

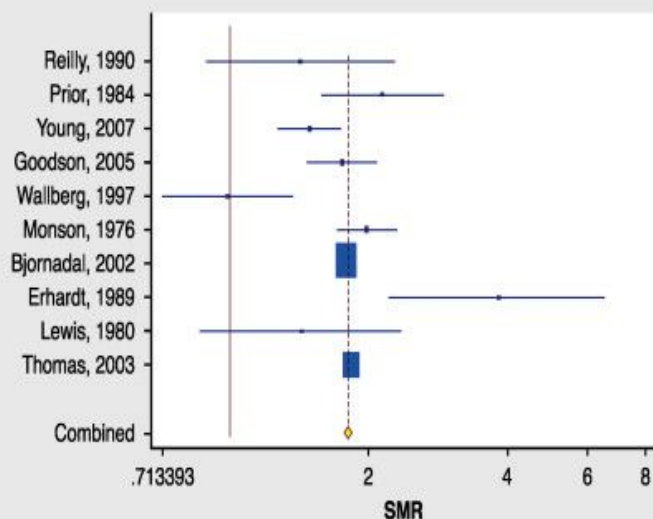
Кардиоваскулярный риск у пациентов с ревматоидным артритом

К.м.н., доцент 3-й кафедры
внутренних болезней Курак Т.А

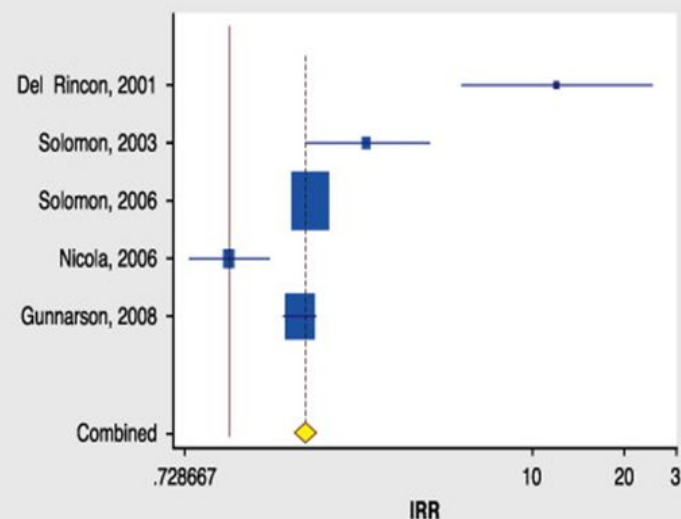
Республиканская научно-практическая конференция с
международным участием “Ревматоидный артрит и коморбидные
состояния”, 19 марта 2015 г.

Высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ревматоидным артритом: системный обзор и мета-анализ

17 исследований (n=124894)



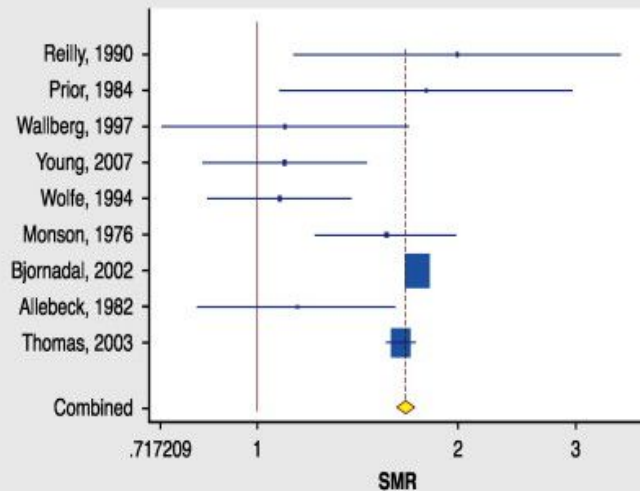
Стандартизованное отношение смертности от инфаркта миокарда (SMR=1,77)



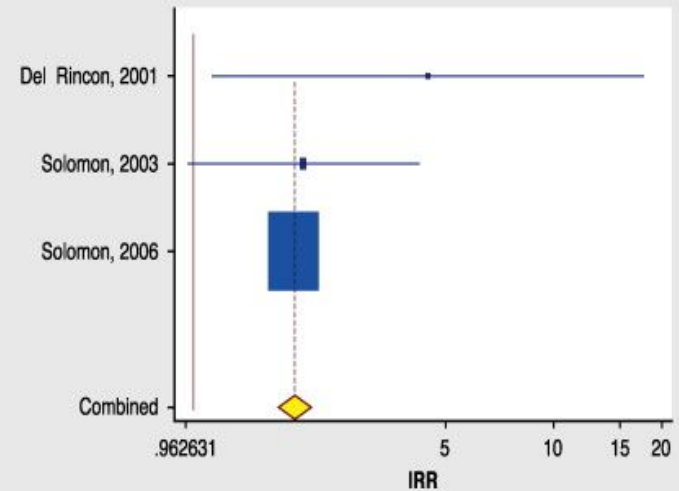
Отношение уровня заболеваемости инфарктом миокарда (IRR=2,1)

Высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ревматоидным артритом: системный обзор и мета-анализ

17 исследований (n=124894)



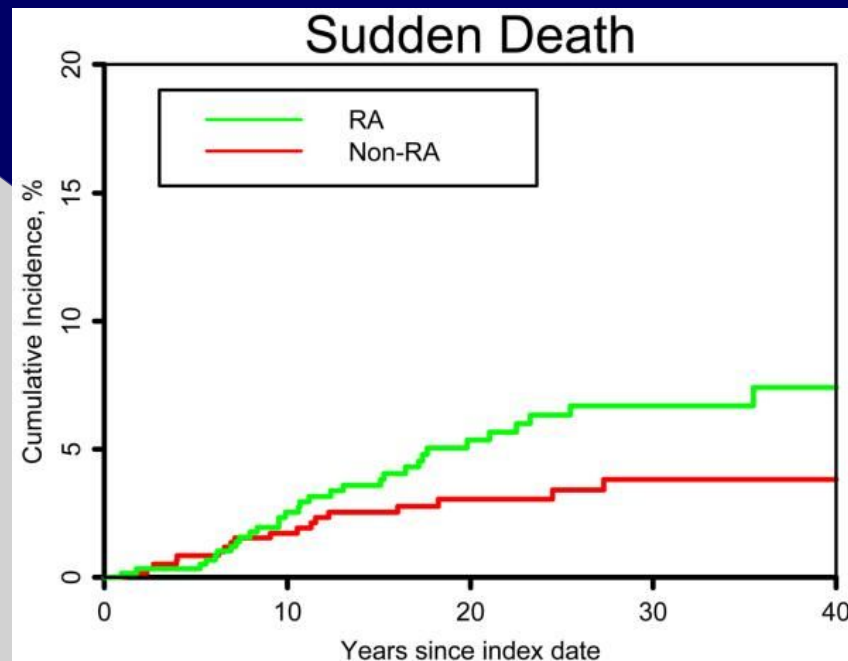
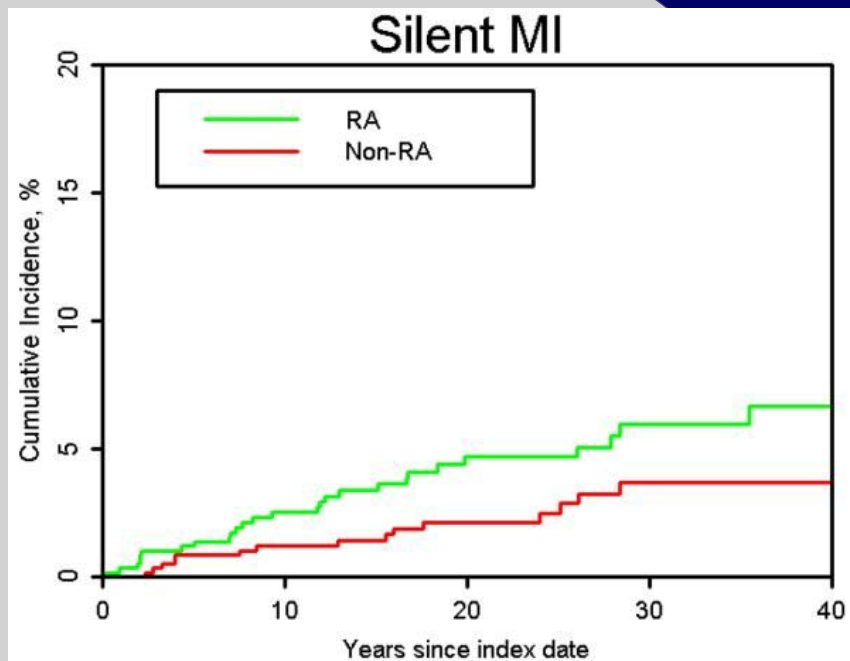
Стандартизованное отношение смертности от инсульта (SMR=1,46)



Отношение уровня заболеваемости инсультом (IRR=1,91)

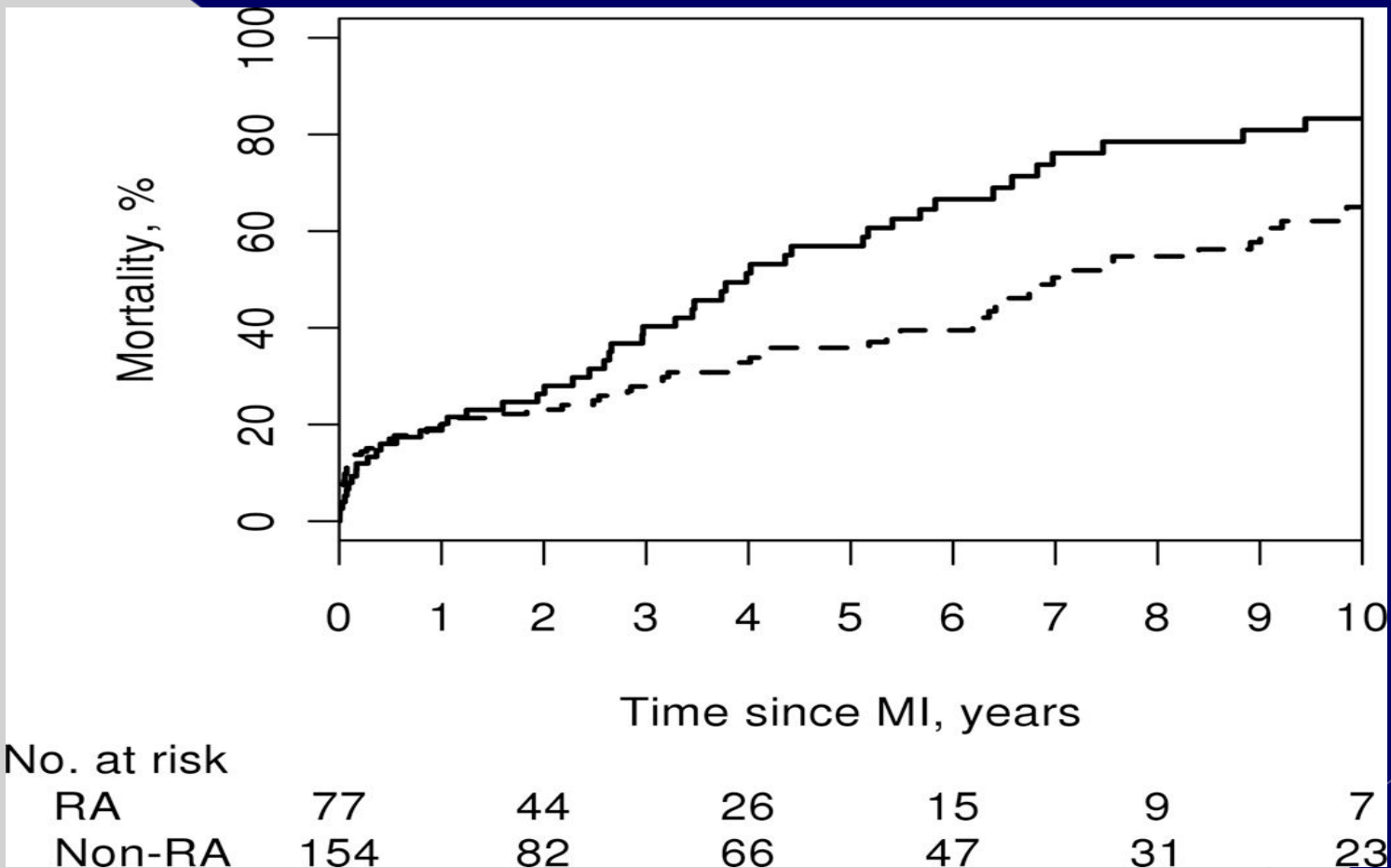
Частота бессимптомного инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти у пациентов с РА

Сравнение 603 пациентов с РА и 603 сопоставимых лиц в общей популяции

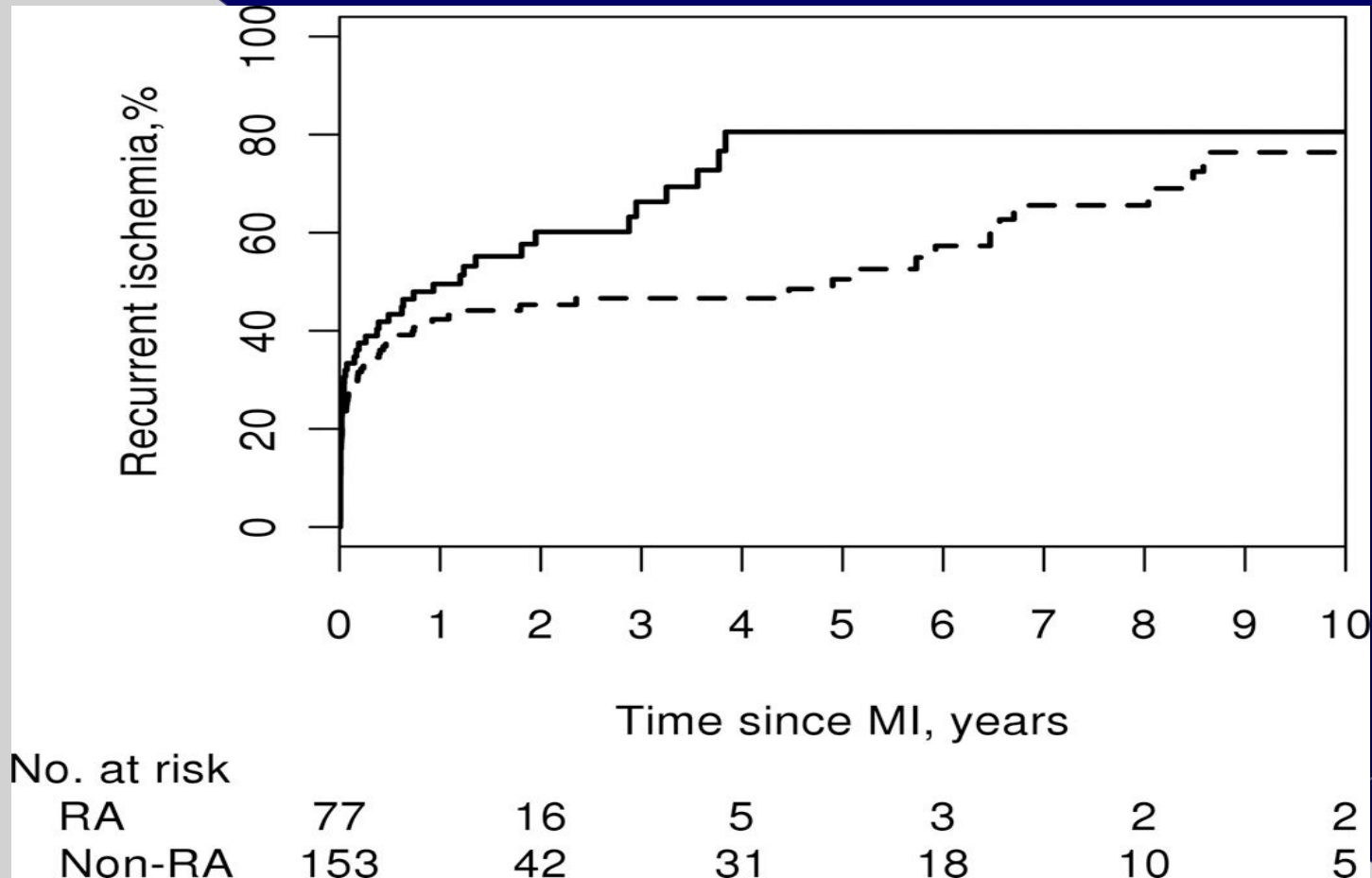


Hilal Maradit-Kremers et al. Arthritis & Rheumatism 2005, Vol. 52, Issue 2, pages 402-411.

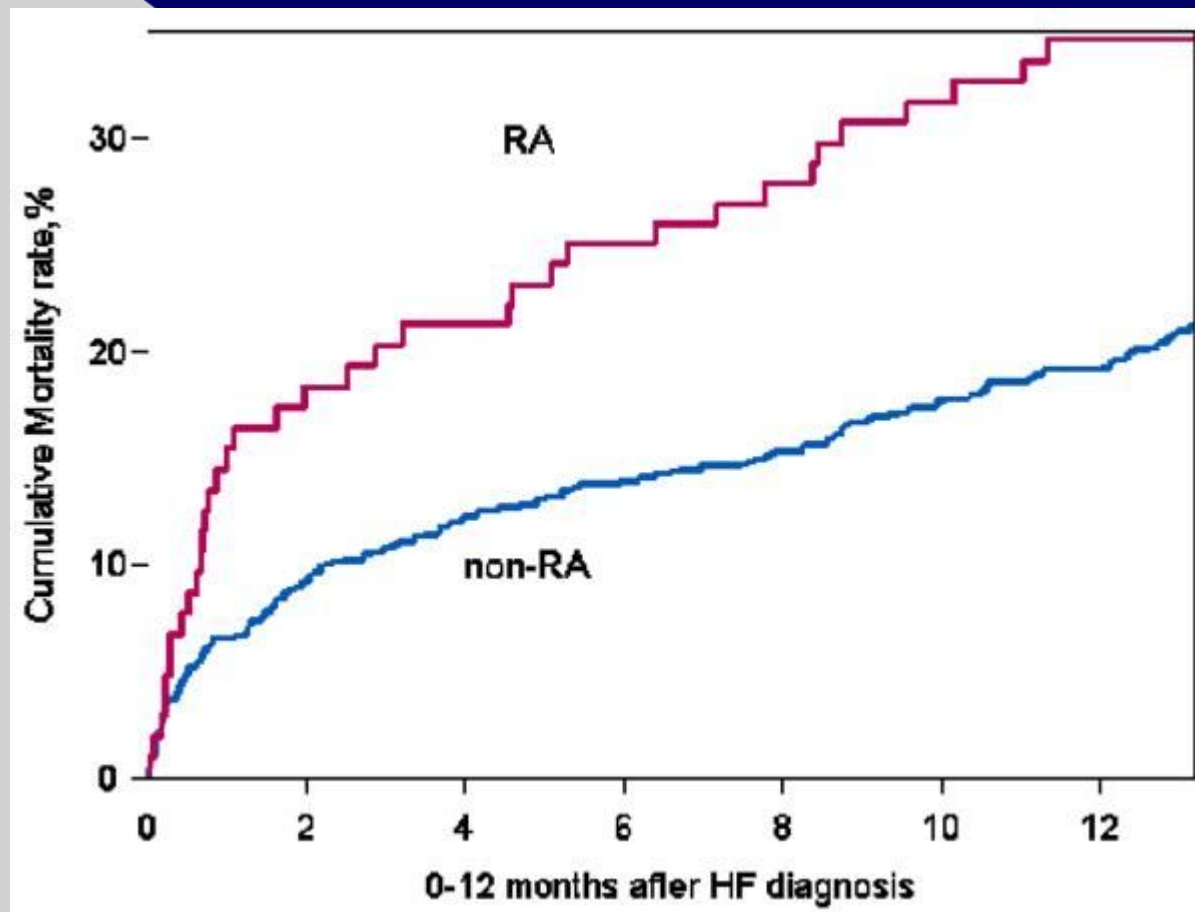
Отдаленный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с ревматоидным артритом



Отдаленный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с ревматоидным артритом

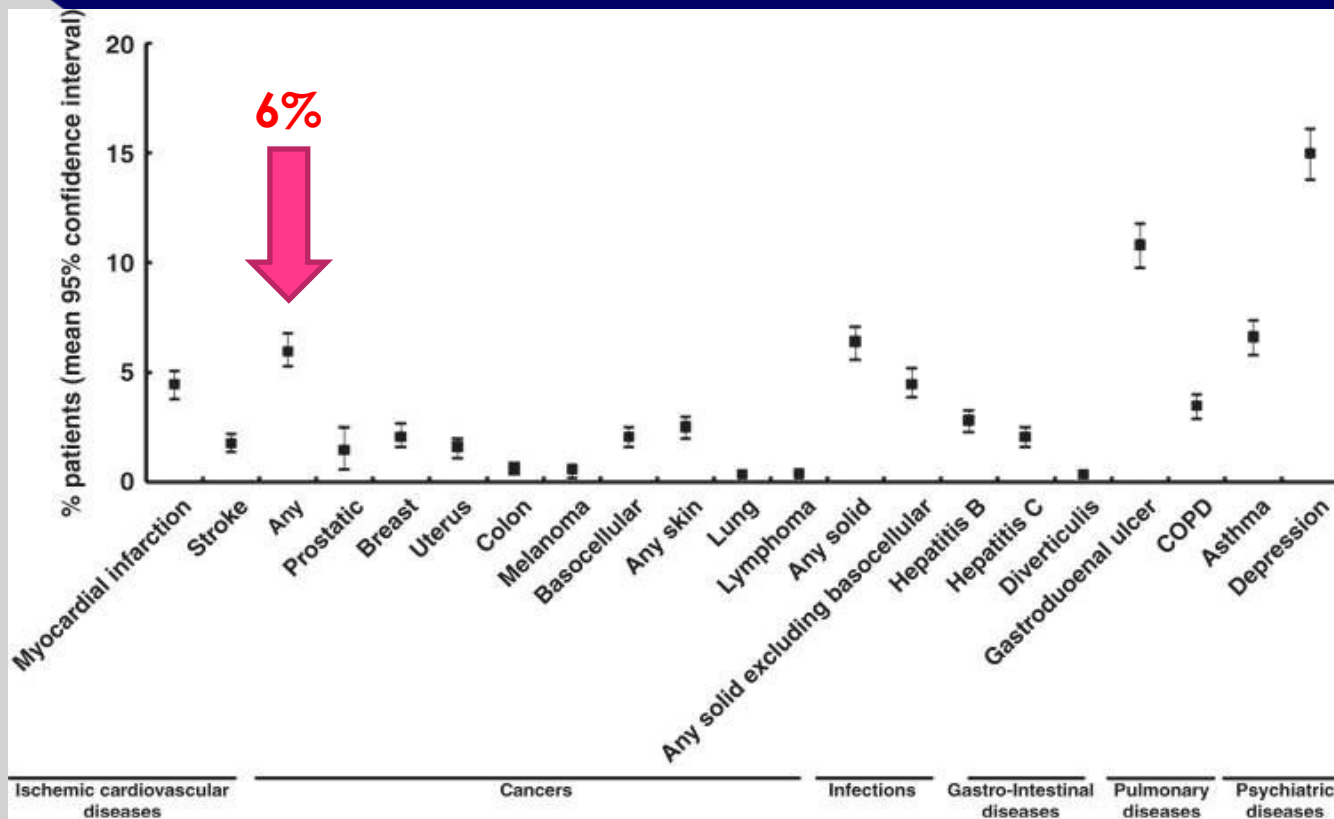


Летальность через 1 год после появления ХСН



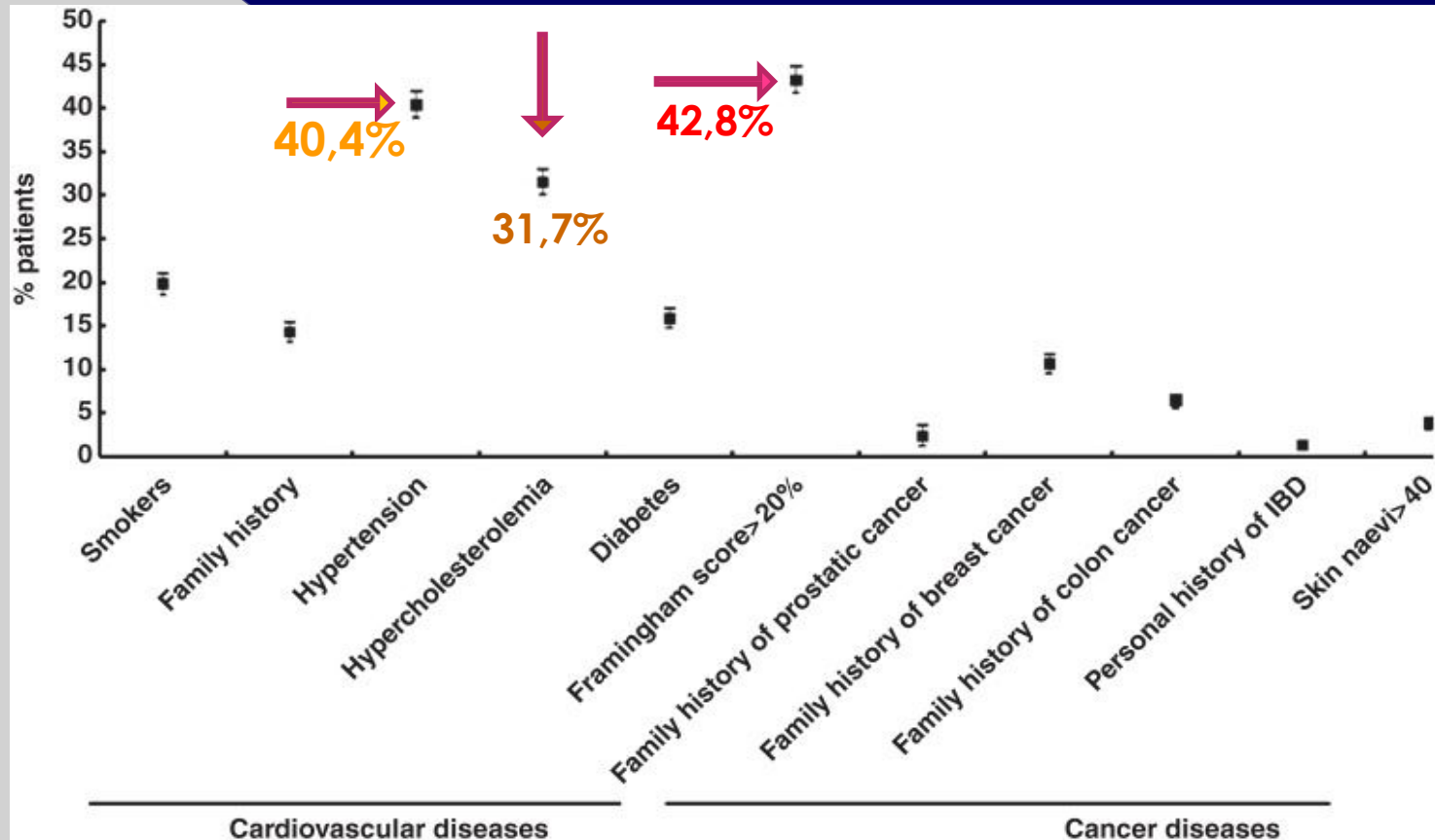
Распространенность коморбидных заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом и оценка их мониторинга: результаты международного перекрестного исследования (COMORA) (n=3920)

16
страниц

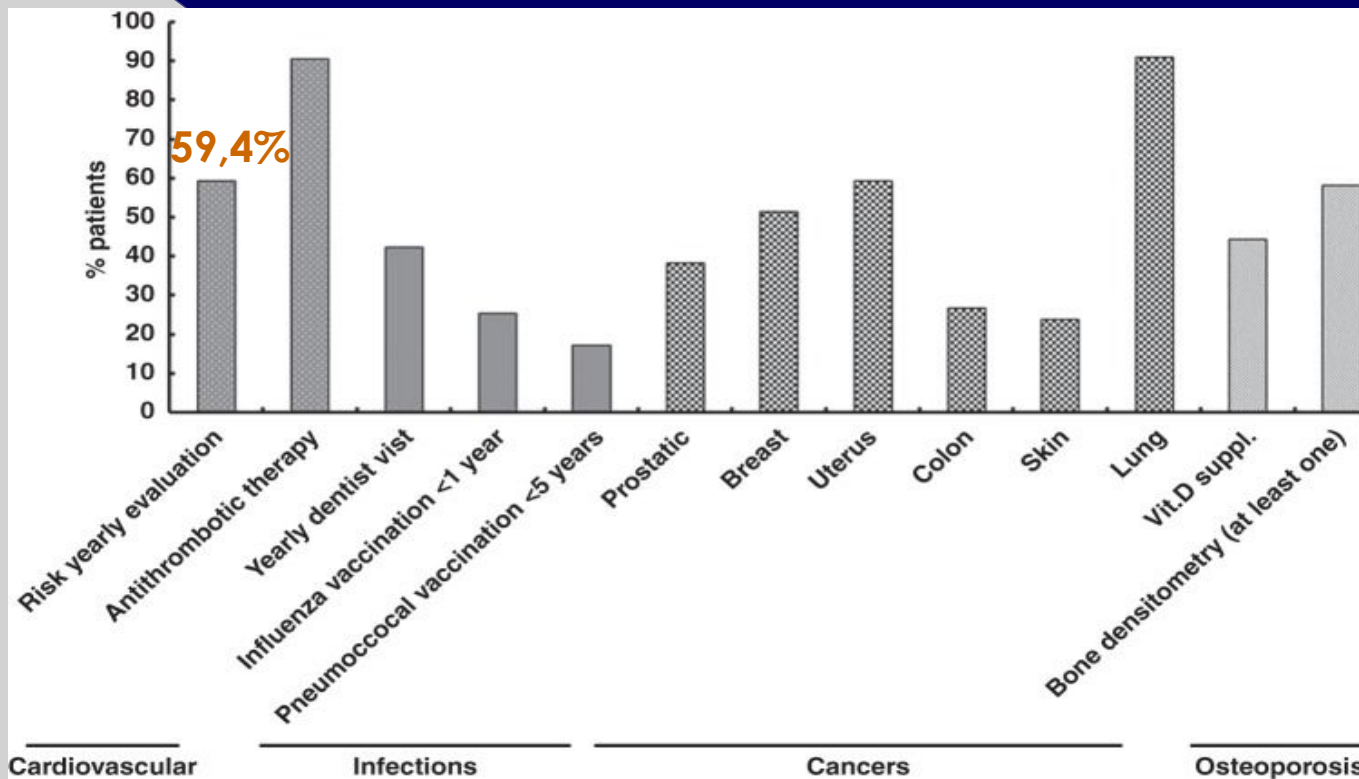


Депрессия – 15%, астма – 6,6%, сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт) - 6%, солидные опухоли, исключая базально-клеточную карциному – 4,5%, ХОБЛ – 3,5%.

Распространенность коморбидных заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом и оценка их мониторинга: результаты международного перекрестного исследования (COMORA)



Распространенность коморбидных заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом и оценка их мониторинга: результаты международного перекрестного исследования (COMORA)



31,4% пациентов, перенесших инфаркт миокарда или инсульт, не получали антиагрегантную терапию

Особенности сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите

- Риск развития инфаркта миокарда, в том числе бессимптомного, инсульта, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти у пациентов с ревматоидным артритом в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции (сопоставим с риском при сахарном диабете) (Christophe Meune et al., 2010, Avina-Zubieta JA, 2012)
- Для пациентов с ревматоидным артритом характерен более неблагоприятный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда и дебюта сердечной недостаточности по сравнению с больными без ревматоидного артрита (Sara S. McCoy et al., 2013, Anna Sodergren, 2007, John M. Davis et al., 2013)
- Особенностью поражения коронарного русла при ревматоидном артрите является меньшая степень стенозирования и частота встречаемости многососудистого поражения на фоне более выраженного воспаления в атеросклеротических бляшках (Aurdy MC et al., 2007)
- Высокая распространенность субклинического атеросклероза (A. Scarno, 2014, Ambrosino P. et al., 2015)
- Развитие сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и стертой клинической симптоматикой (John M. Davis et al., 2013)
- Недостаточная первичная и вторичная профилактика кардиоваскулярных осложнений (Dougados M. et al., 2014)

- Оценка сердечно-сосудистого риска: унифицированная шкала?
- Коррекция традиционных факторов кардиоваскулярного риска: аналогия с общей популяцией или особые показания и целевые уровни?
- Терапия ревматоидного артрита и сердечно-сосудистый риск: особенности взаимосвязи?
- Доказательная основа имеющихся рекомендаций?

Оценка сердечно-сосудистого риска

Ревматоидный артрит –
заболевания с высоким
кардиоваскулярным
риском, обусловленным
накоплением
традиционных факторов
риска и наличием
хронического воспаления

Оценка сердечно-сосудистого риска в общей популяции

Очень высокий риск

- 1) Пациенты с доказанной ИБС с помощью инвазивных или неинвазивных методов, таких как КАГ, сцинтиграфия миокарда, стресс-эхокардиография, *атеросклеротические бляшки по данным УЗИ сонных артерий*), облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, перенесшие ОКС, реваскуляризацию, инсульт
- 2) Сахарный диабет с ≥ 1 фактором риска и/или поражением органов-мишеней
- 3) Хроническая болезнь почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²)
- 4) Риск SCORE $\geq 10\%$

Высокий риск

- 1) Значительно повышенные уровни отдельных факторов риска, например, выраженная артериальная гипертензия или наследственная дислипидемия
- 2) Сахарный диабет без факторов риска или поражения органов-мишеней
- 3) Хроническая болезнь почек (СКФ = 30-59 мл/мин/1,73 м²)
- 4) Риск SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$

Средний риск

- Риск SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
- Реальный риск может быть выше у нижеперечисленных категорий пациентов

Низкий риск

Риск SCORE $< 1\%$

Реальный кардиоваскулярный риск может быть выше у пациентов с дополнительными факторами риска:

- Ожирением
- Сахарным диабетом
- ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
- Отягощенным семейным анамнезом
- Низким социально-экономическим положением
- Низким уровнем ХС ЛПВП, высокими уровнями ТАГ, фибриногена, апо В, Lp (a), **высококочувствительного С-реактивного белка**
- **Доклиническим атеросклерозом**

Трудности диагностики ИБС при ревматоидном артрите

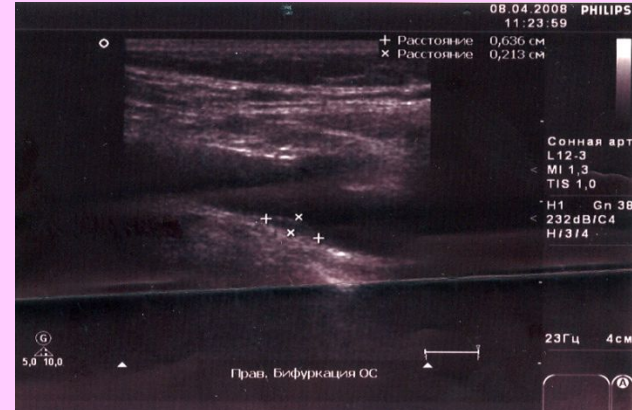
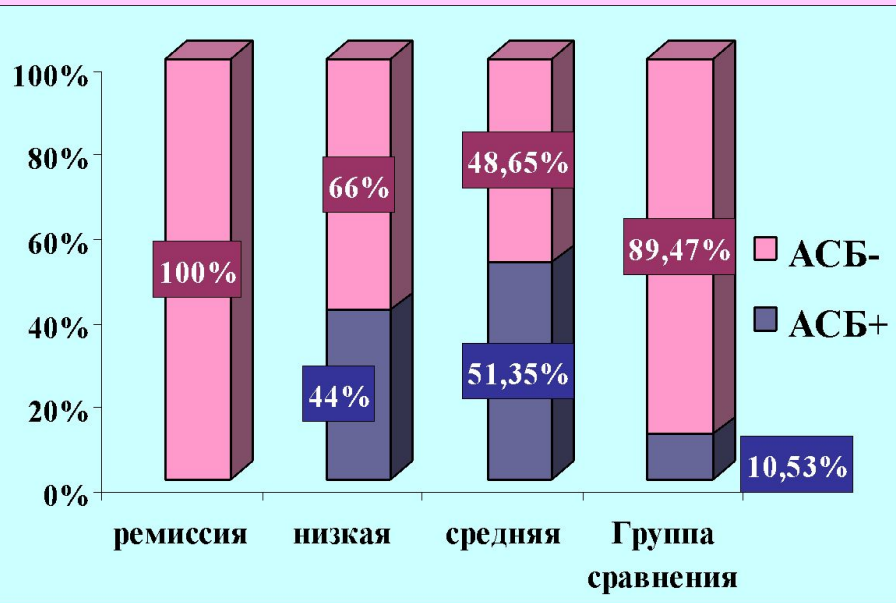
- Молодой и средний возраст, женский пол
- Стертость симптомов стенокардии (постоянный прием НПВП)
- Невозможность адекватно оценить связь симптомов с физической нагрузкой
- Ограничения при проведении нагрузочных тестов



Рекомендации по диагностике атеросклероза на доклинической стадии

- Измерение толщины комплекса интима-медиа и/или выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях следует рекомендовать асимптомным пациентам со средним риском для оценки общего кардиоваскулярного риска (IIA, B)
- Измерение плече-лодыжечного индекса следует рекомендовать асимптомным пациентам со средним риском для оценки общего кардиоваскулярного риска (IIA, B)
- Выполнение КТ со скринингом коронарного кальция следует рекомендовать асимптомным пациентам со средним риском для оценки общего кардиоваскулярного риска (IIA, B)

Ультразвуковое исследование сонных артерий



АСБ в сонных артериях

Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии

МСКТ со скринингом коронарного кальция



**Объемный КИ
в зависимости
от наличия СП
РА**

МСКТ со скринингом коронарного кальция

**Объемный КИ в
зависимости от
активности РА**

**КИ по методу
Агатстона в
зависимости от
активности РА**

МСКТ со скринингом коронарного кальция

Объемный КИ в зависимости от активности РА

Диапазон значений КИ, % (n)	Ремиссия	Низкая	Средняя	Группа сравнения
0	75 (15)	60 (15)	32,43 (12)*●	65,79 (25)
1-10	20 (4)	20 (5)	13,51 (5)	26,32 (10)
11-100	0 (0)**♠	8 (2)*♠	40,54 (15)**●	7,89 (3)
≥101	5 (1)	12 (3)	13,52 (5)	0 (0)

КИ по методу Агатстона в зависимости от активности РА

Диапазон значений КИ, % (n)	Ремиссия	Низкая	Средняя	Группа сравнения
0	65 (13)	68 (17)*♠	32,43 (12)*●	68,42 (26)
1-10	25 (5)	12 (3)	13,51 (5)	23,68 (9)
11-100	5 (1)	8 (2)	29,73 (11)	8,10 (3)
≥101	5 (1)	12 (3)	24,32 (9)**●	0 (0)

Примечание - * достоверность различия показателей при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, ● – достоверность различия показателей по сравнению со значениями в группе сравнения, ♠ – достоверность различия показателей по сравнению со значениями в подгруппе пациентов со средней активностью РА.

Оценка сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите

- ❑ У пациентов с ревматоидным артритом необходимо оценивать кардиоваскулярный риск с помощью таблицы SCORE, при изменении противоревматической терапии риск необходимо оценить повторно.
- ❑ Модели подсчета кардиоваскулярного риска должны быть адаптированы для пациентов с ревматоидным артритом; риск **увеличивается в 1,5 раза при наличии 2 из 3 перечисленных факторов:**
 - 1) длительность артрита >10 лет;
 - 2) позитивность по ревматоидному фактору/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду;
- ❑ наличие внесуставных проявлений.
- ❑ При использовании модели SCORE необходимо учитывать значение соотношения ХС/ХС ЛПВП, а не уровень ХС в отдельности.

- **Даже используя умножение риска на 1,5 , большая часть пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений не выявляется (Crowson CS et al., 2011, Dessein PH et al., 2013, Arts EE et al., 2015)**
- **60% пациентов со средним риском по mSCORE имели признаки каротидного атеросклероза по данным УЗИ сонных артерий, что предполагает их перевод в группу очень высокого риска (Corrales A et al., 2014)**
- **32% сердечно-сосудистых событий имели место у пациентов с низким риском (Arts EE et al., 2015)**

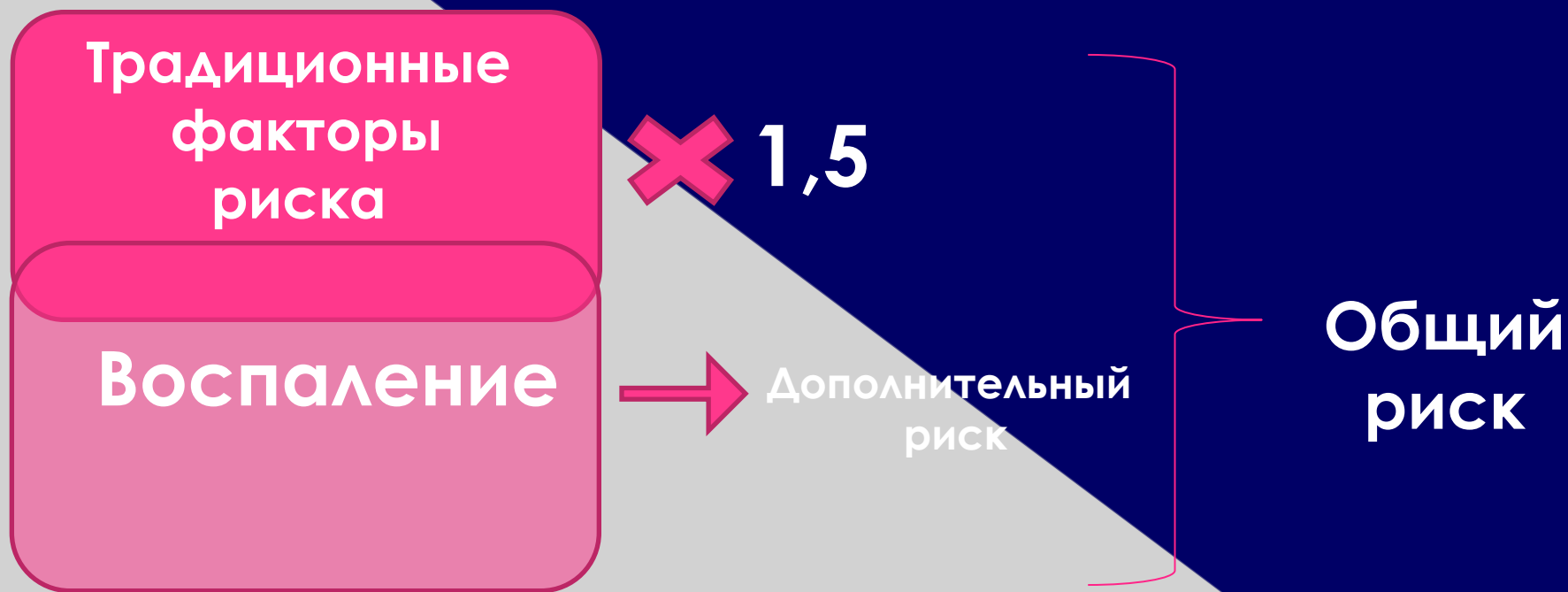
Клинический пример

- Серопозитивный ревматоидный артрит длительностью 6 лет
- Мужчина
- 53 года
- Общий ХС – 5,95 ммоль/л
- ХС ЛПВП – 1,17 ммоль/л
- Не курит
- АД – 137/84
- Вч СРБ – 15 мг/л
- Отец умер от инфаркта миокарда в 52 года
- ИМТ – 27,89
- Сахарный диабет – нет
- ХБП – нет

Оценка сердечно-сосудистого риска

Характеристики	FRS	RRS	SCORE
возраст	53	53	53
Пол	м	м	м
Общий холестерол	230 мг/дл	230 мг/дл	5,95 ммоль/л
Холестерол ЛПВП	45	45	-
Курение	нет	нет	нет
Систолическое АД	137	-	137
Гипотензивная терапия	да	-	-
Вч СРБ, мг/л	-	15	-
Отягощенный анамнез	-	да	-
Страна с высоким/низким риском	-	-	да
10-тилетний риск	10% (×1,5) ИМ, ВСС	13% ИМ , инсульт	3% (×1,5) Фат. ССЗ

Модель взаимодействия факторов, обуславливающих кардиоваскулярный риск у пациентов с ревматоидным артритом



Оценка сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите

- Применение шкалы mSCORE
- Оценка дополнительных факторов риска
- Выявление доклинического атеросклероза
- Ревматоидный артрит=высокий кардиоваскулярный риск?

Модификация факторов риска

Коррекция
традиционных факторов
риска с достижением их
целевых уровней должна
проводиться согласно
национальным
рекомендациям

Факторы кардиоваскулярного риска

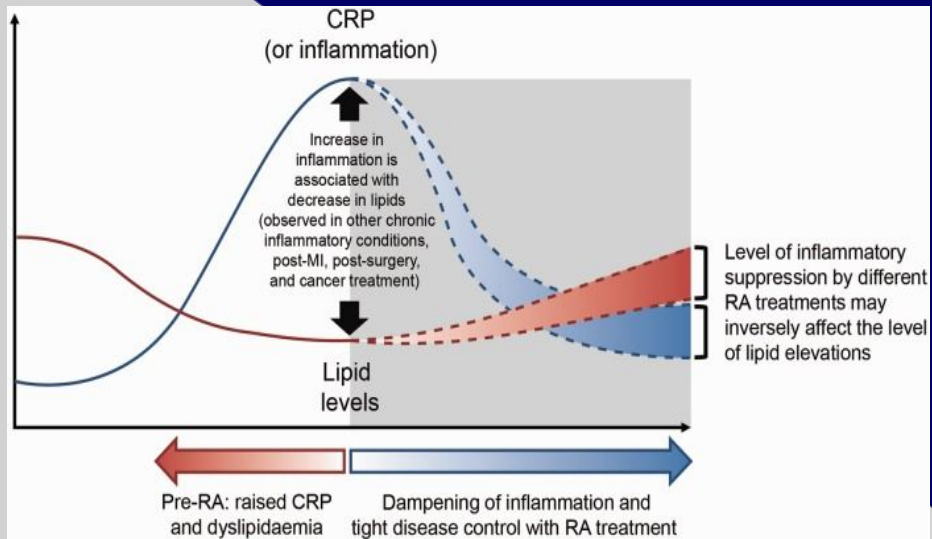
Традиционные

- ✓ Ожирение
- ✓ Дислипидемия
- ✓ Возраст
- ✓ Сахарный диабет
- ✓ Гипергомоцистеинемия
- ✓ Метаболический синдром
- ✓ Недостаточная физическая активность
- ✓ Артериальная гипертензия
- ✓ Мужской пол
- ✓ Курение
- ✓ Отягощенный наследственный анамнез

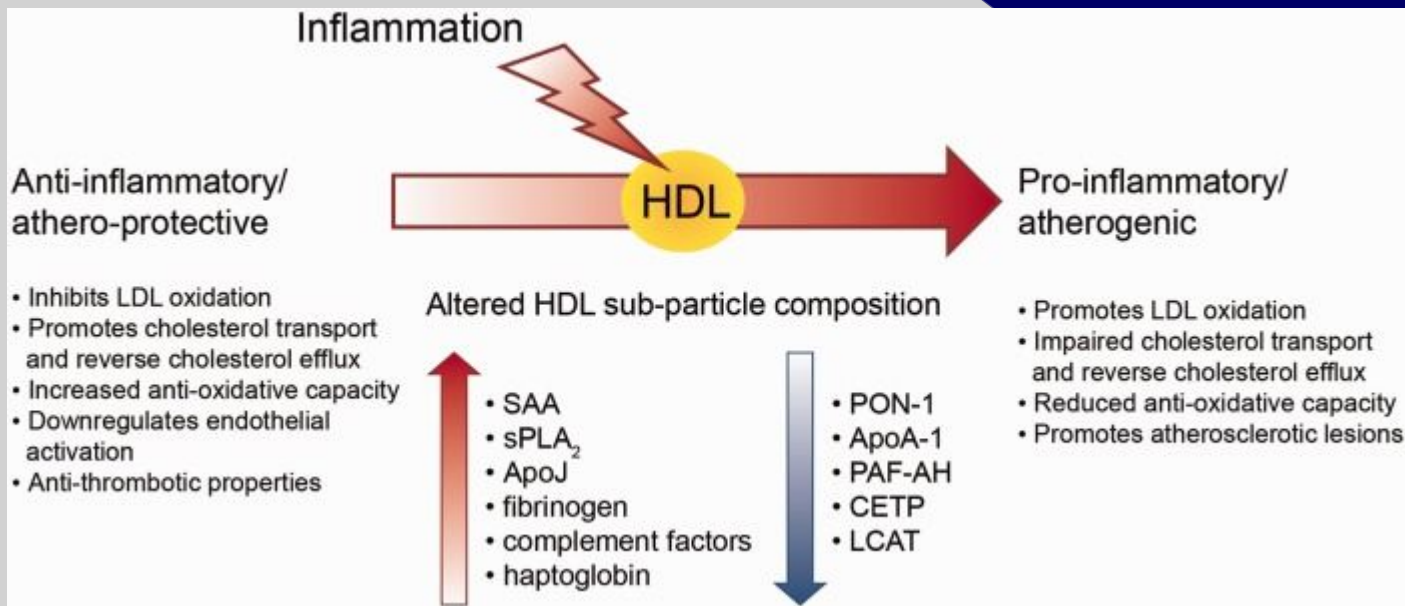
Традиционные кардиоваскулярные факторы риска

Исследование		Полученные результаты
Park et al. [1999]	Липидный профиль	Более низкие уровни Апо А1, ХС ЛПВП, более высокие - Lp(a), apoB/apoA-1, ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП
Solomon et al. [2004]	Физическая активность, СД, курение, АГ, ИМТ	Более высокая распространенность курения (47,8 % и 38%)
Georgiadis et al. [2006]	Липидный профиль	Более низкие уровни ХС ЛПВП, более высокие – ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП
Han et al. [2006]	АГ, СД, липидный профиль	Более высокая частота встречаемости АГ, СД, гиперлипидемии
Chung et al. [2008a]	Метаболический синдром	Более высокая частота встречаемости метаболического синдрома
Gonzalez et al. [2008]	Курение, АГ, дислипидемия, ИМТ, СД	Более высокая распространенность курения
Shahin et al. [2010]	Инсулинорезистентность	Более высокая частота встречаемости инсулинорезистентности
Chung et al. [2012]	Курение, АГ, дислипидемия, ИМТ, СД	Более высокая частота встречаемости АГ

Липидный парадокс



Ernest Choy et al. *Rheumatology* (Oxford). 2014 Dec; 53(12): 2143–2154.



Артериальная гипертензия у пациентов с ревматоидным артритом

- Выявляется с частотой 50%-70%
- Не диагностируется в 20-40% случаев
- Только 20-40% больных лечатся оптимально
- Выявлена связь с приемом глюкокортикостероидных гормонов и НПВС

Protegerou et al. Arthritis Reseach and Therapy 2013; 15: R 142.

Chung CP et al. Semin Arthritis Rheum 2012; 41 (4): 535-544.

Panoulas VF et al. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1477-1482.

Рекомендации по коррекции факторов риска в общей популяции

- Отказ от курения
- Диета
- Физическая активность
- Снижение веса
- Мониторирование гликемии
- Коррекция артериального давления
- Коррекция дислипидемии
- Анти тромботическая терапия

Рекомендации по медикаментозной коррекции традиционных факторов риска у пациентов с ревматоидным артритом

- **Статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II являются препаратами первой линии при лечении артериальной гипертензии и дислипидемии**

Снижают ли статины кардиоваскулярный риск у пациентов с ревматоидным артритом?

Исследование	Проблема	N	Результаты
Sheng, J 2012	Эффективность терапии статинами для первичной и вторичной профилактики ССЗ	508	Прием статинов ассоциировался со снижением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности (первичная профилактика)
Semb, 2011	Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (пациенты с РА по сравнению с общей популяцией) – аторвастатин 80 мг или симвастатин 20-40 мг	87	Кардиоваскулярные события имели место у 26,4% пациентов с РА и 28,7% пациентов без РА. Не установлено различий между группой пациентов, принимавших аторвастатин и симвастатин
Semb, 2012 (IDEAL)	Эффективность терапии статинами при различных ревматических заболеваниях (аторвастатин 80 мг или 10 мг, симвастатин 10-20 мг)	199 (46 AS, 35 PsA)	Терапия аторвастатином 80 мг ассоциировалась с 20% снижением риска кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с и без ревматических заболеваний по сравнению с пациентами, получавшими обычные/низкие дозы
DeVera, 2012	Влияние отмены статинов	4102	Отмена статинов ассоциировалась с увеличением риска инфаркта миокарда и смертности
TRACE-RA study	Многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование – изучение влияния аторвастатина на риск развития инфаркта миокарда и инсульта при ревматоидном артрите	3001	Завершено досрочно с учетом низкой частоты встречаемости конечных точек в группах

Плейотропные эффекты статинов

- **Результаты 2 мета-анализов (28 исследований, n=1729) продемонстрировали снижение активности РА на фоне терапии статинами (снижение показателя DAS 28, уровней СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α)**

Xing B et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Feb;94(8):e572. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitor on disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis.
Lv S et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(1):69-76. Epub 2014 Oct 20. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis.

Когда необходимо назначить гиполипидемическую терапию?

Общий риск, % (SCORE)	ХС-ЛПНП, ммоль/л				
	< 1,8	1,8-2,5	2,5-4	4-4,9	>4,9
< 1%, цель - ОХ < 5 ХСЛПНП < 3	-	-	Коррекция образа жизни	Коррекция образа жизни	Коррекция образа жизни, МТ, если не контролируется
≥ 1 - < 5 цель - ОХ < 5 ХСЛПНП < 3	Коррекция образа жизни	Коррекция образа жизни	Коррекция образа жизни, МТ, если не контролируется	Коррекция образа жизни, МТ, если не контролируется	Коррекция образа жизни, МТ, если не контролируется
> 5 - < 10 цель - ХСЛПНП < 2,5	Коррекция образа жизни, решение о МТ	Коррекция образа жизни, решение о МТ	Коррекция образа жизни, немедленная МТ	Коррекция образа жизни, немедленная МТ	Коррекция образа жизни, немедленная МТ
≥ 10 цель - ХСЛПНП < 1,8	Коррекция образа жизни, решение о МТ	Коррекция образа жизни, немедленная МТ	Коррекция образа жизни, немедленная МТ	Коррекция образа жизни, немедленная МТ	Коррекция образа жизни, немедленная МТ

Когда необходимо назначить антитромботическую терапию?

- Аспирин и клопидогрель не рекомендуются пациентам без сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, учитывая повышение риска кровотечения (III, A)
- Аспирин может быть назначен пациентам с АГ и нарушением функции почек или высоким кардиоваскулярным риском (IIA, B)

Патогенез атеросклероза при ревматоидном артрите



Модификация факторов риска

Адекватный контроль
хронического
воспаления – основа
профилактики
сердечно-сосудистых
осложнений
(использование
метотрексата и
ингибиторов ФНО- α).

Факторы кардиоваскулярного риска

Болезнь-ассоциированные

- ✓ Генетические (HLA-DRB1 SE)
- ✓ Аутоантитела (РФ, АЦЦП, anti-oxLDL, антикардиолипиновые)
- ✓ Длительность заболевания
- ✓ Высокая активность артрита
- ✓ Системные проявления
- ✓ Терапия

Снижение кардиоваскулярной смертности у пациентов с ревматоидным артритом; первый проспективный анализ когорты пациентов с низкой активностью заболевания и обзор литературы

Исследование	Период наблюдения, г	Количество пациентов	КВС/1000 чел-лет	Фатальные КВС, %
Del Rincon, 2001	0.9	236	34.3	28.6
Assous, 2007	5.4	239	13	52.9
Solomon, 2006	2.8	25,385	14.8	41.2
Peters, 2009	2.7	272	26.1	12.9
Maradit-Kremer s, 2005	14.7	603	13.0	23.8
Holmqvist, 2010	4.1	7,469	10.2	11.1
Meek, 2013	2.9	480	21	6.9

72% пациентов – ремиссия ревматоидного артрита

60% - метотрексат, 22% - ингибиторы ФНО-α, ГКС – 14,2%

Многофакторный анализ

Предикторы каротидного атеросклероза

$$Y = \frac{\exp(-4,63121 + 1,248228X)}{1 + \exp(-4,63121 + 1,248228X)}$$

**Влияние DAS 28 на
развитие каротидного
атеросклероза**

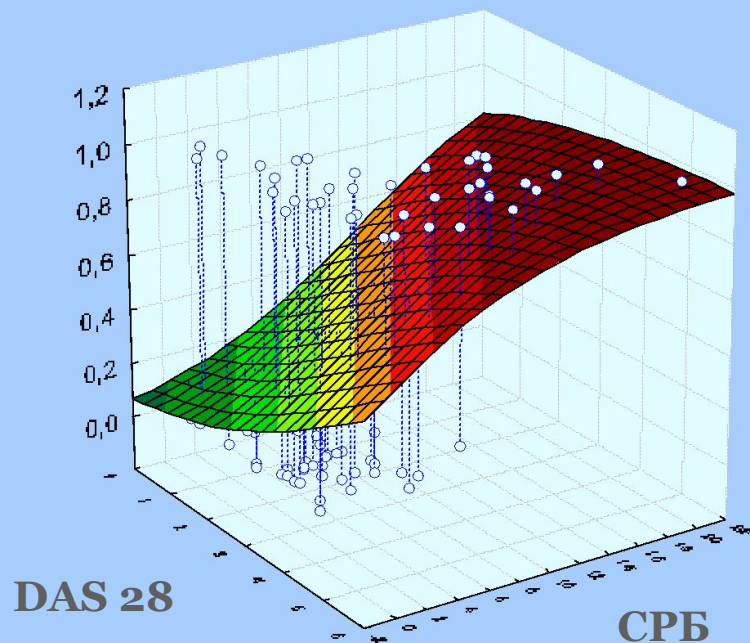
ROC - анализ

Многофакторный анализ

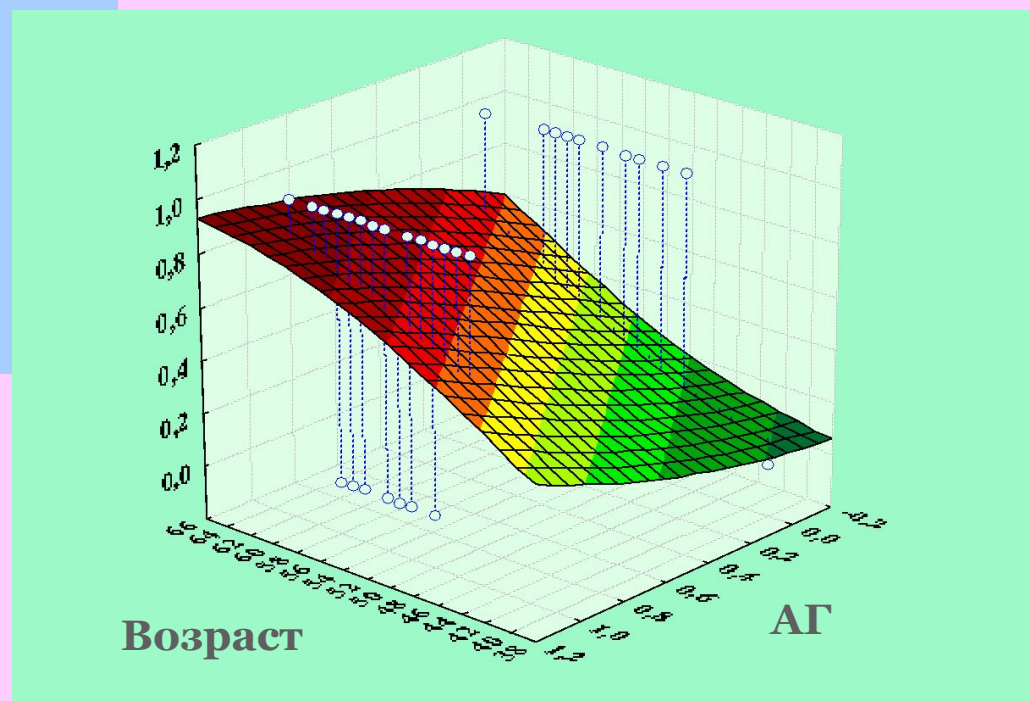
Предикторы коронарного кальциноза

$$Z = \frac{\exp(-2,2623 + 0,452362X + 0,170108Y)}{1 + \exp(-2,2623 + 0,452362X + 0,170108Y)}$$

**Влияние DAS 28 и уровня
СРБ на развитие
коронарного кальциноза**



**Влияние АГ и возраста
на развитие
коронарного
кальциноза**



Влияние ингибиторов ФНО-α, метотрексата, НПВС и ГКС на сердечно-сосудистую заболеваемость у пациентов с ревматоидным артритом: системный обзор и мета-анализ

	Все кардиоваскулярные события	Инфаркт миокарда	Инсульт	Сердечная недостаточность
Ингибиторы ФНО-α	RR, 0,70 (0,54-0,90)	RR, 0,59 (0,36-0,97)	RR, 0,57 (0,35-0,92)	RR, 0,75 (0,49-1,15)
Метотрексат	RR, 0,72 (0,57-0,91)	RR, 0,81 (0,68-0,96)	RR, 0,78 (0,4-1,5)	RR, 0,8 (0,6-1)
НПВС	RR, 1,18 (1,01-1,38)	RR, 1,13 (0,93-1,37)	RR, 2,15 (1,19-3,87)	RR, 0,86 (0,71-1,03)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	RR, 1,36 (1,1-1,67)			
Неселективные НПВС	RR, 1,08 (0,94-1,24)			
ГКС	RR, 1,47 (1,34-1,60)	RR, 1,41 (1,22-1,63)	RR, 1,57 (1,05-2,35)	RR, 1,42 (1,1-1,82)

Рекомендации по применению НПВС и ГКС у пациентов с ревматоидным артритом

- ▣ Необходимо проводить тщательное мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы в течение всего периода лечения нестероидными противовоспалительными препаратами у больных, имеющих высокий кардиоваскулярный риск
- ▣ Рекомендуется использовать минимально возможные дозы глюкокортикостероидных гормонов

Резюме

“Несмотря на отсутствие в настоящее время рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности применения статинов, антигипертензивных препаратов, а также модификации факторов риска на клинические кардиоваскулярные конечные точки у пациентов с ревматоидным артритом, у нас **нет оснований** не использовать профилактические меры, которые с большой вероятностью будут эффективны и у этой категории пациентов”

Dr. Mike J.L. Peters

Спасибо за внимание



Представленные на конференции выступления будут размещены на сайте 3-й кафедры внутренних болезней БГМУ www.bsmtu.by