

Καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με Ρευματοειδή αρθρίτιδα

**Βιδαλάκη Βαρβάρα
Ρευματολόγος
Λαζαράκη 25 Γλυφάδα**

**Τ. Αναπληρώτρια Διευθύντρια
«ΠΓΝΑ Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»**

Από ετών ήταν γνωστό
ότι οι ασθενείς με ΡΑ είχαν
μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης
και
αυξημένη θνησιμότητα
σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

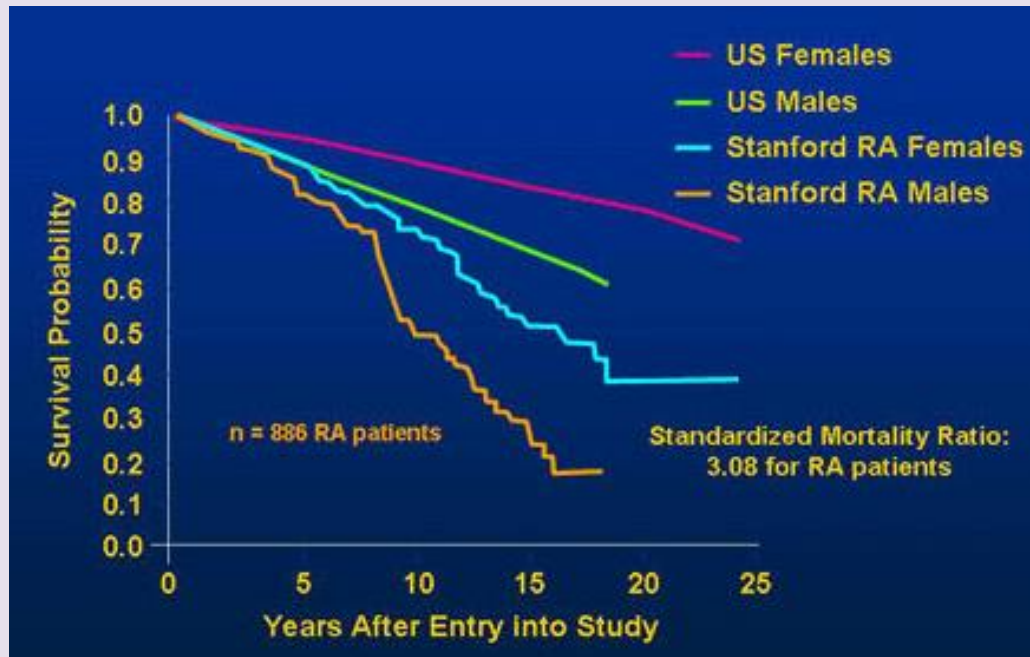
Goodson et al. Ann Rheum Dis 2002

Riise et al. Clin Rheumatol 2001

Naz and Symmons 2007

Αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΡΑ Κα Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης στον Αμερικάνικο πληθυσμό

Wolfe et al. Arthritis Rheum. 1994



Σε αυτή την μελέτη του
1994 σε Αμερικάνικο
πληθυσμό

υπήρχε

αυξημένος κίνδυνος
θανάτου

σε ασθενείς με ΡΑ
άντρες και γυναίκες

(SMR>3)

Από ετών είναι γνωστό ότι
κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΡΑ
είναι η ΚΑΚ νόσος
ευθυνόμενη για το 40%-50% της θνησιμότητας.

Ο κίνδυνος πρόωρου θανάτου από ΚΑΚ νόσο
σε ασθενείς με ΡΑ, είναι αυξημένος
και συγκρίσιμος με των πασχόντων από ΣΔ τύπου 2

Van Halm et al Ann Rheum Dis 2009

Peters et al Arthritis Rheum 2009

Καρδιαγγειακή νόσος στην ΡΑ

- Περικαρδίτιδα
- Μυοκαρδίτιδα
- Ρευματικά οζίδια
- Στεφανιαία νόσος
- Περιφερική αρτηριακή νόσος
- Καρδιακή ανεπάρκεια

Καρδιαγγειακή νόσος στην PA

ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Συνήθως πρόκειται για ασθενείς με ενεργό νόσο, με θετικό ρευματοειδή παράγοντα και άλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Λιγότερο από 10% των ασθενών με PA θα εμφανίσουν συμπτωματική περικαρδίτιδα

Περιοριστικού τύπου περικαρδίτιδα προκαλεί συμπτώματα επιπωματισμού και πόνους στην PA

30% των ασθενών εμφανίζουν ευρέως περικαρδίτιδας στο υπερηχογράφημα χωρίς κλινικές εκδηλώσεις

Αναφέρονται περιπτώσεις ασθενών με ευρήματα περικαρδίτιδος στην PA

Σπάνια προκαλούν κλινικά προβλήματα

Δεν ευθύνονται για την αυξημένη ΚΑΑ θνησιμότητα

ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Σπάνια στην PA καθώς εμφανίζεται σε ασθενείς με ενεργό νόσο, με θετικό παράγοντα και άλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Διακρίνεται σε περιοριστικού τύπου και την ευρέως περικαρδίτιδα για την PA κλινικής μορφής.

ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΟΖΙΔΙΑ

Μπορούν να εμφανισθούν στο περικάρδιο, μυοκάρδιο και στις βαλβίδες

Δεν ανιχνεύονται στο υπερηχοκαρδιογράφημα και σπάνια προκαλούν συμπτώματα.

Ενίοτε όμως μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια βαλβίδων, ενώ προσβολή του συστήματος αγωγής μπορεί να προκαλέσει κολποκοιλιακό αποκλεισμό και αιφνίδιο θάνατο. Πολύ σπάνια μπορεί να προκαλέσουν αρτηριακό εμβολισμό (Α.Ε.Ε)

Σήμερα γνωρίζουμε ότι

Η αυξημένη θνητότητα των ασθενών με PA (SMR 1,28-3)
οφείλεται κύρια
**σε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση
των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αγγείων.**

Goodson et al. Ann Rheum Dis 2002; 61:955-956

Avina et al. Arthritis Rheum 2008; 59:1690-7

Dougados et al. Ann. Rheum. Dis. 2004

Σήμερα γνωρίζουμε ότι

Στους ασθενείς με PA

υπάρχει αυξημένη επίπτωση

όλων των σταδίων αθηροσκλήρωσης.

Από την δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου,

την αυξημένη πάχυνση του τοιχώματος

και την δημιουργία πλάκας στις καρωτίδες

και μέχρι

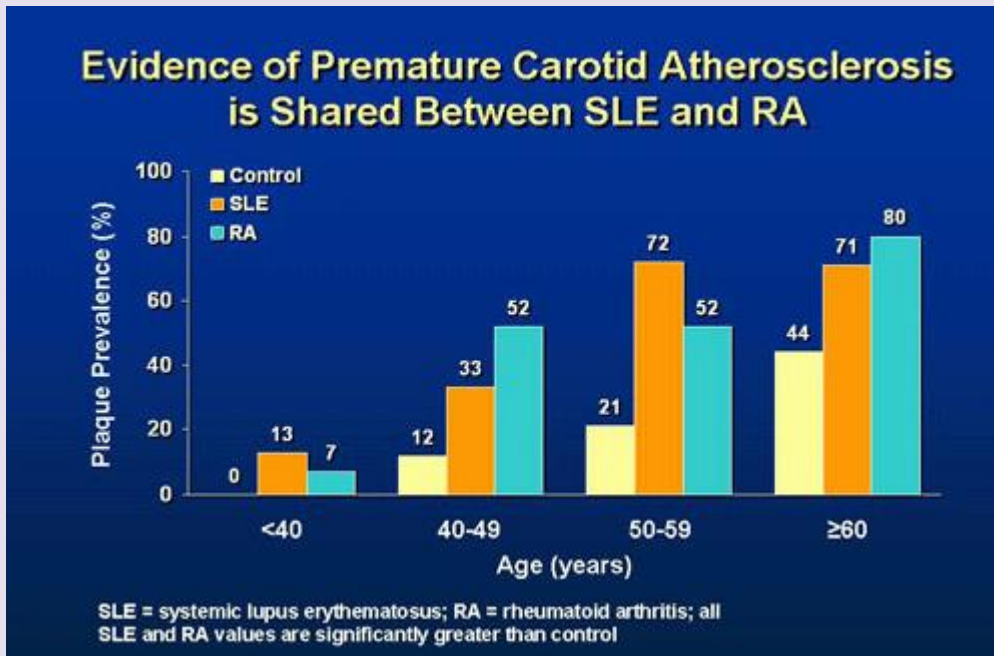
το θανατηφόρο ή μη έμφραγμα του μυοκαρδίου

και το θανατηφόρο ή μη ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Πρώιμη αθηροσκλήρωση καρωτίδων σε ΡΑ και ΣΕΛ

Roman et al Ann Intern Med 2006

Roman et al N Eng J Med 2003



Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες,
υπάρχει
αυξημένη παρουσία
αθηροσκληρωτικών
καρωτιδικών πλακών,
τόσο σε ασθενείς με ΡΑ
όσο και σε ασθενείς με ΣΕΛ

Την αυξημένη ΚΑΚ θνησιμότητα σε ασθενείς με ΡΑ
εδείξαν πολλές μελέτες την περασμένη δεκαετία

Watson et al. J Rheumatol 2003

Solomon et al. Circulation 2003

DeMaria et al. Am J Cardiol 2002

Assous et al. Joint Bone Spine 2007

Απο μία υποανάλυση της Nurse's Health Study (1977-1996)

Solomon et al. Circulation 2003

**Rates of MI and Stroke in Women with RA:
Sub-analysis of Nurses' Health Study (1977 – 1996)**

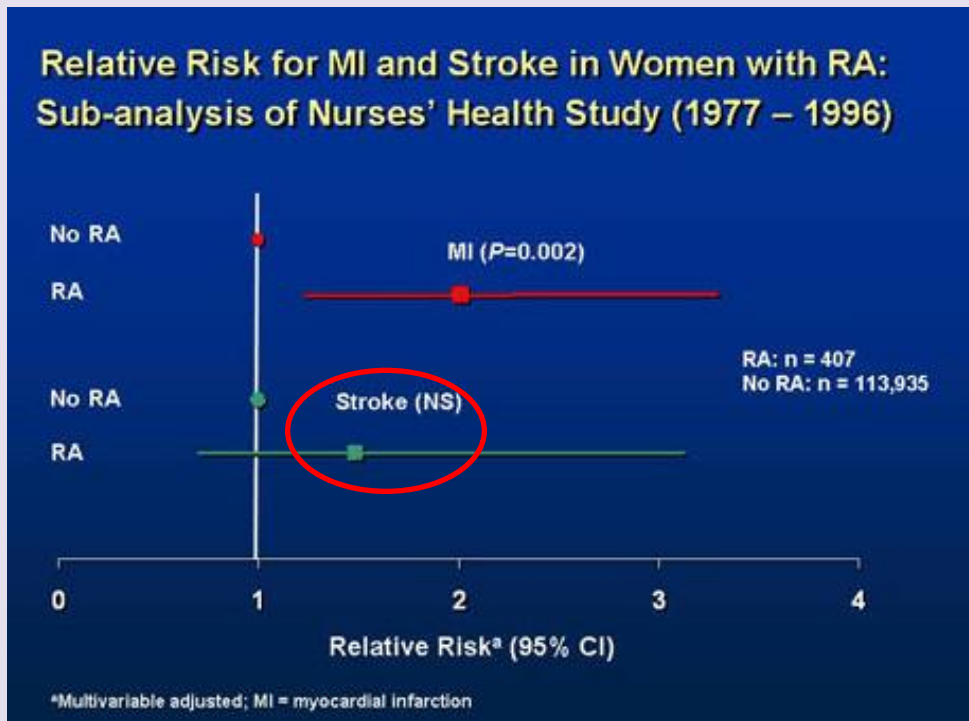
	RA Patients N = 407	Without RA N=113,935
Myocardial Infarction		
Incidence/1,000 person-yrs	2.72	0.96
No. of cases	17	2279
Stroke		
Incidence/1,000 person-yrs	1.12	0.55
No. of cases	7	1319

Person-years of follow-up : RA, 6259 years; Non-RA, 2,381,418

Οι γυναίκες με ΡΑ είχαν πάνω από δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πάθουν έμφραγμα του μυοκαρδίου από άλλες γυναίκες χωρίς ΡΑ

Απο μία υποανάλυση της Nurse's Health Study (1977-1996)

Solomon et al. Circulation 2003



Ο σχετικός κίνδυνος για
ΙΕΕ

ήταν επίσης αυξημένος

Αλλά όχι σημαντικά

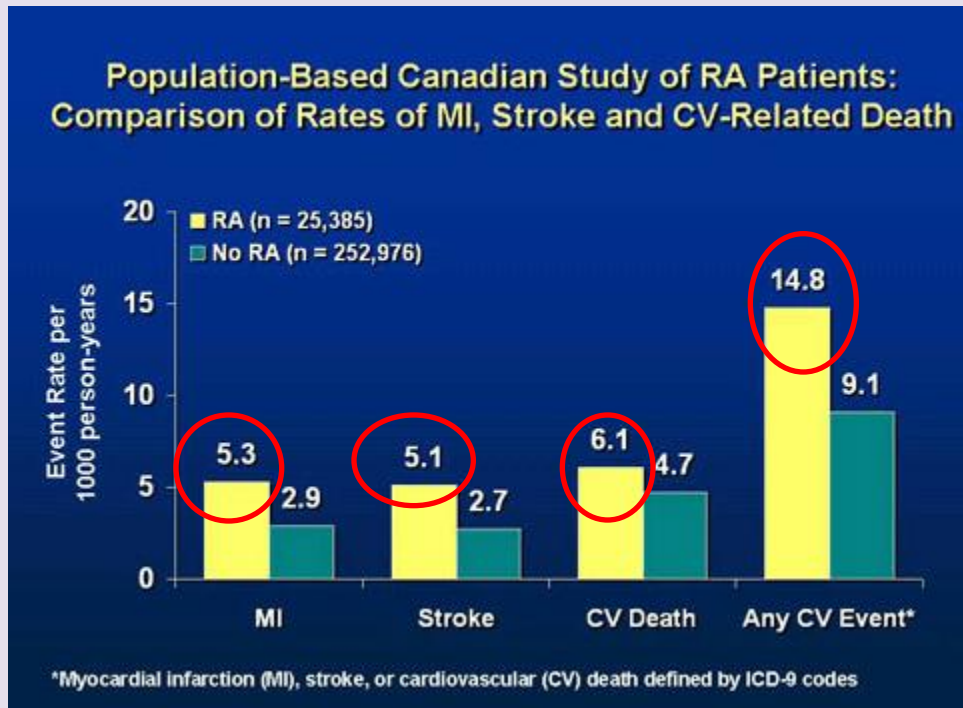
(Adjusted RR 1,48)

Σε μια Καναδική πληθυσμιακή μελέτη μεταξύ των ετών 1999-2003

25. 385 ασθενείς με ΡΑ συγκρίθηκαν με πάνω

από 250.000 άτομα χωρίς ΡΑ.

Solomon et al. Ann Rheum Dis 2008



Η συχνότητα ΚΑ
επεισοδίου γενικά
αλλά και ειδικότερα
εμφράγματος, ΙΕΕ και
ΚΑ θανάτου
είναι αυξημένη στους
ασθενείς με ΡΑ

High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis

Polyarthrite rhumatoïde et risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral : détermination du sur-risque à partir d'une méta-analyse

Christophe Meune^{a,*}, Emmanuel Touzé^b,
Ludovic Trinquart^c, Yannick Allanore^d

Archives of Cardiovascular Disease (2010) 103, 253–261

Οι ερευνητές εξέτασαν μελέτες δημοσιευμένες **μεταξύ 1960-2009** (άρα και μελέτες μετά το 2005) και abstracts από 2007-2009 σχετικά με τον κίνδυνο εμφράγματος και ΙΕ σε ασθενείς με ΡΑ.
17 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια-124.894 ασθενείς

Pooled estimates of mortality stratified by cohort characteristics

		No. of studies	Lowest SMR	95% CI	Highest SMR	95% CI	Pooled SMR	95% CI	
MI	All studies	10	0.99	0.71–1.37	3.82	2.22–6.58	1.77	1.65–1.89	
	Nationality								
	Scandinavian/Scottish studies	3	0.99	0.71–1.37	1.83	1.78–1.89	1.77	1.65–1.90	
	Non-Scandinavian/non-Scottish studies	7	1.42	0.88–2.28	3.82	2.22–6.58	1.83	1.54–2.16	
	Disease duration								
	0–1 year	3	1.42	0.88–2.28	1.76	1.47–2.09	1.60	1.42–1.80	
	> 1 year	2	0.99	0.71–1.37	3.82	2.22–6.58	1.42	1.01–1.88	
Stroke	All studies	9	1.08	0.84–1.39	2.00	1.14–3.52	1.46	1.31–1.63	
	Nationality								
	Scandinavian/Scottish studies	4	1.10	0.72–1.69	1.74	1.67–1.81	1.61	1.45–1.77	
	Non-Scandinavian/non-Scottish studies	5	1.10	0.83–1.46	2.00	1.14–3.52	1.37	1.01–1.72	
	Disease duration								
		0–1 year	2	1.10	0.83–1.46	2.00	1.14–3.52	1.24	0.96–1.60
	> 1 year	1	–	–	1.10	0.72–1.69	–	–	

CI: confidence interval; MI: myocardial infarction; SMR: standardized mortality rate.

Η στεφανιαία νόσος στην ΡΑ

- Εμφανίζεται σε νεώτερα σε ηλικία άτομα (μια δεκαετία νωρίτερα) .
- Είναι συχνά υποκλινική.
- Εμφανίζει μεγαλύτερη θνησιμότητα τις πρώτες 30 ημέρες μετά το πρώτο καρδιακό επεισόδιο.
- Εμφανίζονται συχνότερα υποτροπές μετά το πρώτο επεισόδιο.
- Οδηγεί συχνότερα σε καρδιακή ανεπάρκεια
- Συνοδεύεται συχνότερα από κατάθλιψη.

Maradit-Kremers et al Arthr. Rheum 2005

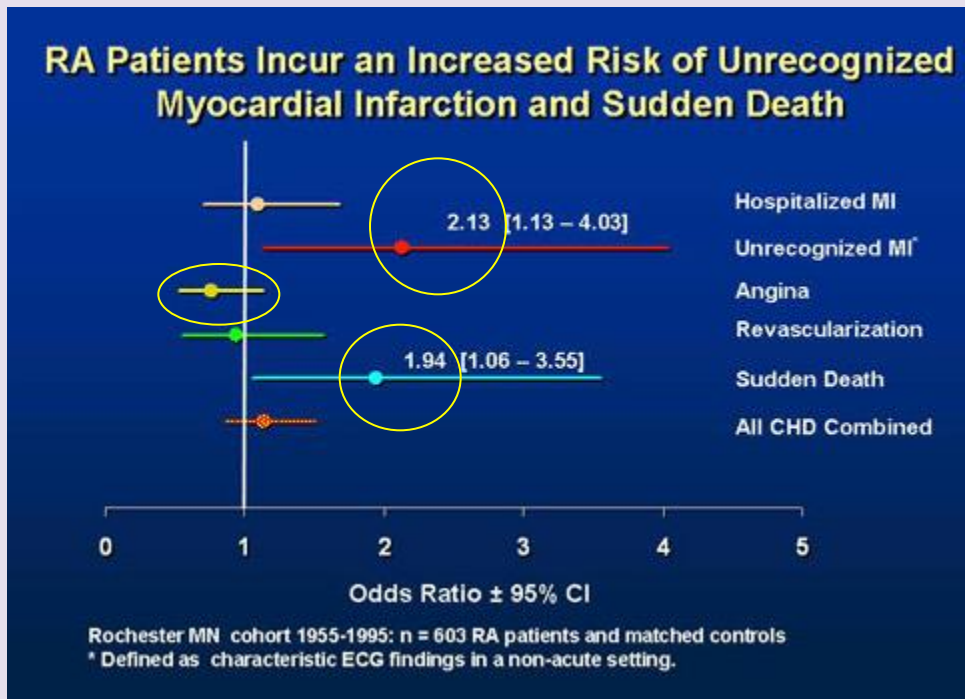
Van Doornum et al Arthr. Rheum 2005

Douglas et al Ann Rheum Dis 2005

Trehane et al Rheumatol (Oxford) 2005

Η στεφανιαία νόσος στην ΡΑ

Maradit-Kremers Arthritis Rheum 2005



Οι ασθενείς με ΡΑ:

Αναφέρουν συμπτώματα
στηθάγχης σπανιότερα

Έχουν διπλάσιο κίνδυνο
να εμφανίζουν σιωπηλό
έμφραγμα

Έχουν διπλάσιο κίνδυνο
να εμφανίζουν αιφνίδιο θάνατο.

Αίτια αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με PA

Οι αιτίες που οδηγούν
στην δραματική αύξηση της αθηροσκλήρωσης στους ασθενείς με PA
δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστές
και φαίνεται ότι
οι μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι.

Η αθηροσκλήρωση στους ασθενείς με PA
συσχετίζεται
τόσο με τους κλασικούς όσο
και μη κλασικούς παράγοντες κινδύνου.

Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ

(αντρικό φύλο, μεγάλη ηλικία, κάπνισμα, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία,
οικογενειακό ιστορικό ΚΑΚ νόσου,
BMI>30kg/m² και Σ.Δ)

ευθύνονται αλλά σε λιγότερο βαθμό και όχι αποκλειστικά

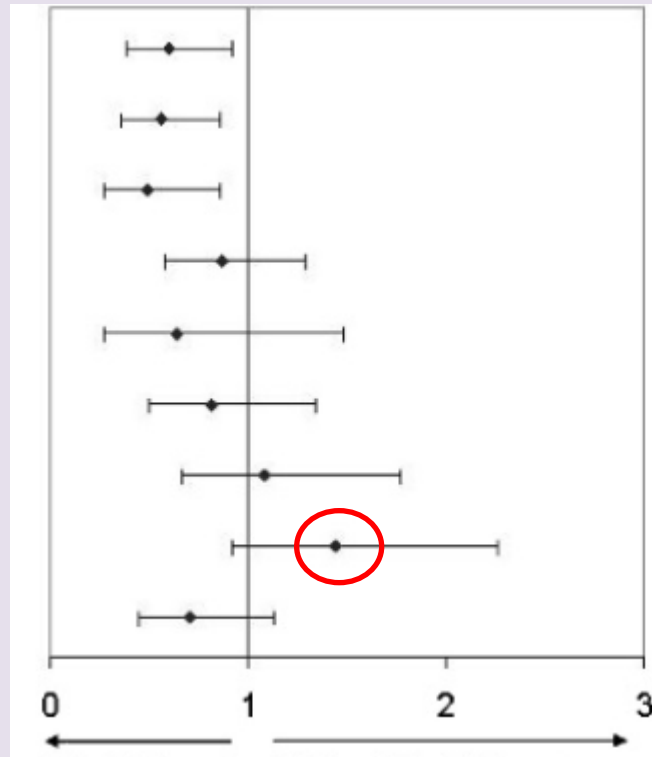
για την αυξημένη εμφάνιση αθηρωματικής νόσου σε ασθενείς με ΡΑ.

Ωρισμένοι δε από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου
φαίνεται να έχουν παράδοξη συσχέτιση
με τον κίνδυνο αυτόν.

Dessein et al J.Rheumatol 2005

Επίδραση των κλασικών παραγόντων κινδύνου στην ΚΑΚ έκβαση (έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια, ΚΑΚ θάνατος)

Φύλο(άντρας)
Τωρινός καπνιστής
Προσωπικό ιστορικό ΚΑΝ
Οικογενειακό ιστορικό ΚΑΚ
Υπέρταση
Δυσλιπιδαιμία
Υψηλή BMI > /30kg/m²
Χαμηλή BMI < 20kg/m²
Σακχαρώδης Διαβήτης



Χαμηλότερος
ΚΑΚ κίνδυνος
σε άτομα με PA

Υψηλότερος
ΚΑΚ κίνδυνος
σε άτομα με PA

Η σχετική επίδραση των κλασικών παραγόντων κινδύνου φαίνεται να είναι **σημαντικά μικρότερη σε άτομα με PA** σε σχέση με άτομα χωρίς PA

Δείκτης μάζας σώματος (BMI) και ΚΑΝ στην ΡΑ

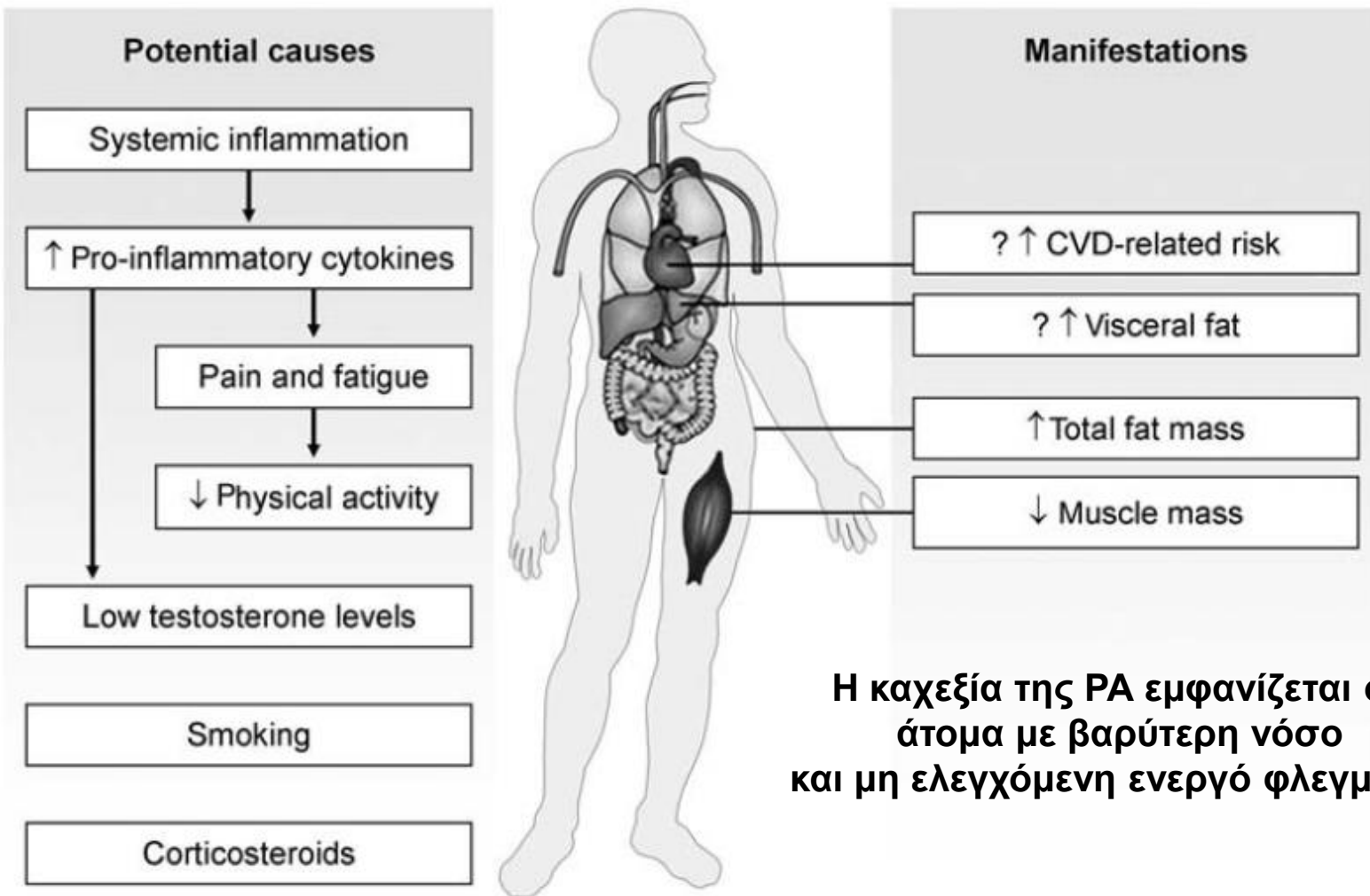
Αντίθετα από ότι συμβαίνει στον γενικό πληθυσμό
στους ασθενείς με ΡΑ

ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI) παρά η παχυσαρκία
συσχετίζεται με αυξημένη ΚΑΝ

Kremers et al 2004-Escalante et al 2005.

Καχεξία ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Αίτια και εκδηλώσεις



Η καχεξία της RA εμφανίζεται σε άτομα με βαρύτερη νόσο και μη ελεγχόμενη ενεργό φλεγμονή.

Λιπίδια και ΚΑΝ στην ΡΑ

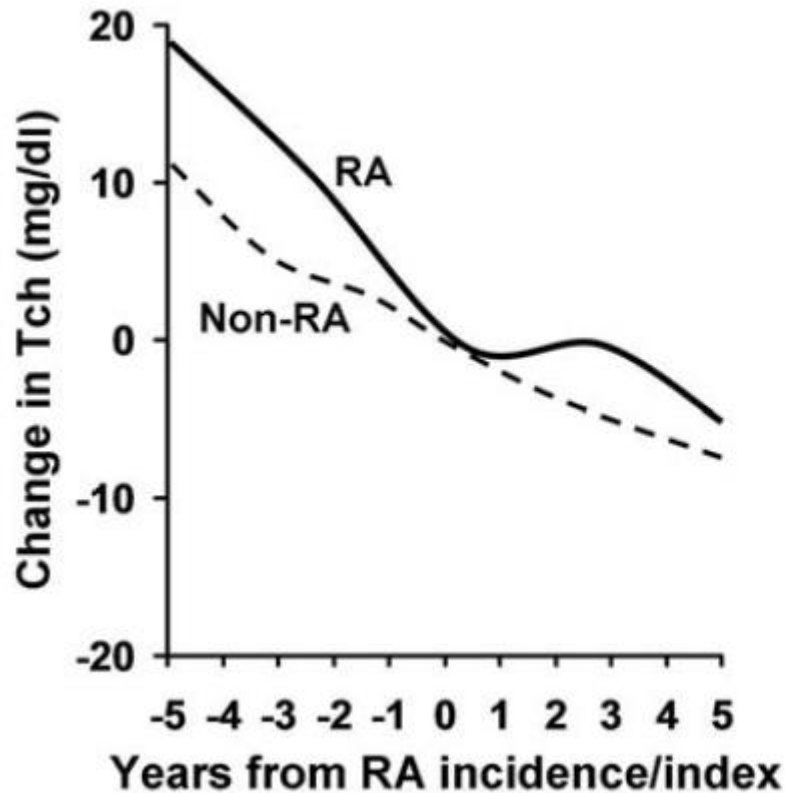
Έχει βρεθεί ότι στην ΡΑ κατά την διάρκεια ενεργού φλεγμονής **τα επίπεδα ολικής και της LDL χοληστερίνης και ακόμη περισσότερο της HDL χοληστερίνης, είναι χαμηλά.**

Αντίθετα με ότι ισχύει στον γενικό πληθυσμό στα άτομα με ΡΑ τα χαμηλά επίπεδα ολικής και LDL χοληστερίνης, συσχετίζονται με υψηλό ΚΑΚ κίνδυνο.

Myasoedova et al. Ann Rheum Dis 2009 and 2010

Gabriel et al. Ann Rheum Dis 2010

**Αλλαγές της ολικής χοληστερίνης και της HDL χοληστερίνης
5 χρόνια πριν την εμφάνιση της RA, μέχρι 5 χρόνια μετά**



**Τα επίπεδα της ολικής χοληστερίνης και της LDL χοληστερίνης
μειώνονται συνεχώς
κατά την διάρκεια των 3-5 ετών πριν την εμφάνιση της RA**

Φαίνεται ότι **σε συνθήκες χρόνιας φλεγμονής**
οι πρωτείνες οξείας φάσης
(αμυλοειδές Α, φωσφολιπάση Α2...)
προκαλούν
αλλαγή στην δομή, την λειτουργία και τον μεταβολισμό
της HDL και της LDL
ευνοώντας την αθηρωμάτωση.

Τα λιπίδια στην RA φαίνεται ότι επηρεάζονται επίσης από:

- Τα φάρμακα της RA
(κορτικοειδή, hydroxychloroquine, cyclosporin, gold, anti-TNF, Rituximab, Tocilizumab)
- Την άσκηση του ατόμου
- Την ποσότητα του λιπώδους ιστού στο σώμα
 - Το διαιτολόγιο
 - Την χρήση αλκοόλ
 - και το κάπνισμα.

Gonzalez-Gay et al. Ann NY Acad Sci 2010

Choy et al. Ann Rheum Dis 2009

Σε ασθενείς με ΡΑ
και μετά την διόρθωση των κλασικών παραγόντων κινδύνου
ο ΚΑΚ κίνδυνος εξακολουθεί να είναι αυξημένος

Sattar et al. Curr Opin Rheumatol 2005

Σήμερα γνωρίζουμε ότι

Εκτός από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου
η ίδια η ΡΑ και ιδιαίτερα
η χρόνια φλεγμονή που σχετίζεται με αυτήν
αποτελεί σημαντικό
ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ.

Maradit-Kremers *et al.* Arthritis Rheum 2005.

Pasceri Vet al. *Circulation* 1999.

Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί
ενεργοποίηση του ενδοθηλιακού κυττάρου

και

**διαταραχές στην φυσιολογική λειτουργία
του αγγειακού τοιχώματος**

με σημαντικά αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα (stiffness)

που τελικά οδηγεί σε ανάπτυξη

ασταθών αθηρωματικών πλακών

οι οποίες έχουν την τάση να σπάζουν εύκολα

και να προκαλούν οξέα ΚΑΚ επεισόδια.

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Versus Diabetes A Comparative Study

Kimon S. Stamatelopoulos, George D. Kitas, Christos M. Papamichael, Elda Chryssohoou,
Katerina Kyrkou, George Georgiopoulos, Athanassios Protogerou, Vasileios F. Panoulas,
Aamer Sandoo, Nikolaos Tentolouris, Myron Mavrikakis, Petros P. Sfikakis

Ελέγχθησαν η λειτουργία του ενδοθηλίου, η αρτηριακή σκληρότητα (stiffness), το πάχος έσω/ μέσου χιτώνα και έγινε ανάλυση αθηρωματικών πλακών σε **84 ασθενείς με PA χωρίς ΚΑΚ νόσο και συγκρίθηκαν με υγιή controls** ίδιου ηλικίας, φύλου και παραγόντων κινδύνου καθώς και σε **48 ασθενείς με PA και συγκρίθηκαν με 48 ασθενείς με ΣΔ** ίδιας ηλικίας, φύλου και διάρκειας νόσου.

Αγγειακοί δείκτες προκλινικής αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με PA χωρίς ΚΑΚ νόσο

	Controls (n=84)	RA (n=84)	P Value*
Endothelial function			
FMD (%)	4.52±2.1	3.06±1.7	<0.001 (<0.001)†
Arterial stiffness			
PWV (carotid-femoral) (m/sec)	8.74±1.8	10.02±3.3	0.004 (0.074)†
Intima media thickness			
Mean carotid IMT (mm)	0.649±0.147	0.753±0.151	<0.001 (<0.001)†
Atheromatous plaques			
Carotid plaque, n (%)	8 (9.5)	40 (47.6)	<0.001 (<0.001)†
Carotid plaque-GSM‡	55.1 (10.4)	60.2 (17.5)	0.634 (0.852)†

**Όλοι οι αγγειακοί δείκτες προκλινικής αθηρωμάτωσης
ήταν σημαντικά χειρότεροι σε άτομα με PA
σε σχέση με τα controls**

Αγγειακοί δείκτες προκλινικής αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με RA σε σχέση με ασθενείς με ΣΔ

	Controls (n=48)	RA (n=48)	DM (n=48)	Global P Value*	P Value (DM/RA)‡	P Value (DM/Controls)
Endothelial function						
FMD %	4.68 (2.12)†	3.41 (1.69)	3.43 (1.99)	0.002	0.999 (0.852)‡	0.006
Arterial stiffness						
PWV (carotid-femoral), m/sec	9.22 (1.91)	10.75 (3.27)	12.12 (3.70)	0.002	0.196 (0.268)‡	0.002
Intima media thickness						
Mean carotid IMT mm	0.693 (0.152)	0.805 (0.143)	0.829 (0.144)	<0.001	0.808 (0.867)‡	<0.001
Atheromatous plaques						
Carotid plaques, n (%)	2 (4.2)	19 (39.6)	21 (43.8)	<0.001	0.679 (0.211)‡	<0.001
Carotid plaque-GSM§		58.3 (19.7)	52.1 (24.7)		0.417 (0.678)‡	

Όλοι οι αγγειακοί δείκτες προκλινικής αθηρωμάτωσης σε άτομα με RA, ήταν παρόμοιοι με εκείνους των ατόμων με ΣΔ

Συμπερασματικά η προκλινική αθηρωμάτωση είναι το ίδιο συχνή και σοβαρή σε άτομα με RA και ΣΔ παρόμοιας διάρκειας νόσου

**Ο κίνδυνος για ΚΑΝ είναι αυξημένος
ήδη πριν την κλινική εκδήλωση της ΡΑ**

**Ήδη σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ και θετικό Ρ.Π
έχουν βρεθεί στοιχεία
ενεργοποίησης και δυσλειτουργίας
του ενδοθηλιακού κυττάρου.**

(Soluble vascular cell adhesion molecule-1, Intercellular adhesion molecule
Endothelial leucocyte adhesion molecule)

**Τα ανωτέρω αποτελούν κακό προγνωστικό στοιχείο
για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης**

Bergholm et al. Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 2002
Dessein et al. Arthritis Res Ther 2005

Η βαρύτητα της νόσου συσχετίζεται με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο

Ασθενείς με σοβαρή νόσο:

- υψηλό βαθμό ανικανότητας (δείκτη ΗΑQ)
 - Υψηλή ΤΚΕ και CRP
 - Ακτινολογικές διαβρώσεις
 - εξωαρθρικές εκδηλώσεις
(ρευματικά οζίδια, αγγειίτιδα, ρευματικό πνεύμονα...)
- υψηλό Ρ.Π και θετικά αντι-CCP αντισώματα και ANA

έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΑΝ.

Turesson et al Ann. Rheum. Dis. 2007

Gabriel et al Arthritis Rheum. 2003

Farragher et al Arthritis Rheum. 2008

Nicola PG et al Arthritis Rheum. 2005

Ασθενείς με PA > από 5 χρόνια
έχουν αυξημένο κίνδυνο καρωτιδικών πλακών
και αυξημένο πάχος έσω/ μέσου τοιχώματος

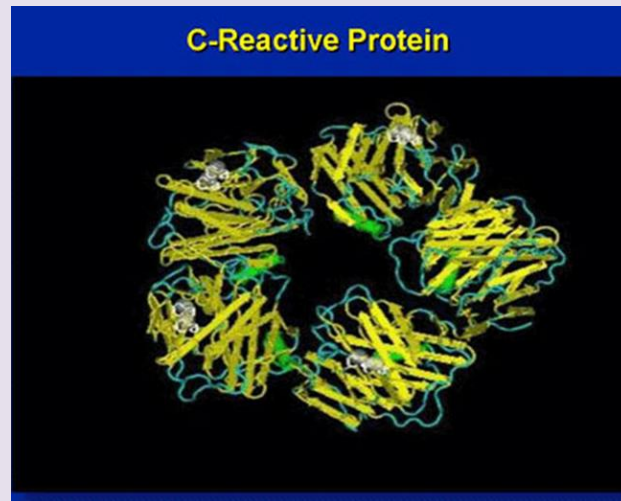
Gonzalez et al Medicine Baltimore 2003

**Υψηλά επίπεδα CRP αλλά και αυξημένη hsCRP (>3mg/l)
(η οποία υποδηλώνει χαμηλού βαθμού φλεγμονή)
συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο
για έμφραγμα και ΚΑ νόσο σε ασθενείς με ΡΑ**

Goodson et al Arth Rheum 2005

Collaboration ERF, Kaptoge et al Lancet 2010

Η CRP δεν αποτελεί απλά δείκτη φλεγμονής
αλλά σαν μόριο δρά με προφλεγμονώδη τρόπο
(ενεργοποιεί το ενδοθηλιακό κύτταρο να εκφράσει μόρια προσκόλλησης
ενεργοποιεί την χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP-1)
και επιταχύνει την αθηρωμάτωση



Οι στατίνες φαίνεται ότι

Μειώνουν τον ΚΑΚ κίνδυνο

τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε ομάδες υψηλού κινδύνου
όχι μόνο **βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ** των ασθενών
αλλά **μειώνοντας τα επίπεδα της CRP και της φλεγμονής**

McCarey et al Lancet 2004

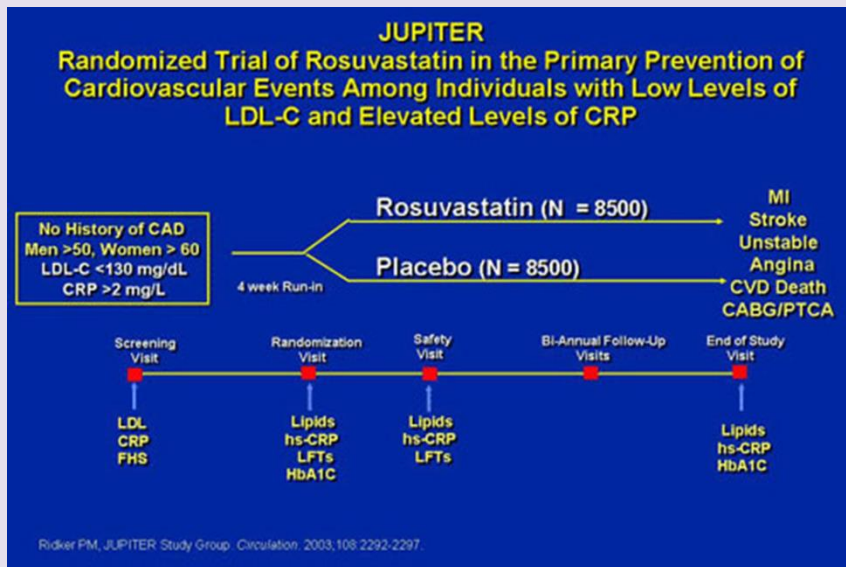
Toms et al Ann Rheum Dis 2010



Clinical Directions (JUPITER)

Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein

Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. Fonseca, M.D., Jacques Genest, M.D., Antonio M. Gotto, M.D., John J.P. Kastelein, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Peter Libby, M.D., Alberto J. Lorenzatti, M.D., Jean G. MacFadyen, B.A., Børge G. Nordestgaard, M.D., James Shepherd, M.D., James T. Willerson, M.D., Robert J. Glynn, Sc.D.
November 20, 2008 | N Engl J Med 359:2195-2207



17.802 υγιείς άντρες και γυναίκες με LDL<130mg/dl και hsCRP>2mg/l τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες:
Η μία πήρε rosuvastatin 20mg/day και η άλλη placebo.

Παρακολούθηση για 1,9 χρόνια (ανώτερο 5 χρόνια) για τυχόν εμφάνιση ΚΑΚ επεισοδίων (έμφραγμα, ΙΕ, στηθάγχη, θάνατο και επαναγγείωση)

Η rosuvastatin μείωσε σημαντικά την εμφάνιση ΚΑΚ επεισοδίων.

**Απόδειξη ότι οι στατίνες
όχι μόνο βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με RA
αλλά μειώνουν και το επίπεδο της φλεγμονής.**

**Τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη με placebo μελέτη της
Atorvastatin (40mg/d) στην RA (N=116 TARA)**

McCarey et al 2004

	Atorvastatin	Placebo	P
Disease Activity Score	-0.50	0.03	0.004
ESR	-5.03	1.91	0.005
hsCRP	-0.46	0.12	0.0001
Swollen joint count	-2.69	-0.53	0.006
Plasma viscosity	-0.05	-0.00	0.0004

Στους ασθενείς με RA που έλαβαν 40mg/d Atorvastatin για 6 μήνες υπήρξε μια ήπια μείωση του DAS, της TKE και CRP καθώς και του αριθμού διογκωμένων αρθρώσεων σε σχέση με τα controls.

Οι στατίνες

Φαίνεται όμως ότι δεν χρησιμοποιούνται ικανοποιητικά

στην πρόληψη ΚΑΚ επεισοδίων σε άτομα με ΡΑ

ακόμη και σε αυτούς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου
(σύμφωνα με τους αλγόριθμους που χρησιμοποιούνται στο γενικό πληθυσμό)

Αυτό οφείλεται σε

έλλειψη σωστού screening

σύγκριση που επικρατεί μεταξύ των Ρευματολόγων

όσο αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των φαρμάκων.

McCarey et al Lancet 2004

Toms et al Ann Rheum Dis 2010

Σε συνθήκες χρόνιας φλεγμονής
μπορεί να εμφανισθεί ένας πληθυσμός Τ κυττάρων
τα οποία στερούνται της έκφρασης
του συν-διεγερτικού μορίου επιφάνειας CD28
Πρόκειται για τα CD4-CD28 null κύτταρα.

Τα κύτταρα αυτά ανευρίσκονται αυξημένα
τόσο στην κυκλοφορία ασθενών με οξύ καρδιακό επεισόδιο
όσο και στις ασταθείς αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αγγείων.

Είναι επίσης **αυξημένα σε ασθενείς με PA**
κύρια σε αυτούς με
σοβαρή νόσο και ασταθή στηθάγχη

Liuzzo et al 1999, 2000

Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται από:
Αυξημένη παραγωγή IFN γ
Εκφράζουν δείκτες NK κυττάρων
είναι τοξικά για το ενδοθηλιακό κύτταρο και

**Συσχετίζονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και
προκλινική αθηρωμάτωση.**

Rizello et al 2006

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται
στην θεραπεία των ατόμων με ΡΑ
μπορούν να τροποποιήσουν τον ΚΑΚ κίνδυνο.

ΚΑΝ στην ΡΑ
Κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR
Σεπτέμβριος 2009-Ann Rheum Dis 2010

Επιτροπή 18 ειδικών από 9 Ευρωπαϊκές χώρες
(Ρευματολόγοι, Καρδιολόγοι, Παθολόγοι και Επιδημιολόγοι)
όρισαν κατευθυντήριες οδηγίες
για την ανίχνευση και αντιμετώπιση του ΚΑ κίνδυνου
σε ασθενείς με ΡΑ, ΑΣ, ΨΑ.

ΚΑΝ στην ΡΑ
Κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR
Σεπτέμβριος 2009-Ann Rheum Dis 2010

1. Η ΡΑ πρέπει να θεωρείται πάθηση υψηλού κινδύνου για ΚΑΝ

Ο αυξημένος ΚΑ κίνδυνος φαίνεται ότι οφείλεται
τόσο στην φλεγμονή που προκαλεί η νόσος
όσο και στην αυξημένη συχνότητα με την οποία εμφανίζονται στην ΡΑ οι
κλασικοί παράγοντες κινδύνου για ΚΑ νόσο.

2. Είναι λοιπόν απαραίτητος
ο ικανοποιητικός έλεγχος της δραστηριότητας της ΡΑ.

3. Σε όλους τους ασθενείς με ΡΑ κρίνεται απαραίτητη η ανίχνευση με
ειδικές εξετάσεις των παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ
ανά έτος καθώς και όταν αλλάζει ή αντιρρευματική θεραπεία.

ΚΑΝ στην ΡΑ
Κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR
Σεπτέμβριος 2009-Ann Rheum Dis 2010

4.Για τους ασθενείς με ΡΑ να χρησιμοποιούνται τα κλασικά μοντέλα υπολογισμού ΚΑ κινδύνου

Σε ασθενείς με

- διάρκεια νόσου > 10χρόνια
- Θετικό ΡΠ και αντι- CCP
- παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων

ο υπολογιζόμενος κίνδυνος να πολλαπλασιάζεται επί 1,5

6.Οι παράγοντες κινδύνου να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για κάθε χώρα.

7.Να προτιμώνται

- οι στατίνες,
- οι α-MEA και
- οι αναστολείς της υποδοχέα της αγγειοτασίνης II.



Κοινοί γενετικοί παράγοντες μεταξύ ΡΑ και εμφράγματος μυοκαρδίου

Έχει βρεθεί ένας πολυμορφισμός με το όνομα **A-168 G** στον τύπου III ενεργοποιητή του μεταγραφέα του MHC τάξης II (MHC2TA= MHC class II transactivator).

Όταν υπάρχει αυτός ο πολυμορφισμός, έχουμε ανεπαρκή αντιγονοπαρουσίαση στα Τ ρυθμιστικά κύτταρα μετά από φλεγμονώδη ερεθίσματα κάτι που μπορεί να ευνοεί την εμφάνιση νόσου

Αυτός ο πολυμορφισμός συσχετίζεται με την ΡΑ, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την Μ.Σ.

8.Προσοχή όταν αναγράφονται ΜΣΑΦ και κοξίμπες
ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ
ή ήδη γνωστή ΚΑΝ.

9.Προσοχή στα κορτικοειδή
η χορήγησή τους να γίνεται στην μικρότερη δυνατή δόση

10.Ενθάρρυνση των ασθενών
να διακόψουν το κάπνισμα και να ασκούνται.

Προσβολή των βαλβίδων της καρδιάς στην ΡΑ

Η βαλβιδική νόσος δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την βαρύτητα και την διάρκεια της νόσου, την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων τους δείκτες φλεγμονής ή τα φάρμακα.

Κλινικά μπορεί να προκαλέσει:

- Φλεγμονή των βαλβίδων οξεία ή υποτροπιάζουσα με πάχυνση ή σπανιότερα Libman-Sacks εκβλαστήσεις που μπορεί να προκαλέσουν πρόπτωση ή σπανιότερα στένωση
 - Ένα ή πολλά ρευματικά οζίδια
 - Έμβολα
 - Αορτίτιδα με διάταση αορτής
 - Λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα

Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού στην ΡΑ

- Εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα σε άτομα με ΡΑ όπως και στον γενικό πληθυσμό.
- Δεν φαίνεται να συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου, την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, την παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα, τα χορηγούμενα φάρμακα.
- Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχουν παρατηρηθεί. Μείωση της μεταβλητότητας(διακύμανσης) του καρδιακού ρυθμού συσχετίζεται με έντονη ενεργότητα της νόσου καθώς και με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου και Ε.Μ
- Όλοι οι βαθμοί κολποκοιλιακού αποκλεισμού έχουν περιγραφεί, είναι πιο συχνόί σε άτομα με ρευματικά οζίδια
- Αιφνίδιος θάνατος είναι συχνότερος σε άτομα με ΡΑ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (7% στην ΡΑ- 4% σε μη ΡΑ)

Goodson and Solomon 2006

Toussiroet et al. 1993

Curtis and O'Keefe 2002

Maradit-Kremers 2005.

Συσχέτιση παχυσαρκίας-φλεγμονής και ΚΑΚ βλάβης

Η **λεπτίνη** που παράγεται από τον λιπώδη ιστό εκτός του ότι μειώνει την όρεξη για φαγητό διεγείρει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και προκαλεί:

- βλάβη του χόνδρου
- δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου
 - οξειδωτικό στρες
 - καθώς και άθροιση αιμοπεταλίων

Ουρικό οξύ και ΚΑΚ νόσος στην ΡΑ

**Τα επίπεδα ουρικού οξέος
είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με ΡΑ και ΚΑΚ νόσο
σε σχέση με άτομα με ΡΑ χωρίς ΚΑΚ νόσο.**

**Τα άτομα με ΡΑ που έχουν ουρικό όξύ >6,38mg/dl
έχουν 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο
να εμφανίσουν ΚΑΚ νόσο**

Panoulas et al. Rheumatol(Oxford) 2007

Ανώμαλη αγγειογένεση

Τα πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs)

παράγονται στον μυελό, μετά από ισχαιμική βλάβη του ενδοθηλίου.

Εμφανίζονται στην κυκλοφορία και είναι επιφορτισμένα με την **διόρθωση του ενδοθηλίου και την νεοαγγείωση.**

Λίγα EPCs και με διαταραγμένη λειτουργία

συσχετίζονται με ανώμαλη αγγειογένεση μετά από ισχαιμία και αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΚ επεισοδίων.

Στην κυκλοφορία ασθενών με ενεργό ΡΑ

τα EPCs είναι μειωμένα και έχουν διαταραγμένη λειτουργικότητα.

Loomans et al Diabetes 2004

Schmidt et al Circulation 2005

Herbrg et al Ann Rheum Dis 2005

Υπέρταση

Είναι συχνή στην ΡΑ.

Είναι ασαφές εάν είναι συχνότερη από ότι στον γενικό πληθυσμό

Συνήθως δεν διαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται

Η αυξημένη CRP μειώνει το ενδοθηλιακό NO,

προκαλεί αγγειοσύσπαση,

αύξηση endothelin-1

άθροιση αιμοπεταλίων

οξειδωση και θρόμβωση

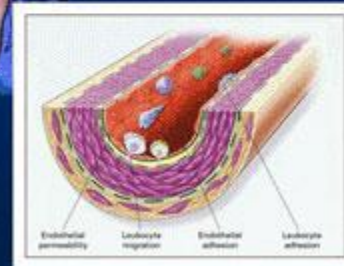
αύξηση έκφρασης του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II

επίδραση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

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



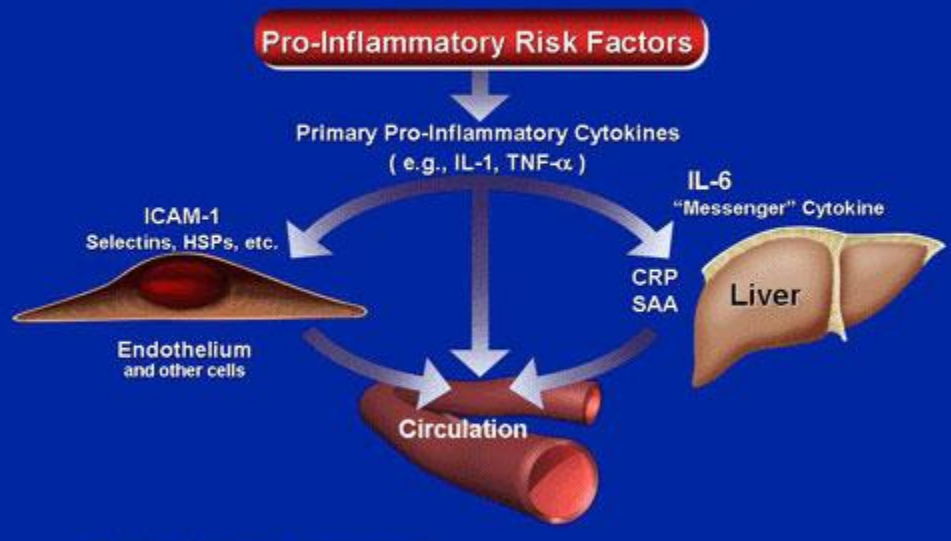
Hand Images courtesy of J. Cush



Ross R. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.



Pro-Inflammatory Pathways



Libby P, Ridker PM. *Circulation*. 1999;100:1148-1150.

Quest-RA study

Arthr.Research and Therapy -2008

Συσχετίστηκαν με την εμφάνιση ΚΑ επεισοδίου:

Η μεγάλη ηλικία, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το εάν είχε υπάρξει καπνιστής.

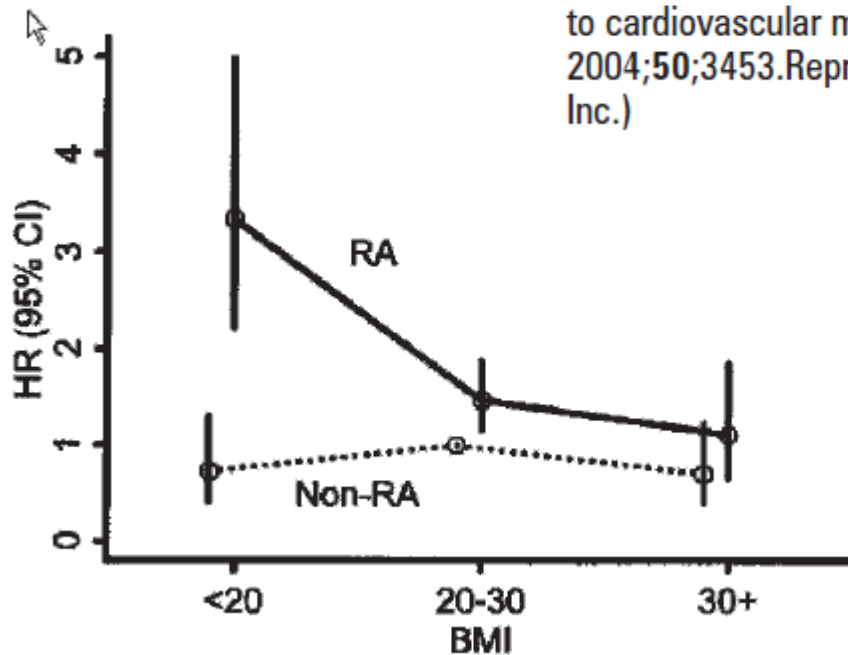
Multivariate model for cardiovascular morbidity in the QUEST-RA study

	Cardiovascular events (all) ^a hazard ratio (95% CI)		
	All countries	Countries with high prevalence	Countries with low prevalence
Age	1.04 (1.03–1.06) ^b	1.05 (1.03–1.07) ^b	1.04 (1.01–1.06) ^c
Gender (female)	0.49 (0.36–0.66) ^b	0.45 (0.31–0.66) ^b	0.55 (0.32–0.94) ^c
Rheumatoid factor	0.95 (0.68–1.33)	0.95 (0.64–1.41)	0.90 (0.46–1.73)
Extra-articular disease	1.33 (1.00–1.78)	1.28 (0.92–1.80)	1.60 (0.91–2.84)
Hypertension	1.95 (1.44–2.63) ^b	1.85 (1.29–2.64) ^c	2.23 (1.28–3.90) ^c
Hyperlipidemia	2.41 (1.78–3.27) ^b	2.16 (1.50–3.10) ^b	3.24 (1.86–5.65) ^b
Diabetes	1.34 (0.92–1.96)	1.05 (0.65–1.69)	2.20 (1.18–4.09) ^c
Ever-smoking	1.56 (1.16–2.12) ^c	1.46 (1.01–2.11) ^d	1.88 (1.10–3.22) ^c
Obesity	1.16 (0.81–1.66)	1.52 (1.01–2.27) ^d	0.57 (0.25–1.28)
Physical inactivity	0.93 (0.67–1.30)	1.11 (0.75–1.65)	0.61 (0.33–1.10)

Figure 2 Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis (RA) compared with non-RA patients—paradoxical effect of body mass index (BMI). HR, heart rate. Reproduced from Maradit Kremers *et al*⁶, with permission.

Gabriel et al
Ann Rheum Dis 2010

Figure 1 Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis (RA) compared with non-RA patients—paradoxical effect of body mass index (BMI) on heart rate (HR). (Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, *et al*. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50;3453. Reproduced with permission from John Wiley & Sons, Inc.)



**Οι δείκτες φλεγμονής και δραστηριότητας της νόσου
αποτελούν προειδοποιητικούς παράγοντες
για αυξημένο ΚΑ κίνδυνο**

Ασθενείς με σοβαρή νόσο:

- *υψηλό βαθμό ανικανότητας (δείκτη HAQ)*
 - *Υψηλή ΤΚΕ και CRP*
 - *εξωαρθρικές εκδηλώσεις*
- *υψηλό Ρ.Π και θετικά αντι-CCP αντισώματα*

έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΑΝ

Turesson et al Ann. Rheum. Dis. 2007

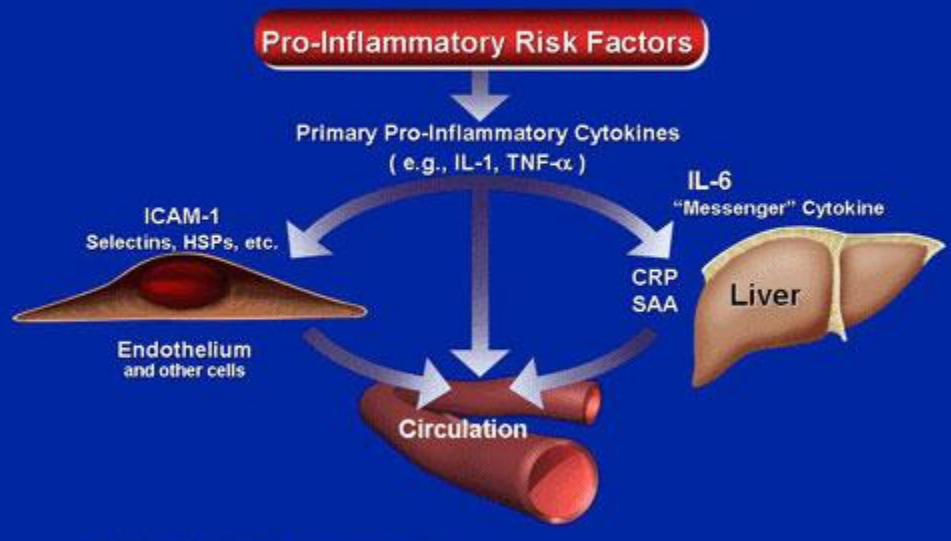
Gabriel et al Arthritis Rheum. 2003

Farragher et al Arthritis Rheum. 2008

Nicola PG et al Arthritis Rheum. 2005

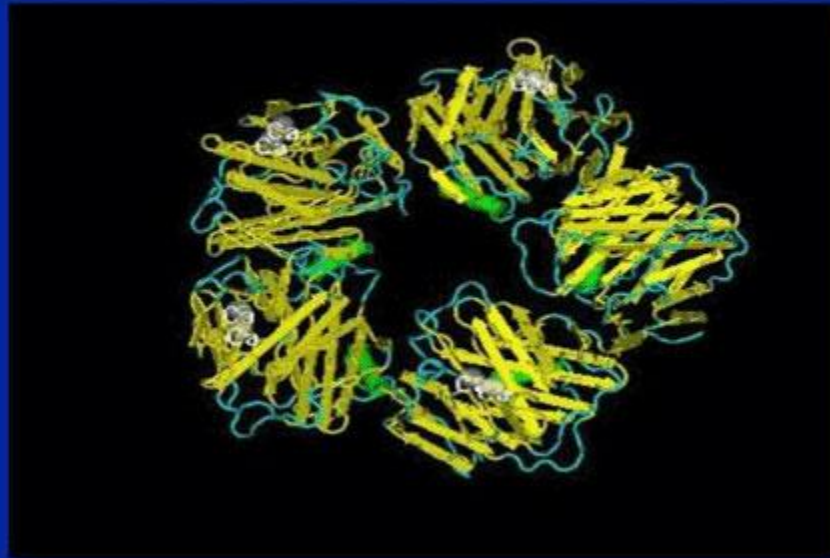
Gabriel et al Ann Rheum Dis 2010

Pro-Inflammatory Pathways



Libby P, Ridker PM. *Circulation*. 1999;100:1148-1150.

C-Reactive Protein

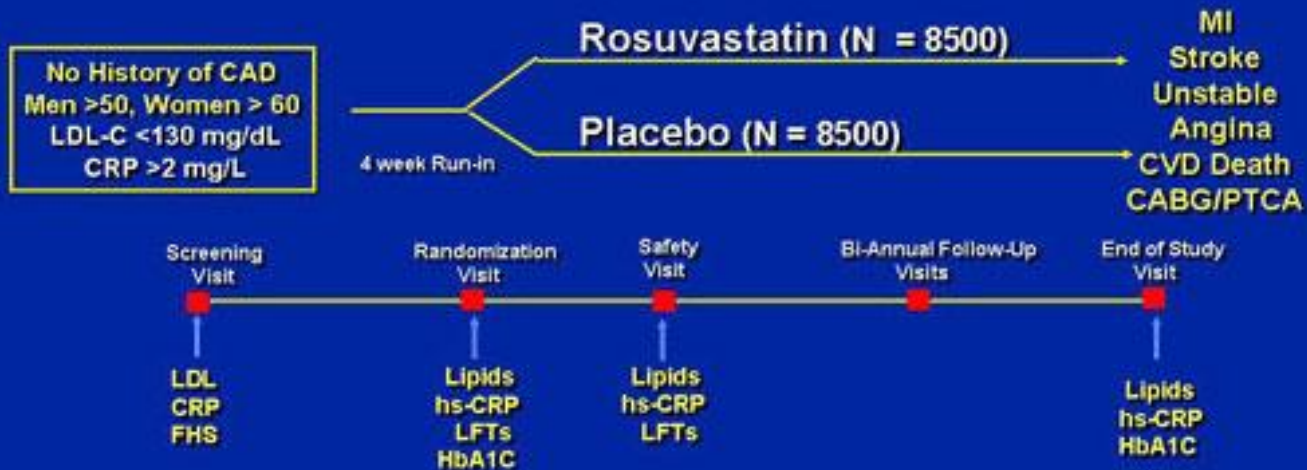


Anti-Inflammatory Effects of Statins

Endothelium	Adhesion ↓	VCAM, ICAM, e-selectin
	Thrombosis ↓	Tissue factor
	Vasoreactivity ↑	ET-1, eNOS
Inflammatory Cell Infiltration	Monocyte/T cell recruitment ↓	MAC-1, MCP-1
	Cytokine, chemokines ↓	IL-1, 1,12, TNF
	Inflammation ↓	cd40L, CRP
Vessel Remodeling	SMC migration ↓	Caspase, p27
	Matrix degeneration ↓	TIMP, MMP
Plaque Rupture	Platelet activation ↓	TxA2

JUPITER

Randomized Trial of Rosuvastatin in the Primary Prevention of Cardiovascular Events Among Individuals with Low Levels of LDL-C and Elevated Levels of CRP





Clinical Directions (JUPITER)

Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein

Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. Fonseca, M.D., Jacques Genest, M.D., Antonio M. Gotto, M.D., John J.P. Kastelein, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Peter Libby, M.D., Alberto J. Lorenzatti, M.D., Jean G. MacFadyen, B.A., Børge G. Nordestgaard, M.D., James Shepherd, M.D., James T. Willerson, M.D., Robert J. Glynn, Sc.D.

November 20, 2008 | N Engl J Med 359:2195-2207

17.802 υγιείς άντρες και γυναίκες με $LDL < 130 \text{mg/dl}$ και $hsCRP > 2 \text{mg/l}$
τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες:

Η μία πήρε rosuvastatin 20mg/day και η άλλη placebo.

Παρακολούθηση για 1,9 χρόνια (ανώτερο 5 χρόνια) για τυχόν εμφάνιση
ΚΑΚ επεισοδίων (έμφραγμα, ΙΕ, στηθάγχη, θάνατο και επαναγγείωση)

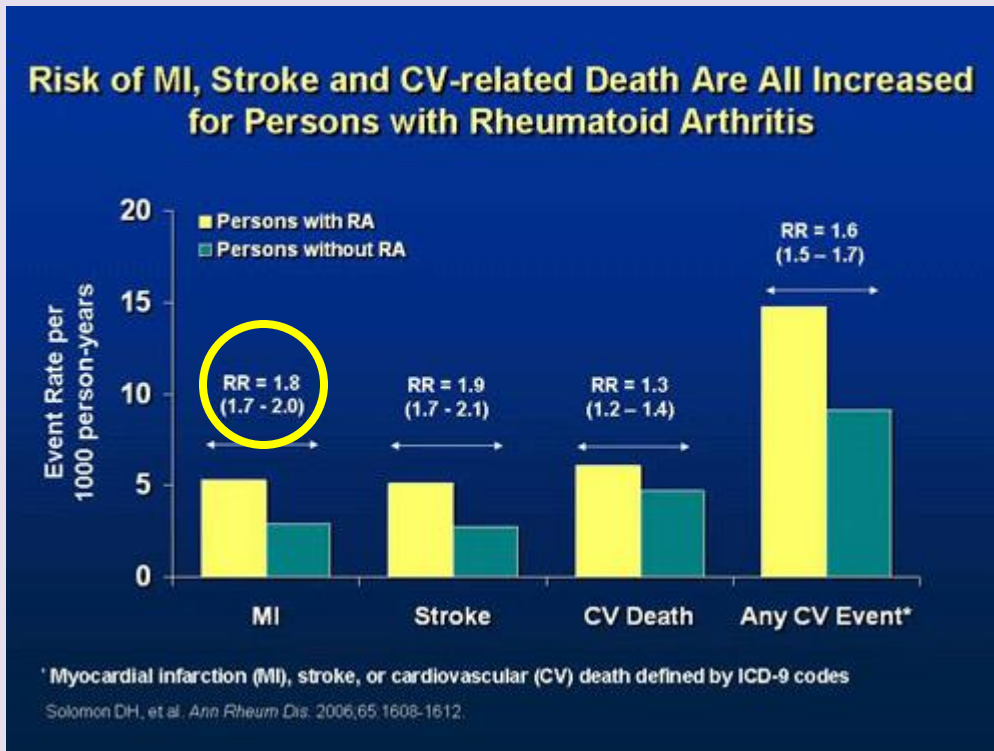
Η rosuvastatin μείωσε σημαντικά την εμφάνιση ΚΑΚ επεισοδίων.

Σε μια Καναδική πληθυσμιακή μελέτη μεταξύ των ετών 1999-2003

25.385 ασθενείς με ΡΑ συγκρίθηκαν με πάνω

από 250.000 άτομα χωρίς ΡΑ.

Solomon et al. Ann Rheum Dis 2008



Ο σχετικός κίνδυνος για
έμφραγμα του μυοκαρδίου
στους ασθενείς με ΡΑ

ήταν 1,8

Πολυεθνική μελέτη για την ανάλυση της συχνότητας ΚΑΝ
Questionnaires in Standard Monitoring of Patients
with Rheumatoid Arthritis (QUEST-RA)
Arthr.Research and Therapy -2008

Σε 4.363 μη επιλεγμένους εξωτερικούς ασθενείς με ΡΑ από 15 χώρες
Ιανουάριο 2005-Οκτώβριο 2006 βρέθηκε ότι:

Η συχνότητα για το οποίο ΚΑΚ επεισόδιο στηθάγχη, στεφανιαία νόσο, έμφραγμα,
στεφανιαίο bypass ή ΙΕΕ ήταν 9,3%

Η ολική συχνότητα για έμφραγμα ήταν 3,2%
και για ΙΕΕ ήταν 1,9%

- Όλοι οι δείκτες προκλινικής αθηρωμάτωσης ήταν σημαντικά χειρότεροι σε άτομα με PA σε σχέση με τα controls, ενώ ήταν παρόμοιοι με εκείνους των ατόμων με ΣΔ
- Η διάρκεια της PA συσχετίστηκε με την αρτηριακή σκληρότητα (stiffness) ενώ η ενεργότητα της νόσου με την ευθραυστότητα των καρωτιδικών πλακών.
- Συμπερασματικά η προκλινική αθηρωμάτωση είναι το ίδιο συχνή και σοβαρή σε άτομα με PA και ΣΔ παρόμοιας διάρκειας

Πολλές μελέτες χρησιμοποιούν μη επεμβατικές μεθόδους για να μελετήσουν την προκλινική αθηρωμάτωση στην PA.

- **Flow mediated dilatation- FMD** (λειτουργία ενδοθηλίου αρτηριών αποτελεί πρώιμο σημείο αθηρωμάτωσης)
- **Pulse wave velocity –PWV**(αντανακλά την λειτουργική και δομική επιδείνωση του τοιχώματος)
- **Intima/media thickness- IMT** (δείχνει χρόνια πάχυνση του αγγειαού τοιχώματος)

Τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη με placebo μελέτη της Atorvastatin (40mg/d) στην PA (N=116 TARA)

McCarey et al 2004

	Atorvastatin	Placebo	P
Disease Activity Score	-0.50	0.03	0.004
ESR	-5.03	1.91	0.005
hsCRP	-0.46	0.12	0.0001
Swollen joint count	-2.69	-0.53	0.006
Plasma viscosity	-0.05	-0.00	0.0004

Στους ασθενείς με PA που έλαβαν 40mg/d Atorvastatin για 6 μήνες υπήρξε μια ήπια μείωση του DAS, της ΤΚΕ και CRP καθώς και του αριθμού διογκωμένων αρθρώσεων σε σχέση με τα controls.

Αυτό αποτελεί μια απόδειξη ότι αυτά τα φάρμακα όχι μόνο βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με PA αλλά μειώνουν και το επίπεδο της φλεγμονής.