

UPRAVLJANJE ČIMBENICIMA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

MARIJA GLASNOVIĆ^{1,2}, ALEKSANDAR VČEV^{1,2}, ELIZABETA HORVATIĆ³, ŽELJKA KOLAK⁴,
VALENTINA MATIJEVIĆ⁵, DOMINIK GJONI¹, STEFAN GJONI¹ i FABIAN GJONI¹

¹Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, ²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Osijek, ³Opća bolnica Dr. Tomislav Bardek, Odjel za patologiju i citologiju, Koprivnica, ⁴Opća županijska bolnica Vinkovci, Vinkovci i ⁵Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zagreb, Hrvatska

Pacijenti s upalnim reumatskim bolestima, osobito s reumatoidnim artritisom (RA) imaju značajno povećani rizik za nastanak kardiovaskularnih (KV) bolesti u odnosu na opću populaciju. Ovo se osobito odnosi na povišeni rizik od infarkta miokarda i ishemijske bolesti srca. KV događaji i stope smrtnosti u RA veće su za 40-50 % u odnosu na opću populaciju, a rizik za ishemijsku bolest srca nešto je veći nego za moždani udar. Povećanje KV rizika u RA uzrokovano je kompleksnom sinergijom tradicionalnih i netradicionalnih faktora KV rizika, gdje upala izravnim ili neizravnim učincima na vaskularni sustav ima važnu ulogu i neovisni je čimbenik rizika. Pacijenti s jačom aktivnosti bolesti u RA imaju povećani rizik za razvoj srčanog zatajenja. Liječnici trebaju biti svjesni visokog KV rizika i osigurati dobar nadzor i liječenje KV bolesti u pacijenata s RA.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, kardiovaskularni rizici, upala

Adresa za dopisivanje: Prof. prim. dr. sc. Marija Glasnović, dr. med.
Klinika za unutarnje bolesti
Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku
Klinički bolnički centar Osijek
Huttlerova 4
31 000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: glasnovic.marija@kbcos.hr

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sistemska upalna bolest koja zahvaća oko 1 % populacije (1). Pacijenti s RA imaju značajno povećani kardiovaskularni (KV) morbiditet i mortalitet u odnosu na opću populaciju a rizik za KV bolesti u RA usporediv je s KV rizikom u dijabetesu tipa 2. Valjanost usporedbe potvrdilo je istraživanje van Halma i sur. u prospektivnoj nizozemskoj studiji (CARRE). Na 353 randomiziranih bolesnika s RA nađena je povišena prevalencija za KV bolesti usporediva s KV rizikom bolesnika s dijabetesom melitusom (DM). Nakon prilagodbe za konvencionalne KV čimbenike rizika, omjer prevalencije (OR) za KV bolest iznosio je 2,3 za osobe oboljele od tipa 2 DM i 3,1 za one sa RA (1-3). Poznato je da pacijenti s RA imaju skraćeni životni vijek za 5-15 godina od očekivanog za

dob i spol, a njihova smrtnost je 1,5-1,6 puta veća nego u općoj populaciji (4, 5). Dosadašnje studije, posebno nedavna meta-analiza 24 studija potvrdila je sveukupno 50 % veći rizik od KV smrtnosti u bolesnika s RA u odnosu na opću populaciju (6-9). Povećanoj smrtnosti u RA doprinose i češće infekcije, plućne i bubrežne bolesti (4,5,8). Gonzalez i sur. u svom istraživanju nalaze da je smrtnost RF pozitivnih (+) pacijenata s RA češće potaknuta KV i respiratornim uzrocima smrti u usporedbi s RF negativnim (-) pacijentima. U studiji je praćeno 603 ispitanika s RA (73 % žena prosječne dobi 58 godina). U RF (+) bolesnika, specifični mortalitet za KV bolesti bio je viši od očekivanog (RR 1,50; 95 % CI 1,22- 1,83)(10). Tradicionalni faktori rizika KV bolesti ne objašnjavaju u potpunosti visok KV rizik pacijenata s RA. Smatra se da je visoka razina upalne aktivnosti u RA ključna za nastanak povišenog KV rizika i neovisni

je rizični faktor za povećanu incidenciju KV bolesti. Povećana smrtnost zbog koronarne bolesti proizlazi iz razvoja ubrzane ateroskleroze koja je supklinička i neovisna o tradicionalnim KV faktorima rizika (11-13). Pacijenti s RA imaju dvostruko veći rizik od smrti prvih 30 dana nakon akutnog infarkta miokarda u odnosu na opću populaciju (RA 17,6 % vs non-RA 10,8 % ili 1,6, 95 % CI 1,2-2,2). Moguće je da neadekvatno prepoznavanje simptoma, kada se npr. srčana bol u prsima pogrešno ocijeni kao mišićno-koštana bol, može biti razlogom kašnjenja pravovremene dijagnoze, no kod pacijenata s RA opisuje se i smanjena percepcija boli te generalizirana hiposenzitivnost za ishemijsku miokarda (14). Prva studija koja opisuje povećanu smrtnost u pacijenata s RA objavljena je davne 1953. godine (15). Daljnja istraživanja pokazala su da jača aktivnost RA nosi veći rizik od razvoja KV bolesti i srčanog zatajenja. U studiju (RARIBIS) baze podataka medicinske dokumentacije u razdoblju od 1988. do 2007. godine uključeno je 525 bolesnika s RA i 524 bez RA. Cilj studije bio je ispitati utjecaj pogoršanja, remisije i tereta RA na razvoj KV bolesti. Kod svakog akutnog pogoršanja RA došlo je do značajnog povećanja KV rizika u odnosu na remisiju (HR 1,07, 95 % CI 1,01 -1,15). Rizik za KV bolesti u pacijenata s RA u remisiji bio je sličan pacijentima bez RA (HR 0,90; 95 % CI 0,51 -1,59). Nalazi studije ukazuju da je smanjenje KV rizika povezano s čvrstom kontrolom upale (25). Njemački je registar (RABBIT) pokazao je da su nakon prilagodbe za tradicionalne faktore KV rizika, povećan rizik za razvoj srčanog zatajenja imali bolesnici s većim skorom DAS 28 (omjer rizika [HR] 1,47 [95 % interval pouzdanosti 1,07-2,2] (17). Upalna stanja nose povećani rizik i za cerebrovaskularne (CV) bolesti (9). Pacijenti s RA imaju 2 do 3 put veći rizik od infarkta miokarda (IM), 2 put veći rizik od kongestivnog zatajenja srca, 2 put veći rizik od iznenadne smrti te 1,7 put veći rizik od moždanog udara (18-20). Analiza 2,37 milijuna pacijenata s RA u Velikoj Britaniji pokazuje povećanu pojavnost IM i CV bolesti (moždani udar, subarahnoidno krvarenje) s relativnim rizikom od 1,6 (95 % CI 1,5-1,7) i 1,4 (95 % CI 1,3-1,5). Analiza je pokazala ukupno povećanje mortaliteta za 1,6 % i vaskularnog mortaliteta za 1,5 % (21). Prateći kronične upalne bolesti i KV faktore rizika ekspertni tim Američkog udruženja kardiologa (*American Heart Association Expert Panel*), razvio je protokol sa 3 stupnja rizika. Kronične upalne bolesti uključujući RA pripadaju 2. stupnju što označava umjereni rizik (22-24).

TRADICIONALNI FAKTORI KV RIZIKA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Tradicionalni faktori rizika: pušenje, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija i sjedilački način života samo djelomično mogu objasniti povećani KV ri-

zik u bolesnika s RA (3,25,26). Poznato je da pušenje povećava rizik za razvoj RA, pogoršava tijek bolesti i povisuje rizik nastajanja KV bolesti za oko 25 %. Pušenje kod nositelja RA-rizičnih HLA-DR alela, ponajprije HLA-DRB1 alela, može potaknuti imunološke reakcije citrulinacije proteina specifične za RA (27). U studiji Ospelta i sur. analiziran je utjecaj pušenja na ekspresiju gena izravno u zglobovima. Podatci su pokazali da pušenje izaziva transkripciju proteina toplinskoga šoka u zglobu i može mijenjati ekspresiju gena u zglobovima, što dovodi do aktivacije signalnih putova koji promiču razvoj autoimune bolesti i razvoj kronične upale u zglobovima (28). Uz pušenje koje doprinosi citrulinaciji dokazana je snažna povezanost između periodontitisa, tj. parodontalne infekcije s *Porphyromonas gingivalis* i RA. Ova bakterija sadrži enzim PAD4 (peptidilarginin deiminaza 4), što izaziva posttranslacijsku modifikaciju arginina u citrulin čime se pokreće upalni proces i stvaranje Anti-CCP (antitijela na ciklički citrulinski peptid)(29). Analizom populacije od 728 pacijenata Opće vojne bolnice u Ateni pronađena je velika povezanost indeksa parodontnih bolesti (dubina parodontnih džepova) i sistemskih bolesti (KV, respiracijskih, DM i RA)(30). Potrebno je spomenuti i složen odnos između pretilosti, RA i KV bolesti. Pretilost ima negativan utjecaja na težinu RA i povezana je s povišenim KV morbiditetom i mortalitetom (31). Posebno je zanimljiv odnos između niskog indeksa tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) i faktora KV rizika. Populacijsko istraživanje u Rochesteru u Minnesoti skupine bolesnika s RA i onih bez RA, razdoblja praćenja od 18 godina do smrti, pokazalo je da je niski BMI (<20 kg/ m²) u 12 % bolesnika s RA bio prediktor povećane KV smrtnosti. Bolesnici s RA i niskim BMI nakon prilagodbe za dob, spol, povijest srčanih bolesti, pušenje, šećernu bolest, hipertenziju i maligne bolesti imali su znatno veći rizik od KV smrti u usporedbi s bolesnicima bez RA i normalnim BMI (omjer rizika [HR] 3,34, 95 % interval pouzdanosti [95 % CI 2,23-4,99]). Razlog za to nije razjašnjen, ali može biti povezan s reumatoidnom kaheksijom koja ima ulogu u upalnom procesu (32). Reumatoidna kaheksija praćena je povišenom potrošnjom energije, ubrzanim katabolizmom proteina i povećanom produkcijom upalnih citokina: TNF- α (tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa) i IL-1 β (interleukina-1 β). Smatra se da TNF- α i IL-1 β mijenjaju ravnotežu između degradacije i sinteze proteina u RA te uzrokuju propadanje mišićne mase. Smanjena osjetljivost perifernih tkiva na djelovanje inzulina i niska tjelesna aktivnost također mogu biti uključeni u posredovanje RA kaheksije. Pokazano je da TNF- α interferira s inzulinskim signalnim putem i vjerojatno daje važan doprinos kaheksiji u RA (33). Jedan od najvažnijih tradicionalnih čimbenika rizika, hipertenzija, česta je u RA bolesnika, s prevalencijom od 57 % do 70,5 % i često nije optimalno kontrolirana (34). U studijama se navodi da unatoč preporukama

40-45 % bolesnika s RA i hipertenzijom nisu dosegli ciljane razine krvnog tlaka preporučene smjernicama (140 mm Hg/90 mm Hg) (24, 35). Povećana prevalencija hipertenzije u bolesnika s RA može se objasniti upalom, fizičkom neaktivnošću i lijekovima koji se koriste za kontrolu aktivnosti bolesti. Tradicionalno liječenje kroničnih upalnih bolesti nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR), kortikosteroidima, DMARD (engl. *disease modifying anti-rheumatic drug*) i biološkom terapijom može paradoksalno povećati KV rizik (3,31). Sistemska upala niskog stupnja može dovesti do visokog krvnog tlaka preko mehanizama smanjene produkcije dušikovog oksida (NO) u endotelnim stanicama što dovodi do vazokonstrikcije, povećane proizvodnje endotelina-1 i aktivacije trombocita. Smatra se da C-reaktivni protein (CRP) povećava ekspresiju tipa 1 angiotenzinskih receptora (AT1) čime se aktivira renin angiotenzin sustav (RAS). Kao posljedica toga povećan je sistemski vaskularni otpor u RA, dok je elastičnost malih i velikih arterija smanjena. Ovi procesi zajedno u RA dovode do povećanja arterijskog tlaka. Osim toga, pacijenti s RA imaju ograničenu fizičku aktivnost, što uz prekomjernu težinu pogoduje razvoju hipertenzije (35,36).

BIOKEMIJSKI BILJEZI ATEROSKLEROZE

Ateroskleroza se smatra upalnom bolesti jer u njenom nastanku i progresiji posreduju proupalni citokini i drugi upalni stanični medijatori. Za procjenu upalne aktivnosti najčešće se koriste: sedimentacija eritrocita (SE), CRP te parametri lipidnog statusa. Studije su potvrdile vezu između KV događaja i povišenih vrijednosti SE i CRP-a kao predskazatelja KV smrtnosti u odnosu na tradicionalne faktore rizika u RA. Tako je populacijska studija između 1988. i 2007. godine provedena na 651 bolesnika s RA, prosječne dobi 55,8 godina, od kojih je 67 % bilo RF (+), pokazala značajno viši rizik od KV smrtnosti u bolesnika sa SE ≥ 60 mm (37). Drugi biljeg upale u bolesnika s RA, CRP, smatra se neovisnim prediktorom KV smrtnosti (4). Povećani interesi kliničara oko vrijednosti CRP-a doveli su do stvaranja modificiranih bodovnih sustava (skorova rizika) koji se najčešće koriste u kliničkoj praksi. Prema skorovima Framingham CRP se smatra značajnim pokazateljem povećanog rizičnog faktora, posebno u srednjoj kategoriji rizičnih faktora (38). Brojne studije predlažu korištenje CRP-a kao prediktora KV rizika korištenjem visoko senzitivnih metoda kvantifikacije za detekciju vrijednosti < 1 mg/L. Povišena razina CRP-a u plazmi, određenog metodom visoke osjetljivosti (engl. *high-sensitive C-reactive protein*; hsCRP), pokazatelj je upalnog statusa i najjači je prediktor budućih vaskularnih događaja u RA. Tako je prospektivna studija slučaja (*case-control*) koja je uključivala 28.263 zdra-

vih žena u postmenopauzi, razdoblja trajanja duže od 3 godine pratila procjenu KV rizika povezanih s razinama upalnih biljega. U ispitanica inače zdravih, sredovječnih žena povišena razina hsCRP-a nosila je 4,4 puta veću opasnost za razvoj budućih vaskularnih događaja. Od 12 parametara, hs-CRP je bio najbolji prediktor rizika za KV bolesti. (39). U RA, povećan CRP povezan je s nižim razinama cirkulirajućih lipida. Takav inverzni odnos sistemske upale i niske lipidne razine može podcijeniti KV rizik u RA (37). Smatra se da najbolju procjenu KV rizika nudi razina hsCRP-a uz omjer TC/HDL-k (39). Za procjenu faktora rizika ateroskleroze koji uzrokuju endotelnu disfunkciju koriste se i drugi reaktanti akutne faze: fibrinogen, SAA, leukociti, adiponektin, lipidni parametri: oksidirani lipoproteini (ox-LDL) i veličina LDL molekula. U procjeni KV rizika vrlo su važni i biomarkeri endotelne disfunkcije, tj. potencijalni upalni biljezi: solubilne adhezivne molekule (npr. E-selektin, P-selektin, intracelularna adhezijska molekula-1 (ICAM-1), žilno-stanična adhezijska molekula tipa 1 (VCAM-1) koji su povišeni u RA (3). Od citokina ključni citokin je Il-6, odgovoran za patogenezu artikularnih i ekstraartikularnih manifestacija RA (40-42), kao i TNF-alfa koji sudjeluje u razvoju endotelne disfunkcije, nestabilnosti plakova krvnih žila i progresiji ateroskleroze (25).

REUMATOIDNI ARTRITIS, UPALA I LIPIDNI METABOLIZAM

Pacijenti s kroničnim autoimunim reumatskim bolestima imaju promijenjeni (proaterogen) lipidni profil karakteriziran smanjenom razinom lipoproteina visoke gustoće (HDL-C) kao protektivnog faktora u procesu aterogeneze, visokom razinom lipoproteina niske gustoće (LDL-C), ukupnog kolesterola (engl. *total cholesterol*-TC) i triglicerida. Dislipoproteinemije mogu biti primarni okidači kronične upalne reakcije u procesu aterogeneze. Upala u RA povezana je s paradoksalnim obratom uobičajenog odnosa KV rizika i razine lipida. Sličan inverzni odnos između promjena upalnih i lipidnih pokazatelja uočen je i u drugim kroničnim upalnim bolestima, sepsi, malignim bolestima te neposredno nakon IM (39,43). Centralnu ulogu u aterogenezi, tj. inicijaciji endotelne disfunkcije i oštećenju endotelnih i glatkomišićnih stanica u stijenci krvne žile ima modificirani oksidirani LDL-C (oxLDL), koji ima drugačija svojstva od LDL-a. OxLDL svojim citotoksičnim učinkom oštećuje intimu arterije *in vivo* i dovodi do disfunkcije endotela. Makrofagi aktivirani oxLDL-om proizvode velike količine kemoatraktantnih medijatora i proupalnih citokina koji trajno aktiviraju endotel, a perpetuiranjem upalnog procesa nastaje aterogeneza i formiranje ateromatoznog plaka. Pacijenti s aktivnim RA koji nisu na terapiji imaju povećanu razinu oxLDL-a i povećane vrijednosti LDL-a (9,44-46). Sistemska upala može

prouzročiti kvantitativne i kvalitativne promjene HDL-C, što stvara podlogu za gubitak nekih protuupalnih i ateroprotektivnih svojstava HDL-a i njihove pretvorbe u proupalne čestice. Disfunkcionalni, proupalni HDL-C može ubrzati oksidaciju LDL-a i inicirati ozljeđu endotela. Protuoksidacijsko i protuupalno djelovanje HDL čestica posebno je vezano za enzim paraoksonazu (PON1) čija je smanjena aktivnost dokazana kod akutnog IM. Promjena aktivnosti PON1 uz ostale faktore, kao što su upala, oksidativni stres i dislipidemija, mogu doprinijeti povećanju rizika za KV bolesti u bolesnika s RA. Aktivnosti PON1 u plazmi uz CRP mogu se smatrati netradicionalnim prediktivnim faktorima KV rizika (43,47). U prilog utjecaju specifične dislipidemije i upale na razvoj KV bolesti u pacijenata s RA ukazuje i istraživanje nacionalne Američke zajednice veterana zdravlja od 1998. do 2011. godine na 37.568 ispitanika. U studiji je ispitana povezanost LDL-C, HDL-C, CRP-a i SE s incidencijom hospitalizacija zbog infarkta miokarda (IM) ili cerebrovaskularnog insulta (CVI). CRP >2,17 mg/dl te vrijednosti SE > 47 mm/h bili su povezani s povećanim rizikom za IM i CVI, što odražava važnu ulogu upale kao faktora KV rizika u RA. Veza između IM bila je signifikantna u RF (+) bolesnika (HR = 1,23, 95 % CI 1,03 – 1,48). U ovoj pretežno starijoj muškoj RA skupini nije nađena jasna povezanost između LDL-C i KV bolesti. U usporedbi s nižim HDL-C (<34 mg/dl), viši HDL-C (≥54 mg/dl) inverzno je povezan s IM i CVI (48).

POTENCIJALNA POVEZANOST IZMEĐU CD4+CD28NULL T STANICA I RANIH ATEROSKLEROTSKIH PROMJENA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Proupalne CD4+T stanice bez kostimulacijskih molekula CD28 (CD4+CD28null T-stanice) mogu biti povezane s ranim aterosklerotskim vaskularnim događajima. Ekspanzija podskupa CD4+T-stanica kojima nedostaje površinski biljeg CD28, predisponira pacijente s RA da razviju agresivniju bolest (24). CD4+CD28null T-stanice u perifernoj krvi pacijenata s RA koreliraju sa seropozitivnošću, izvanzglobnim manifestacijama, humanom citomegalovirusnom infekcijom (HCMV) i KV bolesti (49,50). Dimitriu i sur. (51) identificirali su specifične CD4 T-stanice koje stvaraju visoke razine proinflammatoryh citokina, koje imaju sposobnost da infiltriraju nestabilne aterosklerotične plakove što može dovesti do ruptur plaka. Smatra se da su CD4+ CD28 null T- stanice češće kod bolesnika sa RA u usporedbi s općom populacijom i odgovorne su za ekstraartikularne manifestacije RA, endotelnu disfunkciju i ATS. CD4+CD28null T-stanice proizvode citotoksične tvari koje mogu uništiti stanice vaskularnog endotela i osloboditi velike količine IFN- γ , citokina koji snažno potiče aktivnost upalnih makrofaga i potiče razvoj ateroskleroze. Populacija CD4+CD28null T- stanica mala je kod

mladih i zdravih osoba, ali može biti značajan postotak T- pomoćničkih stanica u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima, osobito pacijenata s HCMV, što upućuje na zaključak da ponavljajuća aktivacija zaostalog patogena potiče proliferaciju CD4+CD28null T-stanične populacije (51). Liuzzo i sur. (52) otkrili su pozitivnu korelaciju između učestalosti CD4+CD28null T- stanica i ponavljanja akutnih koronarnih događaja. Multivarijantnom logističkom regresijskom analizom, učestalost CD4 + CD28null T-stanica bila je neovisan prediktor budućih akutnih koronarnih događaja (OR 3,01, 95 % raspon pouzdanosti 1,1-8,25; p=0,023). Broj proinflammatoryh CD4+CD28 null T-stanica značajno je veći u bolesnika s izvanzglobnim manifestacijama i zglobnom destrukcijom (erozijama) nego u bolesnika s limitiranim zglobnim manifestacijama (49-51).

UPALA POKREĆE KOAGULACIJU I OTEŽAVA FIBRINOLIZU

Upala, koja je temeljno obilježje RA, upravlja odgovorom trombocita tako što potiče prokoagulantne i smanjuje antikoagulantne faktore i fibrinolizu (53). Tromboembolični rizik u RA nastaje zbog uske veze imunološkog i koagulacijskog sustava. Posredni dokazi ukazuju da prirodni imunološki sustav i koagulacija dijele zajedničko evolucijsko podrijetlo što objašnjava veliku interferenciju između upalnih citokina i faktora koagulacije (54). Tijekom upale promijenjene endotelne stanice počinju ekspimirati više adhezijskih molekula i TF, te sintetizirati manje vazodilatatornog NO i trombomodulina. Nastaje neravnoteža između vazokonstriktorskih i vazodilatacijskih faktora endotela, tj. prevaga prokoagulacijskih osobina endotela. Faktori fibrinolize, kao što su: fibrinogen, tkivni plazminogen aktivator (t-PA), inhibitor aktivatora plazminogena -1 (PAI-1) povezani su s povećanim rizikom za razvoj koronarnog događaja u bolesnika s RA (53,54). Pacijenti, posebno oni s visokom aktivnošću bolesti, imaju visoki TF u plazmi kao i povećanu razinu faktora koagulacije kao što su fibrinogen, von Willebrandov faktor, faktor VIII, aktivirani faktor XIIa, te biljege sinteze trombina (53). Peters i sur. su dokazali da je trombin aktivirajući inhibitor fibrinolize značajno viši u RA bolesnika s većom razinom upale (CRP >10 mg/L) u odnosu na bolesnike s nižim CRP-om (CRP <10 mg/L). Svi dokazi vode do zaključka da upala pomiče hemostatsku ravnotežu u protrombotično stanje u kroničnoj upalnoj bolesti kao što je RA (55). Trombociti su bitni za primarnu hemostazu i oporavak endotela. Oni imaju i ključnu ulogu u razvoju akutnog koronarnog sindroma i CV bolesti. Osim toga, sudjeluju u procesu oblikovanja i razvoja aterosklerotskih naslaga. Kada se trombociti aktiviraju, regrutiraju leukocite na mjesta vaskularnog oštećenja i upale, aktiviraju komplement

i druge upalne receptore, oslobađaju citokine, kemokine i antibakterijske proteine (56). U tijeku su ostala istraživanja koja bi potvrdila povećava li protrombotično stanje u autoimunim bolestima rizik nastajanja tromboemboličnih i KV događaja. Odgovor na pitanje ima li potrebe i kada bolesnicima s RA dati profilaksu antikoagulantima ostaje još uvijek nepoznat (57,53).

BILJEZI SUPKLINIČKE ATEROSKLEROZE U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Proupalna okolina i disregulacija imunološkog sustava mogu imati značajnu ulogu u pojavi ateroskleroze (ATS) u bolesnika s ranim RA (58). ATS započinje vrlo rano u RA i najčešće se razvija na karotidnim i koronarnim arterijama. Strukturna oštećenja vaskularnog sustava procjenjuju se mjerenjem debljine intime i medije karotidnih arterija (engl. *carotid intima media thickness*, cIMT) pomoću ultrazvuka (UZV) karotida (7). Mjerenje cIMT ima nezavisnu prognostičku vrijednost za KV događaje (4,24). Izvedivost obavljanja ove procjene unutar kliničke reumatologije ili poliklinike sa specijalistom kardiologom tek treba uspostaviti (59). U prepoznavanju aterosklerotskih plakova prediktivnih za KV bolest primjenjuju se i drugi biljezi ateroskleroze kao što su protokom izazvana dilatacija (engl. *flow mediated dilatation*, FMD), augmentacijski indeks (engl. *augmentation indeks*, Aix), brzina pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV), CT-angiografija (CTA) te kalcijski skoring koronarnih arterija (engl. *coronary artery calcification score*, CAC) (24). CAC kao mjera kalcifikacije koronarnih arterija i supkliničke ateroskleroze usko je povezan sa stupnjem aterosklerotskog plaka i snažan je prediktor KV događaja (4). Povećan cIMT, smanjeni FMD kao indikatori predkliničke endotelne disfunkcije i zadebljanja stijenki arterija povezani su s visokim razinama TNF-alfa koji je uključen u proces ubrzane ATS (25). Povezanost RA s većom učestalošću kalcifikacija koronarnih arterija potvrdila su istraživanja Gilesa i sur. (60). ATS nije ograničen samo na stvaranje plakova u velikim krvnim žilama već remeti i funkciju malih krvnih žila, ključnu za regulaciju tkivne perfuzije uključujući miokardnu perfuziju, što dodatno ubrzava KV bolest (4). Novije hibridne tehnike SPECT/CT, PET/CT i PET/MR srca omogućuju rano prepoznavanje rizičnih obilježja aterosklerotskog plaka prediktivnih za KV bolest (61).

UČINAK TERAPIJE U POBOLJŠANJU KARDIOVASKULARNIH ISHODA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Liječenje kroničnih upalnih bolesti tradicionalnim NSAR, kortikosteroidima, imunosupresivima i bi-

ološkom terapijom može utjecati na KV mortalitet i morbiditet. Iako NSAR i inhibitori ciklooksigenaze-2 (COX2 inhibitori) smanjuju upalu, samim tim i KV rizik, potreban je oprez u njihovoj primjeni, jer mogu paradoksalno povećati rizik za tromboembolijske događaje (IM, CVI, arterijska hipertenzija)(62,63). Povećan rizik tromboembolijskih događaja posljedica je poremećaja ravnoteže u sintezi vazodilacijskog prostaciklina i trombogenog tromboksana (TXA2) koji imaju suprotan učinak na endotel. U nedavnim meta-analizama randomiziranih kontroliranih istraživanja u kojima su uspoređivani COX-2 inhibitori i tradicionalni NSAR kao što su naproksen, ibuprofen i diklofenak zaključeno je da su selektivni COX-2 inhibitori povezani sa 42 %-tnim povećanim rizikom od KV događaja, ali da visoka doza naproksena nije povezana s takvim rizikom (64). U drugoj meta-analizi od ukupno 6 studija na 12.780 bolesnika u kojoj su osim placeba korišteni diklofenak, ibuprofen i paracetamol kao komparatori nađen je sličan povećani rizik. Celekoksibi su pokazali signifikantno povećani rizik za IM s omjerom vjerojatnosti OR 1,88 (95 % CI 1,15–3,08) (65,66). Rizici i koristi primjene NSAR u bolesnika s RA zahtijevaju daljnja istraživanja (3,63,67). Upotreba acetilsalicilne kiseline (ASK) u primarnoj prevenciji KV bolesti u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, kao u općoj populaciji, se ne preporučuje (1). U bolesnika koji su dugoročno liječeni visokim dozama kortikosteroida postoji povećani KV rizik, iako rizik nije zanemariv i kod primjene niskih doza. Kortikosteroidi povećavaju KV rizik zbog negativnog učinka na lipide, proizvodnju inzulina i/ili povećanja otpornosti na inzulin, te učinkom na krvni tlak i debljinu. Upotreba kortikosteroidne terapije preporučuje se samo kada je neophodna i to najniža doza tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja. Podatci iz *Medicines Monitoring Scotland National Health Service* RA baze pokazuju da bolesnici koji uzimaju više od 7,5 mg/dan prednisona imaju viši rizik za KV bolesti (RR 3,3, 95 % CI 1,56-6,69) od onih koji su uzimali niže doze (RR 1,5; 95 % CI 0,98-2,30) (26). Studija *The General Practice Research Database* pokazala je da bolesnici liječeni kortikosteroidima imaju povećani rizik za IM (OR 1,2, 95 % CI 1,11-1,29) i srčano zatajenje (OR 2,6, 95 % CI 2,46-2,87). Podatci o vezi KV bolesti, tromboembolijskih događaja i uporabe terapiji DMARD u RA su oskudni. Postoje dokazi koji podupiru smanjenje KV rizika u bolesnika s RA nakon uvođenja DMARD i anti-TNF terapije. Ovo se osobito odnosi na primjenu metotrektata (MTX) i antimalarika hidrosiklorokina (HCLQ). Sve meta-analize i veće opservacijske studije pokazuju da MTX i HCLQ imaju pozitivne učinke na smanjenje rizika KV bolesti, ali su potrebna daljnja istraživanja (66). Neka istraživanja pokazuju da smanjenje mortaliteta u bolesnika s RA primjenom MTX iznosi 40 % -70% (3). U 8 prospektivnih i 2 retrospektivne studije te 694 publikacija, sa 66334 sudionika i 6235 događaja,

ukupni relativni rizik (RR), od KV bolesti povezanih s MTX, bio je 0,79 ($p > 0,1$). MTX je povezan s 21 % manjim ukupnim rizikom za KV bolesti (95 % interval pouzdanosti [CI] 0,73-0,87, $p < 0,001$) i 18 % manjim rizikom za IM (95 % CI 0,71 - 0,96, $p = 0,01$). Podatci upućuju na zaključak da je upotreba MTX povezana s manjim rizikom za KV bolesti u bolesnika s kroničnom upalom (68). HCLQ, koji se vrlo često koristi za liječenje RA, poboljšava lipidni i glikemijski indeks i može smanjiti rizik od tromboembolijskih događaja (69). Studije potvrđuju da azatioprin, ciklosporin i leflunomid povisuju rizik od KV događaja za 80 % u usporedbi s MTX kao monoterapijom. Kombinirana imunomodulacijska terapija, uključujući kortikosteroidnu terapiju, učinkoviti je pristup liječenju upalnih bolesti i smanjivanju KV rizika (70).

BLOKATORI TNF-ALFA I KV RIZICI U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Uključenost proupalnih citokina u patogenezu ateroskleroze i KV bolesti u RA opravdava povećanu zainteresiranost za biološku terapiju, što je prepoznato i u EULAR-ovim preporukama. S druge strane prepoznavanje bilo kakvog rizika za razvoj KV bolesti povezanog s biološkom terapijom dodatno je otežano povećanim rizikom zbog same upalne bolesti (25). Biološki lijekovi su specifični lijekovi usmjereni na upalne citokine i primjenjuju se za liječenje umjerenog do teškog RA, ankilozantnog spondilitisa (AS), psorijatičnog artritisa (PsA), sistemskih vaskulitisa i sistemskog lupusa. Pacijenti s RA koji su na biološkoj terapiji imaju niži KV rizik u usporedbi s bolesnicima koji nisu liječeni anti-TNF terapijom. Smanjujući upalu u RA smanjivanjem razine citokina uključujući TNF-alfa, IL-6 smanjuje se i KV rizik. Anti TNF terapija može poboljšati ishode KV bolesti uključujući srčano zatajenje, no visokim dozama može pogoršati srčano zatajenje u bolesnika s umjerenim do teškim kroničnim srčanim zatajenjem. Istraživanja Jacobssona i sur. iz regionalnog registra praćenja bolesnika na antiTNF-terapiji pokazala su da dobi i spolu prilagođen relativni rizik za KV bolesti iznosi 14,0 (95 % CI 5,7 -22,4), u usporedbi s rizikom od 35,4 (95 % CI 16,5-54,4) u bolesnika bez antiTNF terapije. Ovi rezultati pokazuju da je rizik od razvoja KV bolesti niži u bolesnika s RA liječenih TNF blokatorima u odnosu na anti TNF naivne bolesnike, što je u skladu s pretpostavkom da upala doprinosi razvoju KV bolesti (71). Britanski registar (BSRBR) pokazuje smanjenje IM u bolesnika s RA koji odgovore na antiTNF terapiju u prvih 6 mjeseci u usporedbi s klasičnim DMARD-ovima. Istraživanja nisu pokazala povezanost antiTNF terapije s povećanim mortalitetom ili pojavom ishemične bolesti. Dokazano je da antiTNF terapija inhibira nastanak ate-

roskleroze u bolesnika s RA što se vidi u poboljšanoj endotelnoj funkciji i smanjenju cITM indeksa (7,25). Potrebno je istaknuti da je studija s infliksimabom (ATTACH) pokazala statistički značajno povećanje rizika svih uzroka mortaliteta i hospitalizacija zbog srčanog zatajenja u pacijenata koji su primali više od 10 mg/kg infliksimaba. Međutim, dva velika klinička ispitivanja koja su procjenjivala etanercept u liječenju kongestivnog srčanog zatajenja (RENAISSANCE, RECOVER) nisu potvrdila ovaj učinak (72). Rezultati iz više neovisnih dugoročnih registara pružili su dodatne dokaze da je liječenje antiTNF terapijom učinkovitije u liječenju RA i umanjuje mogućnost nastajanja neželjenih KV događanja (17,62,73). U nedavnoj randomiziranoj studiji (MEASURE) nađeno je da blokada IL-6 receptora smanjuje stvaranje fibrinogena i D-dimera za više od 40 % u usporedbi s placebom. Savjetuje se oprez u vezi s korištenjem anakinre i drugih antiIL-1 terapija u ovoj bolesti, kao i u drugim stanjima gdje je opažena aberantna vaskulogeneza. Za biološku terapiju koja djeluje na IL-6, IL/12/IL-23 još uvijek nije istražen KV rizik (63,66,74). Novi podatci o regulaciji kostimulacije CD4+CD28null T- stanica u AKS značajan su napredak. Terapija inhibitornim protutijelima usmjerenih protiv TNFRSF4/9 kostimulacijskih receptora smanjuje proupalno i citotoksično djelovanje CD4CD28null T-stanica. Razumno je pretpostaviti da ciljanje kostimulacije može smanjiti upalu u aterosklerozi i spriječiti destabilizaciju lezija (51). Smatra se da u pacijenata s RA budući terapijski ciljevi trebaju biti usmjereni na netradicionalne čimbenike rizika (7, 43).

UPRAVLJANJE ČIMBENICIMA KV RIZIKA

Visoka prevalencija KV faktora rizika u RA pokazuje potrebu za njihovom pojačanom kontrolom i nadzorom (61,62). U procesu upravljanja KV rizicima pojam osjetljivog bolesnika ima važno kliničko značenje. Identifikacija pacijenata s povećanim rizikom za KV bolesti i uspostava pravilnog tretmana za one s visokim rizikom najbolje smanjuju KV rizik (21). Upravljanje čimbenicima rizika zahtijeva ranu i brzu supresiju upalne sredine i čvrstu kontrolu aktivnosti bolesti te održavanje bolesti u kliničkoj remisiji. Stoga su za smanjivanje KV rizika važne preporuke za liječenje RA temeljene na dokazima i mišljenju eksperta (24). EULAR preporučuje modele ocjene rizičnosti prilagođene pacijentima s RA i KV rizikom. Ovo se odnosi na uporabu multiplicirajućeg modela SCORE (engl. *Systematic Coronary Risk Evaluation*) algoritma procjene 10-godišnjeg KV rizika u pacijenata s RA. Model KV rizika u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima dobija se množenjem skora faktorom 1,5, ako su zadovoljene 2 od 3 navedenih značajki: (trajanje bolesti >10 godina, RF ili antiCCP pozitivnost, prisutnost

ekstraartikularnih manifestacija), čime se naglašava važnost čvrste kontrole bolesti u snižavanju KV rizika (63). Multidisciplinska ekspertna radna skupina od 25 članova, uključujući pacijente iz 15 europskih zemalja, primjenom dostupnih znanstvenih dokaza uz upotrebu metode Delphi metode posuvenila je sveukupno 25 preporuka koje obuhvaćaju 3 komplementarna područja: alate za procjenu KV rizika, podobnost pacijenata za procjenu KV rizika, strategiju liječenja i kontrolu KV rizika. Prioriteti EULAR-ovih preporuka su prije svega kampanja protiv pušenja i promjena životnog stila i navika pacijenata. Stupanj preporuka i razina dokaza u pojedinim preporukama nije se znatno mijenjala u odnosu na izvorne preporuke EULAR-a, osim u dvije, koje su unaprijeđene s razine C na razinu B, a odnose se na upotrebu kortikosteroidne terapije i prestanak pušenja. Savjetuje se fizička aktivnost 30 minuta/dan i pravilna prehrana. Za praćenje napretka može se koristiti mjerenje indeksa tjelesne mase i/ili opseg struka. Potrebno je mjeriti krvni tlak i primijeniti adekvatnu antihipertenzivnu terapiju. Ključni čimbenik upravljanja je identifikacija bolesnika s povećanim rizikom za KV bolesti i uspostava pravilnog tretmana za one s visokim rizikom (24). Mjerenje debljine intime i medije karotidnih arterija (cIMT), FMD te preciznija kontrola klasičnih KV faktora rizika kao što su hiperkolesterolemija i hipertenzija imaju posebno mjesto u ovim preporukama. Validirani RA-specifični modeli KV rizika još uvijek nisu objavljeni, stoga se još uvijek preporučuje primjena postojećih modela rizika. Osvremenjuju se i preporuke o ciljevima liječenja dislipidemija te preporuke o uporabi NSAR/COXIB-a u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima kao i drugih lijekova kao što su kortikosteroidi, vitamin D i acetilsalicilna kiselina. Trenutni dokazi ne podržavaju snažnu povezanost između NSAR i KV bolesti u bolesnika s RA. Upotreba ASK za primarnu prevenciju KV događaja u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima se ne preporučuje. Kako sistemska upala povećava KV rizik, ključna je adekvatna kontrola aktivnosti bolesti u svrhu smanjivanja rizika (43,75). Sada postoji više dokaza za povećanje KV rizika u bolesnika s AS i PsA koji se mogu usporediti s RA, te bi upravljanje KV rizicima trebalo biti slično za sve tri indikacije. Dalja istraživanja rade na posuvenjivanju trenutno najprikladnijih RA-specifičnih prediktivnih modela KV rizika u RA i prilagodbi modela rizika iz opće populacije na pacijente sa upalnim reumatskim bolestima(1,43,75).

ZAKLJUČAK

Pacijenti s reumatoidnim artritisom (RA) imaju značajno povećani rizik za nastanak KV bolesti u odnosu na opću populaciju. Ovo se naročito odnosi na pojačani rizik od infarkta miokarda (IM) i ishemijske bolesti

srca. RA ima gotovo dvostruko veću standardiziranu stopu smrtnosti, ekvivalentnu dijabetesu tipa 2. Tradicijski čimbenici rizika uobičajeni za opću populaciju ne objašnjavaju u potpunosti KV rizik u pacijenata s RA. Istraživanja pokazuju da je upala koja je temeljno obilježje RA ključna za razvoj KV rizika i neovisni je čimbenik rizika za povećanu incidenciju KV bolesti (12,13). Temeljito poznavanje složenih upalnih mehanizama u aterosklerozi, te rana primjena preventivnih mjera u bolesnika sa sistemskim upalnim bolestima od iznimne je važnosti kako bi se smanjila progresija ateroskleroze (7,23,43). Brzo smanjivanje upale, čvrsta kontrola bolesti i održavanje bolesti u kliničkoj remisiji imaju velik učinak na smanjenje KV rizika. Uporaba neinvazivnih slikovnih metoda može pomoći u detekciji rane ateroskleroze i poboljšanju osjetljivosti procjene KV rizika, ali su potrebna daljnja istraživanja o izvedivosti uvođenja ove tehnike u svakodnevni rad. Mjere poput promjene životnog stila, racionalno korištenje NSAR, COX2 inhibitora, niskih doza kortikosteroida, statina, MTX, antiTNF-terapije pridonose smanjivanju aktivnosti bolesti i posljedično smanjenju KV rizika bolesnika s RA. Preporuke EULAR-a važne su u kontroli KV rizika. Kako se ažurirane preporuke sada temelje na paneuropskom konsenzusu za očekivati je da će one olakšati upravljanje KV rizicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

L I T E R A T U R A

1. Nurmohamed M. SP0033 EULAR recommendation update on cardiovascular disease in RA. *Ann Rheum Dis* 2015;74: 9.
2. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE i sur. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1395-400.
3. Onat A, Direskeneli H. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 1465-77.
4. Wu M, Zeng FF, Wang R i sur. Atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Curr Res* [internet]. 2013;S5:002. doi: 10.4172/2161-1149.S5-002. Dostupno na: <http://www.omicsonline.org/atherosclerosis-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-2161-11>.
5. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(Suppl.51): S35-S61.
6. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM i sur. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 54-8.
7. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune rheumatic disorders: a suggested model of preventive strategy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44: 14-22.

8. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1524-9.
9. Meek IL, Picavet HS, Vonkeman HE, Verschuren WM, van de Laar MA. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 210-6.
10. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM i sur. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol* 2008; 35: 1009-14.
11. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 460-9.
12. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd i sur. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166: 622-8.
13. García-Gómez C, Bianchi M, de la Fuente D i sur. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop* 2014; 5: 304-11.
14. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2061-8.
15. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953; 249: 553-6.
16. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B i sur. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 560-5.
17. Listing J, Strangfeld A, Kekow J i sur. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008; 58: 667-77.
18. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-7.
19. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 36-40.
20. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1309-13.
21. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003; 30: 1196-202.
22. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL i sur. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710-38.
23. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 585-94.
24. van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zeben D, Hazes JM, Castro Cabezas M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis* 2013; 231: 163-72.
25. Roubille C, Martel-Pelletier J, Haraoui B, Tardif JC, Pelletier JP. Biologics and the cardiovascular system: a double-edged sword. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2013; 12: 68-82.
26. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 585-94.
27. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38-46.
28. Ospelt C, Camici GG, Engler A i sur. Smoking induces transcription of the heat shock protein system in the joints. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1423-6.
29. de Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe* 2011; 17: 196-200.
30. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA. Ispitivanje odnosa indeksa parodontne bolesti kod pacijenata sa sistemskim bolestima. *Acta Stomatol Croat* 2013; 47: 217-32.
31. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1471-9.
32. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3450-7.
33. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2002; 85: 89-99.
34. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS i sur. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 64-9.
35. Pall D, Szanto A, Farsang C. Treatment of hypertension in patients with rheumatic diseases. *Austrian J Hypertension* 2014; 18: 178-81.
36. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV i sur. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1286-98.
37. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM i sur. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 482-7.

38. Salazar J, Martínez MS, Chávez M i sur. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 605-810.
39. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
40. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72.
41. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW i sur. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
42. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(Suppl 5): 3-11.
43. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. 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.
44. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq transatlantic network on atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129-38.
45. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317-25.
46. Montecucco F, Mach F Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 11-22.
47. Bindal UD, Saxena R, Siddiqui MH, Sharma D. Correlation of paraoxonase status with disease activity score and systemic inflammation in rheumatoid arthritic patients. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: BC01-5.
48. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL i sur. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 341-7.
49. Fasth AE, Snir O, Johansson AA i sur. Skewed distribution of proinflammatory CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R87.
50. Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I i sur. The expansion of CD4+CD28- T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: R210-3.
51. Dumitriu IE, Baruah P, Finlayson CJ i sur. High levels of costimulatory receptors OX40 and 4-1BB characterize CD4+CD28null T cells in patients with acute coronary syndrome. *Circ Res* 2012; 110: 857-69.
52. Liuzzo G, Biasucci LM, Trotta G i sur. Unusual CD4+CD28null T lymphocytes and recurrence of acute coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1450-8.
53. van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 954-7.
54. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
55. Peters MJ, Nurmohamed MT, van Eijk IC, Verkleij CJ, Marx PF. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1232-3.
56. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-94.
57. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd i sur. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166: 622-8.
58. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev* 2010; 9: 701-7.
59. Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1743-6.
60. Giles JT, Szklo M, Post W i sur. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther* 2009; 10;11(2):R36. doi: 10.1186/ar2641. PubMed PMID: 19284547; PubMed Central PMCID: PMC2688181
61. Fent GJ, Greenwood JP, Plein S, Buch MH. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: were we are and where we need to be. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1169-75.
62. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 585-94.
63. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D i sur. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-31.
64. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
65. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *JR Soc Med* 2006; 99: 132-40.
66. van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 954-7.
67. Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 405-26.

68. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M i sur. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1362-70.

69. Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL i sur. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 530-4.

70. Cooper C, Bardin T, Brandi ML i sur. Balancing benefits and risks of glucocorticoids in rheumatic diseases and other inflammatory joint disorders: new insights from emerging data. An expert consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 1-16.

71. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A i sur. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213-8.

72. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF therapy against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.

73. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116: 305-11.

74. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med* 2013; 64: 249-63.

75. Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S i sur. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 1-8.

SUMMARY

MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

M. GLASNOVIĆ^{1,2}, A. VČEV^{1,2}, E. HORVATIĆ³, Ž. KOLAK⁴, V. MATIJEVIĆ⁵, D. GJONI¹,
S. GJONI¹ and F. GJONI¹

¹J. J. Strossmayer University in Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, ²Osijek University Hospital Centre, Department of Internal Medicine, Osijek, ³Tomislav Bardek General Hospital, Department of Pathology and Cytology, Koprivnica, ⁴Vinkovci General Hospital, Vinkovci and ⁵Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation, Zagreb, Croatia

Patients with inflammatory rheumatic diseases, particularly rheumatoid arthritis (RA), have a significantly increased risk of cardiovascular (CV) disease compared to the general population. This particularly refers to the increased risk of myocardial infarction and ischemic heart disease. CV events and mortality rate in RA are by 40%-50% higher as compared with general population and the risk of ischemic heart disease is slightly higher than that of stroke. The risk increase in RA is initiated by a complex interaction between traditional and non-traditional factors of CV risk, where inflammation, through direct or indirect harmful effects on vascular system, plays an important role. The inflammation in RA is crucial for the development of CV risk and is an independent risk factor for the increased incidence of CV diseases. Patients having stronger disease activity in RA have an increased risk of developing heart failure. Doctors of medicine should be aware of the high CV risk and provide good control and treatment of CV diseases in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risks, inflammation