu vähemmän kuin esimerkiksi nivelreumaa.

Tuoreimmista tutkimuksista on saatu joitakin viitteitä siitä, että nivelreumaa sairastavien kardiovaskulaarikuolleisuus vähenisi ja elinajan odote lähentyisi muun väestön elinikää (41,42).

Lopuksi

Jotta tulehduksellisia reumasairauksia sairastavien kardiovaskulaarikuolleisuus saataisiin entisestään vähenemään, tarvitaan aktiivista reumasairauden hoitoa, jonka tavoitteena on pysyvä remissio, sekä tehokasta puuttumista yleisiin kardiovaskulaaririskitekijöihin. Niin perusterveydenhuollon kuin erikoissairanhoidonkin panos ja saumaton yhteistyö tässä on tärkeää. ■

RIITTA KOIVUNIEMI, reumatologian erikoislääkäri, LT, tutkija, osastonylilääkäri
HYKS, Tulehduskeskus, reumatologia ja Syöpäkeskus, hematologian tutkimusyksikkö
Kanta-Hämeen keskussairaala, sisätaudit, reumatologia

MARJATTA LEIRISALO-REPO, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri, LKT, reumatologian emeritaprofessori
HYKS, Tulehduskeskus, reumatologia

VASTUUTOIMITTAJA
Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Riitta Koivuniemi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Novartis), muut sidonnaisuudet (Maire Lisko -säätiön apuraha, Suomen Lääketieteen Säätiön apuraha)

Marjatta Leirisalo-Repo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi, Novartis)

KIRJALLISUUTTA

1. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, ym. EU-LAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28.
2. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, ym. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:48–54.
3. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:693–704.
4. Aho K, Salonen JT, Puska P. Autoantibodies predicting death due to cardiovascular disease. *Cardiology* 1982;69:125–9.
5. Cambridge G, Acharya J, Cooper JA, ym. Antibodies to citrullinated peptides and risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2013;228:243–6.
6. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:441–8.
7. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27:136–40.
8. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, ym. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:861–6.
9. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:J258–65.
10. Villaverde-Garcia V, Cobo-Ibanez J, Candelas-Rodriguez G, ym. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:569–83.
11. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, ym. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res* 2018;133:277–88.
12. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, ym. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2143–54.
13. Uutela T, Kautiainen H, Järvenpää S, ym. Waist circumference based abdominal obesity may be helpful as a marker for unmet needs in patients with RA. *Scand J Rheumatol* 2014;43:279–85.
14. Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:115–21.
15. Sokka T, Häkkinen A. Poor physical fitness and performance as predictors of mortality in normal populations and patients with rheumatic and other diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S14–20.
16. Äyräväinen L, Leirisalo-Repo M, Kuuliala A, ym. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: A prospective follow-up study in Finnish population. *BMJ Open* 2017;7:e011916.
17. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, ym. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690–7.
18. Agca R, Hopman LHGA, Laan KJC, ym. Cardiovascular event risk in rheumatoid arthritis compared with type 2 diabetes: a 15-year longitudinal study. *J Rheumatol* 2020;47:316–24.
19. Stamatelopoulou KS, Kitas GD, Papatheodorou CM, ym. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1702–8.
20. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, ym. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1524–9.
21. Suomen virallinen tilasto. Kuolemansyyt. 2. Kuolleisuus verenkiertoelinten sairauksiin ja kasviainiin väheni edelleen. Helsinki: Tilastokeskus 2018. www.stat.fi/til/ksyyt/2018/ksyyt_2018_2019-12-16_kat_002_fi.html.
22. Kerola AM, Kerola T, Kauppi MJ, ym. Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1826–9.
23. Westerlund H, Holmqvist M, Ljung L, ym. Siblings of patients with rheumatoid arthritis are at increased risk of acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2019;78:683–7.
24. Van Doornum S, Bohensky M, Tacey MA, ym. Increased 30-day and 1-year mortality rates and lower coronary revascularisation rates following acute myocardial infarction in patients with autoimmune rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2015;17:38.
25. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:369–89.
26. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:77–95.
27. Riktlinjer och rekommendationer framtagna av SRF. Svensk Reumatologisk Förening 2019. www.svenskreumatologi.se/srfs-riktlinjer/.
28. Karpouzias GA, Ormseth SR, Hernandez E, ym. Impact of cumulative inflammation, cardiac risk factors and medication exposure on coronary atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:400–8.
29. Giles JT. Rheumatoid arthritis pharmacotherapies: do they have anti-atherosclerotic activity? *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:27.
30. Lim DT, Cannella AC, Michaud KD, ym. Cardiovascular risk and the use of biologic agents in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:459.
31. Atzeni F, Nucera V, Galloway J, ym. Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF drugs: a narrative review. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:517–24.
32. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, ym. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. *J Clin Med* 2019;8:1109.
33. Yang DH, Leong PY, Sia SK, ym. Long-term hydroxychloroquine therapy and risk of coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Med* 2019;8:796.
34. Bally M, Dendukuri N, Rich B, ym. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:j1909.
35. Kipu. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Anestesiologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 22.8.2017]. www.kaypahoito.fi.
36. van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, ym. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1210–6.
37. Lv S, Liu Y, Zou Z, ym. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:69–76.
38. van der Valk FM, Berneet Moens SJ, Verweij SL, ym. Increased arterial wall inflammation in patients with ankylosing spondylitis is reduced by statin therapy. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1848–51.
39. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, ym. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1819–25.
40. Sveas SH, Berg IJ, Provan SA, ym. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. *PLoS One* 2014;9:e108688.
41. Myasoedova E, Gabriel SE, Matteson EL, ym. Decreased cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis (RA) in recent years: dawn of a new era in cardiovascular disease in RA? *J Rheumatol* 2017;44:732–9.
42. Puolakka K, Kautiainen H, Pohjolainen T, ym. No increased mortality in incident cases of rheumatoid arthritis during the new millennium. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2057–8.