Kardiovaskulární riziko u pacientů s revmatickými chorobami a jeho management

Jiří Laštůvka¹, Sabína Oreská², Michal Tomčík², Michal Vrablík³

¹Interní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní a.s.

²Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Ve srovnání s běžnou populací je kardiovaskulární (KV) riziko nemocných s revmatickými onemocněními zvýšeno asi o 50 %. Příčinou je sama zvýšená zánětlivá aktivita i modifikace tradičních rizikových faktorů základním onemocněním. V tomto kontextu je zvláště zajímavý tzv. lipidový paradox, tzn. snížení koncentrací aterogenních sérových lipidů přímo úměrné aktivitě zánětlivého procesu a jejich vzestup při léčbou navozeném poklesu aktivity zánětu. KV riziko v kontextu revmatických onemocnění modifikují i léčiva užívaná k jejich terapii: některá cévní riziko ovlivňují negativně (glukokortikoidy), jiná neutrálně nebo mírně pozitivně (metotrexát, biologická terapie). Stratifikace KV rizika u populace revmatiků není snadná, specifické skórovací systémy zatím nezlepšily odhad rizika ve srovnání se systémy používanými pro běžnou populaci. Intervence kardiovaskulárního rizika zachovává principy pro běžnou populaci: základní úroveň představují režimová opatření (dieta, zvýšení pohybové aktivity, zanechání kouření) doplněná vhodnou farmakoterapií. Antihypertenzní i hypolipidemická farmakoterapie má být vedena podle stejných pravidel a k cílům shodným s doporučeními pro běžnou populaci. Ke zlepšení výsledků prevence KV příhod u pacientů s revmatickými chorobami je vhodné budovat interdisciplinární týmy, v nichž se na péči bude podílet kromě revmatologa lékař zaměřený na KV prevenci (praktický lékař, internista, kardiolog, diabetolog) s dalšími členy týmu (nutriční a rehabilitační specialisté, fyzioterapeuti). Interdisciplinární péče snižuje kardiovaskulární morbiditu pacientů s revmatickým onemocněním.

Klíčová slova: intervence – kardiovaskulární riziko – lipidový paradox – revmatická onemocnění – rizikové faktory – stratifikace rizika

Cardiovascular risk in patients with rheumatic disease and its management

Summary

Cardiovascular disease (CVD) risk in patients with rheumatic diseases is increased by 50 % compared to the general population. This is a result of the increased inflammatory activity as well as modification of traditional CVD risk factors by the primary disease. So called lipid paradox, paradoxical decrease of concentrations of atherogenic plasma lipids due to increased inflammatory activity and their rise with successful anti-inflammatory treatment, is of particular importance. CVD risk in rheumatic diseases is further modified by drugs used for their treatment: while some treatment modalities increase the risk (e.g. glucocorticoids), others may act in an opposite direction (methotrexate, biological therapies). CVD risk stratification in patients with rheumatic diseases is uneasy; so far none of the specific scoring systems has been shown superior to traditional ones designed for the general population. Principles of cardiovascular risk intervention remain the same as for the general population: the management starts with life-style measures (healthy diet, increase in physical activity and smoking cessation) complemented with pharmacotherapy when indicated. Blood pressure as well as lipid lowering therapies should be led according to the same principles as in the general population and, also, to the same treatment goals. To improve CVD prevention outcomes in patients with rheumatic diseases it seems feasible to work in interdisciplinary teams led by a rheumatologist cooperating with a specialist in CVD prevention strategies (general practitioner, cardiologist, internist, diabetes specialist). A nutritional therapist and a physiotherapist are important members of the team, too. Interdisciplinary and complex CVD prevention in patients with rheumatic diseases decreases CVD morbidity.

Key words: cardiovascular risk – intervention – lipid paradox – rheumatic diseases – risk factors – risk stratification

Úvod

Díky léčebným možnostem ovlivňujícím zánětlivé a autoimunitní procesy a novým strategiím léčby se v posledních desetiletích podařilo zmírnit průběh revmatických onemocnění. Tím vystupuje do popředí význam komorbidit a současně vliv antirevmatické léčby na ně. Pacienti s revmatickými onemocněními mají zvýšené riziko předčasného úmrtí [1]. Většina studií uvádí, že doba dožití je oproti běžné populaci zkrácena asi o 10 let, dle kanadské studie [2] dokonce o 17 let. Přibližně 50 % předčasných úmrtí je způsobeno kardiovaskulárními (KV) chorobami [3]. Klinický obraz ischemické srdeční choroby (ICHS) bývá u revmatických pacientů mnohdy odlišný, častěji se jedná o němou ICHS s náhlou smrtí [4]. Zvýšení kardiovaskulárního rizika u revmatoidní artritidy (RA) oproti běžné populaci bývá srovnáváno s rizikem u diabetes mellitus (DM) 2. typu [5,6]. Přibývá důkazů, že totéž platí i u dalších zánětlivých kloubních onemocnění, jako je ankylozující spondylitida (AS) [7] a psoriatická artritida (PsA). To před lékaře pečující o revmatické pacienty staví nové otázky a výzvy – výběr vhodné léčby s ohledem na KV riziko, identifikace pacientů se zvýšeným KV rizikem a zvažování možné intervence k jeho snížení.

Tyto poznatky odráží doporučení Evropské ligy proti revmatismu (European League Against Rheumatism – EULAR), která byla recentně aktualizována [8], i další doporučení odborných společností: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias, 2016 ESC

Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Současné doporučené postupy EULAR zahrnují 3 ústřední principy a 10 doporučení (tab. 1).

Ústřední principy:

- lékaři by si měli být vědomi, že KV riziko pacientů s RA a pravděpodobně též s AS a PsA je oproti běžné populaci zvýšené
- za management KV rizika revmatických pacientů je zodpovědný revmatolog
- užívání nesteroidních antirevmatik (NSA) a glukokortikoidů by mělo být v souladu s doporučenými postupy EULAR a ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society)

Intenzita zkoumání této problematiky se v posledním období zvyšuje, nicméně pohled na tabulku a sílu důkazů dokumentuje míru nejistoty, nedostatečného prozkoumání a nedostatku evidence v oblasti KV rizika u revmatických pacientů. Srovnání s kardiovaskulárními doporučeními pro běžnou populaci citovanými výše ukazuje přinejmenším o stupeň nižší třídu i sílu doporučení.

Kardiovaskulární riziko revmatických pacientů a příčiny jeho zvýšení

Příčiny zvýšení KV rizika a KV morbidit u revmatických pacientů jsou komplexní. Revmatické choroby mohou přímo postihovat kardiovaskulární aparát – ovšem nalikol se tyto specifické kardiovaskulární projevy revma-

Tab. 1. Doporučené postupy EULAR z roku 2015/2016 pro management kardiovaskulárního rizika při zánětlivých kloubních onemocněních

doporučení	úroveň evidence	síla doporučení
ke snížení KV rizika u pacientů s RA, AS a PsA je nutná časná těsná kontrola aktivity choroby s redukcí počtu atak choroby	2b–3	B
stanovení KV rizika by mělo být prováděno u všech pacientů s RA, AS nebo PsA nejméně každých 5 let nebo při zásadní změně léčby chorobu modifikujícími léky	3–4	C
odhad KV rizika by měl být prováděn podle národních doporučení nebo pomocí Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) predikčního modelu KV rizika, pokud národní doporučení nejsou; výbor EULAR pro doporučené postupy konstatoval, že je málo dat založených na důkazech o specifických kalkulátorech KV rizika u pacientů se zánětlivými kloubními nemocemi	3–4	C–D
celkový cholesterol a HDL-cholesterol by měl být užíván ke stanovení KV rizika, lipidy by měly ideálně měřeny, pokud je aktivita choroby stabilní nebo v remisi; akceptovatelné je měření lipidogramu bez lačnění	3	C
skóre KV rizika by mělo být modifikováno, aby odráželo zvýšené KV riziko pacientů s RA, násobením koeficientem 1,5 – pokud již není zánětlivé kloubní onemocnění zahrnuto v kalkulátoru	3–4	C
screening asymptomatických karotických plátů ultrasonograficky může být zvažován k odhalení dalšího zvýšení KV rizika	3–4	C–D
pacientům se zánětlivými kloubními chorobami by měly být zdůrazňovány zásady prevence včetně doporučení o zdravé dietě, denním cvičením a zanechání kouření	3	C
u pacientů s RA, AS nebo PsA by měla být dodržována aktuální národní doporučení o kardiovaskulární prevenci, antihypertenziva a statiny mohou být užívány stejně jako v běžné populaci	3–4	C–D
u pacientů s RA a PsA by měly být NSA užívány s opatrností, zejména v případě anamnézy KV choroby nebo v přítomnosti rizikových faktorů pro KV onemocnění	2a–3	C
dávky glukokortikoidů by měly být minimální, měla by být snaha o jejich postupné vysazení v případě remise nebo nízké aktivity; důvody k pokračování glukokortikoidní léčby by měly být pravidelně revidovány	3–4	C

AS – ankylozující spondylitida EULAR – Evropská liga proti revmatismu HDL – high-density lipoprotein KV – kardiovaskulární NSA – nesteroidní antirevmatika PsA – psoriatická artritida RA – revmatoidní artritida

tických chorob podílejí na celkové KV morbiditě a mortalitě, není přesněji prokázáno. Oproti běžné populaci, u níž hrají hlavní úlohu v aterogenezi tzv. tradiční rizikové faktory, dochází u pacientů s revmatickými chorobami k akceleraci aterosklerotického procesu v důsledku přítomnosti i dalších, netradičních rizikových faktorů, které jsou pro tyto choroby specifické a souvisí také s charakterem revmatického onemocnění. Průběh aterosklerózy a jednotlivé KV rizikové faktory může ovlivňovat různými způsoby také protizánětlivá či imunosupresivní terapie.

Rizikové faktory akcelerace aterosklerózy u revmatických pacientů

Tradiční rizikové faktory

Dle studie INTERHEART [9] jsou nejvýznamnější a zároveň ovlivnitelnými rizikovými faktory KV onemocnění a progresu aterosklerózy: kouření, arteriální hypertenze, dyslipidemie, diabetes mellitus, abdominální obezita, životní styl a psychosociální faktory. U pacientů s RA může být výskyt těchto faktorů oproti běžné populaci odlišný, jakoli se data z různých prací liší.

Procento **kuřáků** je dle některých údajů mezi revmatickými pacienty vyšší než v běžné populaci [10]. Kouření je spojeno s pozitivitou sérologických markerů revmatických onemocnění (revmatoidní faktor, RF, protilátky proti cyklickému citrulinovému proteinu, anti-CCP), rozvojem revmatického onemocnění, závažnějšími klinickými projevy a horší odpovědí na imunosupresivní terapii [11].

Je možné, že i **další tradiční rizikové faktory** (arteriální hypertenze, dyslipidemie) se u RA pacientů vyskytují častěji než v běžné populaci, ale jasné důkazy chybí [8]. Dle údajů z Norska má hypertenze u RA pacientů minimálně stejně vysokou prevalenci jako v běžné populaci a je špatně kontrolována – poddiagnostikovaná a nedostatečně léčená, což potvrzuje většina studií. Na druhou stranu metaanalýza z roku 2011 vyšší výskyt hypertenze u revmatických pacientů neprokázala [12]. TK mohou zvyšovat i některé protizánětlivé léky – glukokortikoidy, NSA, cyklosporin, leflunomid [13].

Dyslipidemie u revmatických pacientů jsou komplexní a specifický problém, budou pojednány v samostatném odstavci.

Vztah revmatických onemocnění a **diabetes mellitus** je pravděpodobně obousměrný. Je popisován záchyt nediagnostikovaného diabetu u pacientů s RA přibližně 1,5krát vyšší než v běžné populaci. Vyšší výskyt DM je přičítán vyššímu výskytu obezity a nevhodnému životnímu stylu u pacientů s RA zejména kvůli zhoršené mobilitě či kortikoterapii [14,15]. Další studie naopak upozorňují na možný vyšší výskyt RA u pacientů s DM [16].

Charakter **obezity** u pacientů s RA je odlišný od běžné populace. Běžná definice obezity podle BMI nemusí odrážet tyto specifické změny. U pacientů s RA se jedná o tzv. sarkopenickou obezitu, při níž dochází ke snížení svalové hmoty a relativnímu zvýšení podílu tělesného tuku oproti zdravým jedincům stejného věku, avšak bez

výrazného dopadu na hodnotu BMI [17]. Tyto změny tělesného složení jsou příčinou paradoxu, při kterém i nízké BMI je u RA pacientů spojeno s vyšším KV rizikem.

Fyzická aktivita je u pacientů s RA nižší než u zdravých kontrol zejména pro omezenou mobilitu při postižení pohybového aparátu. Důsledkem je snížená svalová síla, úbytek svalové hmoty a zvýšení KV rizika. Z obou výše diskutovaných důvodů vyplývá nutnost a přínos pravidelného cvičení u pacientů s RA nejen z hlediska zlepšení/udržení pohyblivosti, ale i z hlediska snížení rizika KV komplikací [18].

Jako významný rizikový faktor bývá zmiňován i **stres** a **deprese**, jejichž míra je u pacientů s RA zvýšená. Stres ovlivňuje imunitní systém a může spouštět autoimunitní zánětlivé procesy. Solomon et al popsali u pacientů s RA asociaci mezi stresem a výskytem karotických plátů [19]. Vztah mezi stresem, depresí a systémovým onemocněním se také jeví jako obousměrný. Dle studie INTERHEART patří psychosociální stres mezi nejvýznamnější faktory ovlivňující kardiovaskulární riziko [9].

Poruchy metabolismu lipoproteinů u revmatických pacientů

Dyslipidemie u pacientů s RA ilustruje komplexnost vztahů mezi rizikovými faktory a KV onemocněními. U revmatických onemocnění je popisován tzv. **lipidový paradox**, tedy opačný vztah mezi hladinou lipidů a KV rizikem, než bývá v běžné populaci. Zvýšená zánětlivá aktivita vede u revmatických chorob stejně jako u jiných zánětlivých stavů (seps, pooperační stav, akutní infarkt myokardu, nádorové onemocnění a jeho dlouhodobá terapie) ke snížení hladin lipidů. Aktivitu RA provází nižší hladina celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu (low density lipoprotein) oproti běžné populaci, ačkoli je KV riziko zvýšené. Potlačení aktivity zánětu u RA je spojené se vzestupem hladin lipidů a zároveň se snížením incidence kardiovaskulárních příhod. Zánětlivá aktivita je spojena kromě kvantitativních i s kvalitativními změnami lipoproteinů. Částice HDL (high density lipoproteins) mají za normálního stavu protizánětlivé a ateroprotektivní vlastnosti. Inhibují oxidaci LDL částic, podporují reverzní transport cholesterolu, snižují endoteliální aktivitu a mají antitrombotické vlastnosti. Kardioprotektivní efekt HDL-cholesterolu je přisuzován zejména reverznímu transportu cholesterolu. Protizánětlivé účinky HDL-cholesterolu bývají přičítány inhibici exprese adhezivních molekul na endotelu, které jinak umožňují vazbu mononukleárů na cévní stěnu. HDL partikule mají navíc antioxidantní účinky a stimulují produkci oxidu dusnatého [20]. Systémový zánět vede ke změnám složení i funkce HDL částic. Mění se zastoupení apolipoproteinů i množství jednotlivých lipidových složek a zvyšuje se podíl prozánětlivých proteinů. V důsledku těchto změn se HDL stávají dysfunkčními, ztrácejí své pozitivní vlastnosti, mají vlastnosti prozánětlivé (tab. 2).

Změněné prozánětlivé HDL byly popsány i u dalších chronických chorob, jako je diabetes mellitus 2. typu [21]. Takové HDL částice neplní své antiaterogenní funkce.

Celkově můžeme shrnout, že běžná interpretace lipidového profilu při stanovení KV rizika u pacientů s RA může být tedy nesprávná a vést k podcenění rizika.

KV rizikové faktory specifické pro zánětlivá onemocnění (tzv. netradiční rizikové faktory)

Zvýšení KV rizika u pacientů s RA je způsobeno hlavně zánětlivou aktivitou, jejím přímým vlivem na rozvoj a progresi aterosklerózy a na další rizikové faktory, jako jsou změny lipidového spektra, inzulinová rezistence a oxidační stres [22].

Zvýšená zánětlivá aktivita je nezávislým rizikovým faktorem KV onemocnění i v běžné populaci. Ateroskleróza i RA sdílejí podobné zánětlivé mechanismy. U obou procesů najdeme vysoké hladiny zánětlivých mediátorů, jako jsou faktor nádorové nekrózy (TNF), interleukiny 1 a 6 (IL1, IL6), C-reaktivní protein (CRP). Tyto (i další) zánětlivé biomarkery jsou nezávislými prediktory vaskulárního rizika [23]. Zánětlivé mechanismy vedou k endoteliální dysfunkci a hrají významnou roli ve všech stádiích aterosogeneze a následné trombózy. Možnost ovlivnění rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod snížením zánětlivé aktivity zkoumala a potvrdila studie CANTOS s kanakinumabem, inhibítorem IL1 β , který selektivně redukuje aktivitu subklinického zánětu bez vlivu na další rizikové faktory aterosklerózy. Studie skončila jednoznačně pozitivním výsledkem zejména u podskupiny pacientů s vystupňovanou zánětlivou reakcí a dobrou odpovědí na podání aktivní léčby a představuje tak první důkaz o vlivu „čisté“ protizánětlivé léčby na riziko aterosklerotických cévních příhod [24]. U pacientů s RA závisí zvýšení cévního rizika na více faktorech, jakými jsou aktivita choroby, počet exacerbací a délka jejich trvání a na řadě dalších. Samotná délka trvání onemocnění neměla v některých pracích jednoznačnou korelaci s rizikem KV komplikací, existují důkazy o vyšším KV riziku i u pacientů v časných stádiích onemocnění s nedávno diagnostikovanou RA [25]. V nové verzi doporučených postupů EULAR se proto doporučuje screening KV rizika u všech pacientů bez ohledu na délku trvání klinicky manifestní RA [8].

Vliv farmakoterapie revmatických onemocnění na KV riziko

KV morbiditu a jednotlivé rizikové faktory ovlivňují i léky užívané v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění.

Tento vliv může být pozitivní i negativní. Možný negativní vliv na KV morbiditu v běžné populaci byl prokázán u některých COX2 inhibitorů a následně studován i u neselektivních nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSA), jak shrnuje recentní přehled amerických autorů [26]. Glukokortikoidy mají negativní vliv na řadu tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů a mohou být spojeny se zvýšeným rizikem infarktu myokardu a dalších aterosklerotických cévních příhod [27]. Naproti tomu chorobu modifikující léčiva (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), zejména metotrexát, KV riziko spíše snižují. Mechanismus tohoto účinku není zcela zřejmý, ale pravděpodobně je zprostředkován především snížením zánětlivé aktivity [28]. Vliv biologické léčby na kardiovaskulární riziko je intenzivně studován. Jednotlivé preparáty mohou mít negativní vliv na některé tradiční kardiovaskulární rizikové faktory, uvádí se i přímé nežádoucí kardiovaskulární účinky. Literární údaje nejsou jednotné, celkově však převažuje názor, že biologická léčba ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu pozitivně. Nejvíce údajů v tomto směru mají anti-TNF preparáty, vzhledem k jejich relativně nejširšímu použití [29]. Dle aktuálních doporučených postupů EULAR je důležitější dosáhnout snížení zánětlivé aktivity než způsob či typ medikace, kterým tohoto cíle dosáhneme.

Vliv farmakoterapie revmatických onemocnění na kardiovaskulární riziko

Přehled vlivu jednotlivých léčebných možností na KV riziko uvádí tab. 3. Recentně byla na toto téma publikována stěžejní metaanalýza dostupných studií hodnotících vliv vybrané farmakoterapie užívané v revmatologii na výskyt velkých cévních příhod [30].

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

Užívání NSA v běžné populaci provází vyšší výskyt arteriální hypertenze, srdečního selhání a celkově vyšší KV riziko. Jejich vliv na KV riziko u pacientů s RA je do jisté míry předmětem kontroverze. Některé studie vztah mezi užíváním NSA a zvýšením KV rizika u pacientů se zánětlivým kloubním onemocněním neprokázaly [31]. Podle dánské studie se KV riziko u pacientů s RA léčených NSA zvyšuje jen mírně a významně méně než v případě užívání těchto léčiv u osob bez chronického zánětlivého onemocnění (tzn. u běžné populace)

Tab. 2. Změny složení HDL-cholesterolu při vystupňované zánětlivé odpovědi

	změna	význam
apoproteiny	↓ apoA1 ↑ apoJ	menší aktivita reverzního transportu cholesterolu ↑ clearance HDL částic
lipidy	↑ volný cholesterol, TG, volné mastné kyseliny ↑ oxidovaných fosfolipidů	snížení antiaterogenních vlastností HDL částic, vyšší antigenicita, změna velikosti ↑ clearance
další proteiny asociované s HDL částicí	↑ SAA, ceruloplazmin ↓ PON1	↓ protizánětlivé kapacity HDL-cholesterolu

apo – apolipoprotein PON1 – paraoxonáza SAA – sérový amyloid A

[32]. Rozsáhlá metaanalýza studií hodnotících otázku KV bezpečnosti nesteroidních antirevmatik uzavřela, že s vyšší dávkou většiny NSA narůstá výskyt závažných kardiovaskulárních příhod. Výjimku představuje naproxen zřejmě díky výraznějším antiagregačním účinkům [33]. Na druhou stranou protizánětlivý efekt NSA u RA a umožnění větší fyzické aktivity mohou částečně negativní KV působení těchto léčiv u pacientů s RA vyvažovat. Zvýšení KV rizika při užívání NSA u revmatických pacientů tedy celkově může být menší než při pohledu na asociaci léčby NSA a kardiovaskulárních příhod v běžné populaci [8].

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy mají negativní vliv na rozvoj a kompenzaci arteriální hypertenze, lipidový a glukózový metabolismus [34]. Při jejich užívání dochází k rozvoji centrální obezity a inzulinové rezistence. Vedou ke zvýšení hladin celkového cholesterolu, triglyceridů, ke zmenšení velikosti a zvýšení denzity LDL částic. Glukokortikoidy jsou spojeny se zvýšeným rizikem infarktu myokardu [35]. Zvýšení KV rizika je závislé na dávce a délce užívání. Podle některých údajů ovšem protizánětlivý efekt kortikoidů vyvažuje zvýšené kardiovaskulární riziko [36].

Metotrexát

Metotrexát (MTX) zvyšuje koncentrace celkového, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu i triglyceridů, což může být důsledek snížení zánětlivé aktivity. V jedné studii MTX u pacientů s ICHS zvýšil riziko náhlé smrti a KV morbiditu [37]. Následné studie a většina v současnosti dostupných dat ukazují, že protizánětlivý efekt MTX KV morbiditu i mortalitu spíše snižuje [38,39]. MTX může zvyšovat homocysteinemii (deplecí kyseliny listové). Ovšem význam terapií navozených změn homocysteinemie pro výslednou modulaci KV rizika není jasný, jak dokumentuje např. zkušenost s fibráty (které homocysteinemii zvyšují) nebo neúspěch strategií snižujících homocysteinemii ve snaze o snížení KV rizika [40]. Probíhá studie CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), která hodnotí vliv

nízké dávky MTX na snížení rizika velkých cévních příhod u pacientů po infarktu myokardu s diabetes mellitus 2. typu nebo metabolickým syndromem [41].

Další konvenční syntetické choroby modifikující léky (csDMARDs)

Soli zlata a antimalarika nemají prokázaný pozitivní vliv na KV riziko, přestože antimalarika snižují krevní tlak, dokumentováno bylo i snížení rizika vzniku diabetu při léčbě hydroxychlorochinem [42]. Leflunomid naopak zvyšuje krevní tlak. Jak antimalarika a leflunomid ovlivňují KV riziko, není prokázáno, údaje jsou nejednotné [43].

Biologická léčba

Anti-TNF preparáty – infliximab, etanercept a pravděpodobně také novější golimumab či certolizumab snižují zánětlivou aktivitu, modifikují lipoproteinové spektrum a snižují KV riziko u pacientů s RA. Dle metaanalýz zvyšují HDL-cholesterol, celkový cholesterol a triglyceridy, mohou zvýšit i LDL-cholesterol [44,45]. Menší studie dokumentují další možné mechanismy příznivého působení anti-TNF léčiv na cévní funkce: zlepšení endoteliální dysfunkce, antioxidační schopnosti HDL částic či inzulinové senzitivity [46,47].

Tocilizumab (blokátor IL6 receptoru) výrazně snižuje systémovou zánětlivou aktivitu. S léčbou tímto preparátem je však spojen vzestup LDL-cholesterolu. Na druhou stranu změnou složení HDL-cholesterolu snižuje jejich prozánětlivý potenciál. Navíc stoupá množství malých a středních HDL částic, které jsou považovány za antiaterogenní [48]. Hodnocení KV rizika při léčbě tocilizumabem probíhá a zatím se jeho kardiovaskulární bezpečnostní profil jeví příznivě [49].

Rituximab (anti-CD 20) indukuje apoptózu B-lymfocytů. Experimentální práce dokumentují zlepšení inzulinové senzitivity při depleci B-lymfocytů, což provází zlepšení lipoproteinového metabolismu [50]. Menší studie (55 zařazených žen, 24 týdnů sledování) prokázala kromě příznivého vlivu rituximabu na lipidový meta-

Tab. 3. Vliv vybraných protizánětlivých a imunosupresivních preparátů na parametry KV rizika

lék	arteriální hypertenze	celkový cholesterol/ LDL-cholesterol	HDL-cholesterol	TG	cIMT	celkový vliv na KV riziko
NSA	↑	-	-	-		↑ (méně než u běžné populace)
glukokortikoidy	↑	↑		↑		↑
metotrexát		↑	↑	↑		↓
infliximab		↑	↑	↑		↓
etanercept		↑	↑	↑		↓
tocilizumab		↑	snižuje prozánětlivý stav HDL-cholesterolu	↑	↓	↓ ?
rituximab		↓			↓	↓ ?
tofacitinib		↑		↑		

TG – triglyceridy cIMT – tloušťka intimy-medie karotických arterií KV – kardiovaskulární NSA – nesteroidní antirevmatika

bolizmus i zlepšení intimomediální tloušťky karotických arterií (cIMT) u pacientů [51].

Tofacitinib – inhibitor Janus kináz 1 a 3 – zvyšuje LDL-cholesterol a triglyceridy. Je otázkou, zda vzestup LDL-cholesterolu při léčbě není vlastně posun k „zdravému“ lipidovému metabolismu při omezení vystupňované zánětlivé aktivity. V každém případě lze negativní vliv tofacitinibu na lipoproteinový metabolismus významně omezit léčbou statinem [52].

Identifikace revmatických pacientů se zvýšeným KV rizikem

V běžné praxi je identifikace revmatických pacientů se zvýšeným KV rizikem nedostatečná. Screening poruch metabolismu plazmatických lipidů není prováděn důsledně, použití antihypertenziv a hypolipidemik je suboptimální [53,54]. Terapeutické cíle definované v doporučených postupech dosahuje přibližně 40 % pacientů s RA a hypertenzí, 57 % s elevací LDL-cholesterolu a stejné procento pacientů s DM 2. typu [55]. Je však pravdou, že při srovnání těchto údajů s mírou kontroly rizikových faktorů v běžné populaci situace u pacientů sledovaných revmatology vyznívá spíše lépe.

Pro stanovení KV rizika se používají predikční modely, které stanoví individuální KV riziko a také hranici pro doporučení farmakologické intervence. Predikční modely KV rizika používané pro běžnou populaci však podhodnocují riziko pacientů s revmatickými onemocněními [56,57]. Neberou u váhu specifické rizikové faktory při zánětlivém onemocnění, kvalitativní i kvantitativní změny lipidového spektra, odlišné tělesné složení (sarkopenie) atd. V současnosti jsou využívány a zkoumány 3 základní směry, jak tyto situace řešit:

- systémy pro obecnou populaci, upravené koeficientem pro RA – m-SCORE
- systémy již zahrnující RA – QRISK2
- systémy specifické pro RA – ERS-RA (Extended Risk Score – Rheumatoid Arthritis)

Jsou diskutovány i další přístupy, nizozemští autoři např. navrhovali zvýšit věk RA pacientů o 15 let a používat skórovací systém pro běžnou populaci [58].

V evropské populaci je nejužívanějším predikčním modelem KV rizika systém SCORE užívaný i v ČR. EULAR doporučuje výsledné riziko násobit koeficientem 1,5 – tzv. **m-SCORE**. V původních doporučeních se měl používat koeficient 1,5 jen při určitých kritériích (délka choroby, extraartikulární projevy atd.). V nových doporučených postupech EULAR je tento koeficient doporučeno použít u všech pacientů s RA.

Britský model **QRISK2** RA přímo zahrnuje – riziko se násobí koeficientem 1,4.

Arts porovnával 4 predikční modely – Framinghamské skóre (FHS), Reynoldsovo skóre (RRS), evropské SCORE a QRISK-2 a prokázal, že žádný nedokáže pacienty do rizikových skupin klasifikovat správně. Zatímco QRISK-2 riziko u pacientů s RA nadhodnocuje, ostatní podhodnocují. M-SCORE podhodnocuje riziko u pacientů

s nízkým a středním rizikem, nadhodnocuje u vysoce rizikových pacientů [59].

Model specifický pro pacienty s RA je **ERS-RA** (Extended Risk Score – Rheumatoid Arthritis), založený na údajích z registru CORRONA, který zahrnoval 23 605 pacientů s RA. Zohledňuje 2 skupiny rizikových faktorů – „tradiční“ a faktory specifické pro revmatické onemocnění [60].

ATACC-RA je nově vyvíjený kalkulator rizika pro pacienty s RA zahrnující věk, pohlaví, kouření, hypertenzi, poměr celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu, séropozitivitu (revmatoidní faktor a anticitrulinové protilátky), zhodnocení aktivity onemocnění a další parametry [61]. Přes svou komplexnost (a tedy relativně obtížnou použitelnost v klinické praxi) se ani nová skóre nezdají být vhodnými nástroji k rozpoznání nejrizikovějších pacientů s revmatickými onemocněními. Jak shrnují autoři nedávné rozsáhlé mezinárodní analýzy, ani nejnovější a nekomplexnější skórovací systémy pro pacienty s RA nepřinášejí zpřesnění rizika ve srovnání s klasifikačními systémy (podstatně jednoduššími) pro běžnou populaci [62].

Možnosti ovlivnění KV rizika u pacientů s revmatickými onemocněními

Možnosti intervence se u revmatických onemocnění neliší od běžné populace. I v tomto případě základní úroveň představují režimová opatření. Fyzická aktivita snižuje zánětlivou aktivitu. V epidemiologických studiích u běžné populace koncentrace CRP klesá při vyšší fyzické aktivitě [63]. Také ve studiích u pacientů s RA cvičení snížilo CRP, vedlo ke zvýšení svalové hmoty, poklesu adipozity a celkovému funkčnímu zlepšení. Fyzické cvičení také nebylo spojeno s žádným nepříznivým vlivem na aktivitu choroby a právem stojí na prvním místě intervence základního onemocnění i zvýšeného KV rizika revmatických pacientů [64].

Dieta a management dalších rizik (arteriální hypertenze) se řídí stejnými principy jako u osob bez RA. Specificky se budeme věnovat problematice hypolipidemické léčby, protože změny lipidového spektra u revmatiků jsou zatíženy lipidovým paradoxem a navíc u pacientů s RA panují stále obavy z možného většího výskytu negativního ovlivnění svalové tkáně ve srovnání s běžnou populací.

Hypolipidemika u revmatických onemocnění

Statiny jsou léky, které prokazatelně pozitivně ovlivňují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v běžné populaci [65]. Dle současné úrovně znalostí a důkazů jde o léky bezpečné, s nízkým výskytem nežádoucích účinků. Nejčastěji se objevují různé formy svalového poškození – od bolesti svalů a únavy až po závažnou, ale raritní rabdomyolýzu [66]. Obava z dalšího zhoršení mobility při poškození svalové tkáně navozené statinem je u pacientů s RA (a jejich ošetřujících lékařů) pochopitelná. Navíc s ohledem na zvýšení KV rizika u revmatických pacientů může být indikace farmakoterapie dyslipidemie posunuta do mladších věkových kategorií, s čímž souvisí opa-

kovaně nastolovaná otázka bezpečnosti dlouhodobé terapie hypolipidemiky.

Jaké máme důkazy o bezpečnosti a účinnosti hypolipidemik u pacientů s RA?

Účinnost a bezpečnost hypolipidemik při zánětlivých onemocněních zkoumala např. studie TRACE RA (Trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with RA). Studie s 2 986 pacienty s RA prokázala, že atorvastatin v dávce 40 mg denně nejen snižuje významně koncentrace LDL-cholesterolu, ale také o 34 % redukuje riziko velkých kardiovaskulárních příhod (byť tento výsledek nedosáhl statistické významnosti s ohledem na krátkou dobu trvání studie, která byla průměrně 2,5 roku). Velmi důležitý závěr studie byla bezpečnost léčby atorvastatinem srovnatelná s placebem [67].

Studie TARA (Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis) prokázala, že statiny mají mírný ale klinicky zřejmý protizánětlivý efekt a modifikují rizikové faktory u stavů s vysokým stupněm autoimunitního zánětu [68].

Post hoc analýza studií se statiny naznačuje, že relativní redukce výskytu kardiovaskulárních onemocnění u chronických zánětlivých kloubních onemocnění je srovnatelná jako u jiných stavů při srovnatelně dobrém bezpečnostním profilu [69].

Kardiovaskulární prevence – mezioborová spolupráce

V běžné populaci je v našich podmínkách primární KV prevence v rukou praktického lékaře. Za management KV rizika revmatických pacientů je dle doporučených postupů EULAR zodpovědný revmatolog [8]. S ohledem na komplexnost revmatologické problematiky i specifika kardiovaskulárního rizika u pacientů s chronickými zánětlivými onemocněními pojiva se tento požadavek jeví jako racionální. Na druhé straně časová náročnost intervence kardiovaskulárního rizika včetně nutnosti (opakovaně) edukace o režimových opatřeních může být bariérou správně prováděné intervence KV rizika v rutinní klinické praxi revmatologa. I proto poslední verze doporučení EULAR shrnující principy kardiovaskulární prevence u nemocných se zánětlivými kloubními onemocněními podtrhuje význam mezioborové spolupráce [8]. Centrální úlohu nadále hraje revmatolog, který spolupracuje s dalšími odborníky – internistou zaměřeným na KV prevenci, kardiologem, diabetologem. Nezbytnou součástí týmu tvoří edukátoři z řad nutričních terapeutů, fyzioterapeutů a rehabilitačních specialistů. Správně vedená preventivní péče může snížit KV riziko pacientů s revmatickými onemocněními na úroveň běžné populace [70].

Závěry pro praxi

- riziko kardiovaskulárních chorob u revmatických pacientů je zvýšené a vede ke zkrácení doby jejich dožití oproti běžné populaci
- adekvátní léčba revmatických onemocnění a snížení zánětlivé aktivity vede ke snížení KV rizika

- i u revmatických pacientů je třeba věnovat pozornost tradičním rizikovým faktorům a jejich kontrole, identifikace rizikových pacientů je v praxi nedostatečná
- zánětlivá aktivita u revmatických pacientů je spojena s paradoxní inverzí vztahu hladiny lipidů a kardiovaskulárního rizika, snížení zánětlivé aktivity vede k zvýšení hladiny aterogenních sérových lipoproteinů
- procento revmatických pacientů užívajících adekvátní antihypertenzní a hypolipidemickou medikaci je nedostatečné
- statiny jsou u revmatických pacientů bezpečné, navíc mohou mít přínos pro snížení zánětlivé aktivity
- dle doporučení EULAR má být kardiovaskulární riziko zhodnoceno každých 5 let nebo při významné změně aktivity nemoci či terapie
- intervence ke snížení KV rizika u pacientů s revmatickými onemocněními musí být komplexní, založená na režimových opatřeních doplněných adekvátní farmakoterapií
- mezioborová spolupráce (revmatolog, internista se zaměřením na KV prevenci, kardiolog, diabetolog, nutriční terapeut a fyzioterapeut) se jeví jako prostředek ke zlepšení výsledků preventivních strategií v této oblasti

Autorský kolektiv je podpořen následujícími granty: AZV ČR: 15–28277A, AZV 16–33574A, AZV 16–33542A, SVV 260373, UNCE 204022 a za podpory MZ ČR – Institucionální podpora, Koncepční rozvoj výzkumné organizace č. MZO 023728.

Literatura

1. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescore C et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013; 80(1): 29–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.005>>.
2. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4): 481–494.
3. Aviña-Zubieta J, Choi H, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59(12): 1690–1697. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.24092>>.
4. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121(10 Suppl 1): S9–S14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.06.011>>.
5. van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9): 1395–1400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094151>>.
6. Lindhardsen J, Ahlerhof O, Gislason GH et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 929–934. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.143396>>.
7. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11): 1921–1925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.151191>>.
8. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 17–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>>.
9. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the IN-

TERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)>.

10. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS et al. 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(1): 64–69. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.059980>>.

11. Rojas-Serrano J, Perez L, Garcia C et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol* 2011; 30(12): 1589–1593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1775-5>>.

12. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011; 78(2): 179–183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.016>>.

13. Rho YH, Oeser A, Chung CP et al. Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Relationship Between Current Use and Cardiovascular Risk Factors. *Arch Drug Inf* 2009; 2(2): 34–40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x>>.

14. Abou Assi H, Connelly MA, Bateman LA et al. Does a lack of physical activity explain the rheumatoid arthritis lipid profile? *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12944-017-0427-4>>.

15. Ursini F, Russo E, D'Angelo S et al. Prevalence of Undiagnosed Diabetes in Rheumatoid Arthritis: an OGTT Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(7): e2552. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002552>>.

16. Lu MC, Yan ST, Yin WY et al. Risk of Rheumatoid Arthritis in Patients with Type 2 Diabetes: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *PLOS ONE* 2014; 9(7): e101528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0101528>>.

17. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios G, Koutedakis Y et al. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(3): 450–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq266>>.

18. Cooney, JK Law RJ, Matshke V et al. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. *J Aging Res* 2011; 2011: 681640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4061/2011/681640>>.

19. Solomon A, Woodiwiss A., Abdool-Carrim A et al. The carotid artery atherosclerosis burden and its relation to cardiovascular risk factors in black and white Africans with established rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2012; 39(9): 1798–1806. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.3899/jrheum.120073>>.

20. O'Neill F, Riwanoto M, Charakida M et al. Structural and functional changes in HDL with low grade and chronic inflammation. *Int J Cardiol* 2015; 188: 111–116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.058>>.

21. von Eckardstein A, Widmann C. High-density lipoprotein, beta cells, and diabetes. *Cardiovasc Res* 2014; 103(3): 384–394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvu143>>.

22. Choy E, Ganesalingam K, Semb AG et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology* 2014; 53(12): 2143–2154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu224>>.

23. Rho YH, Chung CP, Oeser A et al. Inflammatory Mediators and Premature Coronary Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(11): 1580–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.25009>>.

24. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM et al. [CANTOS Trial Group]. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2017. pii: S0140-6736(17)32814-3. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3)>.

25. Godson NJ, Wiles NJ, Lunt M et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8): 2010–2019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.10419>>.

26. Pepine CJ, Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol* 2017. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/clc.22814>>.

27. W J, Bijlsma J, Buttgeriet F. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(Suppl 2): ii3–ii5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew344>>.

28. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(9): 1362–1370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.054>>.

29. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 1101–1136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>>.

30. Roubille C, Richer V, Starnino T et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 480–489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206624>>.

31. Goodson N, Brookhart A, Symmons D et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3): 367–372. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076760>>.

32. Lindhardtsen J, Gislason G, Jacobsen S et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013; 73(8): 1515–1521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203137>>.

33. Kearney PM, Baigent C, Goodwin J et al. 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(7553): 1302–1308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302>>.

34. Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs* 2014; 74(15): 1731–1745. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-014-0282-9>>.

35. Avina-Zubieta J, Abrahamowicz M, De Vera M et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 68–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes353>>.

36. Naranjo A, Sokka T, Descalzo M et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the Quest-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2): R30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/ar2383>>.

37. Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000; 355(9215): 1616–1617. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02222-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02222-4)>.

38. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359(9313): 1173–1177. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08213-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08213-2)>.

39. Micha R, Imamura F, von Ballmoos MW et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(9): 1362–1370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.054>>.

40. Clarke R, Halsey J, Lewington S et al. [B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration]. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010; 170(18): 1622–1631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2010.348>>.

41. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 1): 332–339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03404.x>>.
42. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007; 298(2): 187–193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.2.187>>.
43. Atzeni F, Turiel M, Caporali R et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 9(12): 835–839. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.018>>.
44. Dixon WG, Watson KD, Lunt M et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56(9): 2905–2912. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.22809>>.
45. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(7): 1213–1218.
46. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK et al. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens* 2012; 25(6): 644–650. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2012.12>>.
47. Ljung L, Simard JF, Jacobsson L et al. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(1): 42–52. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.30654>>.
48. Naerr GW, Rein P, Saely CH et al. Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Vascul Pharmacol* 2016; 81: 22–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2016.01.006>>.
49. Olejárová M. Nežádoucí účinky biologické léčby v revmatologii. *Vnitř Lék* 2016; 62(7–8): 605–612.
50. Winer DA, Winer S, Shen L et al. B Lymphocytes Promote Insulin Resistance through Modulation of T Lymphocytes and Production of Pathogenic IgG Antibody. *Nat Med* 2011; 17(5): 610–617. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.2353>>.
51. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci* 2016; 31(2): 202–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.2.202>>.
52. McInnes IB, Kim HY, Lee SH et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 124–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202442>>.
53. Bartels C, Kind A, Everett C et al. Low frequency of primary lipid screening among medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1221–1230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.30239>>.
54. Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G et al. Exploring The Inadequate Cardiovascular Disease Prevention in Inflammatory Joint Diseases: Results from The NOCAR Project. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(Suppl 2): 473.
55. Chung CP, Giles JT, Petri M et al. Prevalence of traditional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41(4): 535–544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.07.004>>.
56. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2012; 110(3): 420–424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.044>>.
57. Arts EE, Poppa CD, den Broeder AA et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 674–680. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206879>>.
58. Wiersma T, Smulders YM, Stehouwer CD et al. Summary of the multidisciplinary guideline on cardiovascular risk management (revision 2011). *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156(36): A5104.
59. Arts EEA, Poppa C, Broeder AA et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 668–674. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204024>>.
60. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(8): 1995–2003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.39195>>. Erratum in Errata. [Arthritis Rheumatol. 2016].
61. Arts E. OP0164 A Transatlantic Cardiovascular Risk Calculator for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). EULAR 2014: Scientific Abstracts Oral Presentations. Abstract session: Comorbidity and disease impact in RA. *Ann Rheum* 2014; 73(suppl 2): S123–S124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.1712>>.
62. Crowson CS, Rollefstad S, Kitaz GD et al. [A Trans-Atlantic Cardiovascular Risk Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA)]. Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017; 12(3): e0174656. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0174656>>. Erratum in Correction: Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis. [PLoS One 2017].
63. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002; 13(5): 561–568. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.EDE.0000023965.92535.C0>>.
64. Cooney JK, Law RJ, Matshke V. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. *J Aging Res* 2011; 2011: 681640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4061/2011/681640>>.
65. Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidemie: průvodce ošetřujícího lékaře. 2. vyd. Maxdorf Jessenius: Praha 2016. ISBN 978–80–7345–503–3.
66. Pella D, Gvozďáková A, Lietava J et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. *AtheroRev* 2016, 1(1): 7–13.
67. Kitaz G, Nightingale P, Armitage J et al. SAT0105 Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis (TRACE RA). 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(Suppl 10). Dostupné z WWW: <<http://acrabstracts.org/abstract/trial-of-atorvastatin-for-the-primary-prevention-of-cardiovascular-events-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>>.
68. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9426): 2015–2021. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16449-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16449-0)>.
69. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum* 2012; 64(9): 2836–2846. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.34524>>.
70. Hollan I, Dessein PH, Ronda N et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015; 14(10): 952–969. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.004>>.

prim. MUDr. Jiří Laštůvka
✉ jiri.lastuvka@kzcr.eu

Interní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.,
Krajská zdravotní a.s.

www.kzcr.eu

Doručeno do redakce 30. 12. 2017

Přijato po recenzi 5. 1. 2018