

# **ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И ОСТАТЪЧЕН СЪРДЕЧНО -СЪДОВ РИСК**

Доц. Д-р Иван Груев д.м.  
НМТБ "Цар Борис III"

## ОСТАТЪЧЕН /РЕЗИДУАЛЕН/ СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

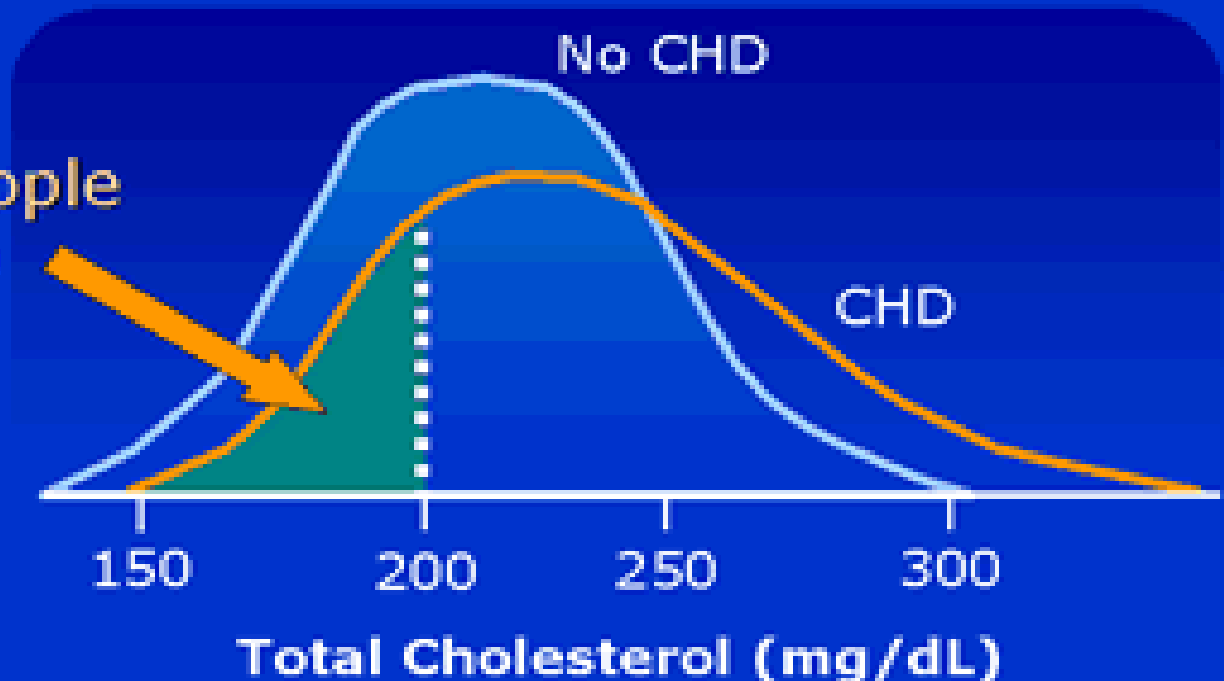
- Резидуалният сърдечно-съдов риск може да се дефинира като остатъчен риск от възникване на нежелани сърдечно-съдови събития /или влошаване на съществуващи такива/ при пациенти лекувани според съвременните "evidence-based" препоръки по отношение на установените рискови фактори - хипертония, дислипидемия, диабет, както и рискът свързан с "новите" рискови фактори.

# Резидуален риск и общ холестерол

## Total Cholesterol Distribution: *CHD vs Non-CHD Population*

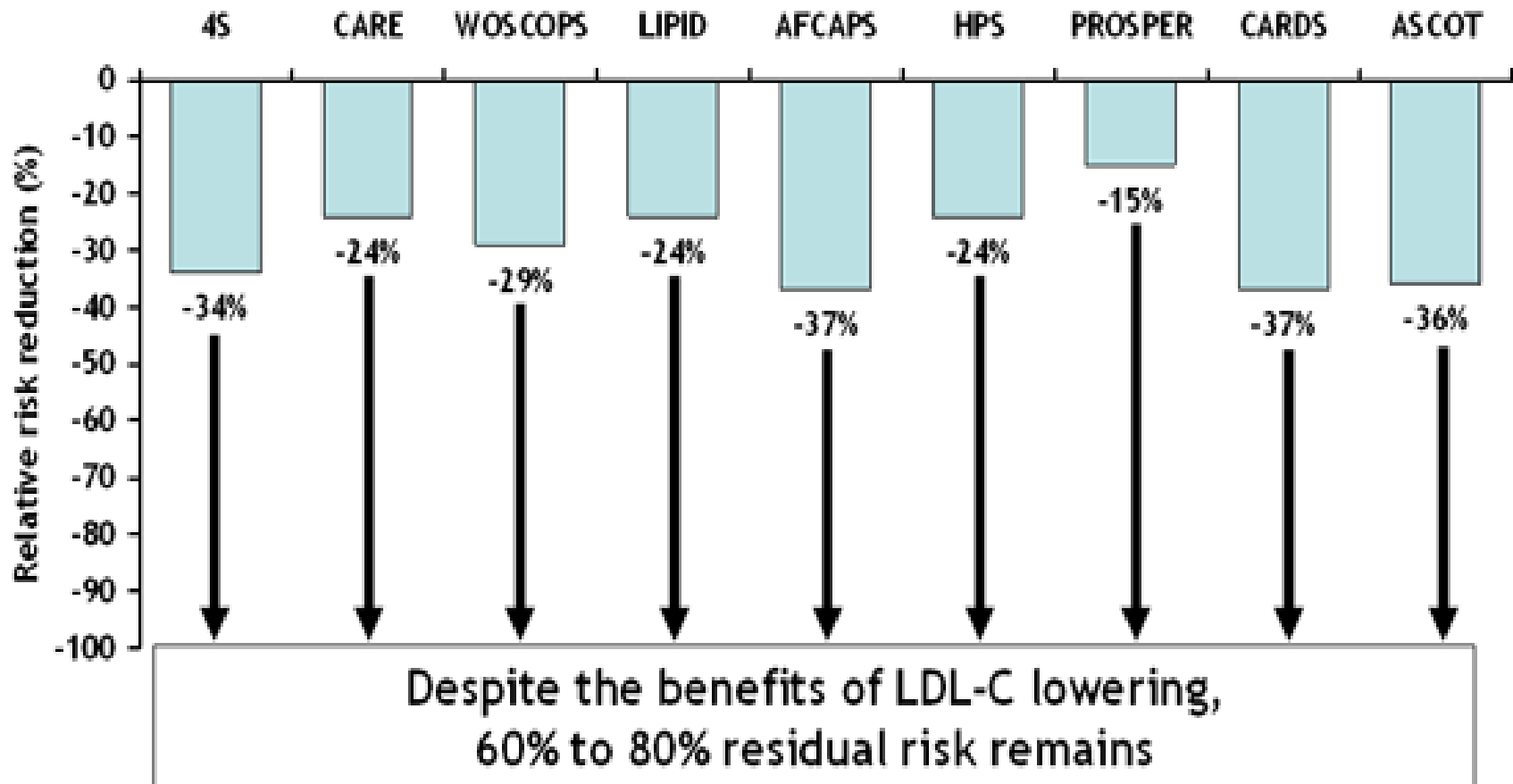
Framingham Heart Study—26-Year Follow-up

35% of CHD  
Occurs in People  
with TC < 200  
mg/dL



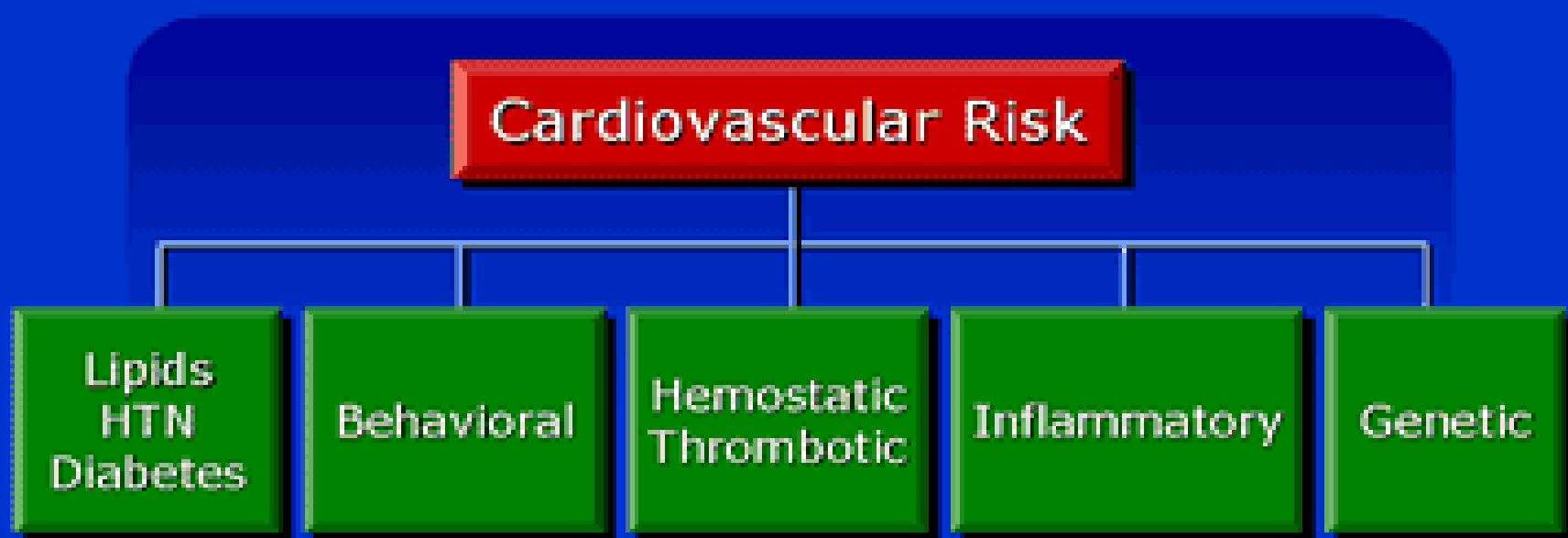
# Липидопонижаваща терапия и резидулен риск

Therapies based on LDL-C lowering reduce the risks of CAD



# Многообразието на рисковите фактори

## Beyond Cholesterol: *Predicting Cardiovascular Risk In the 21<sup>st</sup> Century*



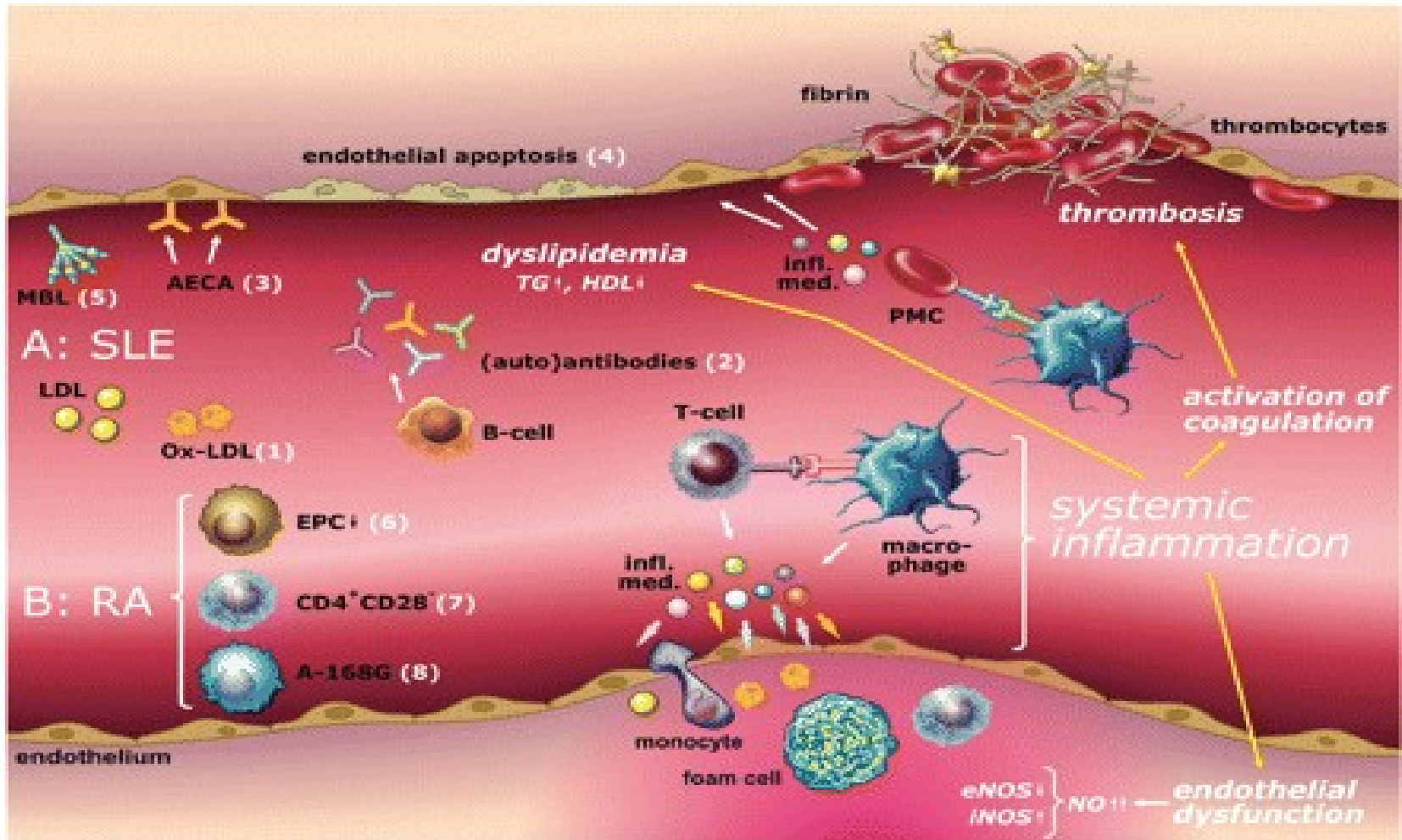
*Rudolf Virchow*



Hospital - Campus Virchow  
Klinikum, Cardiology Center



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



# Клинична значимост на някои от “новите” рискови фактори

## Assessment of the Clinical Utility of Novel Markers of Cardiovascular Risk

Marker	Assay Conditions Standardized?	Prospective Studies Consistent?	Additive to TC and HDL-C?
Lp(a)	-	+/-	+/-
Homocysteine	+	+/-	+/-
tPA and PAI-1	+/-	+	+/-
Fibrinogen	+/-	+	+
hs-CRP	+	+	+





# Risk Factors for Future Cardiovascular Events: *WHS*

Lipoprotein(a)

Homocysteine

IL-6

TC

LDL-C

sICAM-1

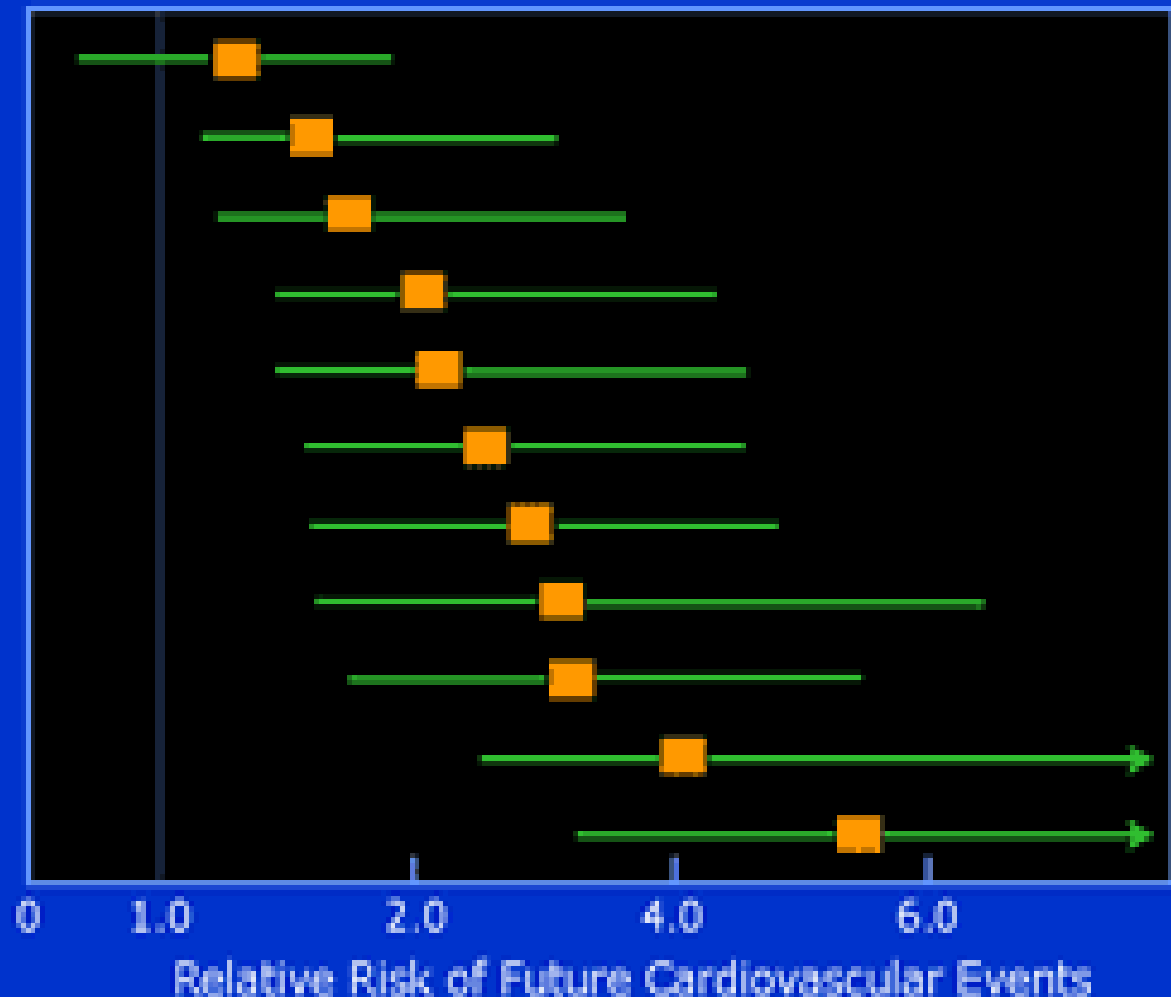
SAA

Apo B

TC:HDL-C

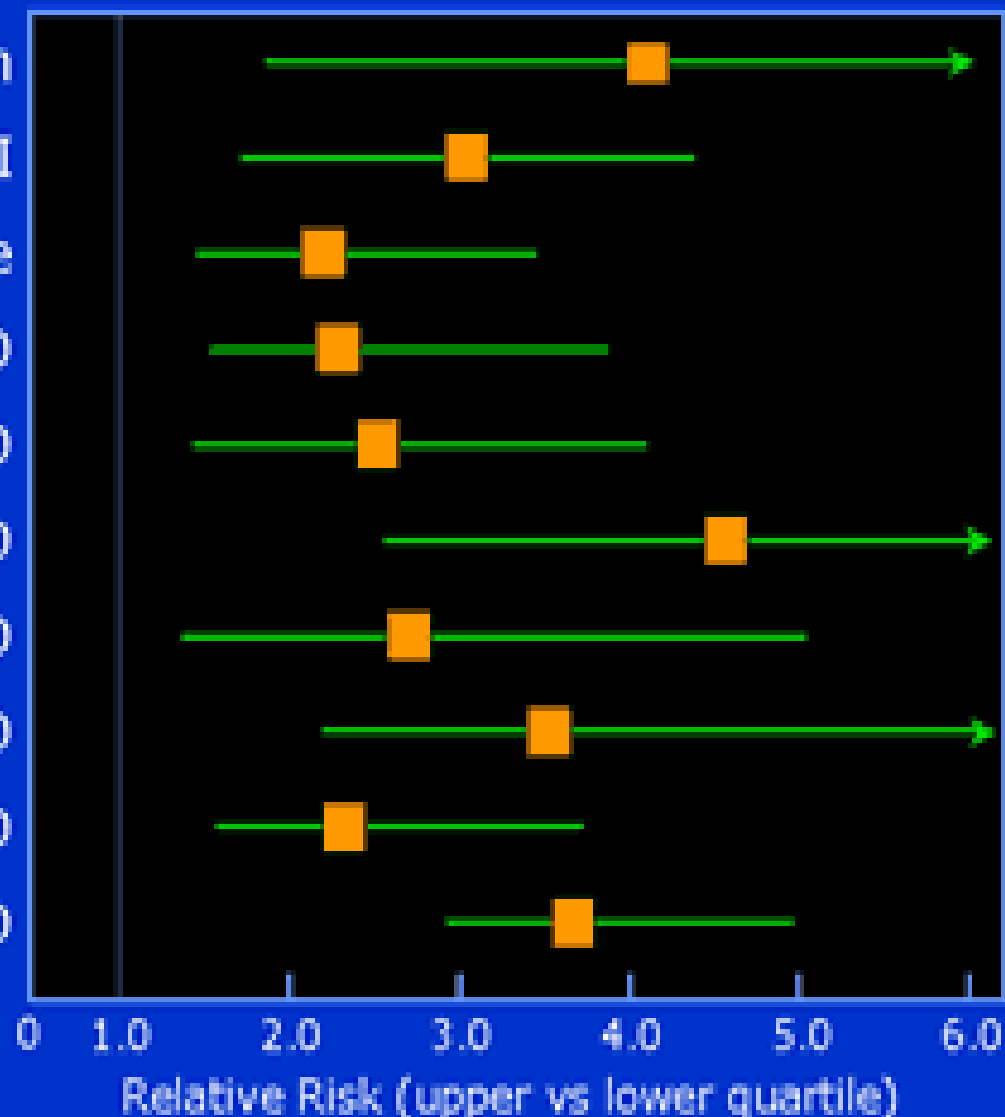
hs-CRP

hs-CRP + TC:HDL-C

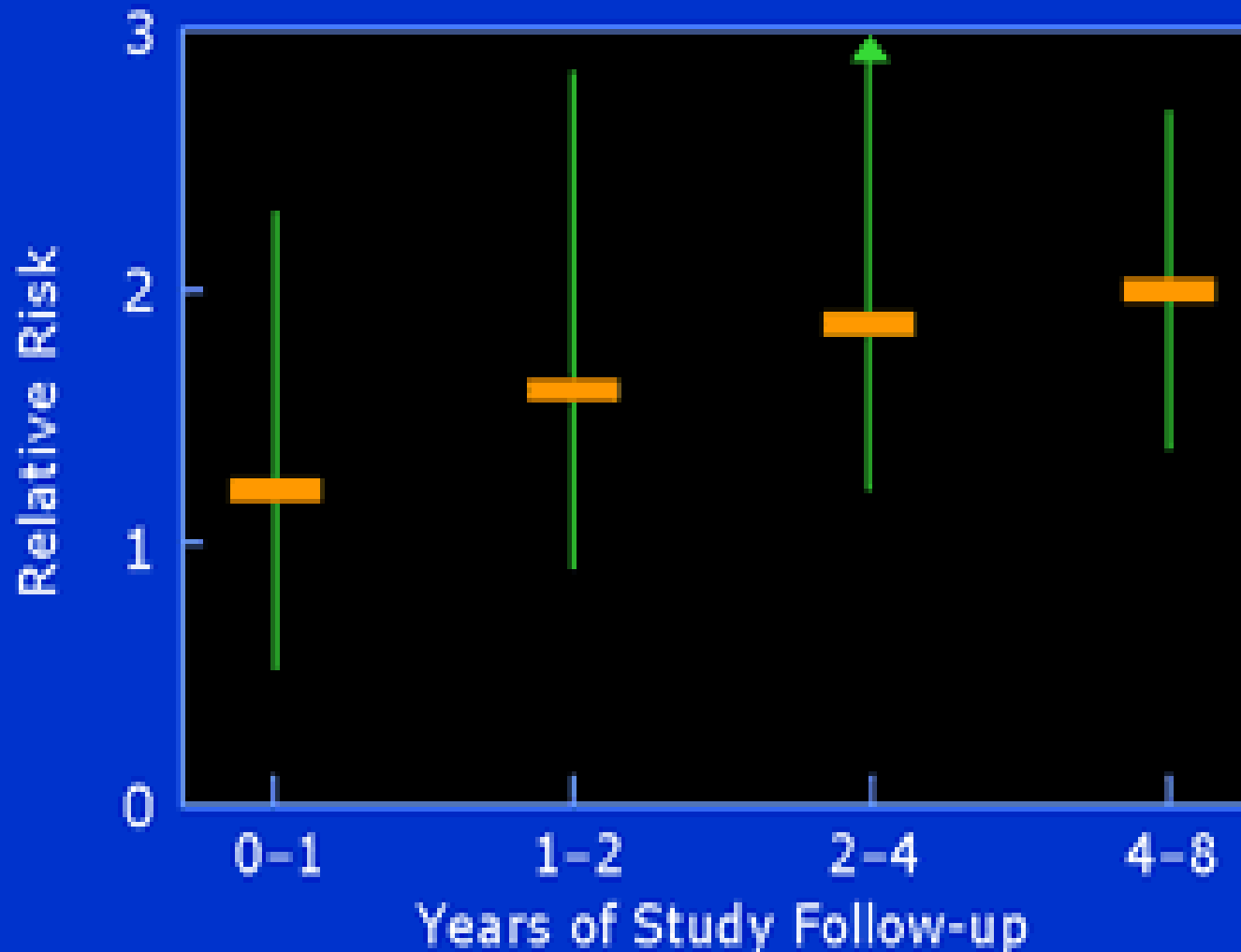


# hs-CRP as a Risk Factor for Future CVD

MRFIT ( <i>Kuller 1996</i> )	CHD Death
PHS ( <i>Ridker 1997</i> )	MI
PHS ( <i>Ridker 1997</i> )	Stroke
CHS/RHPP ( <i>Tracy 1997</i> )	CHD
PHS ( <i>Ridker 1998</i> )	PVD
WHS ( <i>Ridker 1998, 2000</i> )	CVD
MONICA ( <i>Koenig 1999</i> )	CHD
Helsinki ( <i>Rolvaainen 2000</i> )	CHD
Caerphilly ( <i>Mendall 2000</i> )	CHD
Britain ( <i>Danesh 2000</i> )	CHD



# Relative Risks for First MI for Baseline sICAM-1 >260 ng/dL

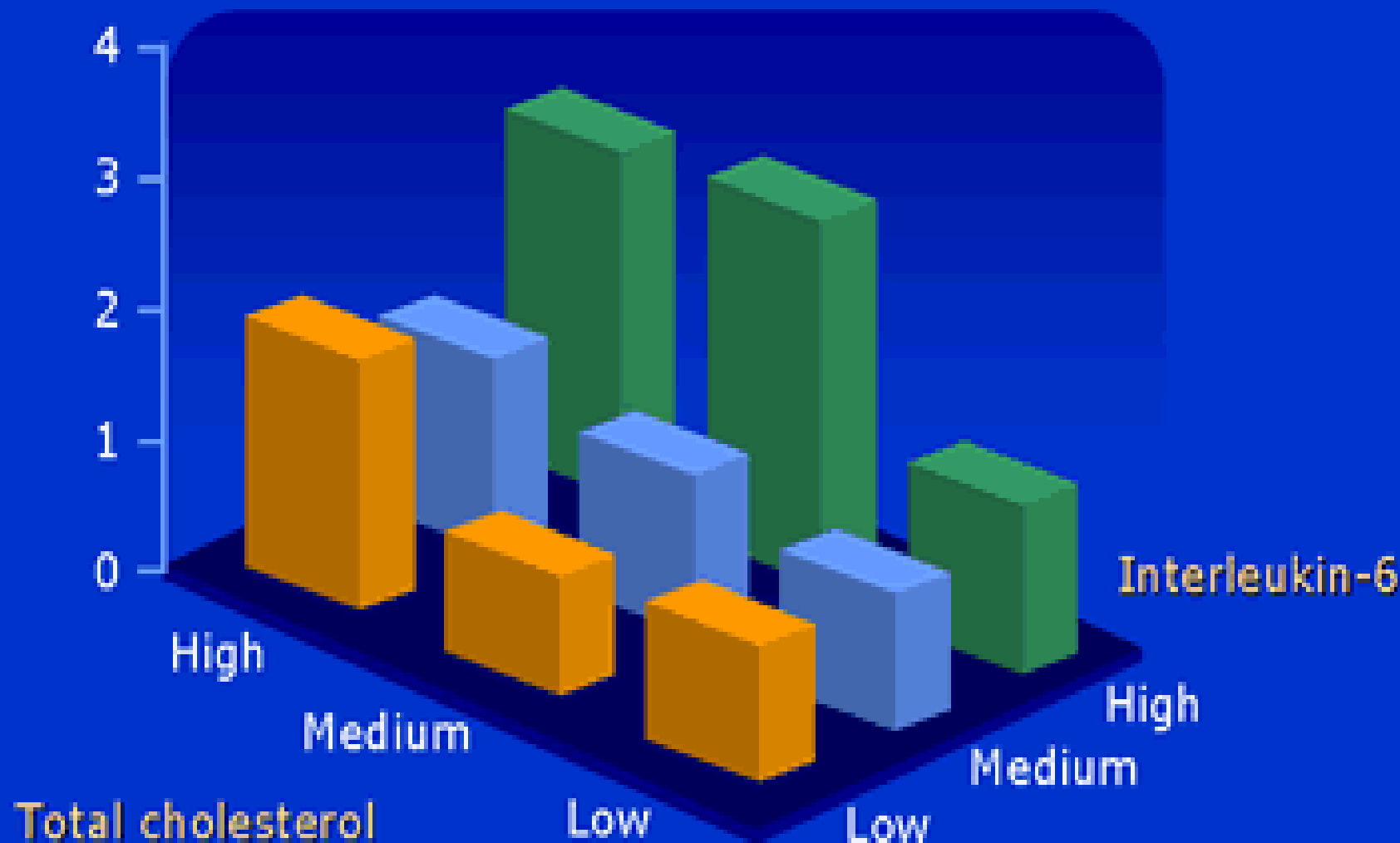


Ridker PM et al. *Lancet* 1998;351:88-92.  
©1998 Reprinted with permission from Elsevier Science.

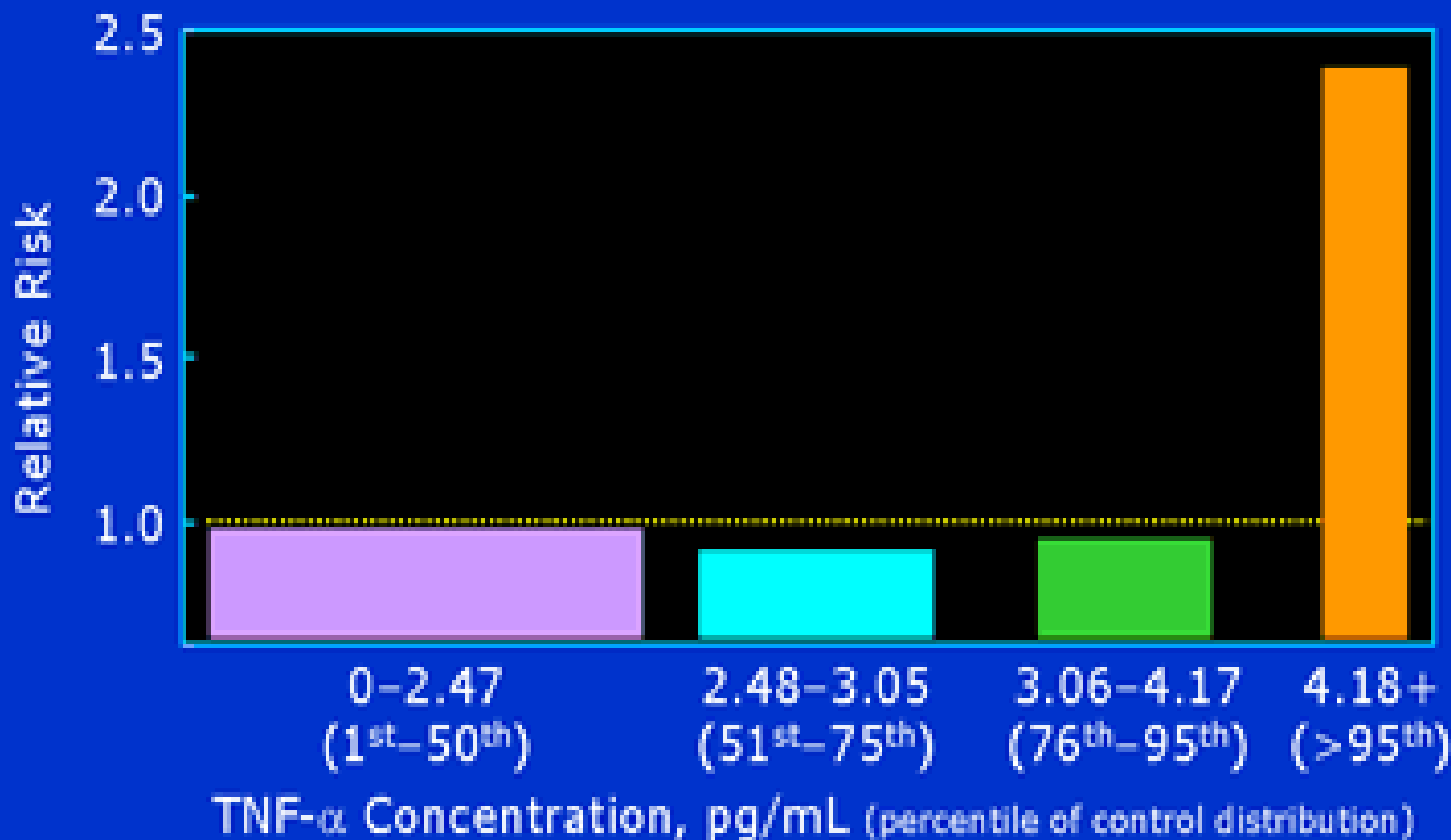
Slide Source:  
Lipids Online  
[www.lipidsonline.org](http://www.lipidsonline.org)



# Predictivity of Interleukin-6 on CV Risk in Women



# Plasma Concentration of TNF- $\alpha$ and Risk of Recurrent Coronary Events



Ridker PM et al. *Circulation* 2000;101:2149-2153.  
©2000 Lippincott Williams & Wilkins.

Slide Source:  
Lipids Online  
[www.lipidsonline.org](http://www.lipidsonline.org)



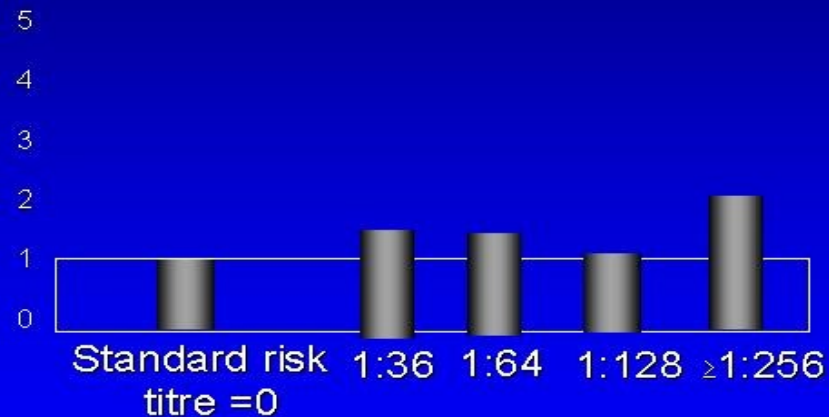
# Хламидия и СС риск

## Risk for Cardiovascular death

n=278, follow up: 4 years; 58 CV deaths

### IgG anti Chlamydia antibodies

Adjusted for age, sex, diabetes, smoking and Cholesterol



Chlamydia is unlikely to be a major player

# СЛЕ и резидуален риск

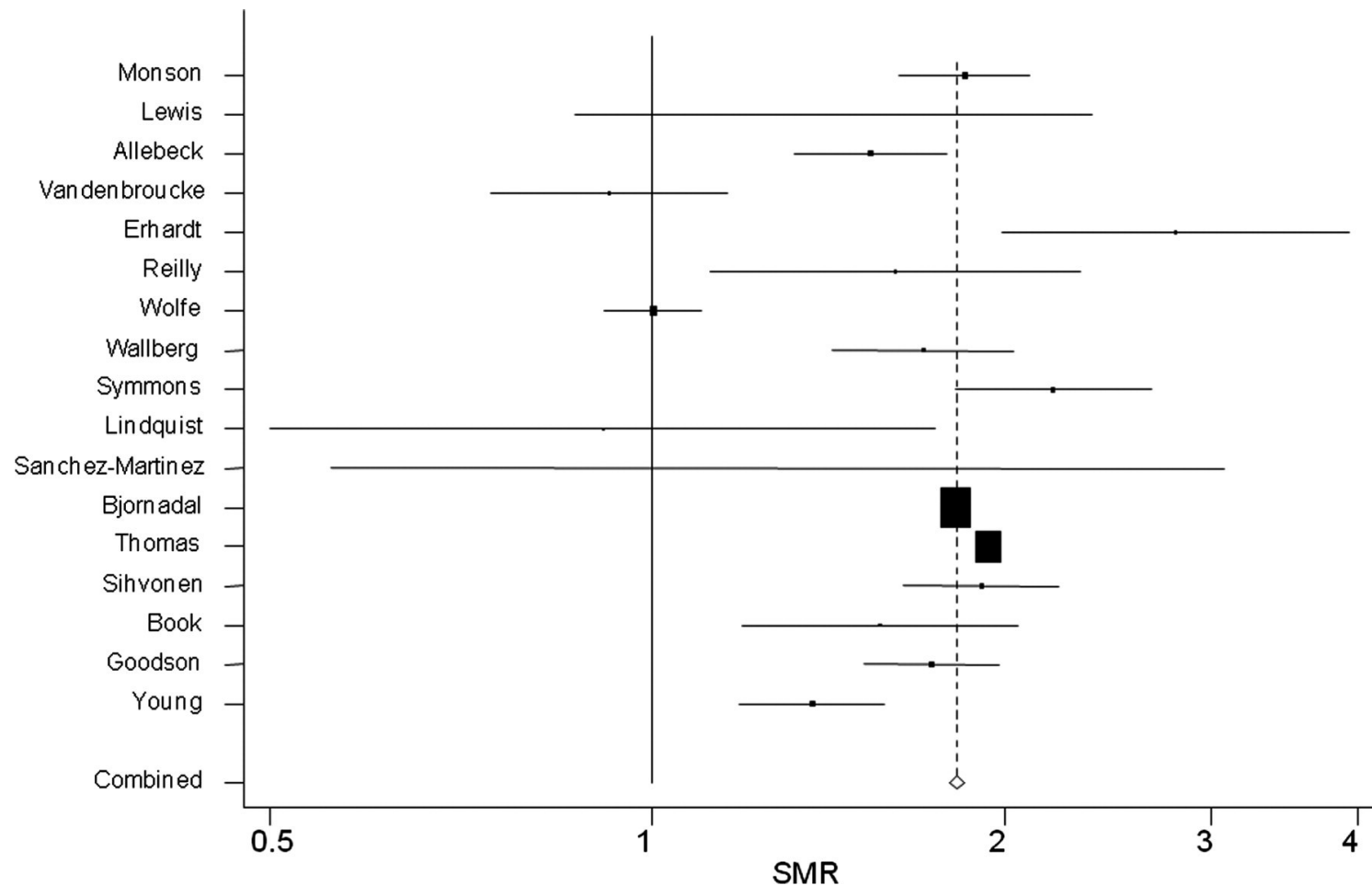
## Beyond Framingham

**Table 4.** Relative risk of vascular outcomes in systemic lupus erythematosus compared with those expected based on Framingham models\*

Outcome	Observed number of events	Expected number of events	Observed: expected ratio	95% CI
Nonfatal myocardial infarction	17	1.7	10.1	5.8–15.6
Death due to coronary heart disease	12	0.7	17.0	8.1–29.7
Overall coronary heart disease	34	4.5	7.5	5.1–10.4
Stroke	16	2.0	7.9	4.0–13.6

\* 95% CI = 95% confidence interval.

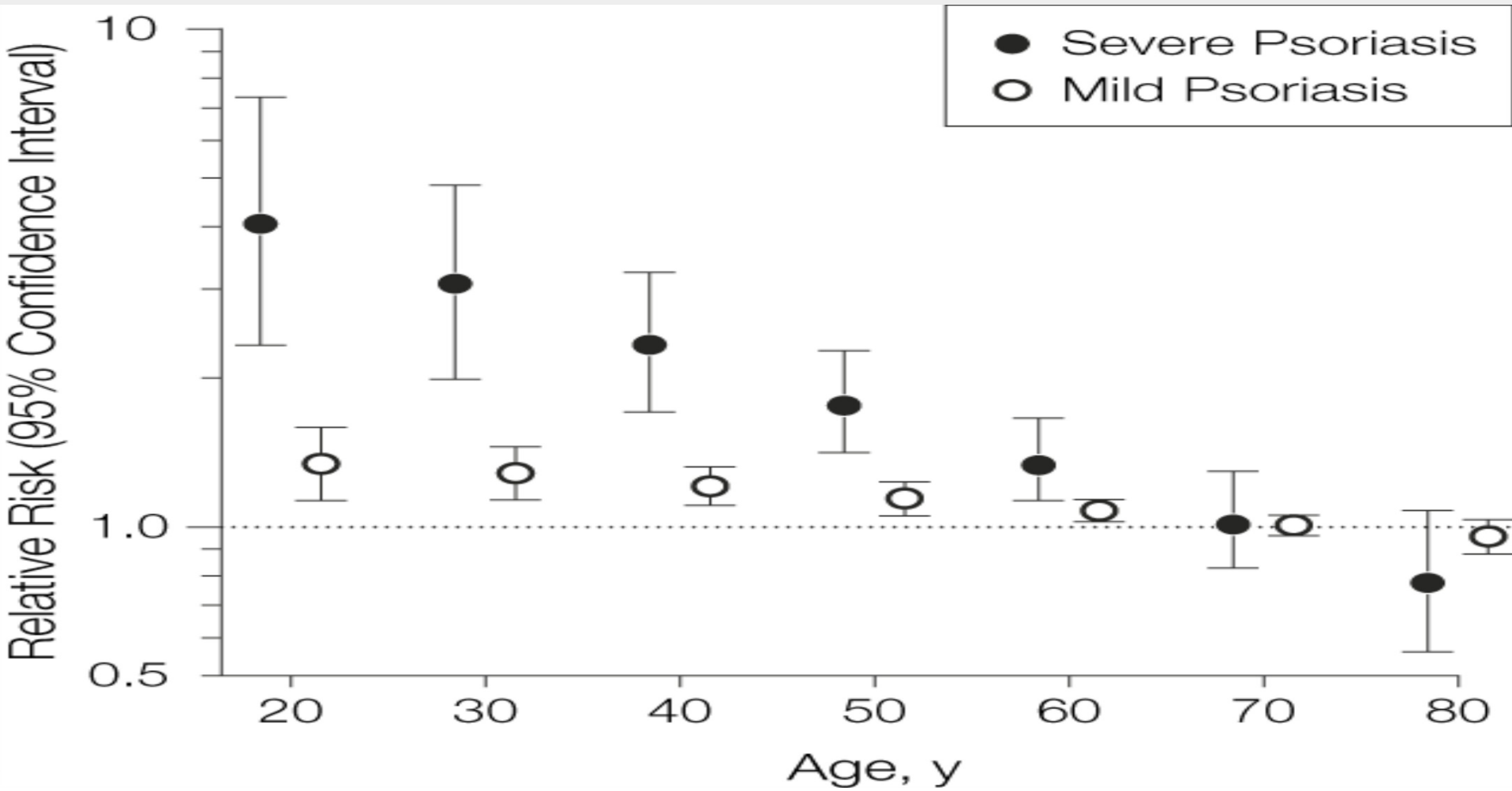
# Ревматоиден артрит и сърдечно-съдова СМЪРТНОСТ





From: Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis

JAMA. 2006;296(14):1735-1741. doi:10.1001/jama.296.14.1735

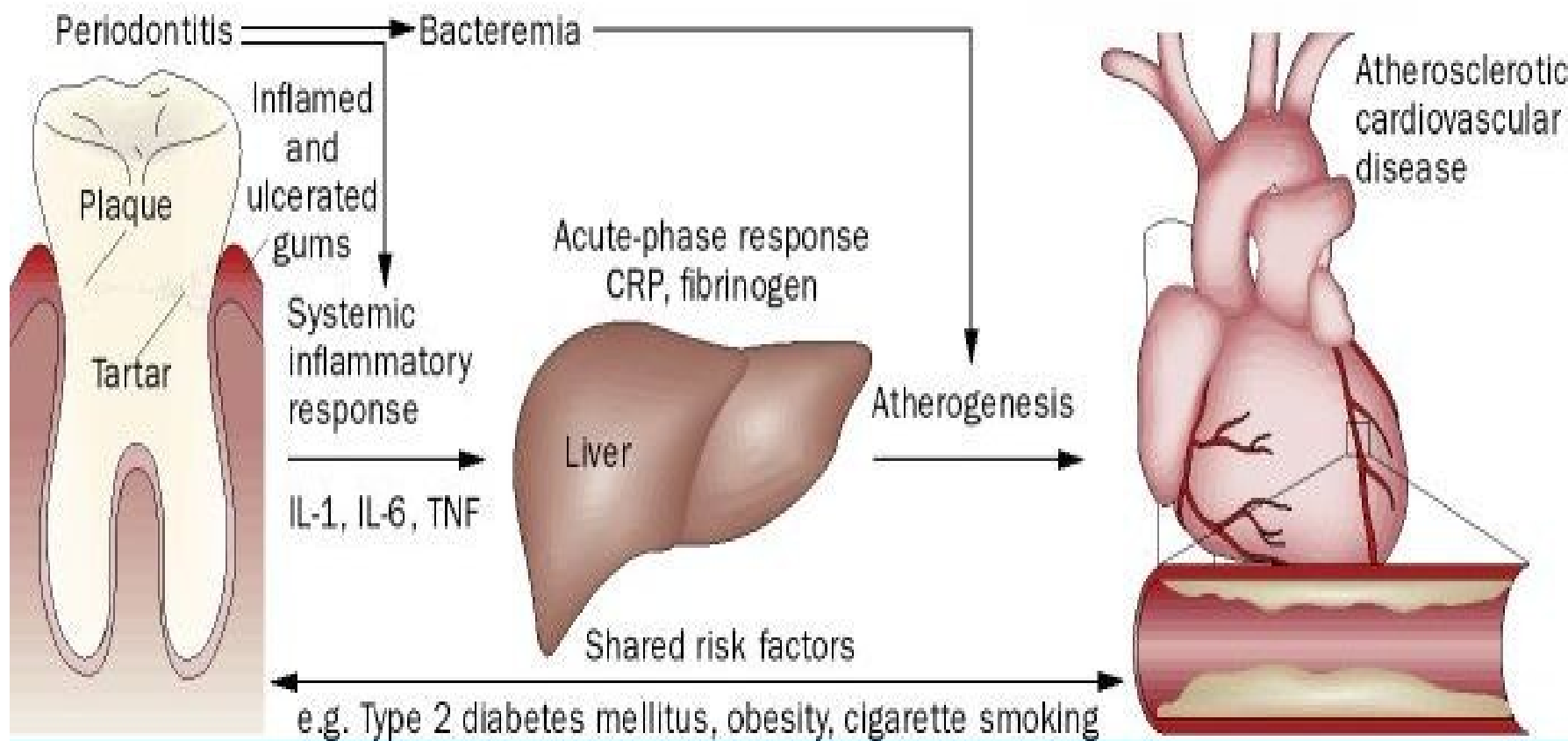


## Проучване на кардио-васкуларната заболеваемост при пациенти с Ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозирашщ спондилит

- The RA, PsA, and AS cohorts comprised 28,208, 3066, and 1843 patients, respectively. The prevalence ratio of ischemic heart disease (1.5, 1.3, 1.2), atherosclerosis (1.9, 1.4, 1.5), peripheral vascular disease (2.4, 1.6, 1.6), congestive heart failure (2.0, 1.5, 1.8), cerebrovascular disease (1.6, 1.3, 1.7), type II diabetes (1.4, 1.5, 1.2), hyperlipidemia (1.2, 1.2, 1.2), and hypertension (1.3, 1.3, 1.3) were higher in patients than controls.
- Chenglong Han, Don W Robinson, Jr, Monica V Hackett, L Clark Paramore, Kathy H Fraeman, and Mohan V Bala

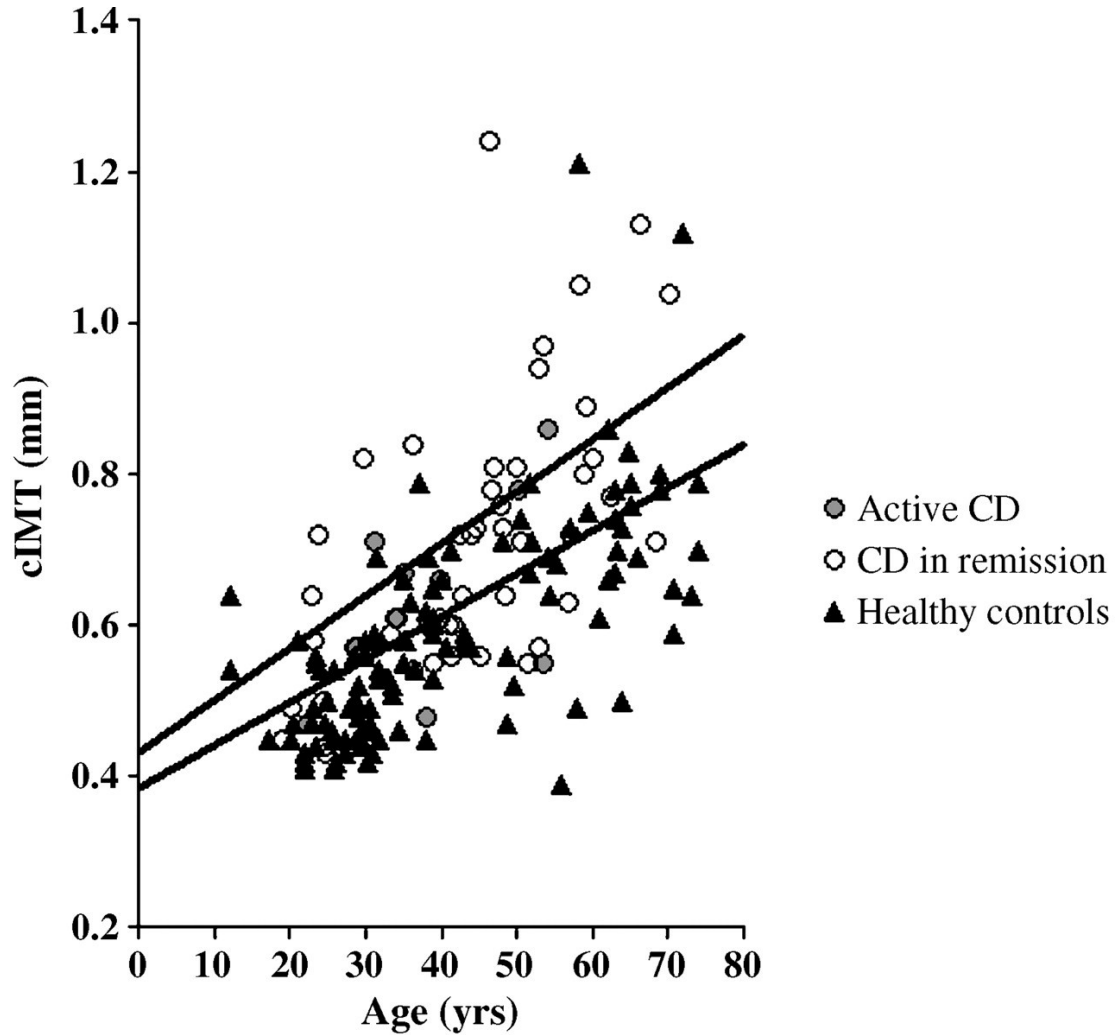
# Периодонтит и атеросклероза

Medscape



Source: Nat Rev Cardiovasc Med © 2010 Nature Publishing Group

# Carotid intima media thickness (cIMT) and age in Crohn's disease (CD) patients and healthy controls.



van Leuven S I et al. J. Lipid Res. 2007;48:2640-2646



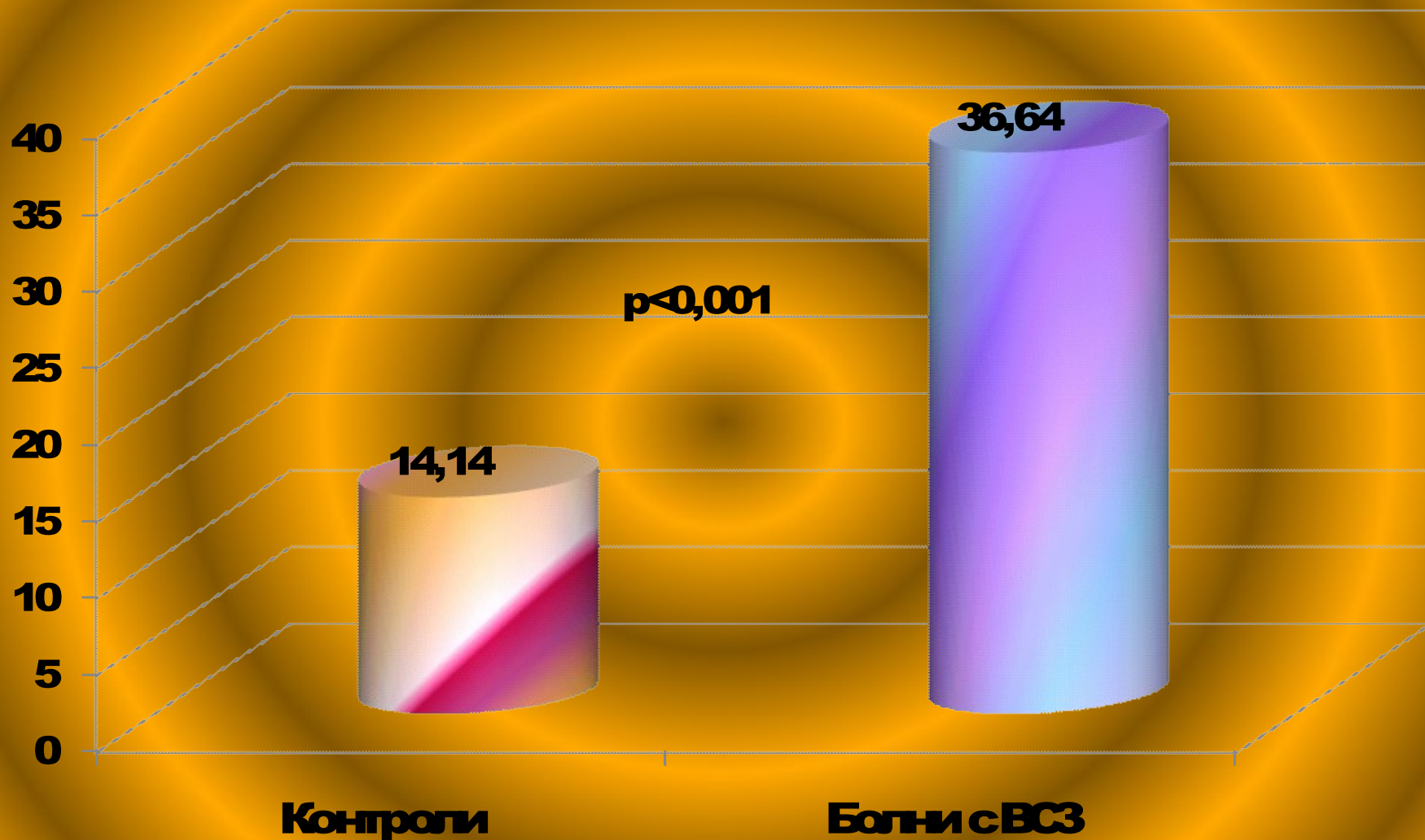
## Нашият опит

- Извършено е проспективно клинично проучване по типа «случай-контрола» през периода юни 2007 - февруари 2009 година. 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, анкилозираш 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.

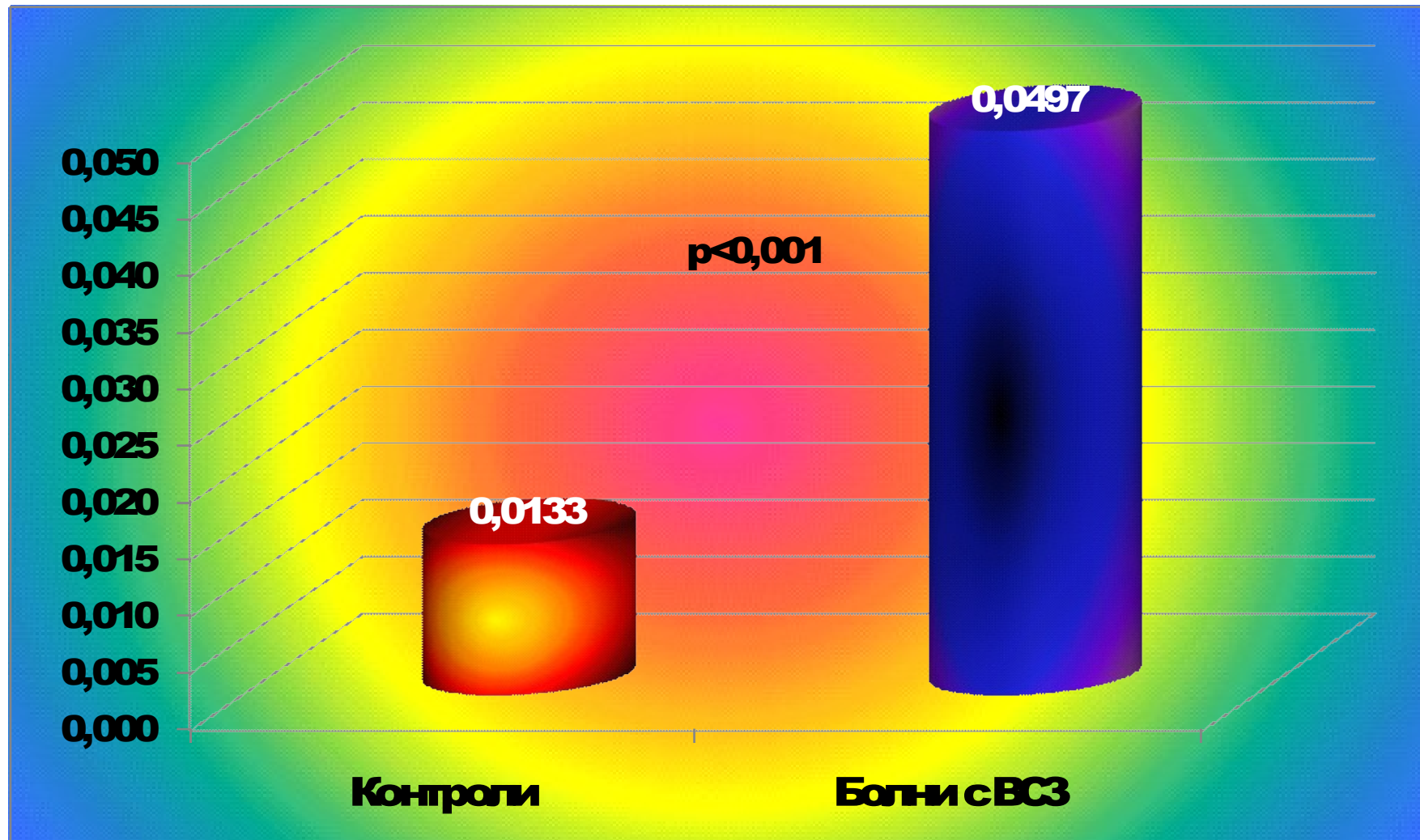
## Основни демографски характеристики и рискови фактори за ССЗ при изследвания контингент

Характеристика	Контроли (n=72)		Болни с ВСЗ (n=105)		ρ	Тест
Възраст (години) ±SD	59,46	9,51	57,77	11,07	0,419	Mann-Whitney
Пол (n, %) exact test					0,054	Fisher's
Мъже 32	44,4	30	29,1			
Жени 40	55,6	73	70,9			
Пушачи (n, %)	32	44,4	38	36,2	0,278	Fisher's exact test
Захарен диабет (n, %) exact test		26	36,1	13	12,5	<0,001 Fisher's
Кръвна захар на гладно ±SD	6,53	2,37	5,85	1,29	<0,001	Mann-Whitney
АХ (n, %)	72	100	60	57,7	<0,001	Fisher's exact test
АХ (години) ±SD	13,54	8,63	5,25	6,57	<0,004	Mann-Whitney
Общ холестерол (mmol/l) ±SD	5,97	1,75	5,75	1,30	0,899	Mann-Whitney
Триглицериди (mmol/l) ±SD	2,23	2,59	1,55	0,83	0,003	Mann-Whitney
HDL холестерол (mmol/l) ±SD	1,47	0,32	1,60	0,47	0,026	Mann-Whitney
LDL холестерол (mmol/l) ±SD	3,53	1,21	3,37	1,05	0,477	Mann-Whitney
Пикочна киселина - ±SD	290,17	90,16	264,59	118,52	0,041	Mann-Whitney

# Стойности на СУЕ за двете изследвани групи

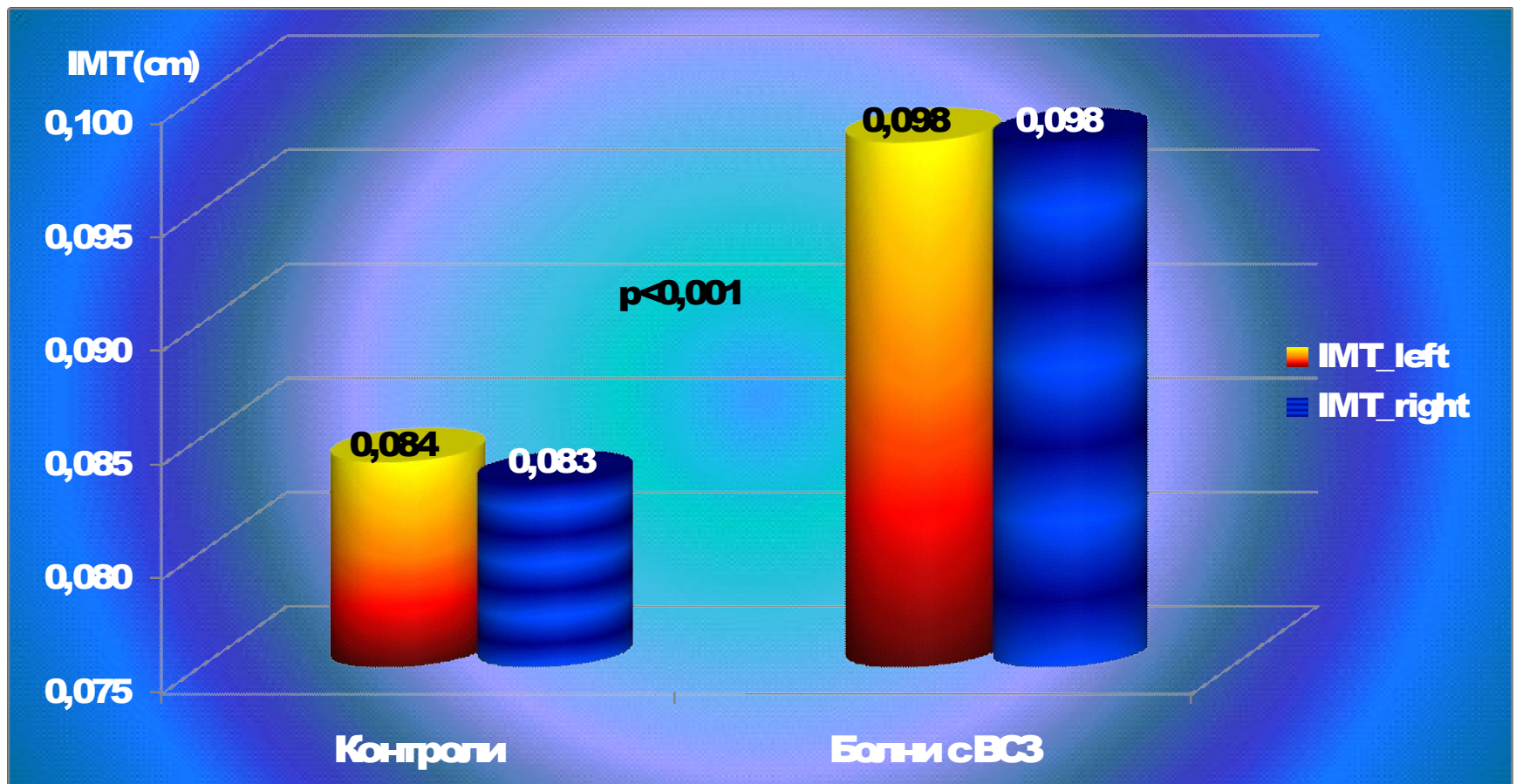


# Стойности на CRP за двете изследвани групи

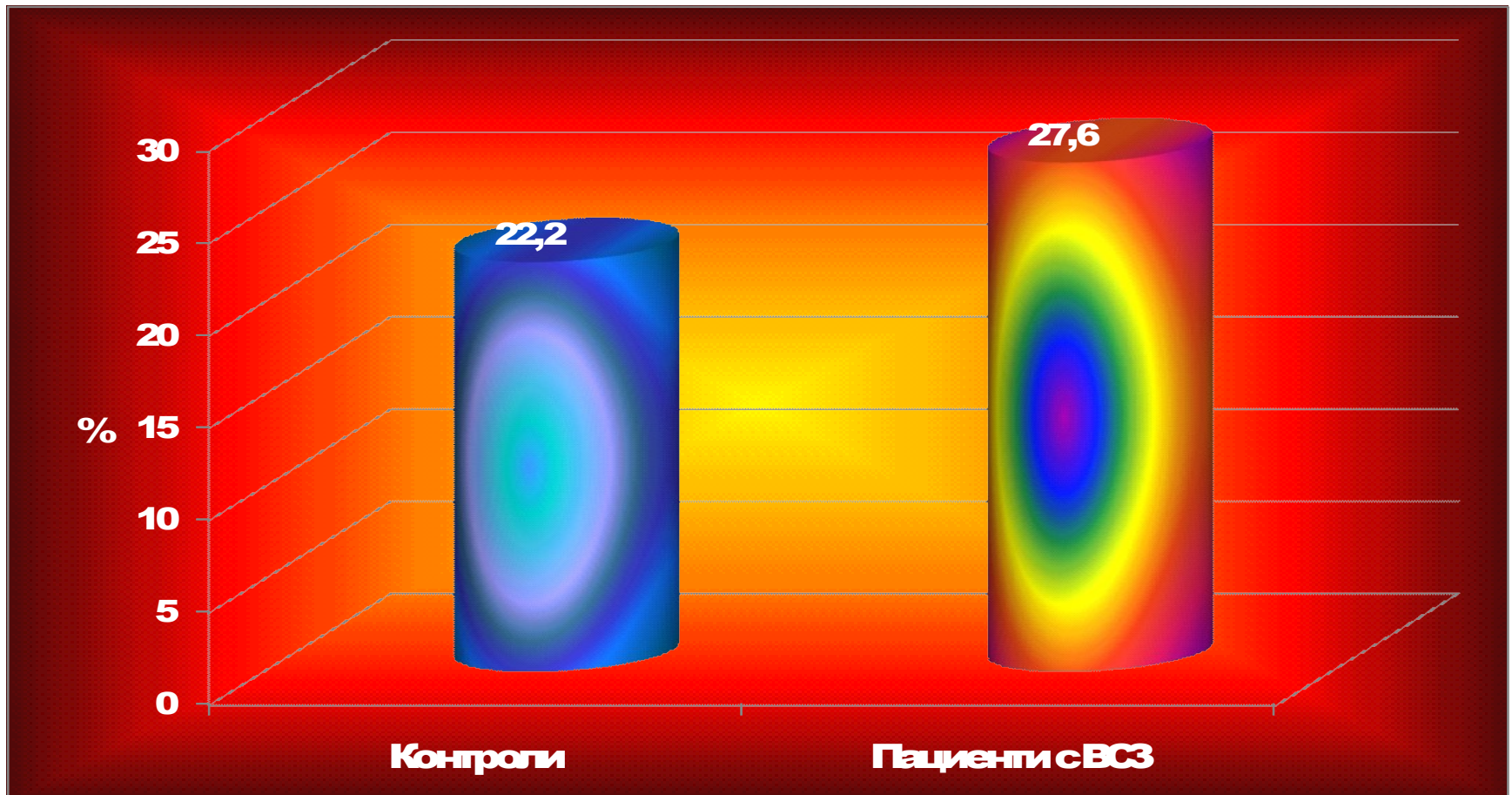




Сравнителният анализ на средните стойности на IMT на лявата и дясна обща сънна артерия показва, че те са сигнификантно по-високи в групата на пациенти с ВСЗ, в сравнение с контролната група от хипертоници, въпреки по-благоприятният им рисков профил по отношение на традиционните рискови фактори за ССЗ.



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



# 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.

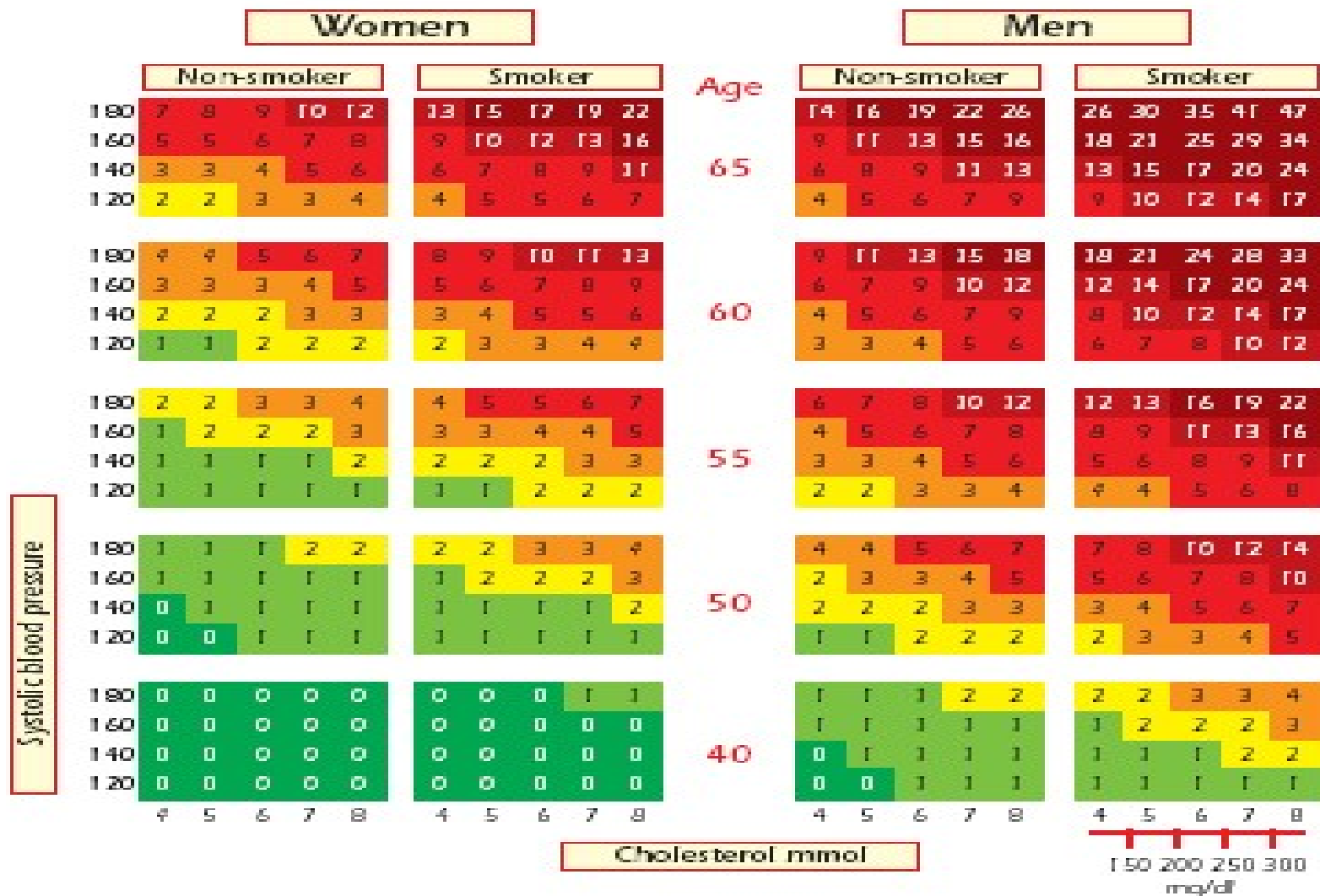
## Лабораторни изследвания

- Hb – 112 g/l, Ht – 35,5%, **СУЕ 55 мм** , **CRP 8 mg/l**, кръвна захар – **6.1 mmol/l**, серумен креатинин – 81  $\mu\text{mol/l}$  (44-131  $\mu\text{mol/l}$ ), пикочна киселина - 406 mmol/l (208-416 mmol/l),  $\text{K}^+$  - 4,1 mmol/l,  $\text{Na}^+$  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

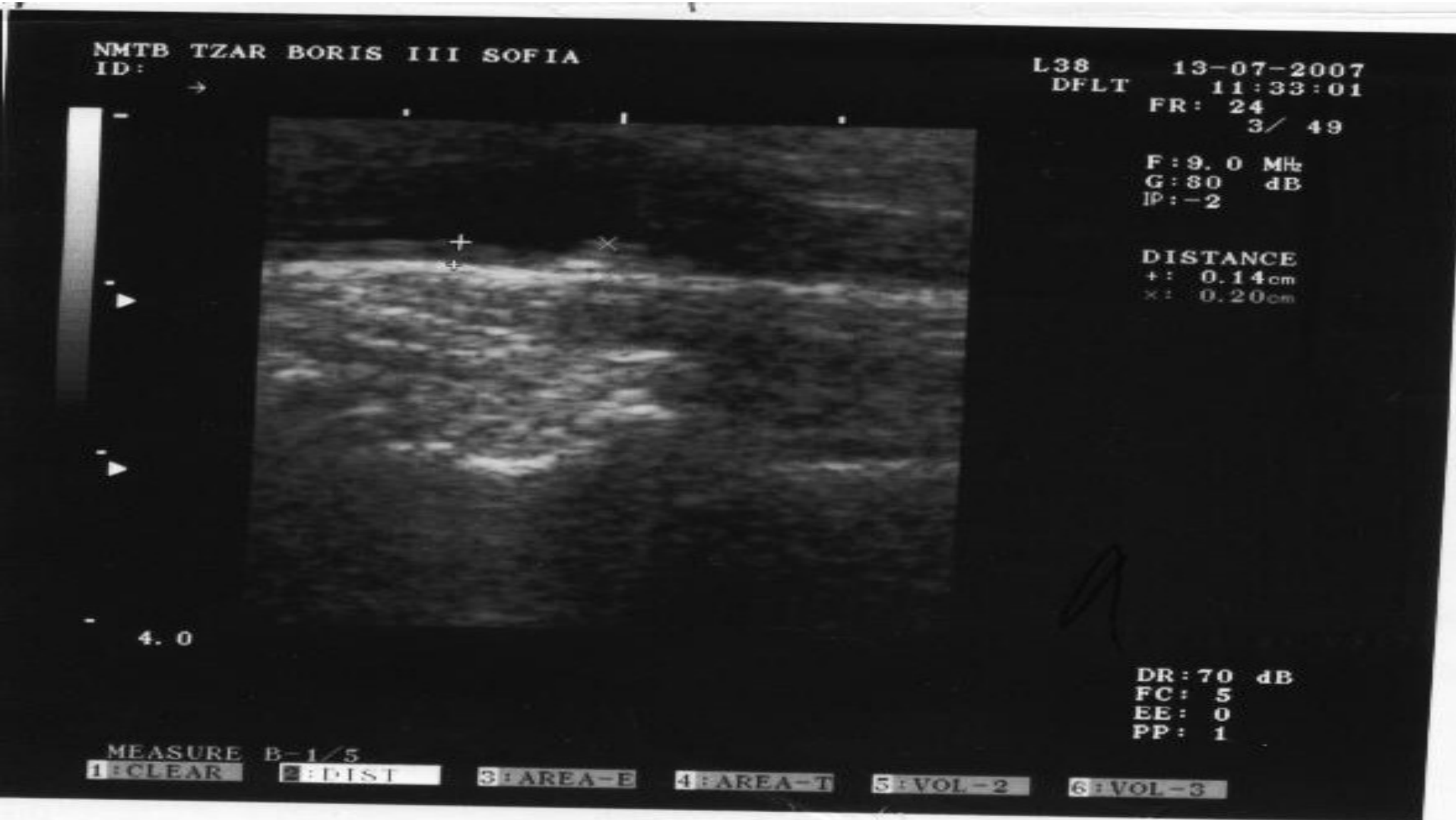
# Оценка на сърдечно-съдовия риск

Жена на 55 г, непушачка, АН 155/95 mmHg, холестерол – 5,2 mmol/l

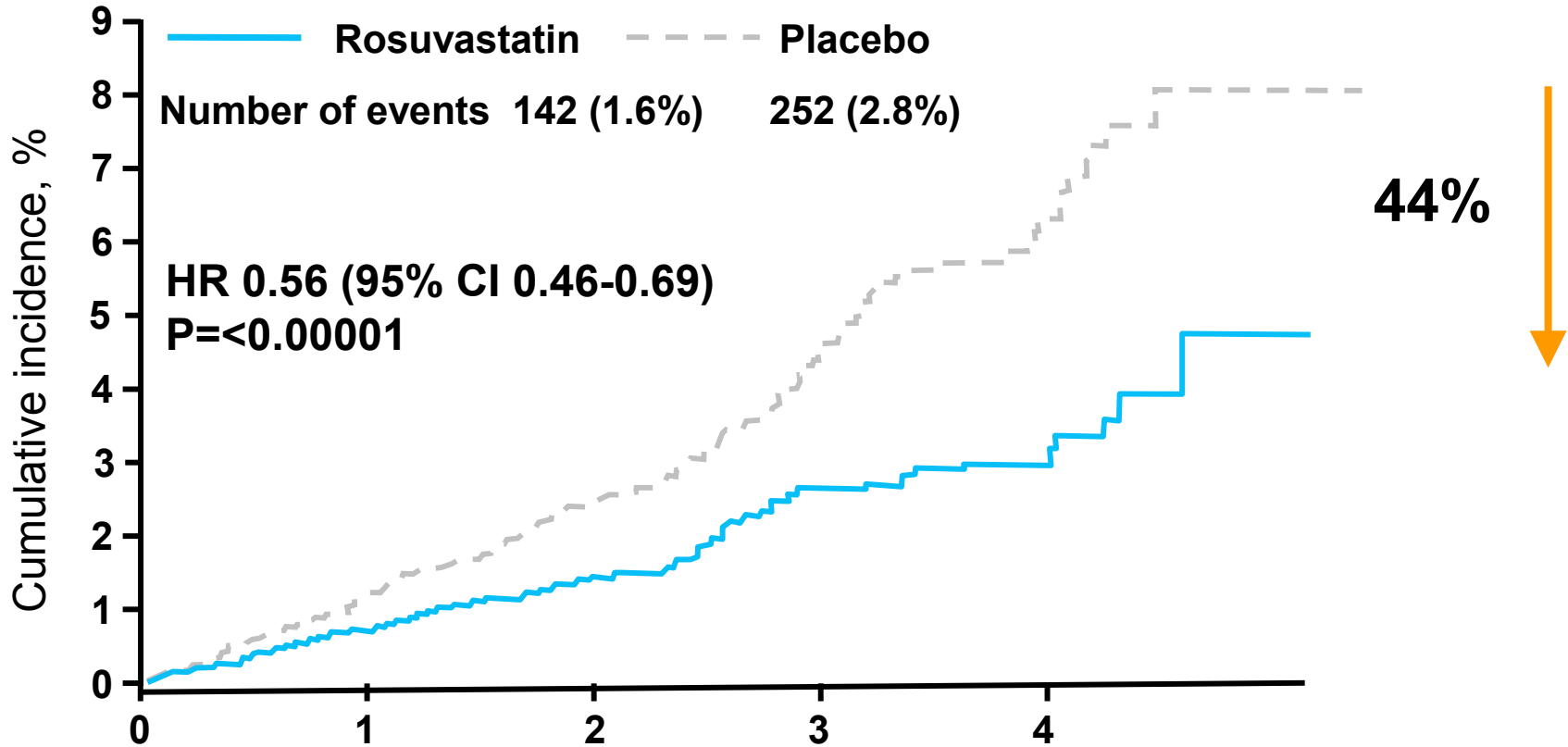
Риск 1%



# КАРОТИДНА СОНОГРАФИЯ - задебелена интима-медия и наличие на плака



# JUPITER: Primary Endpoint



Number at risk

Years

Rosuvastatin	8901	8412	3892	1352	543	156
Placebo	8901	8353	3872	1333	534	173

# P.Ridker



## **Inflammation, Atherothrombosis, and Vascular Prevention: Three Crucial Questions**

---

Is there evidence that individuals with elevated levels of inflammatory biomarkers are at high vascular risk even when other risk factors are acceptable? **YES**

Is there evidence that individuals identified at increased risk due to inflammation benefit from a therapy they otherwise would not have received? **YES**

Is there evidence that reducing inflammation per se will reduce vascular events? **WE NEED TO FIND OUT**

---



# Can targeted Anti-Inflammatory Therapy Reduce Cardiovascular Risk?

---

**Aspirin / Statins**

**Direct CRP inhibitors**

**DMARDs/ MTX**

**TNF / IL-6 Inhibitors**

**IL-1 antagonism**

**5-LO Inhibitors**

**Leukotriene blockade**

**Salsalate**

**CCR2/CCR5**

**Lp-PLA2 inhibition**

**spLA Inhibition**

**RNAi / anti-sense**

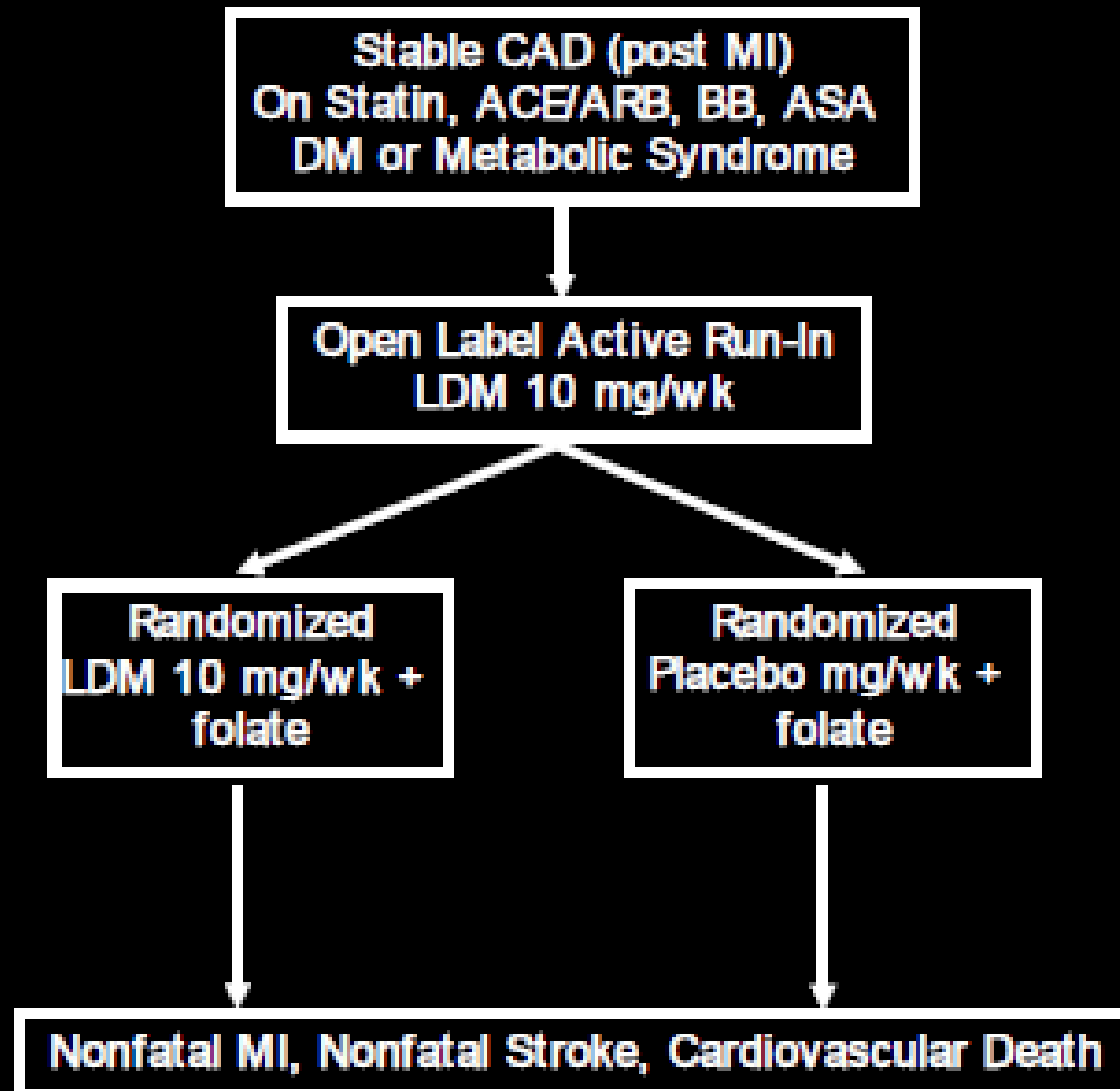
**Immunization strategies**

# Issues in the Selection of Anti-inflammatory Agents for Trials of Cardiovascular Inflammation Inhibition

	Statins	TNF inhibition	IL-6 Inhibition	IL-1 $\beta$ inhibition	LDM
TC	↓↓	↑	↑	↔	↔
LDL	↓↓	↑	↑	↔	↔
HDL	↑	↑	↑	↔	↔
TG	↔	↑	↑	↔	↔
Chylo	↔	↑	↑	↔	↔
CRP / IL-6	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓

# Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) NHLBI

---



# Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) Enrollment Start Date April 12, 2011

**N = 7400**

Stable CAD (post MI)  
On Statin, ACE/ARB, BB, ASA  
Persistent Elevation  
of hsCRP ( $\geq 2$  mg/L)

Randomized  
Canakinumab 150 mg  
SC q 3 months

Randomized  
Canakinumab 300 mg  
SC q 3 months

Randomized  
Placebo  
SC q 3 months

Primary Endpoint: Nonfatal MI, Nonfatal Stroke, Cardiovascular Death

Secondary Endpoints: Total Mortality, New Onset Diabetes, Other Vascular Events

Exploratory Endpoints: DVT/PE; SVT; hospitalizations for CHF; PCI/CABG; biomarkers

# Благодаря за вниманието!

[www.reynoldsriskscore.org](http://www.reynoldsriskscore.org)

