

CZY MOŻEMY ZMNIJSZYĆ RYZYKO POWIKŁAŃ SERCOWO NACZYNIOWYCH W PRZEBIEGU ZAPALNYCH CHORÓB STAWÓW ?



reumatoidalne zapalenie stawów (rzs)



łuszczykowe zapalenie stawów (łzs)



zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (zzsk)

Piotr Głuszko, Krzysztof Bonek

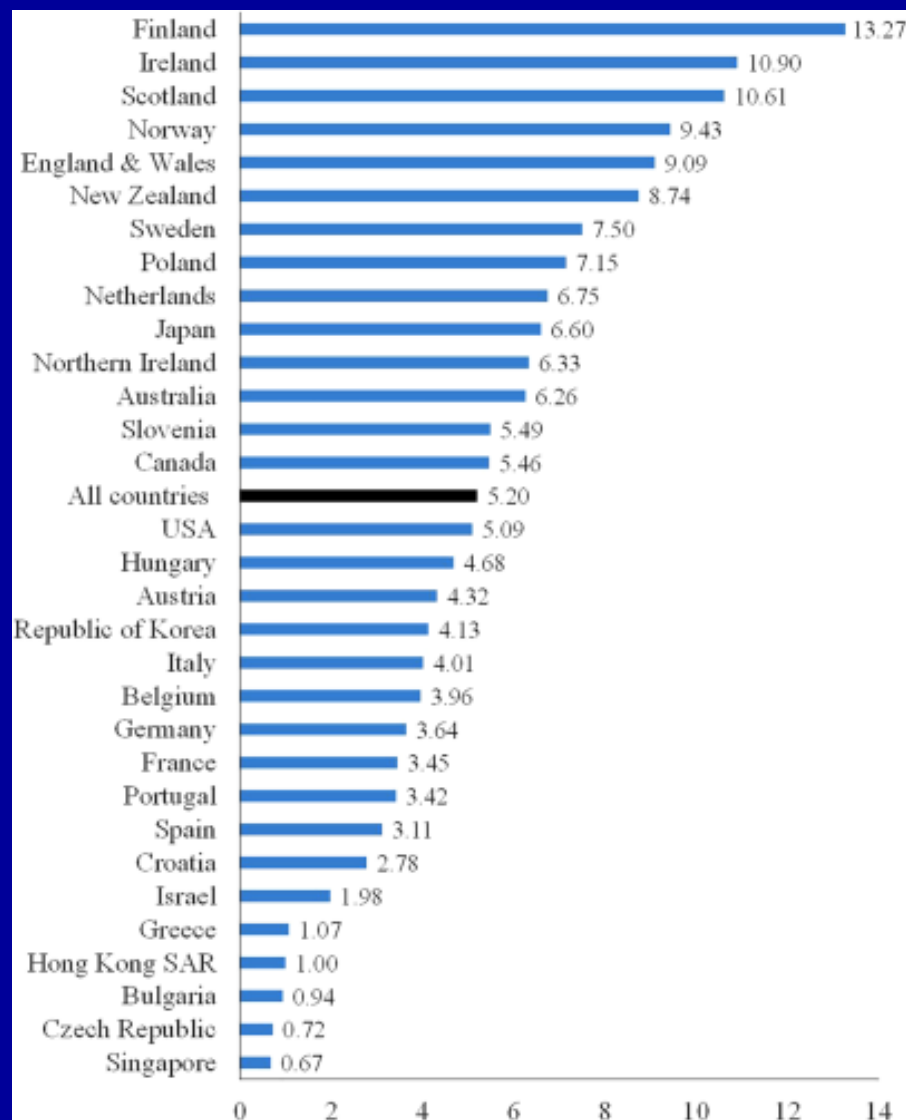
NIGRR Warszawa

Askling J et al.. Is rheumatoid arthritis a mortal disease?
A&R 2017, 69(8) 1509 -1511

Czy reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą śmiertelną ?

Brief Report: Rheumatoid Arthritis as the Underlying Cause of Death in Thirty-One Countries, 1987–2011: Trend Analysis of World Health Organization Mortality Database

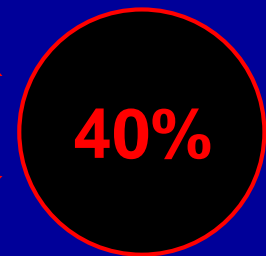
RZS jako przyczyna zgonu



PRZYCZYNY ZGONÓW W RZS, Anglia

Koduri G i wsp.ARD 2008, Suppl.II.EULAR

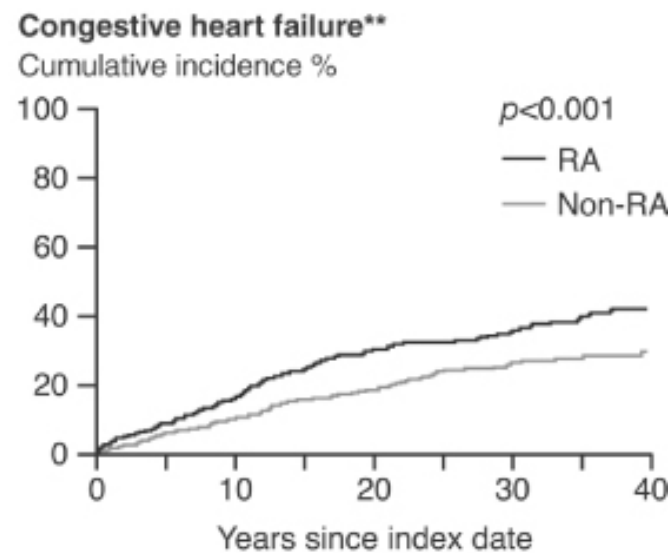
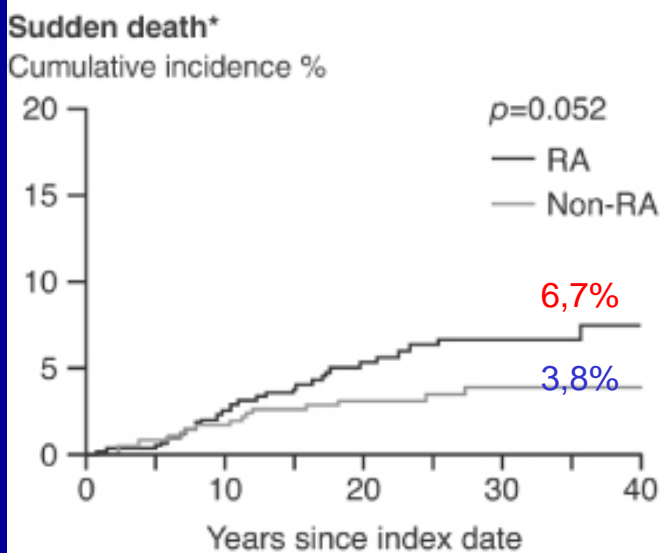
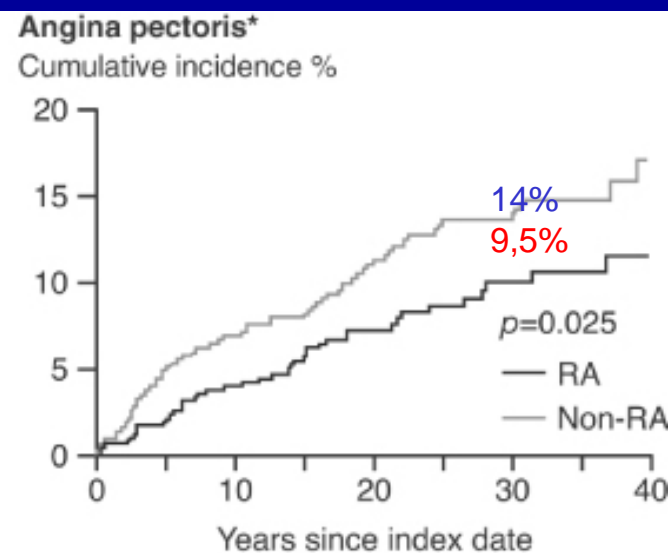
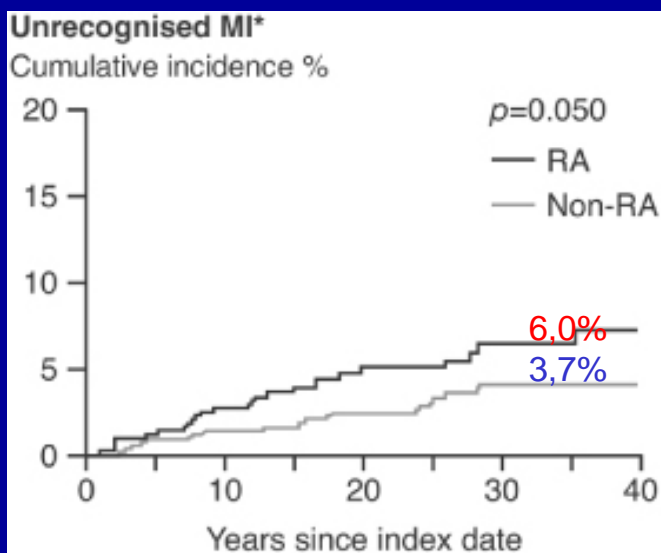
- choroby sercowo – naczyniowe 25%
- choroby układu oddechowego 23%
- nowotwory 21%
- powikłania mózgowo-naczyniowe 11%
- posocznica 5%
- inne choroby naczyń („non cardiac”) 4%
- hematologiczne złośliwe 4%
- inne 17%



- chorzy na rzs żyją krócej
- choroby serca i naczyń są przyczyną 50% zgonów w rzs
- choroby serca i naczyń występują w rzs > 2 x częściej niż w populacjach kontrolnych (np. OA) i mają przebieg utajony przez wiele lat. 52% *silent myocardial ischemia* - Wisłowska i wsp., Banks i wsp.

w okresie kilku minionych dekad i obecnie różnica w długości życia chorych na rzs wobec całej populacji, która żyje dłużej, pomimo poprawy, utrzymuje się!

Zawał serca, niewydolność wieńcowa, niewydolność serca, nagłe zgony w RZS (zapadalność %)



*Kremers et al., Arthritis Rheum 2005; 52: 402.

**Nicola et al., Arthritis Rheum 2005; 52: 412.

Numbers at risk:	RA	575	336	133	51	7
	Non-RA	583	385	189	75	15

Ryzyko zawału serca w rzs i cukrzycy typu II w Danii

Wskaźniki ryzyka zawału serca podobne

W rzs – 1,7 (K-1,7, M – 1,6)

W cukrzycy – 1,7

W rzs + cukrzycy – 2,6

U kobiet z rzs < 50 lat wzrost RR do 5,5

Ryzyko nie było zależne od czasu trwania leczenia

Odpowiadało ryzyku zawału w populacji starszej o 10 lat

Wniosek – Ryzyko zawału w rzs jest takie samo jak w cukrzycy i odpowiada ryzyku populacji nie chorującej na rzs ale starszej o 10 lat

Lindhardsen i wsp.: Ann Rheum Dis 2011, 70, 929-934

(n = 10 477 chorych na rzs i 130 215 na DM, obserwacja 10 lat)

Naranjo A. i wsp. (+badacze z Polski): ***Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study.***

Arthritis Res. Therapy. 2008. 10.R30

Analiza chorobowości w zakresie serca i naczyń wśród 4363 chorych na RZS w 15 krajach, średni wiek chorych 57 lat, 78% kobiety

- zawał serca **3.2%**
- udar mózgu 1.9%
- wszystkie + inne 9.3%

Tradycyjne czynniki ryzyka:

- nadciśnienie 32%
- hiperlipidemia 14%
- cukrzyca 8%
- palenie kiedykolwiek 43%
- ↓ aktywność fizyczna 73%
- otyłość 18%

znaleziono korelacje pomiędzy występowaniem chorób serca i naczyń a:

- nadciśnieniem
- hiperlipidemią
- cukrzycą
- papierosami
- wiekiem
- płcią męską
- pozastawowe objawy rzs / **zawał serca**

„... inflammation plays a major role in the enhanced cardiovascular mortality seen in RA by induction of diffuse endothelial dysfunction, which can initiate accelerated atherosclerosis.

Atherosclerosis starts with endothelial injury”

Paul Bacon, UK

Czynniki ryzyka chorób serca i naczyń w rzs

Kitas i wsp: Ann Rheum Dis 2011, 70, 8-14

BMI – kacheksja – efekt paradoksalny

- niskie BMI zwiększa ryzyko 3 x

powodowane wysoką aktywnością choroby (TNF α nazywano kachektyną)

Zapalenie jako główny i niezależny czynnik ryzyka.

Zagrożenie zwiększają:

przyspieszone OB i wysokie CRP

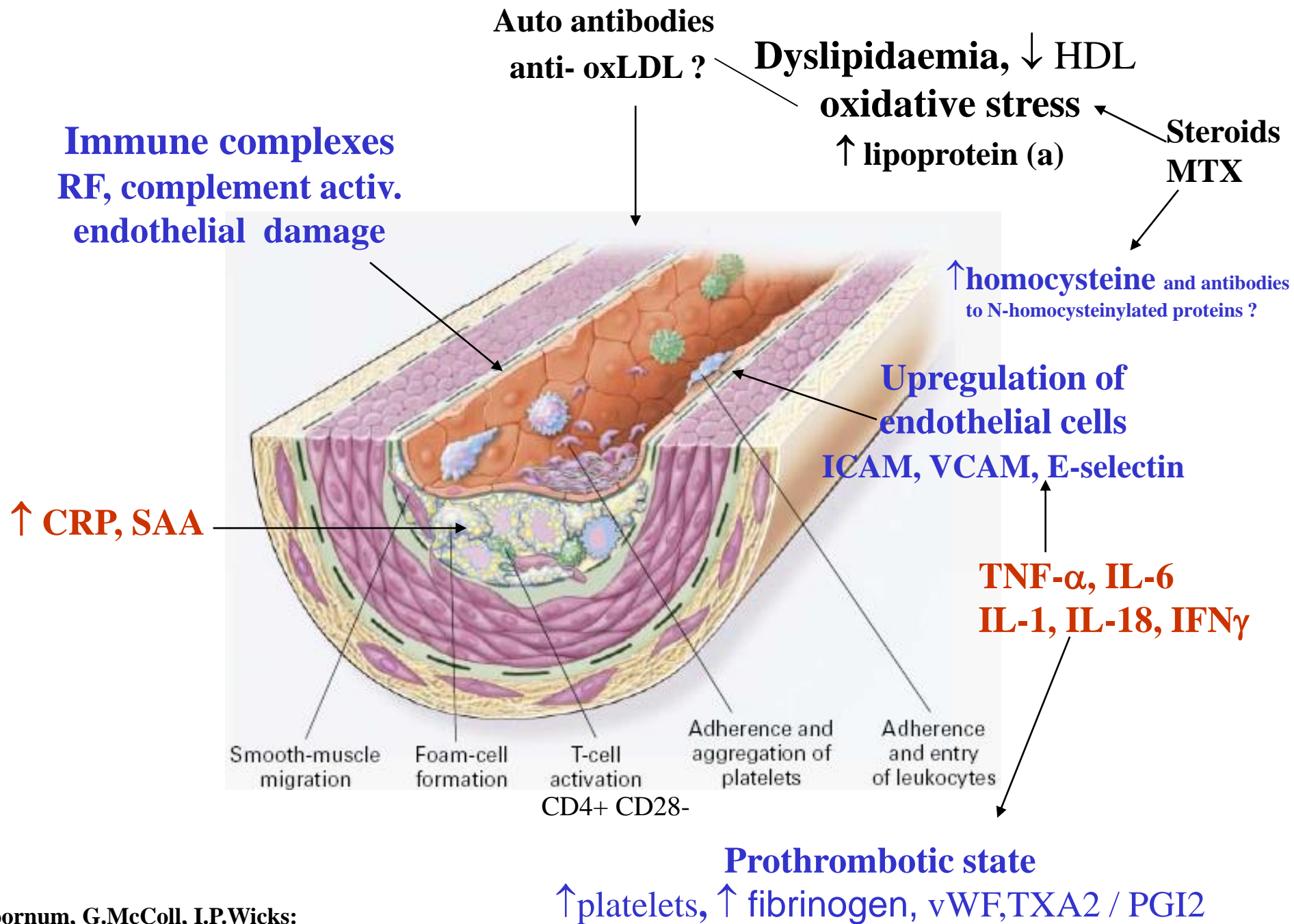
obecność RF i anty CCP, ANA

aktywność i ciężkość rzs – zajęcie wielu stawów, szybka progresja zmian rtg, -

obecność zmian pozastawowych – guzków reumatoidalnych, reumatoidalnej choroby płuc, zapalenia naczyń

leczenie GKS (?)

MTX i leki biologiczne zmniejszają ryzyko chorób serca i naczyń



S.VanDoornum, G.McColl, I.P.Wicks:
Accelerated atherosclerosis: An extraarticular
feature of RA ?. Arthritis&Rheum. 2002.46.2.862

W RZS nakładanie się klasycznych czynników ryzyka:

- spoczynkowy tryb życia
- palenie papierosów
- dieta / dyslipidemia
- czynnik genetyczny
- nadciśnienie
- leki (np. NLPZ)

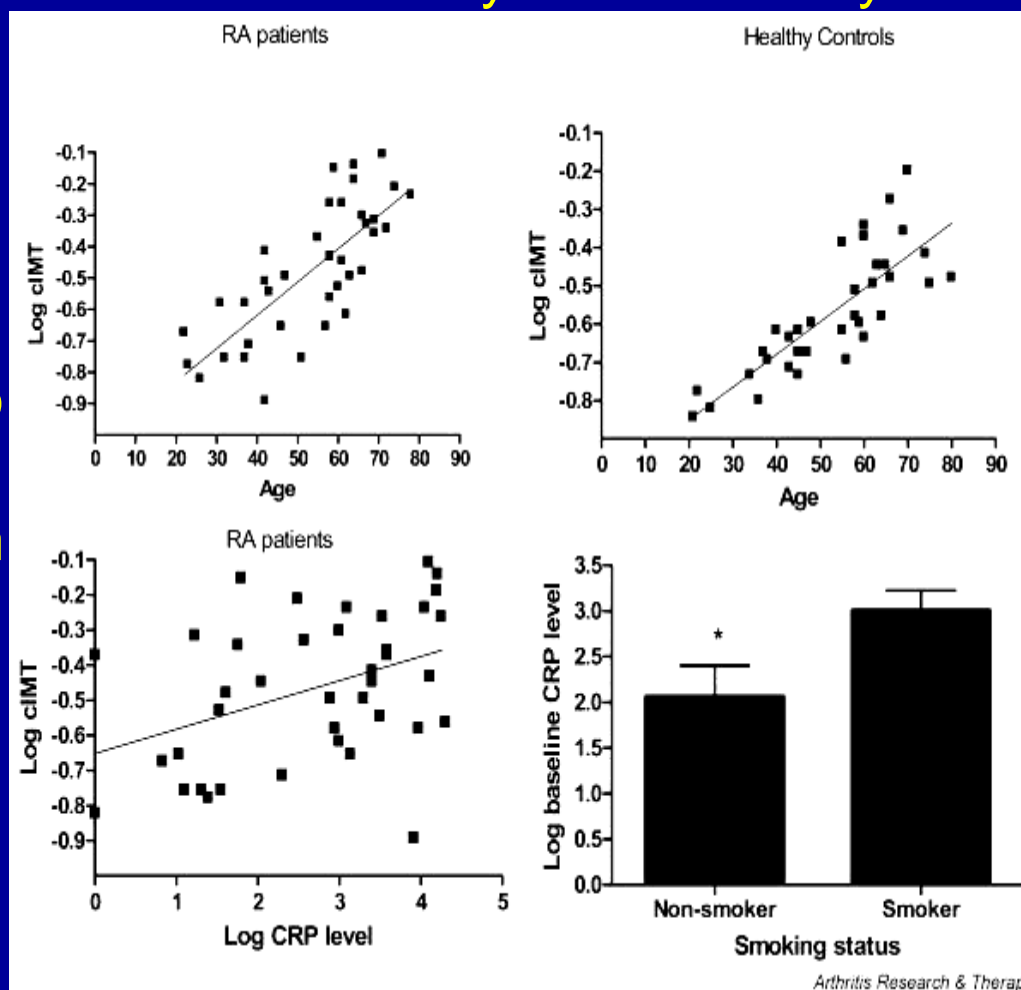
+ czynniki zapalne

Naveed Satter, 2005

Hannawi S. i wsp.: ***Atherosclerotic disease is increased in recent onset rheumatoid arthritis: a critical role of inflammation.***
*Arthr. Res. Ther.*2007.

40 chorych na rzs, wiek 22 -78 l., czas trwania choroby < 12 miesiocy
40 zdrowych, grupa kontrolna
Carotid duplex scanning :
RZS IMT = $0.64 \pm 0,13$ mm
Kontrola IMT = 0.58 ± 0.09 mm

Pogrubienie IMT w RZS korelowało z wiekiem ($r=0.58$) i **CRP** ($r=0.64$) także z płcią męską, nadciśnieniem paleniem papierosów



Atherosclerosis alone is rarely fatal; it is **thrombosis**, superimposed on a ruptured or eroded plaque, that precipitates the life-threatening clinical events
Erling Falk, J.Am.Coll.Cardiol. 2006



A two-fold higher relative risk for pulmonary embolism and/or deep-vein thrombosis has been found to be associated with RA.

Matta F, Singala R et al. Thromb. Haemost. 2009

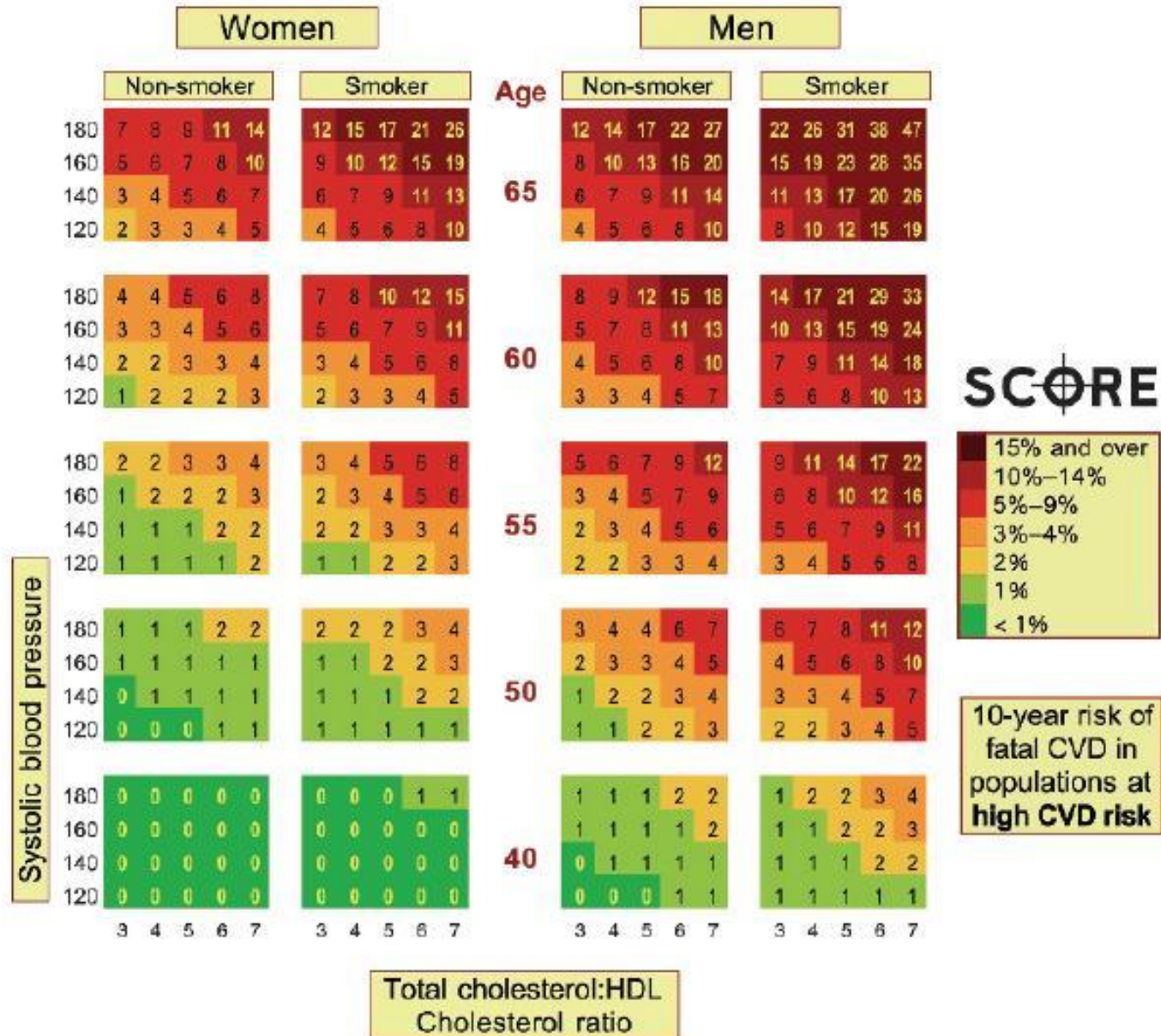
Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na rzs

Tradycyjne czynniki ryzyka – podsumowanie

Mają nieco mniejsze znaczenie jak w populacji ogólnej, niektóre mają efekt paradoksalny, kalkulatory ryzyka nie dowartościowują zagrożenia u chorych na rzs

Kitas, Gabriel: Ann Rheum Dis 2011, 70, 8-14

Alorytm SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)



RZS x 1,5

Inna sugestia:

raczej używać skali dla populacji starszej o 10 lat niż mnożnika 1,5

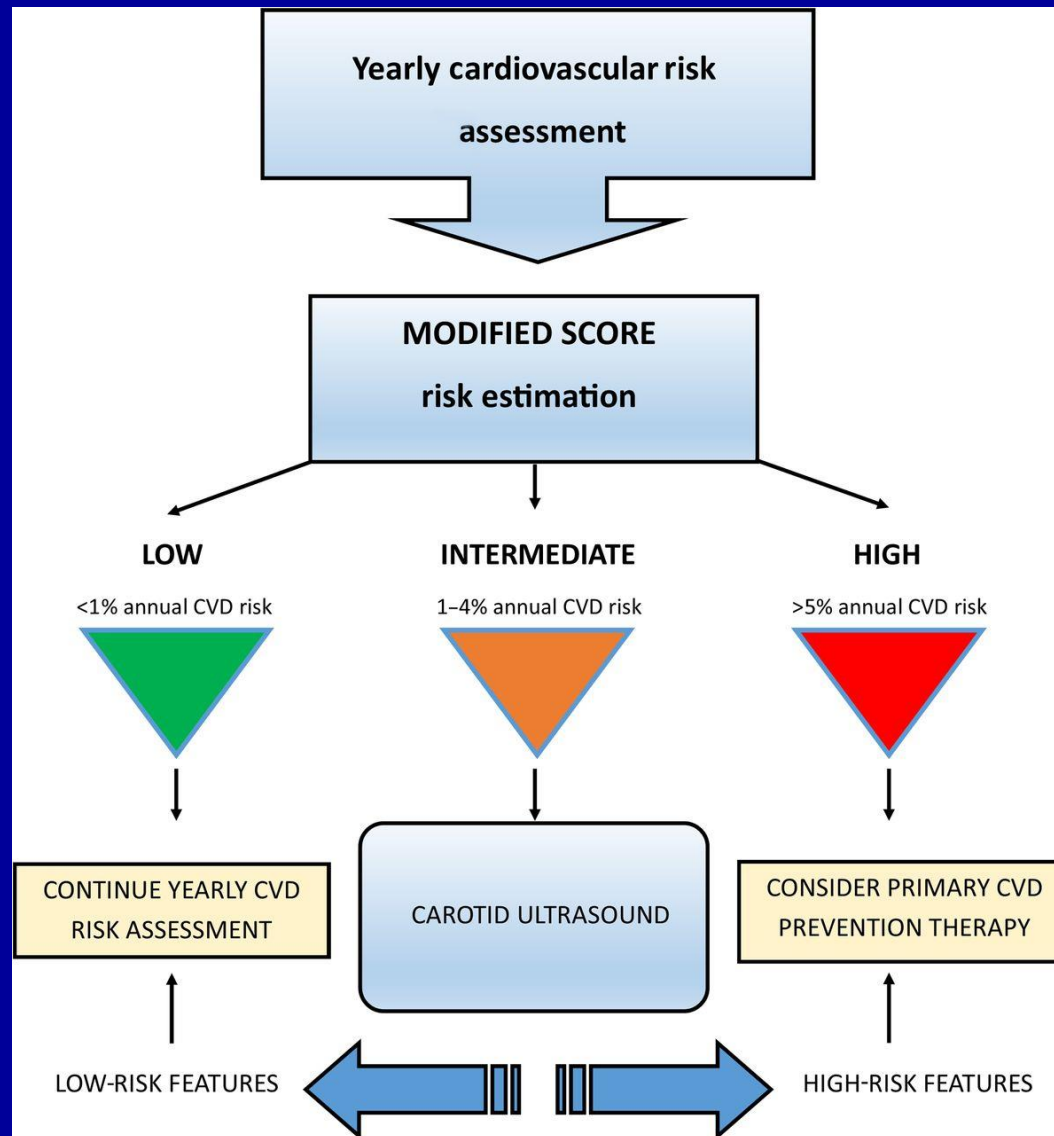
Lindhardsen i wsp.: Ann Rheum Dis 2011, 70, 929-934 (n = 10 477 chorych na rzs i 130 215 na cukrzycę, obserwacja 10 lat)

Kolejna sugestia:

USG tętnic szyjnych !!

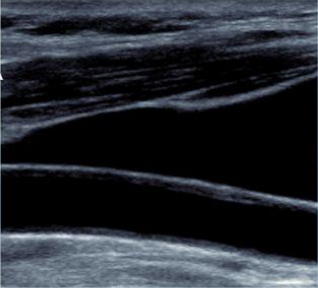

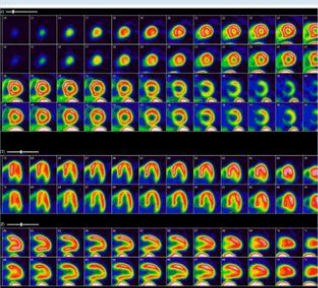
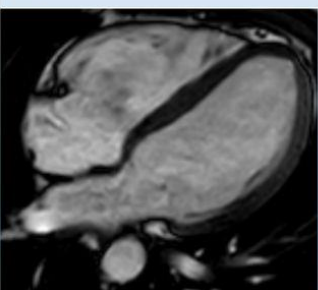
Summary of current recommendations on cardiovascular disease (CVD) risk stratification in rheumatoid arthritis.

Propozycja oceny
ryzyka CVD



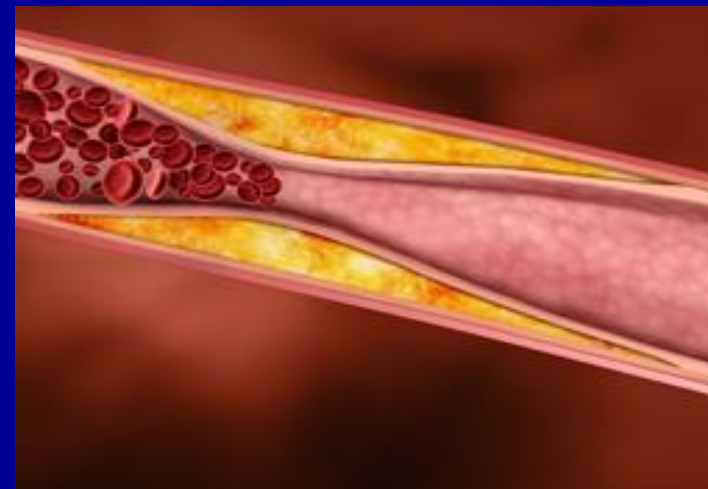
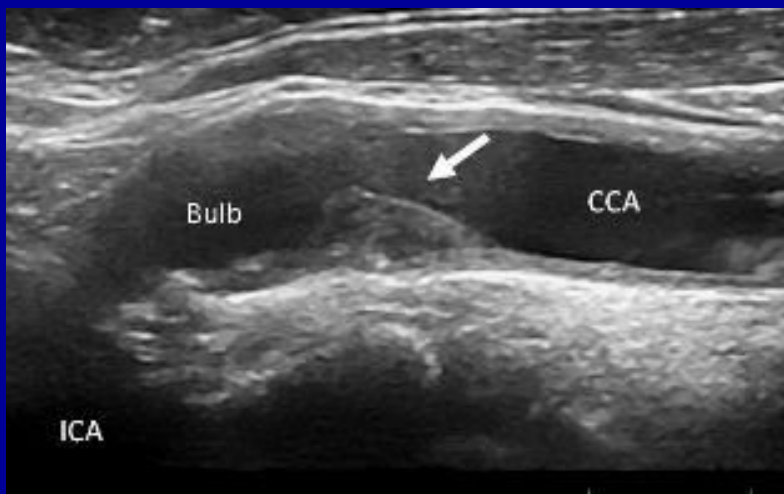
Graham J Fent et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1169-1175

Advantages and disadvantages of cardiovascular (CV) imaging modalities in rheumatoid arthritis (RA) (positron emission tomography (PET) image from Positron Emission Tomography Myocardial Perfusion Imaging for Diagnosis and Risk Stratification in Obese Patients.

<p>Ultrasound</p> 	<p>Advantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simple, rapid, reproducible measurements • Large evidence base supporting use • No radiation exposure 	<p>Disadvantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serial measurements over time may not be helpful • Questions over applicability to RA population • Unable to assess additional CV manifestations of RA
<p>CT</p> 	<p>Advantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence of benefit in non-RA populations • Rapid acquisition of images 	<p>Disadvantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiation exposure • May be less sensitive than ultrasound in patients with RA • Unable to assess additional CV manifestations of RA
<p>PET</p> 	<p>Advantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Highly accurate quantification of myocardial perfusion 	<p>Disadvantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiation exposure • Expensive and not widely available • Unable to assess additional CV manifestations of RA
<p>CMR</p> 	<p>Advantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • No radiation exposure • Potential to assess multiple measures of atherosclerotic disease • Accurate assessment of additional CV manifestations of RA 	<p>Disadvantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expensive • Limited evidence base currently

Corrales A. i wsp. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013,72,1764 -1770

obecność płytek miażdżycowych
pogrubienie ściany tętnicy USG



Arrow: Asymptomatic, vulnerable carotid artery plaque in a patient with rheumatoid arthritis. CCA: common carotid artery, Bulb: bulb of carotid artery, ICA: internal carotid artery

Forest plots of population-based studies estimating risk of incident myocardial infarction associated with major types of arthritis.

RZS

zzsk

lzs

dna

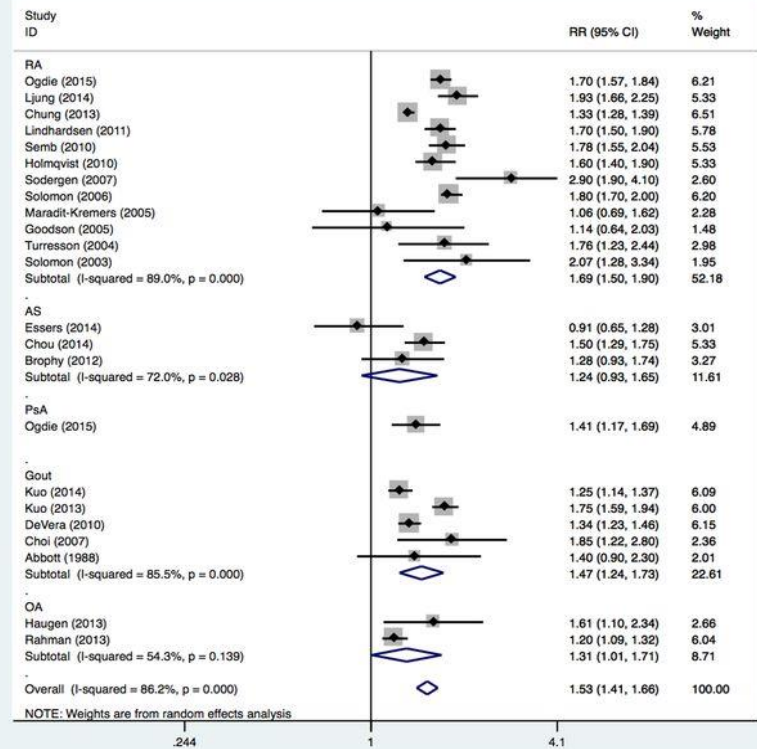
OA

In studies adjusted for age and sex only, risk of incident MI was significantly increased in RA, gout, PsA, OA and tended towards increased risk in AS ([figure 2A](#)).

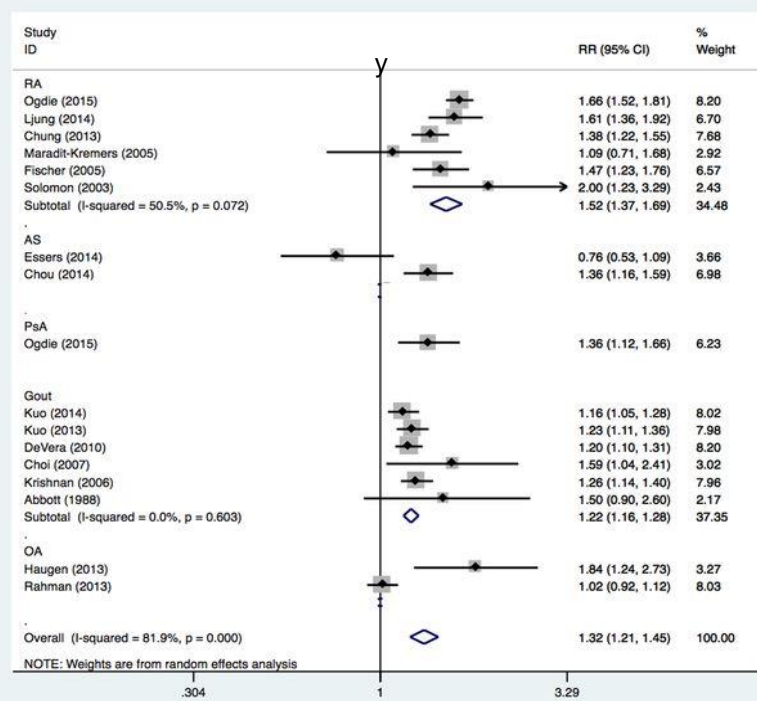
Associations with MI were attenuated for all types of arthritis in studies that adjusted for traditional risk factors, and remained significant for RA, gout and PsA ([figure 2B](#)).

Orit Schieir et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1396-1404

A

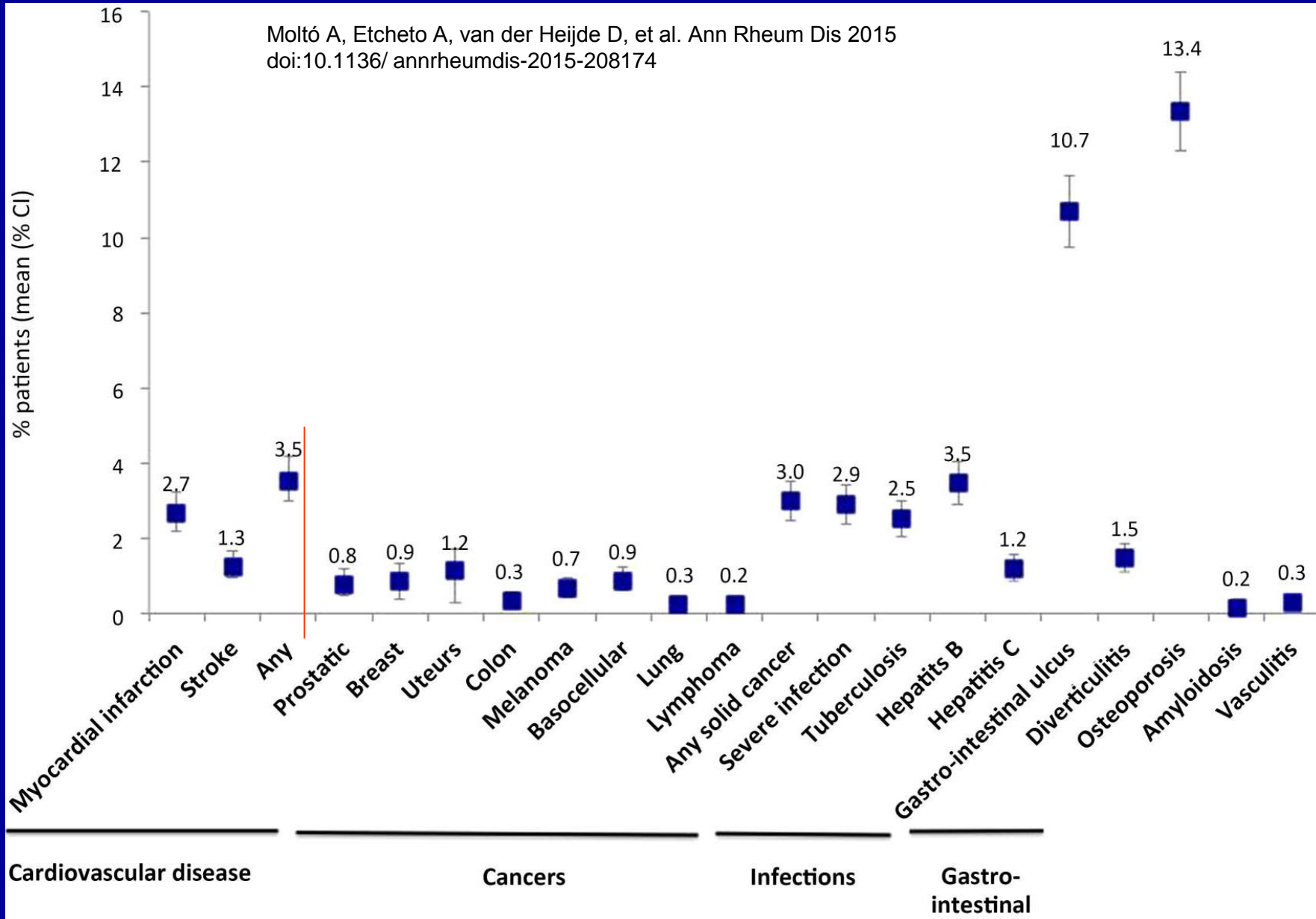


B

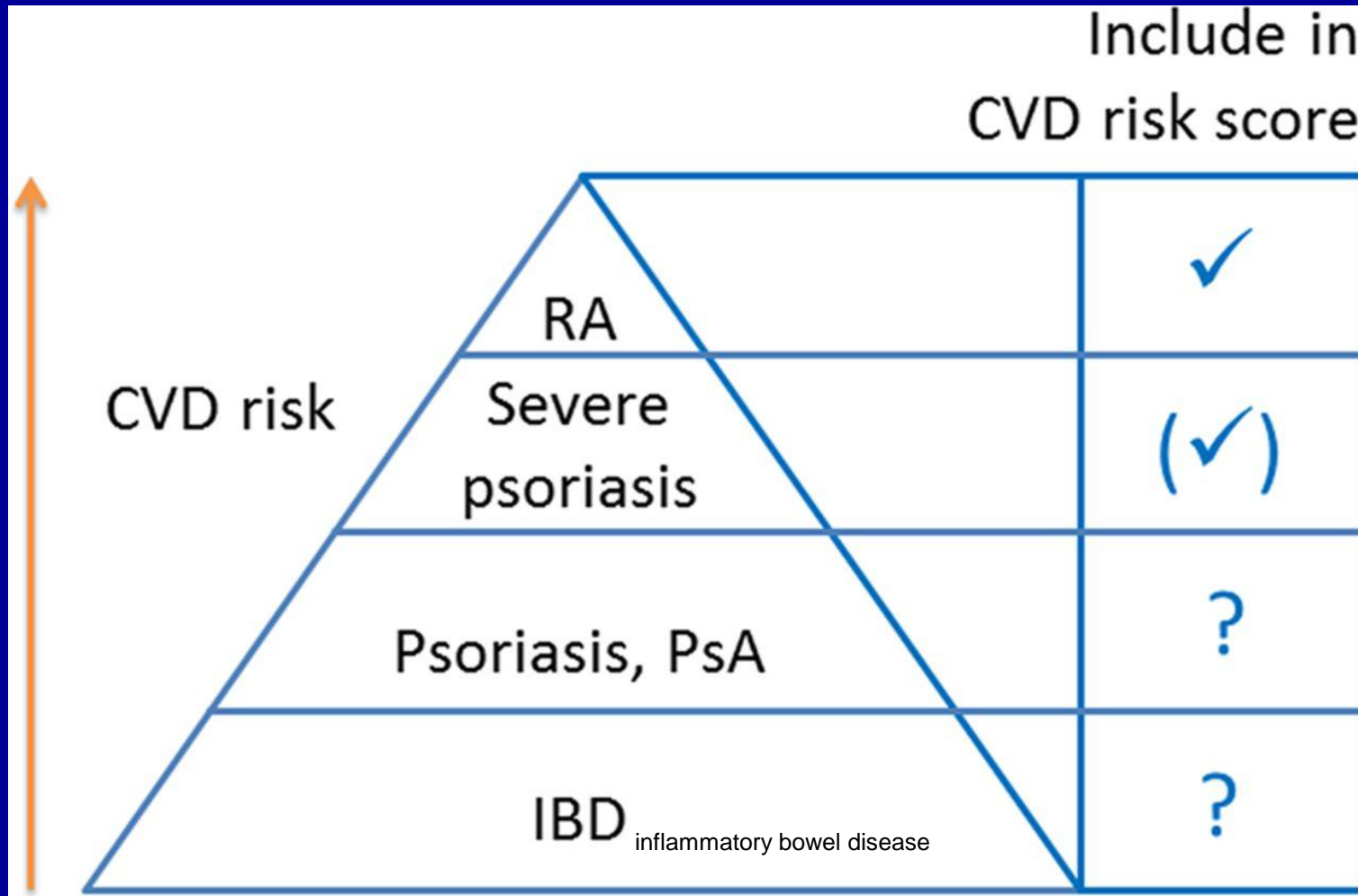


Spondyloartropatie – choroby towarzyszące

Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2015
doi:10.1136/annrheumdis-2015-208174



Cardiovascular disease (CVD) risk in inflammatory conditions and CVD risk? This simple conceptual figure is not meant to be definitive but illustrates that several inflammatory conditions are associated with CVD. From available evidence, it is clear that rheumatoid arthritis (RA) presents an independent risk factor for CVD and requires a risk multiplier as introduced in the JBS3 guidelines (the Joint British Societies recommendations on the prevention of Cardiovascular Disease (JBS3)).



Lai-Shan Tam i wsp.: *Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Arthritis Care Res.2008*

- pogrubienie ściany tętnicy szyjnej wspólnej (IMT) w USG w stosunku do grupy kontrolnej
- cukier ↑, cholesterol ↑, trójglicerydy ↑, leukocytoza ↑
- mediatory zapalne

Ryzyko (HR) chorób serca i naczyń w łzs

choroby sercowo-naczyniowej - 1,6
niewydolności serca – 1,5
miażdżycy – 1,6
niedokrwiennej choroby serca – 1,3
choroby naczyń mózgowych – 1,3
nadciśnienia – 1,3

Han i wsp.: J Rheumatol, 2006, 33, 2167- 72
(n = 3066 chorych na łzs)

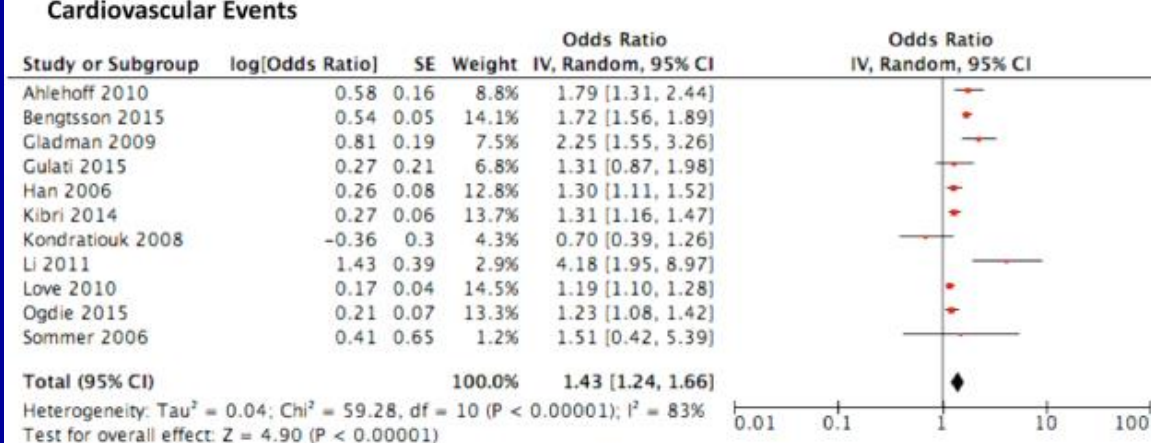


ŁZS

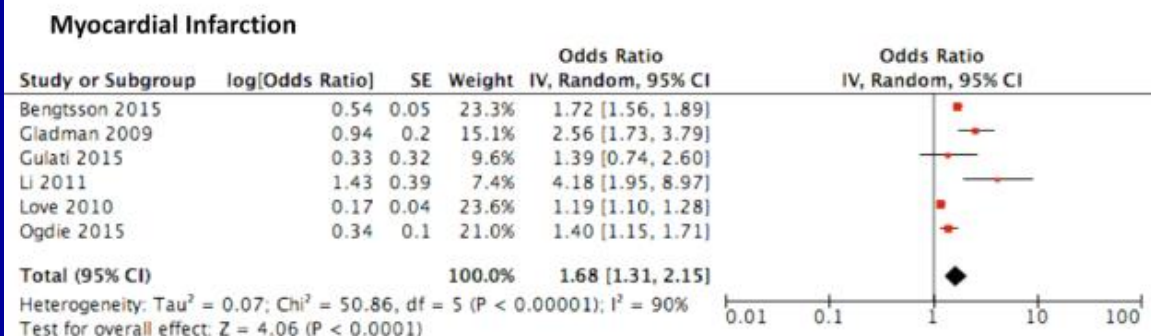
Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta Analysis of Observational Studies

A. Polachek et al.

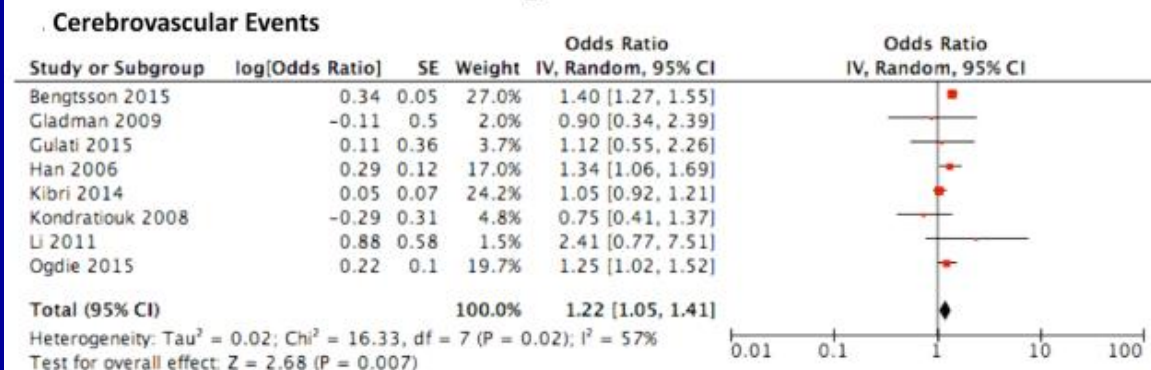
ŁZS



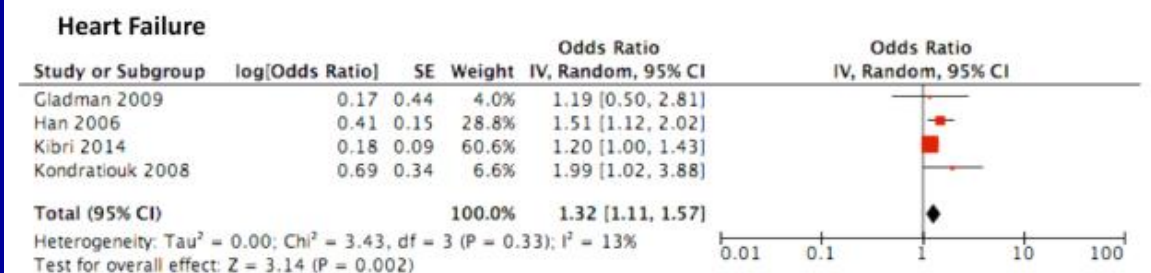
A



B

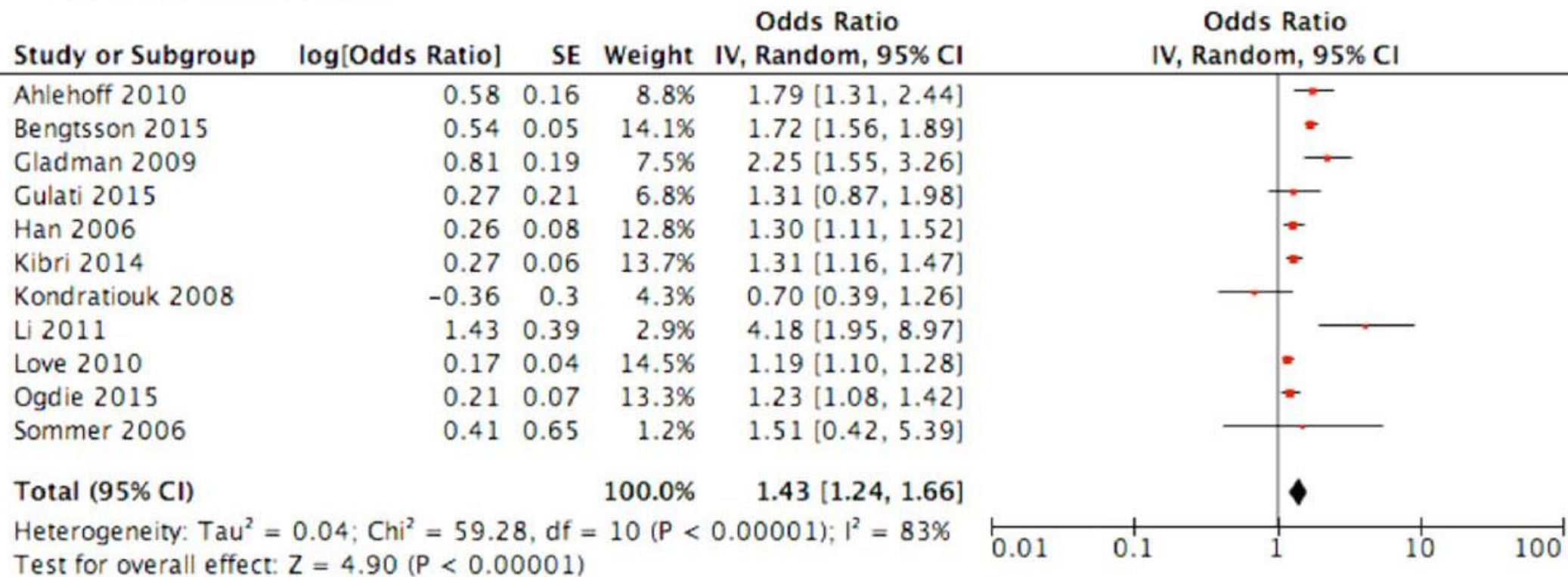


C



D

Cardiovascular Events



Vinsonneau U. i wsp.:

*Cardiovascular disease in patients
with spondyloarthropathies.*

Joint Bone Spine. 2007

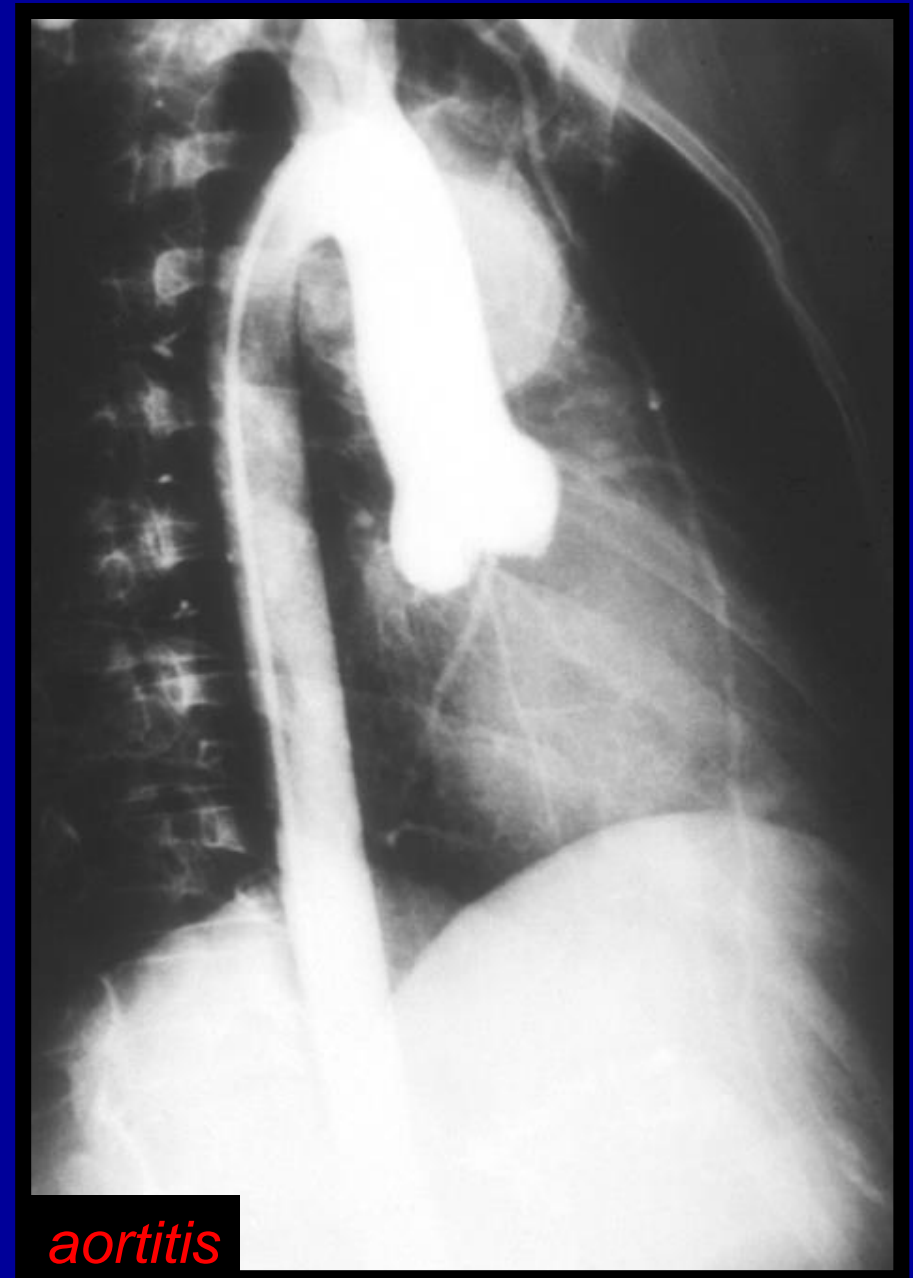
- częstsze zgony sercowo- naczyniowe
- czynniki ryzyka:
 - spoczynkowy tryb życia
 - czynniki genetyczne
 - czynniki zapalne
 - leki
 - ew. papierosy

ECHO wykrywa zmiany w aorcie
wstęp.

u 61%chorych na ZZSK

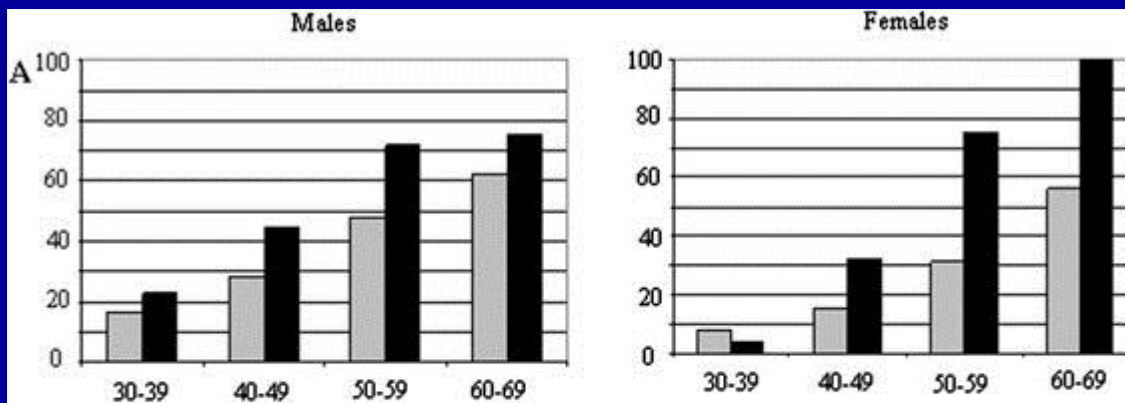
Azevedo V.F., Pecoits-Filho R. *Atherosclerosis and endothelial dysfunction
in patients with ankylosing spondylitis.* Rheumatol. Int. 2010

Populacje w Kanadzie, U.K., Finlandii :
częściej choroby serca i naczyń
wyższe ryzyko śmierci sercowej

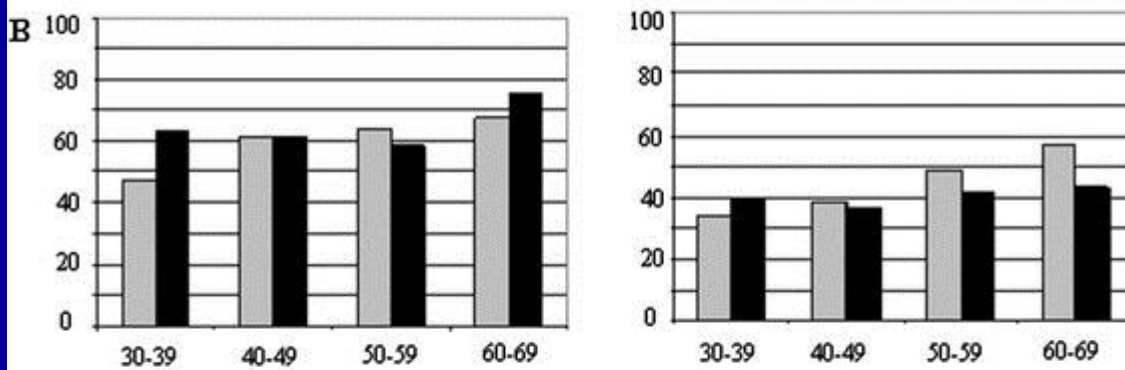


aortitis

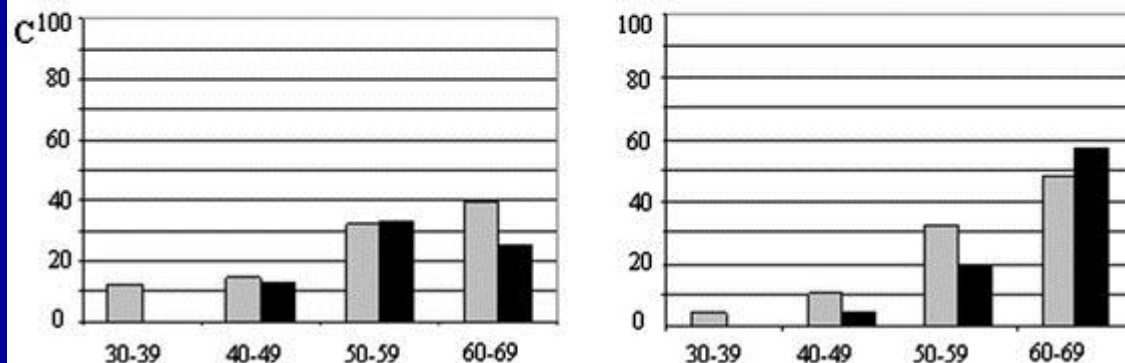
Nadciśnienie



Nadwaga



Wysoki cholesterol



Prevalences of hypertension (A), overweight (B) and hypercholesterolemia (C) in AS patients compared to the general Dutch population in four different age categories. Legend: X-axis: age categories, Y-axis: percentage, black: ankylosing spondylitis population, grey: general Dutch population

Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: How to lower the risk?

D.F. van Breukelen-van der Stoep a, *, B. Klop b, D. van Zeben a, J.M.W. Hazes c,
M. Castro Cabezas b, *

Atherosclerosis 231 (2013) 163e172

Jak zmniejszyć to ryzyko?

Van Halm V.P. i wsp: ***Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis.*** *Arthritis Res. Therapy.* 2006. 8. R151

613 chorych na rzs, w tym 72 z chorobami serca i naczyń

Leczenie metotreksatem, sulfasalazyną hydroksychlorochiną = redukcja ryzyka

____(iloraz szans 0,16 - 0,20)_____

Dixon W.G, Symmons D.P.M.: ***What effects might anti-TNF α treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis?*** *Ann. Rheum. Dis.* 2007.66. 1132 -36

Spodziewane działanie terapii anty- TNF:

- normalizuje skład lipidów, zmniejsza insulinooporność ?
- spowalnia rozwój blaszek miażdżycowych (*plaque*) ?
- poprawia funkcję śródbłonna, zmniejsza pogotowie prozakrzepowe
- zmniejsza ryzyko pęknięcia płytki ?

Tam Hong-Wei et al. *Sulfasalazine might reduce risk of cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based retrospective cohort study.* Int.J. Rheum. Dis.2017;20;363- 370

Badanie retrospektywne (10 –lat) badające wpływ leczenia celekoksybem oraz sulfasalazyną na ryzyko CVD w grupie 1208 chorych na zzsk ale bez CVD przed rozpoczęciem badania.

Wnioski: sulfasalazyna podawana w optymalnych dawkach powodowała redukcję ryzyka (HR =0.65), nie wykazano istotnego statystycznie wpływu celekoksybu na ryzyko CVD

EULAR recommendations for cardiovascular disease risk (CVD) management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: **2015/2016** update. Agca R et al.. ARD 2017;76:17 -28

Zasady ogólne:

- A. Lekarze powinni uwzględniać (w postępowaniu) występowanie podwyższonego ryzyka CVD w przebiegu rzs. Dotyczy to także ryzyka w zżsk i łzs
- B. Zadaniem reumatologów jest prowadzenie chorych z podwyższonym ryzykiem CVD w przebiegu rzs i innych zapalnych chorób stawów.
- C. Stosowanie NLPZ i glikokortykosteroidów (GKS) powinno być prowadzone zgodnie z rekomendacjami EULAR i ASAS

EULAR recommendations...

1. Aktywność choroby powinna być optymalnie zmniejszona w celu obniżenia ryzyka CVD w rzs, zzsk i łzs
2. Ocena ryzyka CVD powinna być przeprowadzana u wszystkich chorych na rzs, zzsk i łzs nie rzadziej niż co 5 lat (?) i powinna być weryfikowana przy każdej istotnej zmianie leczenia
3. Oszacowanie ryzyka CVD powinno być przeprowadzane zgodnie z obowiązującymi w danym kraju rekomendacjami a kalkulator SCORE CVD powinien być używany w przypadku braku krajowych rekomendacji
4. Pomiar stężenia cholesterolu i frakcji HDL w surowicy powinny być elementem oceny ryzyka CVD w rzs, zzsk i łzs. Ocena frakcji lipidowych powinna być prowadzona w stabilnym okresie choroby lub w remisji. Można akceptować pomiary niewykonywane na czczo.

EULAR recommendations:

5. Kalkulatory służące do oceny ryzyka CVD (w naszym przypadku SCORE) powinny być dostosowane do oceny ryzyka w rzs poprzez pomnożenie uzyskanego wyniku przez 1.5 (SCORE x 1.5)
6. Badanie (*screening*) prowadzone w kierunku wykrycia bezobjawowych płytek miażdżycowych techniką USG można uznać za jedną z metod oceny ryzyka CVD
7. Rekomendacje w zakresie zdrowej diety, regularnych ćwiczeń fizycznych, zaprzestania palenia papierosów dotyczą wszystkich
8. W przebiegu rzs, zzsk, łzs ocena ryzyka CVD powinna być prowadzona zgodnie z krajowymi (narodowymi) wytycznymi

EULAR recommendations:

9. Podawanie chorym na rzs i łzs NLPZ powinno być prowadzone z dużą ostrożnością, zwłaszcza u chorych z CVD lub z czynnikami ryzyka

10. Dłuższe stosowanie glikokortykosteroidów i ich dawkowanie powinno być ograniczone do niezbędnego klinicznie minimum.
W okresie niskiej aktywności choroby lub remisji dawki gks powinny być zmniejszane, a wskazania do kontynuacji leczenia gks powinny być regularnie weryfikowane

Czy oceniać ryzyko wystąpienia chorób- sercowo naczyniowych u wszystkich chorych na RZS, ŁZS, ZZSK ?

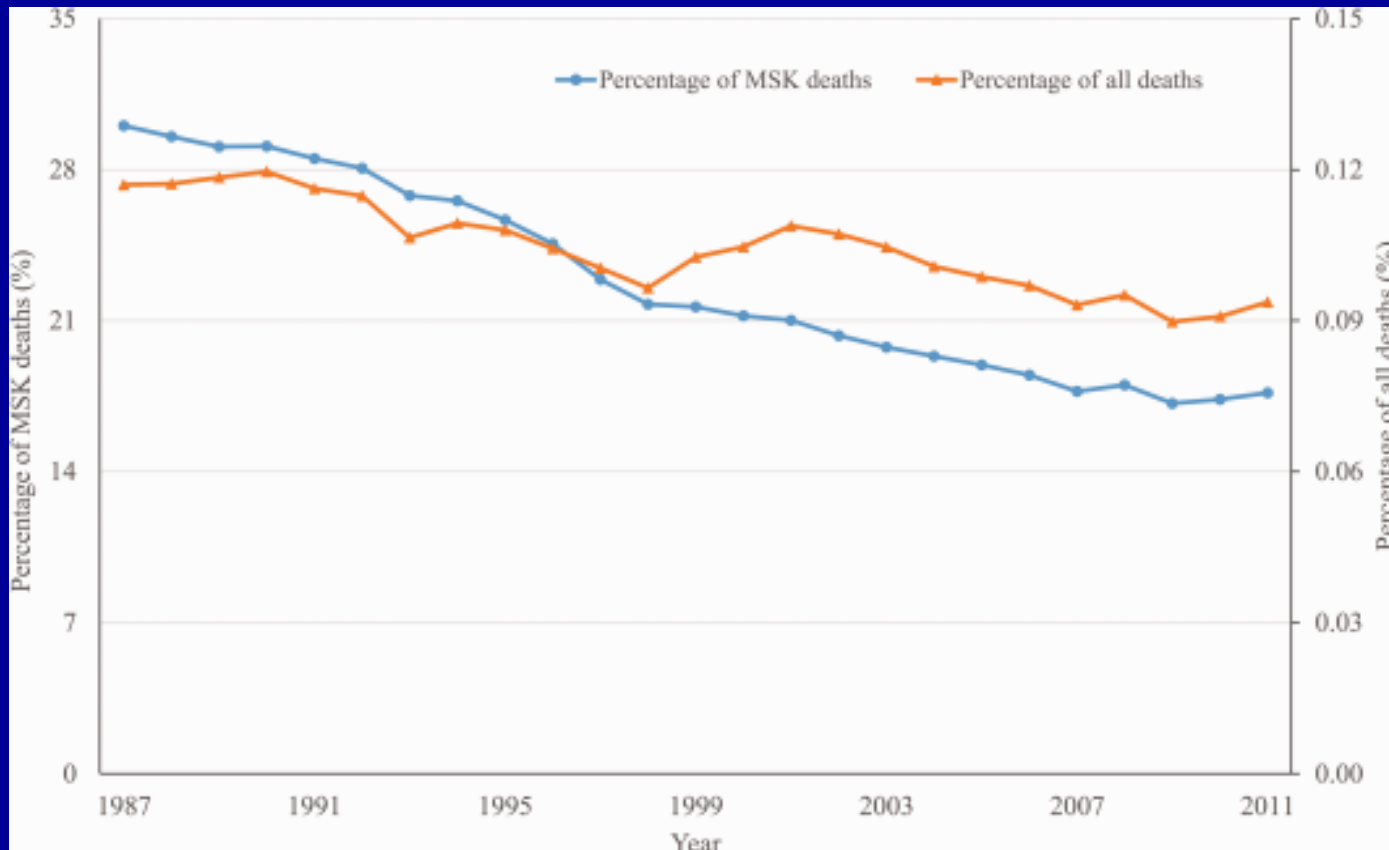
TAK! rutynowo



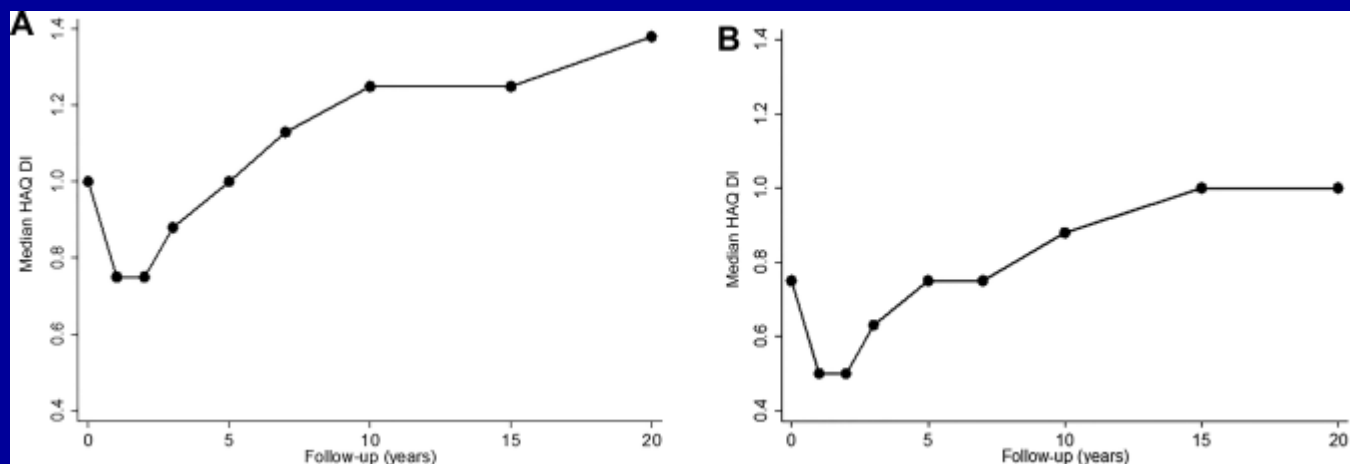
Czy można to ryzyko zmniejszyć?

TAK! lecząc wg zaleceń EULAR

Brief Report: Rheumatoid Arthritis as the Underlying Cause of Death in Thirty-One Countries, 1987–2011: Trend Analysis of World Health Organization Mortality Database



Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register

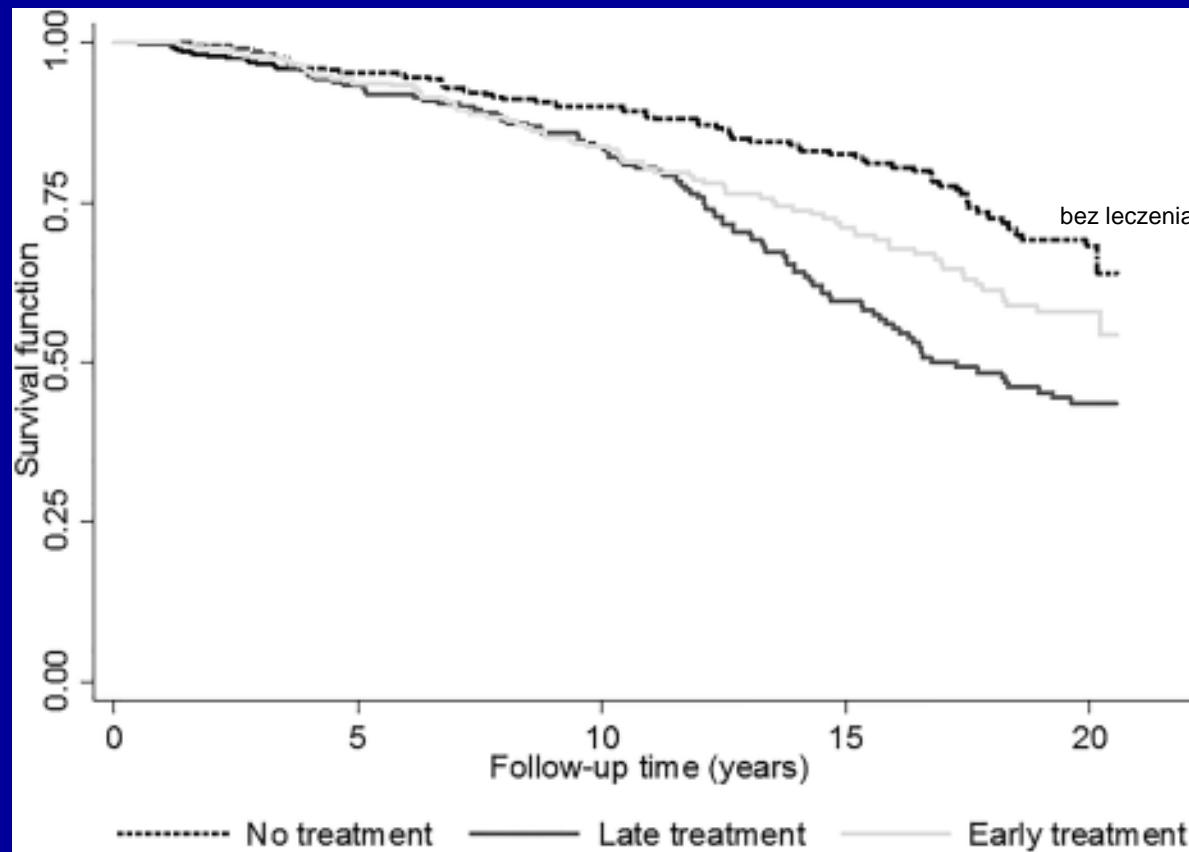


Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register (pages 1566–1575)

James M. Gwinnutt, Deborah P. M. Symmons, Alexander J. MacGregor, Jacqueline R. Chipping, Tarnya Marshall, Mark Lunt and Suzanne M. M. Verstappen

Version of Record online: 10 JUL 2017 | DOI: 10.1002/art.4009

Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register



Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego podlegające modyfikacji

- nieprawidłowe żywienie
- palenie tytoniu
- mała aktywność fizyczna
- podwyższone ciśnienie tętnicze
- cholesterol LDL ↑
- cholesterol HDL ↓
- triglicerydy ↑
- nietolerancja glukozy / cukrzyca
- nadwaga

Czynniki ryzyka niepodlegające modyfikacji

- czynniki genetyczne
- wiek (m >45 l, k > 55 l)
- już rozwinięta ChNS lub choroby innych tętnic