

РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ И СЪРДЕЧНО СЪДОВ РИСК

Доц. Иван Груев д.м.
НМТБ”Цар Борис III”

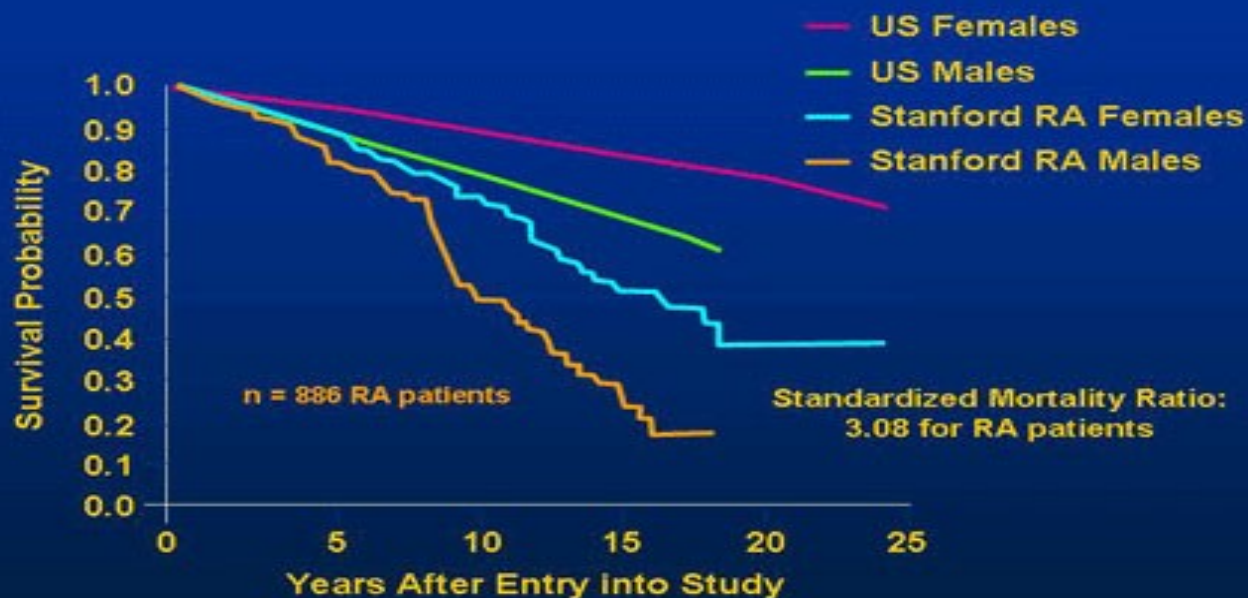


Ревматоиден артрит

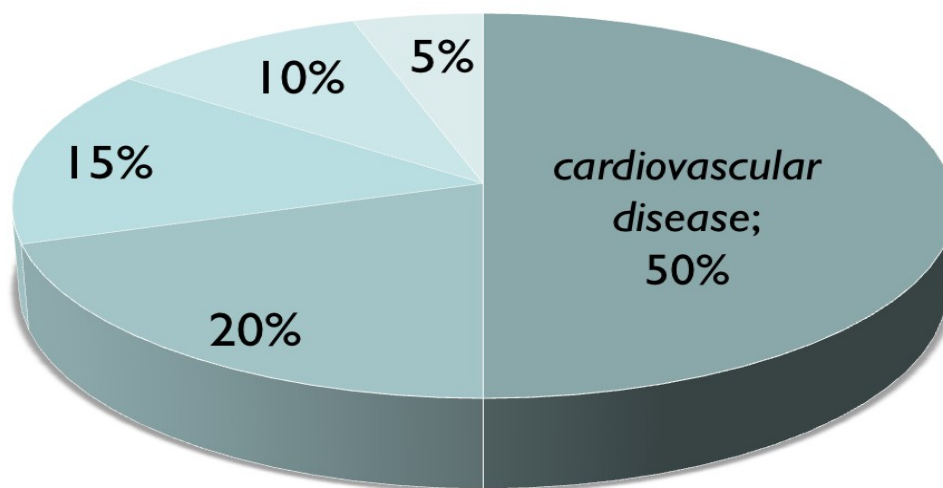
- Ревматоидният артрит е често възпалително ставно заболяване /ВСЗ/, засягащо около 1 % от общата популация, с преобладаване на женския пол /съотношение жени:мъже – 3 до 4 : 1/ и нарастване с възраст .
- Пациентите, страдащи от РА, имат повишена смъртност в сравнение с общата популация със стандартизиран индекс на смъртността между 1.28 и 3.0 . Те имат също четирикратно повишен риск от сърдечно съдови заболявания ССЗ .
- Всъщност ССЗ и особено исхемичната болест на сърцето /ИБС/ представляват главната причина за смърт при проучвания на пациенти с РА.
- Roman M.J., Salmon J.E. Cardiovascular manifestation of Rheumatologic Diseases. Circulation, 2007, 116: 2346-2355 .

Пациентите с РА имат повишена смъртност!

Increased Mortality in Patients with RA Kaplan-Meier Survival Curves in a US Population

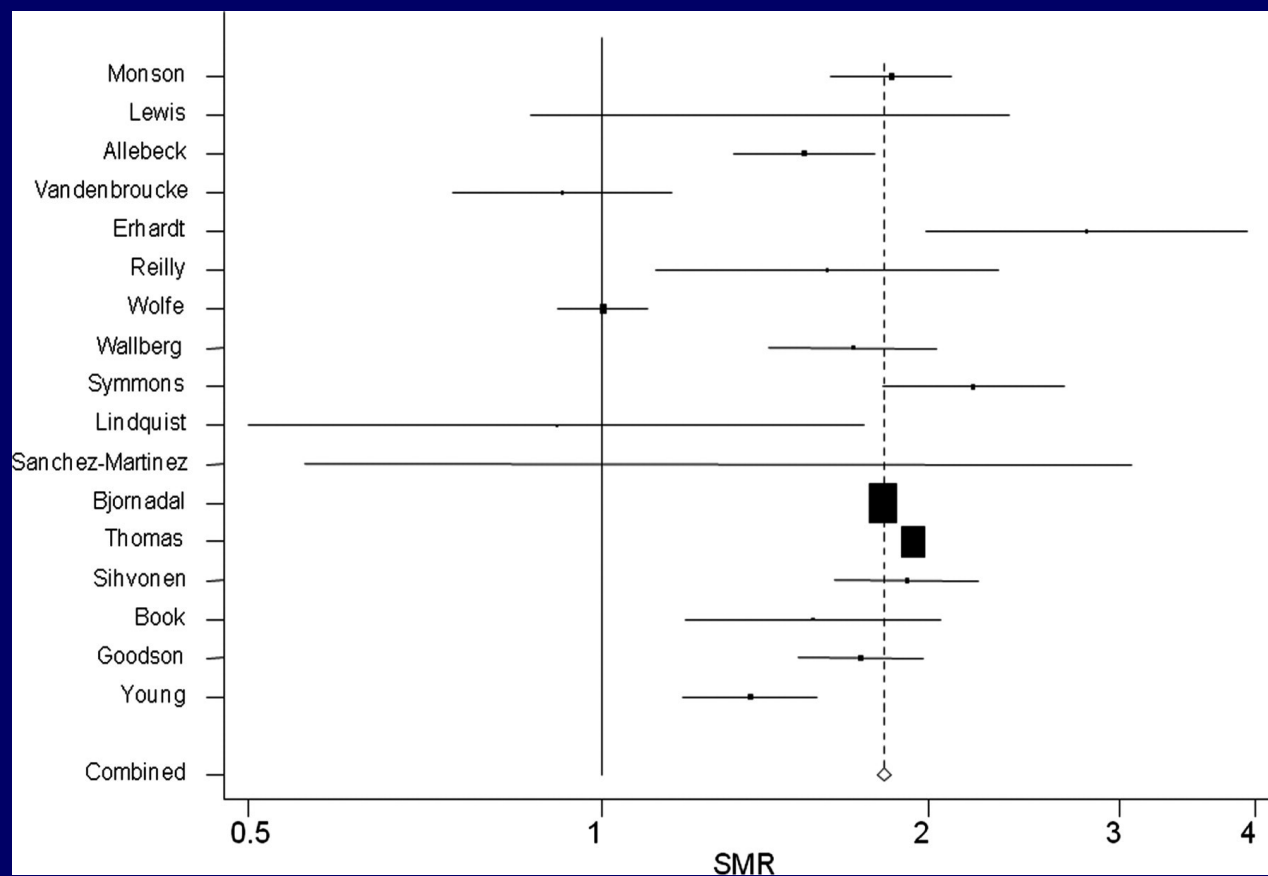


Смъртността при пациенти с РА се дължи основно на сърдечно-съдови заболявания!



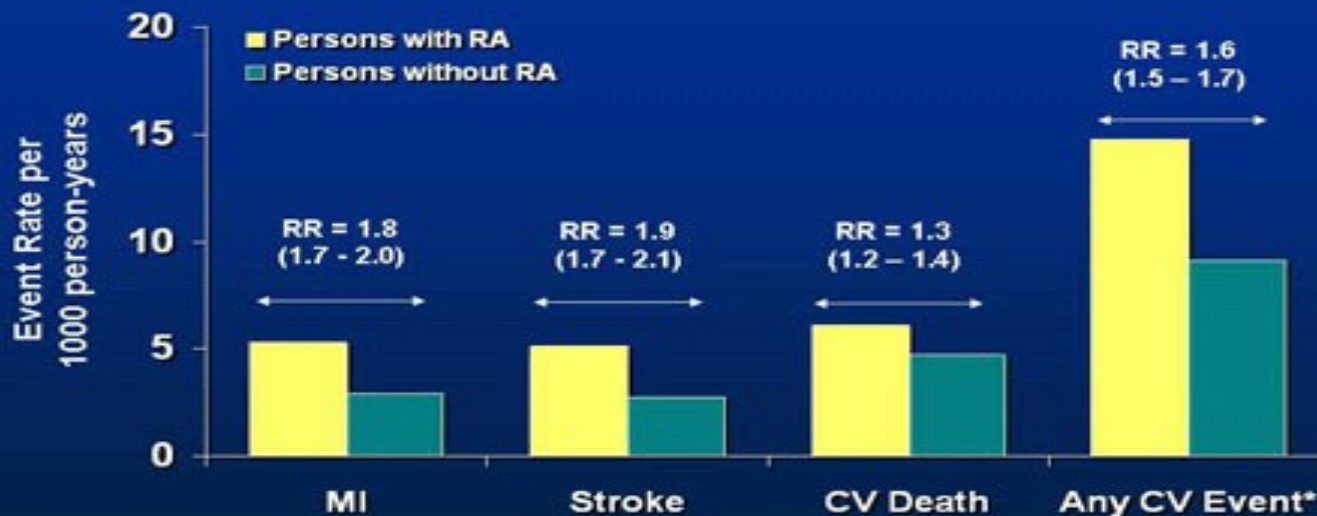
- cardiovascular disease (CVD)
- infection
- malignancy
- pulmonary
- other

Ревматоиден артрит и сърдечно-съдова смъртност- около 2 пъти по-висок риск!



РА= повишен риск от миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и СС смърт

Risk of MI, Stroke and CV-related Death Are All Increased for Persons with Rheumatoid Arthritis



* Myocardial infarction (MI), stroke, or cardiovascular (CV) death defined by ICD-9 codes

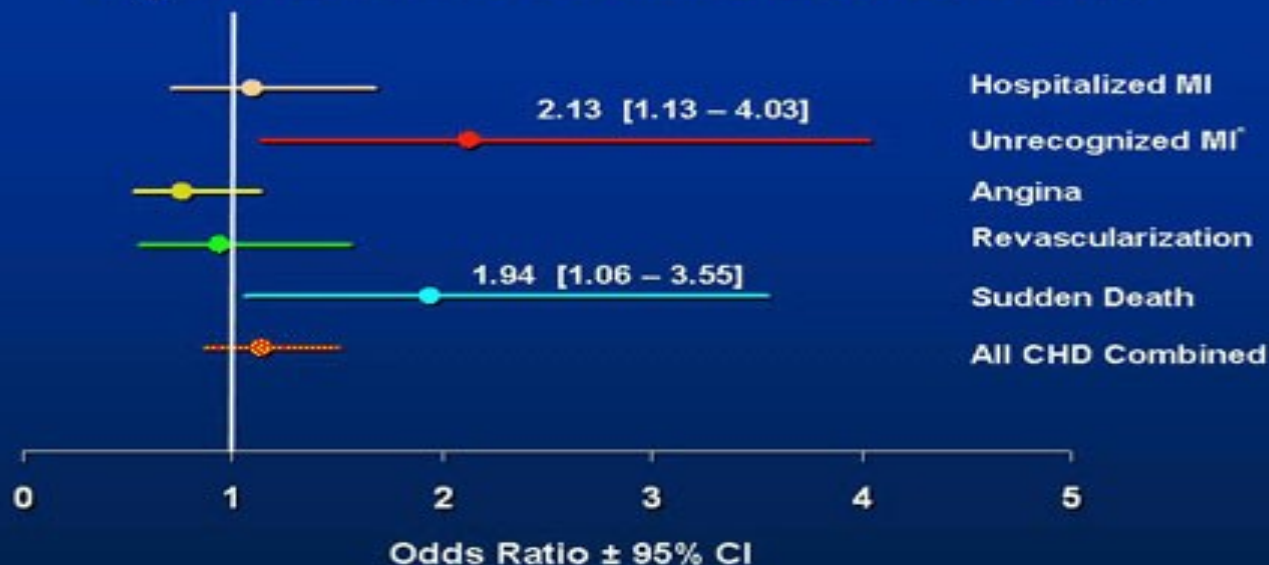
Solomon DH, et al. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1608-1612.

При това миокардните инфаркти протичат по-тежко и често безболково

Kitas G., et al Rheumatoid arthritis alters ACS presentation, outcome. Ann rheum Dis 2006; 65; 348-

353

RA Patients Incur an Increased Risk of Unrecognized Myocardial Infarction and Sudden Death

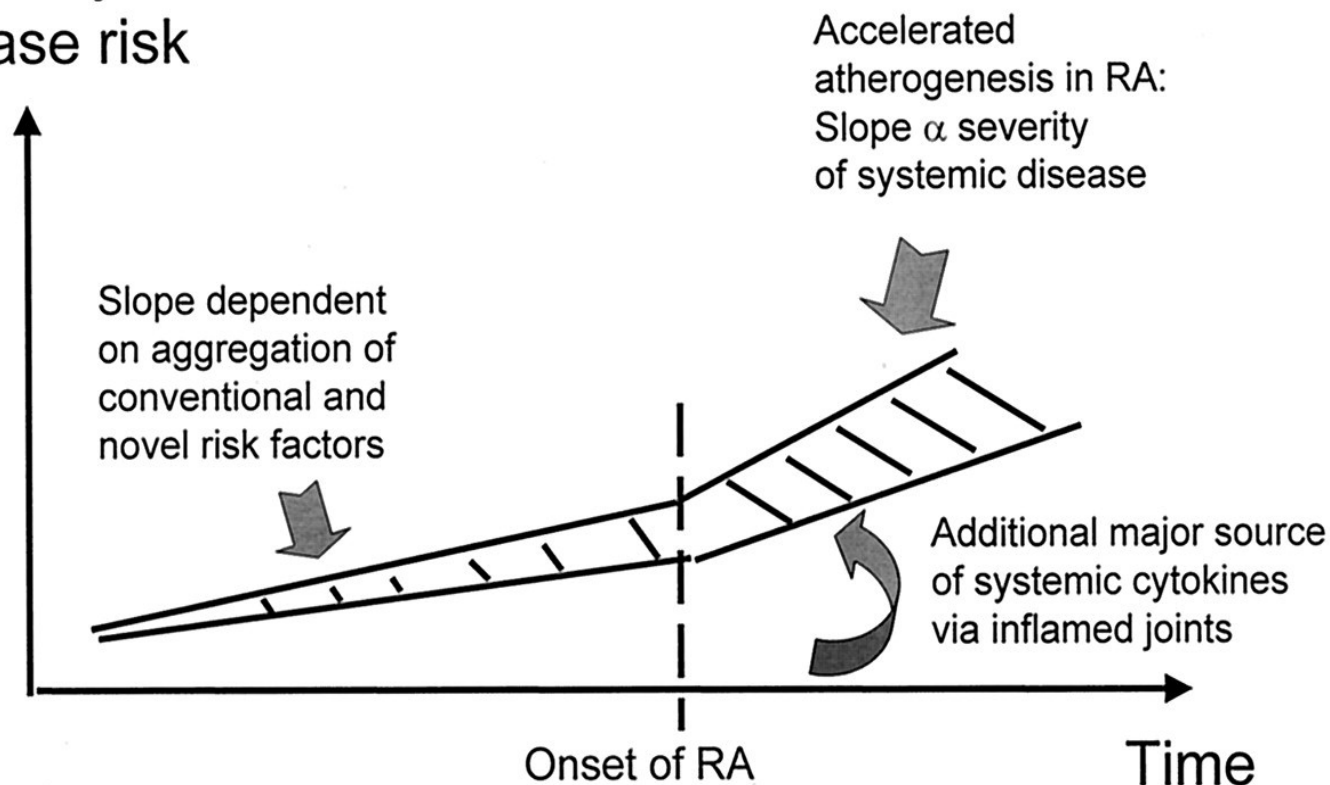


Rochester MN cohort 1955-1995: n = 603 RA patients and matched controls
* Defined as characteristic ECG findings in a non-acute setting.

Maradit-Kremers H, et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:402-411.

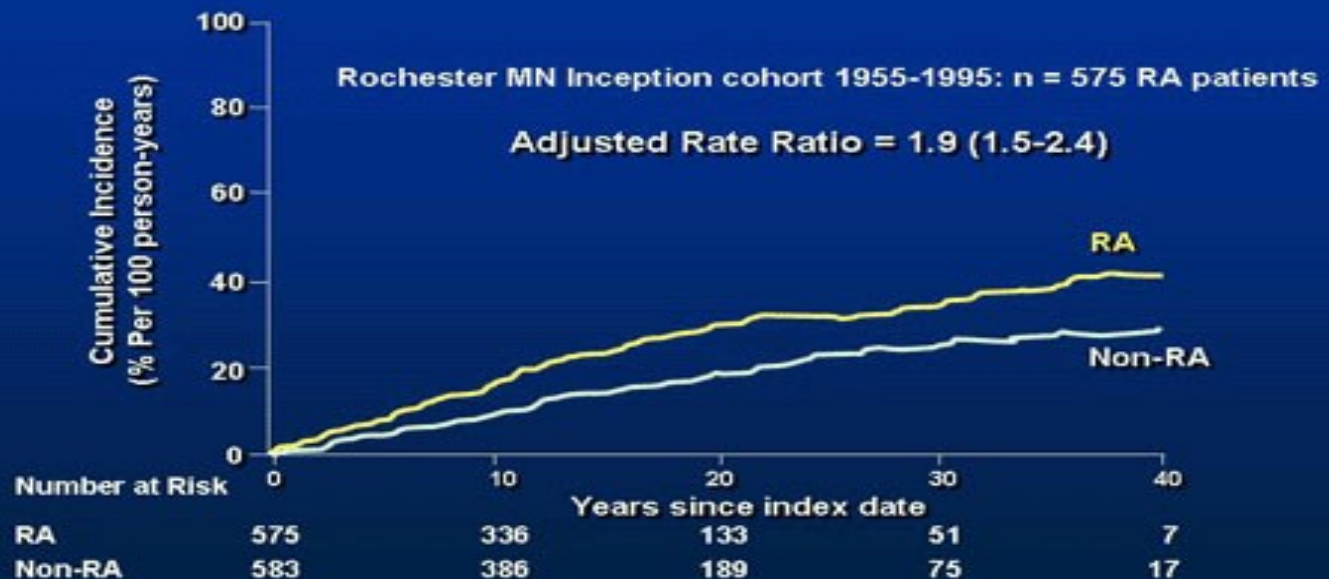
Рискът за развитие на ИБС започва да нараства преди клиничната изява на РА!

Coronary heart disease risk

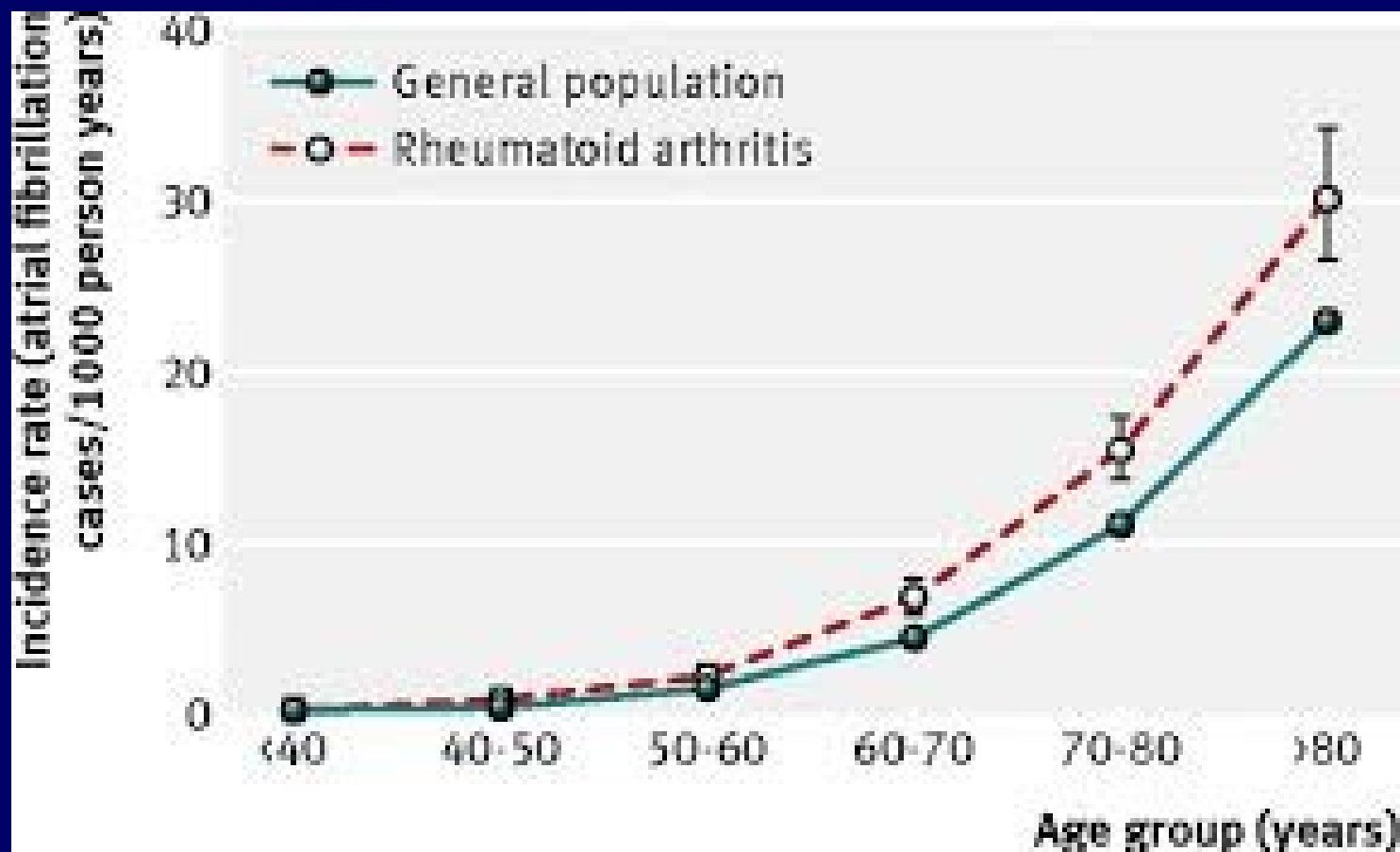


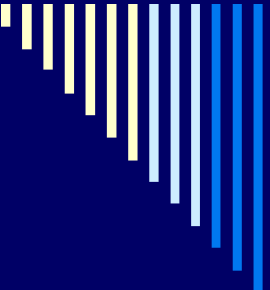
РА повишава и риска от развитие на сърдечна недостатъчност

The Risk of Incident Congestive Heart Failure Events is Also Increased in Patients with RA



Честотата на предсърдното мъждене също е по-голяма при РА





Рискови фактори за повишена СС болестност и смъртност при пациентите с РА

Table – Factors that may confer an increased risk of CVD in RA

Traditional	Nontraditional
Smoking	Systemic inflammation
Age	Insulin resistance
Hypertension	Elevated homocysteine level
Hyperlipidemia	Endothelial dysfunction
Obesity	Abnormal vasculogenesis
Significant family history	Role of drugs (NSAIDs, corticosteroids, TNF- α inhibitors, methotrexate)

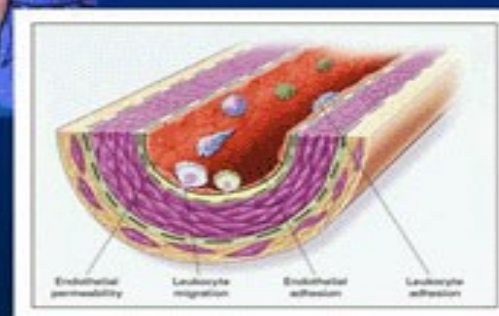
CVD, cardiovascular disease; RA, rheumatoid arthritis; TNF- α , tumor necrosis factor α .

РА е асоцииран с прогресивно възпалително увреждане на ставите и извънставни прояви, най-важна от които е атеросклерозата.

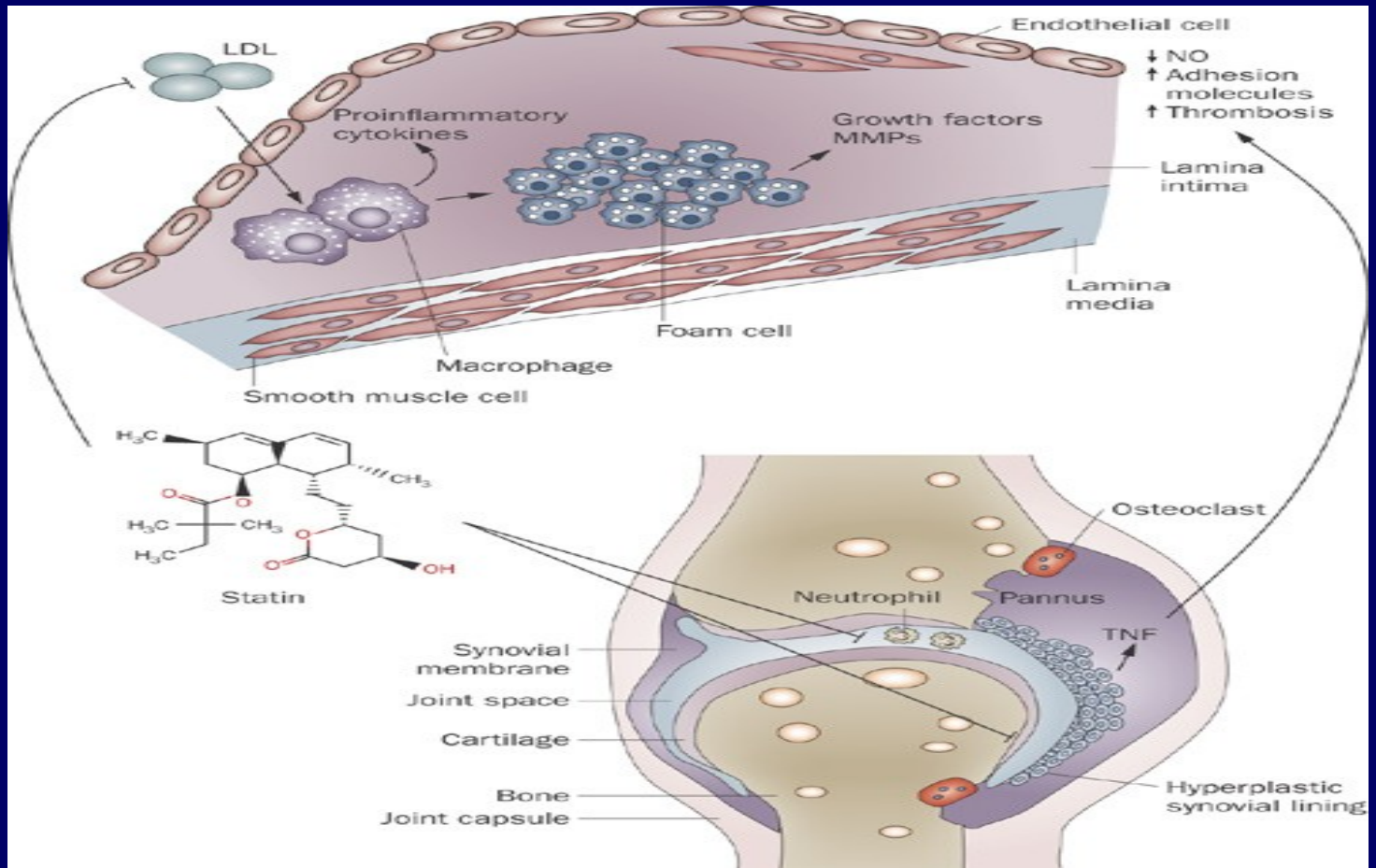
RA is Associated with Progressive Joint Damage and Extra-articular Manifestations Including Atherosclerosis



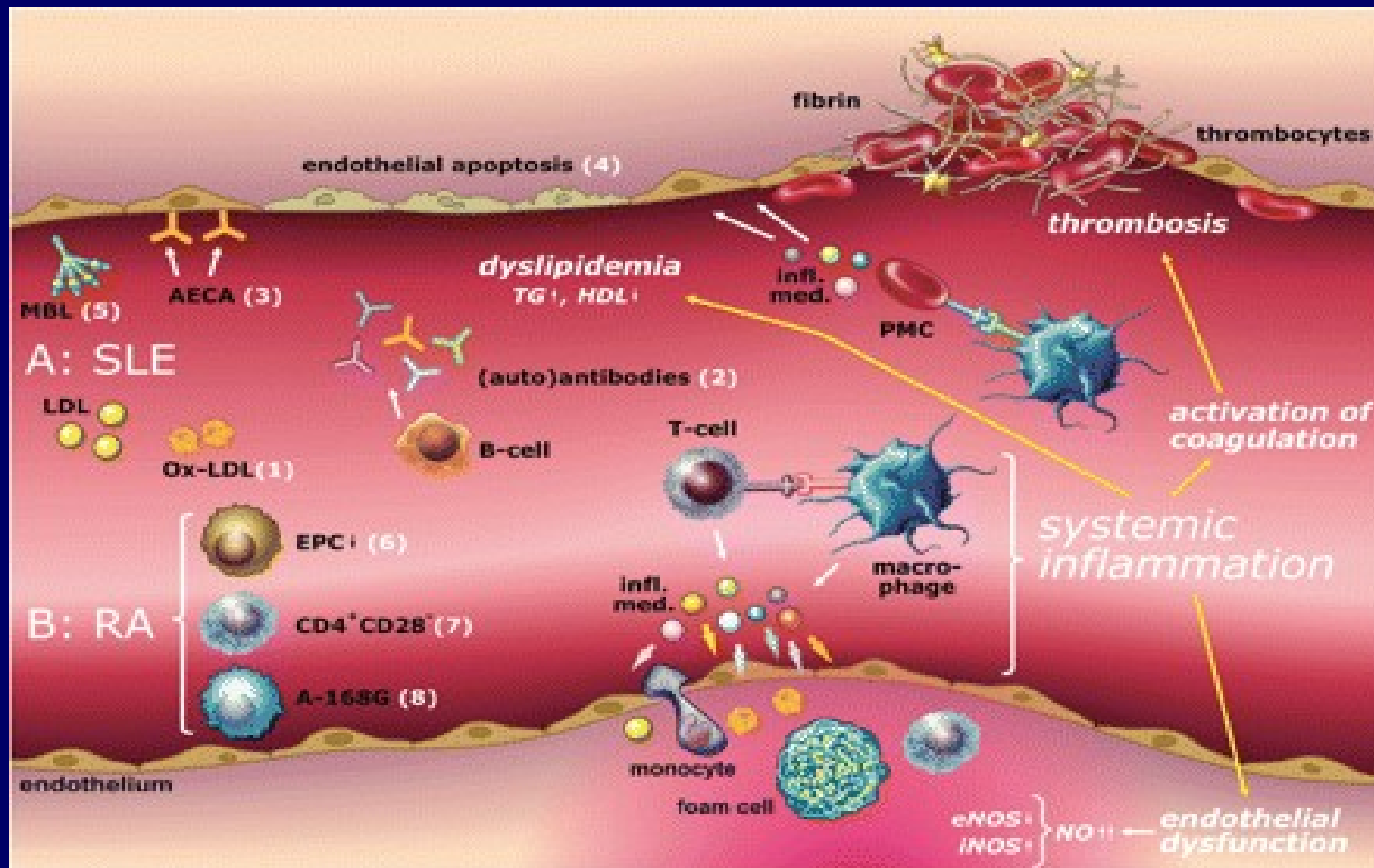
Hand Images courtesy of J. Cush.

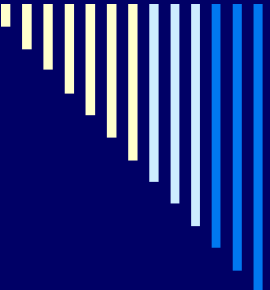


Хроничното възпаление атакува както ставите, така и съдовата стена!



Схематично е представена ролята на възпалението при съдовата увреда, както и някои специфични особености при РА и СЛЕ





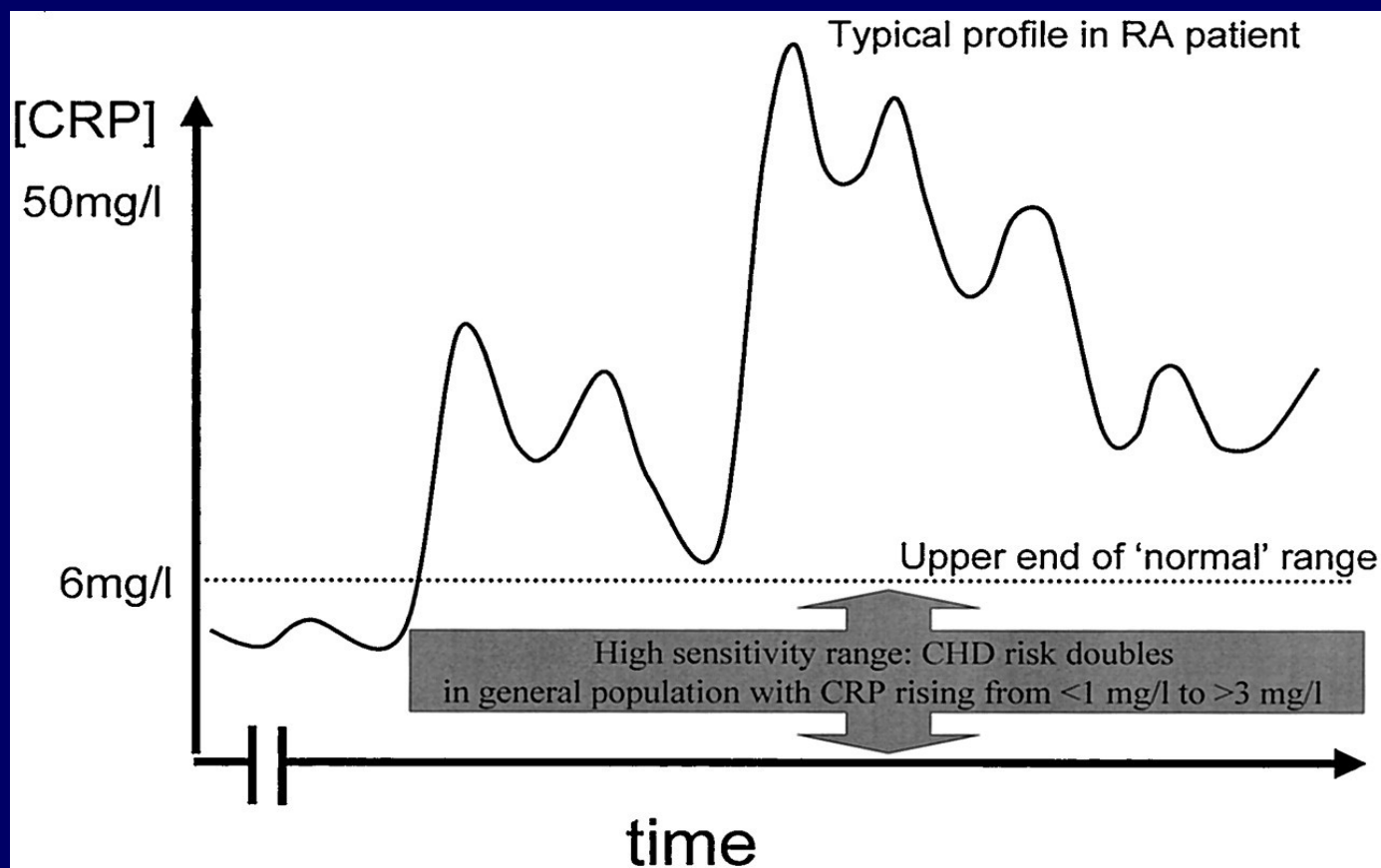
CRP-независим предиктор за повишена СС смъртност при РА

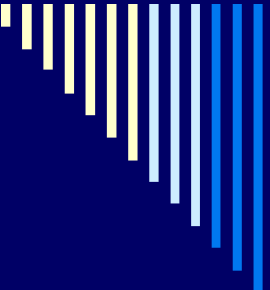
C-Reactive Protein is a Strong Independent Predictor of CV-related Mortality in Patients with Inflammatory Arthritis *Norfolk Arthritis Register*

	Hazard Ratio	95% CI
Age (per decade)	2.9	(2.1 – 4.1)
Female sex	0.9	(0.5 – 1.8)
RF positive	3.0	(1.6 – 5.8)
CRP level > 5 mg/liter	3.3	(1.4 – 7.6)
Swollen joint count	1.0	(0.9 – 1.0)
HAQ (disability) score	0.9	(0.6 – 1.5)
Smoking (ever)	2.0	(0.8 – 5.1)

Goodson NJ, et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2293-2299.

CRP и сърдечно съдов-риск при пациенти с Ревматоиден артрит





Възпалителни биомаркери, свързани с повишен СС риск при РА

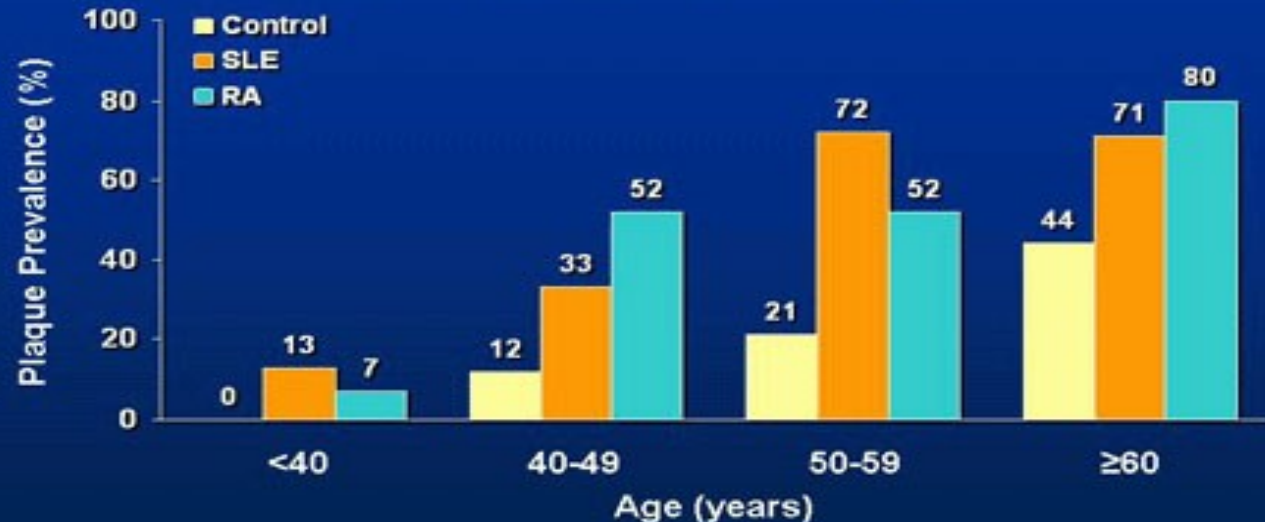
Table 1

Screening Tests for RA and CVD^{2,10,11}

Test	Normal Range	Average RA Range
CRP (high sensitivity)	< 1 mg/L	> 1.3 mg/L
TNF- α	< 8.1 pg/mL	12.8–109.6 pg/mL
IL-1	0–5 pg/mL	2.2–22.6 pg/mL
IL-6	0–9.7 pg/mL	12.7–189.6 pg/mL

Каротидна сонография- надежден метод за диагностициране на субклинична атеросклероза при пациенти с РА

Evidence of Premature Carotid Atherosclerosis is Shared Between SLE and RA



SLE = systemic lupus erythematosus; RA = rheumatoid arthritis; all SLE and RA values are significantly greater than control

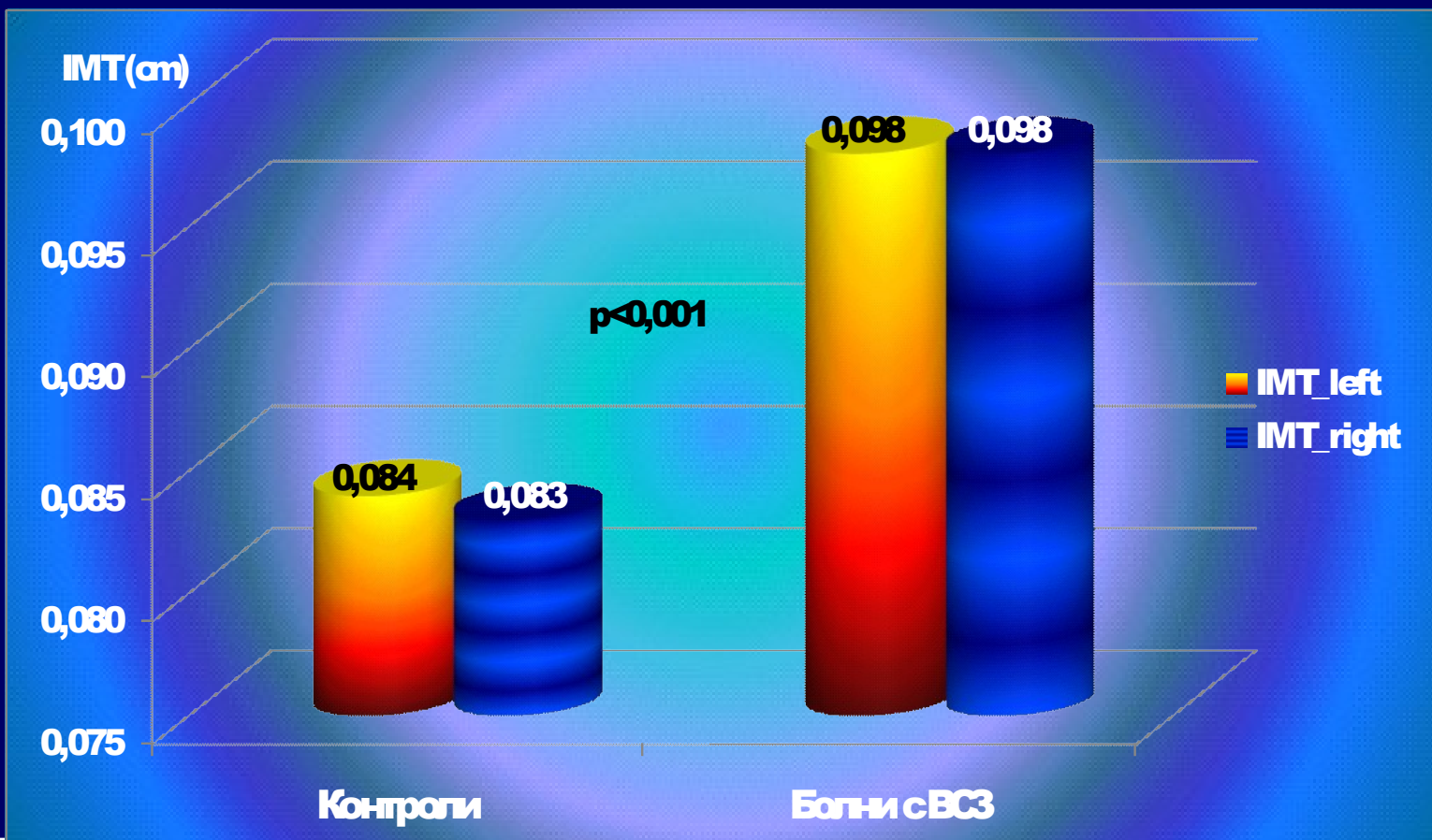
Roman MJ, et al. *Ann Intern Med.* 2006;144:249-256.
Roman MJ, et al. *N Eng J Med.* 2003;349:2399-2406.



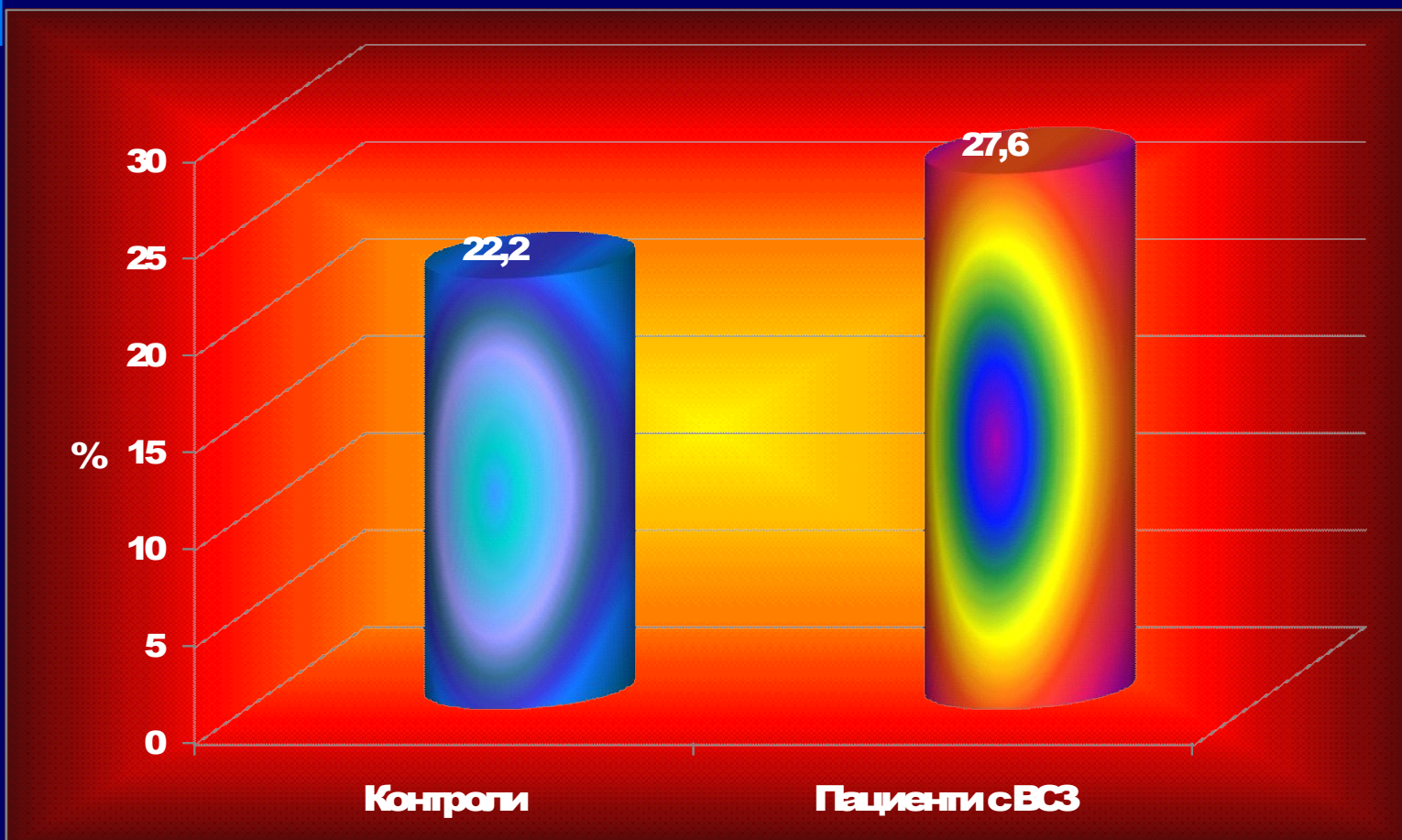
Нашият опит

- Извършено е проспективно клинично проучване по типа «случай-контрола». Изследваният клиничен контингент включва 177 участника със средна възраст $58,46 \pm 10,46$ години във възрастовия диапазон 20-87 години, разделени в две групи, както следва:
- Група от 105 болни с възпалителни ставни заболявания (ВСЗ) (ревматоиден артрит - 80 болни, псориатичен артрит - 18, анкилозиращ спондилит - 7), хоспитализирани в Клиника по вътрешни болести на НМТБ «Цар Борис III» гр. София.
- Контролна група, съставена не от здрави индивиди, а от 72 лица с артериална хипертония и още един или няколко от класическите рискови фактори за атеросклероза - дислипидемия, диабет, тютюнопушене – т.е. пациенти с повишен риск за развитие на атеросклероза, хоспитализирани в Кардиологично отделение на НМТБ «Цар Борис III».
- Групите са статистически уеднаквени по пол и възраст.
- Изключени са пациенти с анамнестични данни за преживян миокарден инфаркт и мозъчен инсулт /или транзиторни исхемични атаки/, както и тези с коронарографски доказана исхемична болест на сърцето.

Стойностите на IMT сигнификантно по- високи в групата на пациенти с ВСЗ, в сравнение с контролната група от хипертоници, въпреки по- благоприятният им рисков профил по- отношение на традиционните рискови фактори за ССЗ.



Пациентите с ВСЗ по-често имат атеросклеротични плаки, установени чрез двуразмерната каротидна сонография- 27,6 % срещу 22,2 % в контролната група. Разликата, обаче, няма



Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните фактори за атеросклероза в групата с ВСЗ



Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Възраст	Увел. с 1 година	1,129	1,065	1,197	<0,001				
СУЕ	Увел. с 1 мм/ч	1,018	1,000	1,036	0,047	1,025	0,995	1,056	0,103
Продължителност на заболяването	Увел. с 1 година	1,091	1,029	1,158	0,004	1,080	1,000	1,167	0,051
Пикочна киселина	Увел. с 10 μmol/l	1,078	1,026	1,132	0,003				
Рентгенов стадий	Увел. с 1	1,918	1,118	3,291	0,018				
Брой засегнати стави	Увел. с 1	1,272	1,112	1,454	<0,001				
Диабет	Има/няма	9*10 ⁸	0,000	.	0,999				



Клиничен случай

- 55 годишна жена , от 10 г с Ревматоиден артрит, провежда базисно лечение с метотрексат и кортикостероиди в периодите на екзацербация.
- Оплаква се от ставни болки и сутрешна скованост. Съобщава за намалена двигателна активност поради ставните проблеми. Не пуши.
- При посещение при ОПЛ измерено АН 150/95
- Фамилно обременена – майка с РА и хипертония , починала от миокарден инфаркт на 63 г възраст.



Клиничен случай

- От статуса : ръст 165 ,тегло 80 кг, кожа и видими лигавици- бледо розови. Глава и шия правилно конфигурирани. Щитовидна жлеза и периферни лимфни възли- неувеличени. Дихателна система: чисто везикуларно дишане. Сърдечно съдова система: ритмична сърдечна дейност с честота 75 за минута, акцентуиран втори тон на аортно място, без прибавени шумове. АН 145/95 мм Нд.Корем: мек, неболезнен, черен дроб и слезка не се палпират увеличени. Сукусио реналис отрицателно. Крайници – без отоци,. Деформации на гривнените стави и на метакарпо-фалангиалните и интерфалангиалните стави и атрофия на интересите на ръцете, деформация и на двете коленни стави на краката

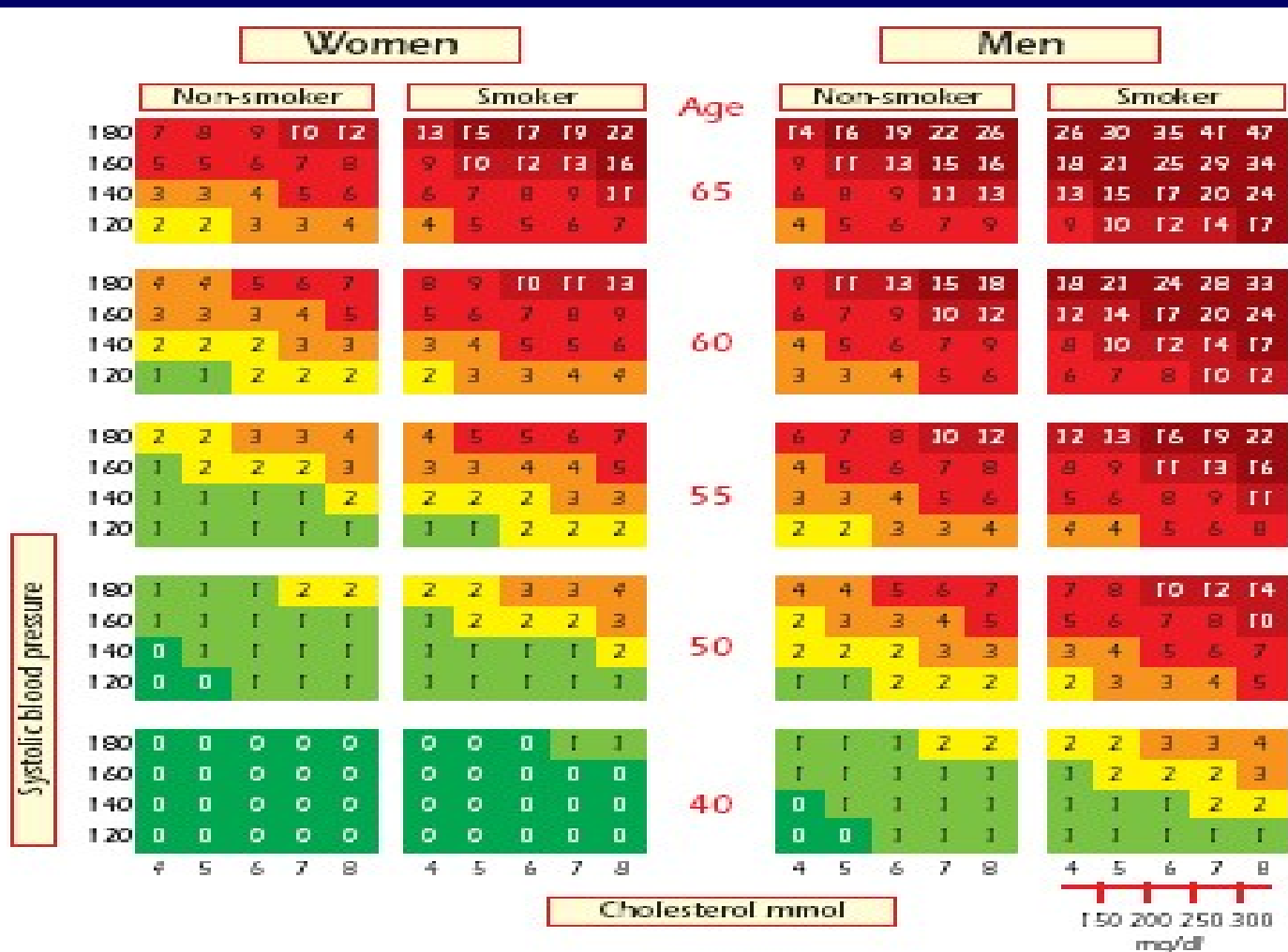


Клиничен случай

- От изследванията: Hb – 112 g/l, Ht – 35,5%, СУЕ 55 мм, CRP 8 mg/l, кръвна захар – 6.1 mmol/l, серумен креатинин – 81 μmol/l (44-131 μmol/l), пикочна киселина - 406 mmol/l (208-416 mmol/l), K⁺ - 4,1 mmol/l, Na⁺ 142 mmol/l, общ холестерол – 5,2 mmol/l, LDL-хол – 3,6 mmol/l, HDL 0.9 mmol/l, триглицериди – 2,2 mmol/l, чернодробни ензими нормални АСАТ, АЛАТ, ГГТП, урина – норма. ЕКГ – синусов ритъм, ляв тип, без реполаризационни промени.

SCORE: Жена на 55 г, непушачка, АН 145/95 mmHg, холестерол – 5,2 mmol/l

Риск 1%



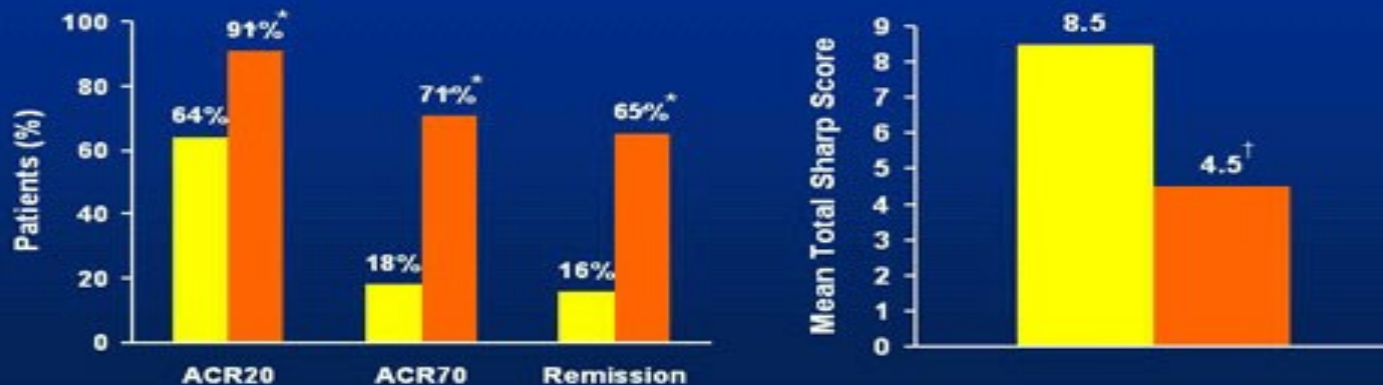
Каротидна сонография на същата пациентка-
задебелена интима-медия и наличие на плака!



Как да подобрим прогнозата на пациентите с РА?

“Tight” Control of Disease Activity in the TICORA Study Improved RA Outcomes: Implications for CV Outcomes?

- Routine care
- Intensive DMARD protocol with DAS target 2.4[†]



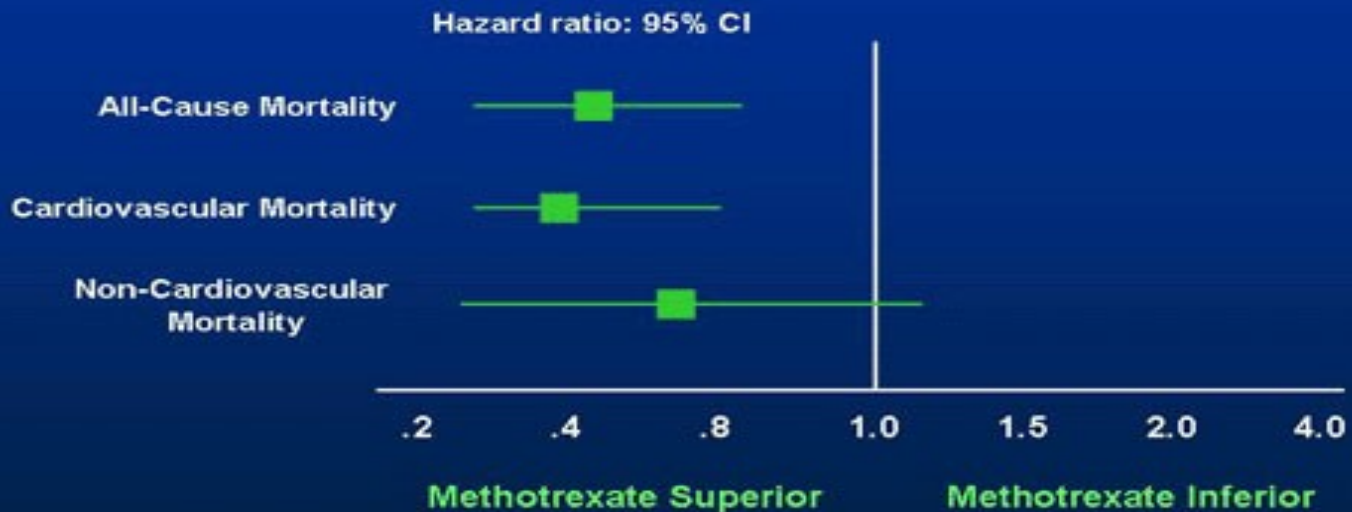
* $P < 0.0001$; [†] $P = 0.02$.

[†] Protocol-based escalation of DMARDs: SSZ, MTX, HCQ, IA; single-blind, 18-month, controlled trial; mean duration 1.7 yrs

Grigor C, et al. *Lancet*. 2004;364:263-269.

Потискане на възпалението с Метотрексат!

Methotrexate Use Reduces CV Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis

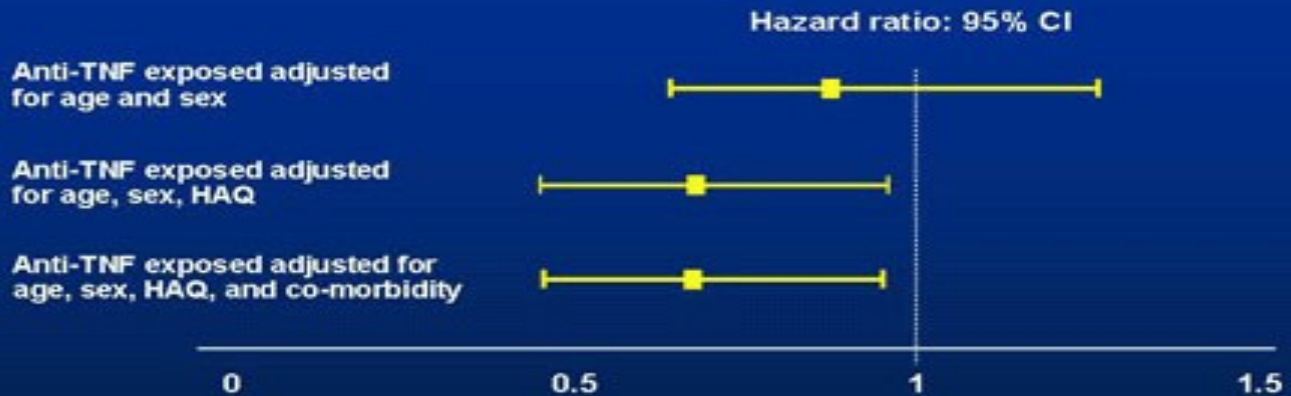


HR adjusted for age, sex, RF, calendar year, duration of disease, smoking, education, disease activity measures, and prednisone status.

Choi HK, et al. *Lancet*. 2002;359:1173-1177.

Инхибиторите на TNF намаляват смъртността ...

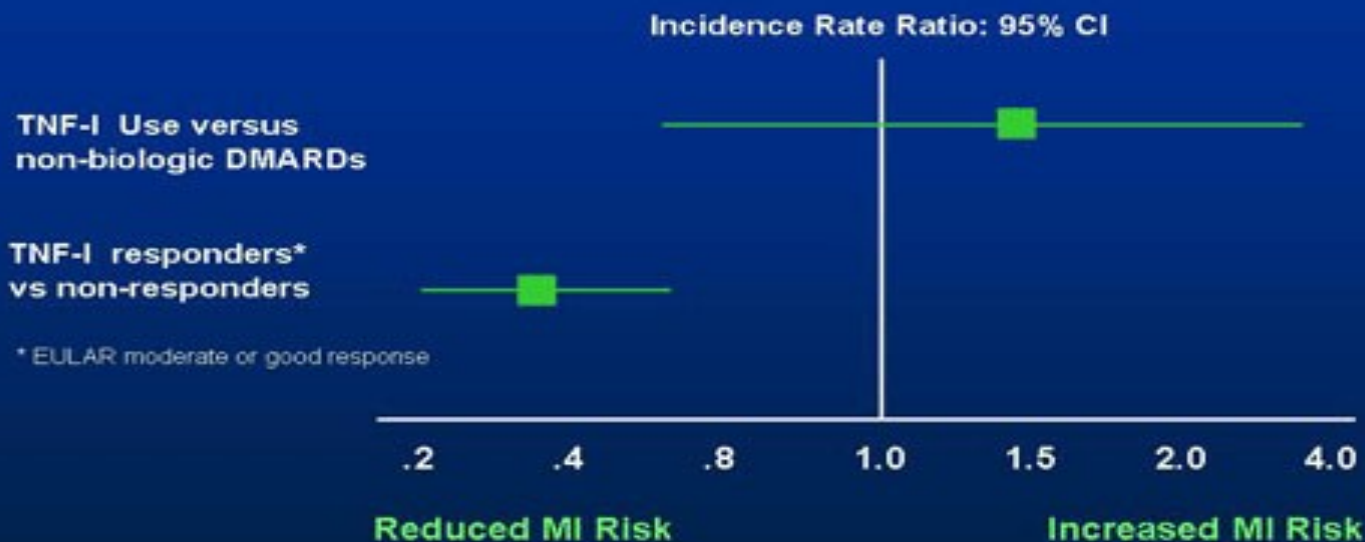
TNF Inhibitor Use is Associated with Reduced Mortality in Patients with RA



- Registry of Swedish RA patients <80 years
- Mortality in 1430 pts, 921 on TNF blockers

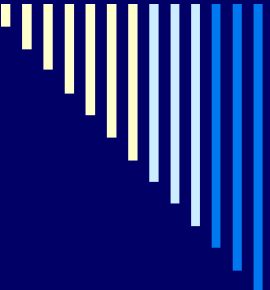
...както и риска от миокарден инфаркт при пациенти с РА.

Reduction in Risk of MI for a Subset of RA Patients Prescribed TNF Inhibitors: Clinical Responders



DMARD Cohort N= 2,170; TNF-I Cohort N=8,659 (Responders N =5,877)

Dixon WG, et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-2912



Профилактични мерки за редукция на сърдечно-съдовия риск при пациентите с РА

Potential Strategies to Decrease Cardiovascular Risk Among Patients with RA

- **Adherence to recommended CV disease prevention, screening and treatment guidelines**
 - Manage “traditional” CV risk factors
 - Increased vigilance among RA patients
- **Aim for “tighter control” of RA disease activity**
 - Should a specific disease activity score be targeted?
 - Or a target level for CRP?
- **Avoid use of NSAIDs and corticosteroids whenever possible**
- **Encourage physical conditioning**

Медикаменти ,прилагани при РА и техните ефекти върху сърдечно-съдовия риск.

Table 2

RA Drug Therapies and Effects on CVD Risk^a

Classification	Negative Effects	Positive Effects	Example	Dose
Corticosteroids	Increased BP and glucose levels, variable effect on lipids	Decreased inflammation, increased HDL	dexamethasone	0.75–9 mg/day by mouth divided in 2-4 doses
NSAIDs	Increased BP, creatinine levels, and risk for thrombosis and MI	Decreased inflammation	celecoxib	200–400 mg/day by mouth divided in 2 doses
DMARDs	Increased homocysteine levels, increased mortality risk in pre-existing atherosclerosis	Decreased inflammation and risk of RA-related CVD	methotrexate	7.5–25 mg/week by mouth
ACE inhibitors	Increased creatinine levels	Decreased inflammation, BP and risk for CVD	lisinopril	10–40 mg/day by mouth
Statins	Acute renal failure, elevated CK	Decreased inflammation and CVD risk, lowered cholesterol	simvastatin	5–80 mg/day by mouth, taken once a day at night

BP = blood pressure

CK = creatine kinase

HDL = high-density lipoprotein

MI = myocardial infarction

DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs



Профилактични препоръки на EULAR

Recommendations	Level of evidence	Strength of recommendation
<p>1 RA should be regarded as a condition associated with higher risk for CV disease. This may also apply to AS and PsA, although the evidence base is less. The increased risk appears to be due to both an increased prevalence of traditional risk factors and the inflammatory burden</p>	2b-3	B
<p>□ Adequate control of disease activity is necessary to lower the CV risk</p>	2b-3	B
<p>1 CV risk assessment using national guidelines is recommended for all patients with RA and should be considered annually for all patients with AS and PsA. Risk assessments should be repeated when antirheumatic treatment has been changed</p>	3-4	C
<p>1 Risk score models should be adapted for patients with RA by introducing a 1.5 multiplication factor. This multiplication factor should be used when the patient with RA meets two of the following three criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Disease duration of more than 10 years □ RF or anti-CCP positivity □ Presence of certain extra-articular manifestations 	3-4	C
<p>1 TC/HDL cholesterol ratio should be used when the SCORE model is used</p>	3	C
<p>1 Intervention should be carried out according to national guidelines</p>	3	C
<p>1 Statins, ACE inhibitors and/or AT-II blockers are preferred treatment options</p>	2a-3	C-D
<p>1 The role of coxibs and most NSAIDs in CV risk is not well established and needs further investigation. Hence, we should be very cautious about prescribing them, especially for patients with a documented CV disease or in the presence of CV risk factors</p>	2a-3	C
<p>□ Corticosteroids: use the lowest dose possible</p>	3	C
<p>□ Recommend smoking cessation</p>	3	C



Благодаря за вниманието!

