

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy – aspekty praktyczne

Cardiovascular risk assessment in patients with systemic lupus erythematosus: practical aspects

Monika Swacha, Ewa Więsik-Szewczyk, Marzena Olesińska

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, powikłania sercowo-naczyniowe, ryzyko, postępowanie.

Key words: systemic lupus erythematosus, cardiovascular events, risk, management.

Streszczenie

Powikłania sercowo-naczyniowe są przyczyną 20–30% zgonów chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU). Występują one w tej grupie chorych częściej i w młodszy wieku niż w populacji ogólnej (tab. I). Przyczyny tego zjawiska nie zostały wyjaśnione. Na przyspieszony rozwój miażdżycy wpływają zaburzenia lipidowe, współistniejące zapalenie oraz być może stosowanie glikokortykosteroidów.

W pracy przedstawiono tradycyjne i swoiste dla TRU czynniki wpływające na rozwój miażdżycy (tab. II). Zwrócono uwagę na korzyści wynikające z kontroli aktywności choroby i stosowania leków antymalarycznych. Omówiono miejsce badań obrazowych w diagnostyce miażdżycy, w tym badania ultrasonograficznego tętnic szyjnych z oceną grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (*intima-media thickness* – IMT). Obecnie nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących profilaktyki pierwotnej i wtórnej wśród chorych na TRU. Zaproponowano strategię postępowania, której wprowadzenie może zmniejszyć ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych (tab. III).

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów zarówno w populacji polskiej, jak i europejskiej. Dzięki poprawie jakości opieki zdrowotnej zmniejsza się umieralność z ich powodu, ale wraz ze starzeniem się społeczeństwa i wydłużaniem się czasu życia zwiększa się częstość incydentów sercowo-naczyniowych.

Summary

Cardiovascular disease is one of the leading causes of deaths in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It occurs more often and at a younger age than in the general population (Table I). The causes of this phenomena have not yet been explained. Accelerated atherosclerosis is related to elevated total cholesterol, coexisting autoimmunization and chronic glucocorticoids treatment. In practice, patients with SLE are treated as a group of high risk of cardiovascular complications.

In the paper authors present classic and SLE – specific risk factors leading to atherosclerotic vascular events (Table II). Attention is focused on probable benefits of antimalarial treatment. The significance of additional imaging investigations, including carotid duplex for assessment of intima-media thickness/plaque, in diagnosis of atherosclerosis is reviewed. At the moment no clear recommendations have been defined related to primary and secondary preventive methods for SLE patients. Finally, a strategy of management is proposed (Table III).

Chorzy na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) stanowią niewielki odsetek osób zmarłych z powodu incydentów sercowo-naczyniowych, są jednak narażeni na to powikłanie w młodszy wieku [1, 2].

Przyspieszony rozwój miażdżycy związany z występowaniem zaburzeń lipidowych, przewlekłym procesem autoimmunizacyjnym i odległymi skutkami stosowanego leczenia współistnieje z zajęciem układu sercowo-naczy-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Więsik-Szewczyk, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 57 26, e-mail: ewa.w.szewczyk@gmail.com

Praca wpłynęła: 29.08.2011 r.

niowego oraz wynikającymi z tego powikłaniami [3]. Celem pracy jest przedstawienie ryzyka sercowo-naczyniowego wśród chorych na TRU na tle populacji ogólnej oraz wskazanie działań, których podjęcie może zmniejszyć to ryzyko.

Znaczenie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

W latach 70. ubiegłego wieku Urowitz i wsp. przedstawili dwubiegunowy model śmiertelności chorych na TRU [4]. W początkowym okresie zgonu dotyczą pacjentów z wysoką aktywnością choroby, zajęciem nerek, którzy otrzymują duże dawki glikokortykosteroidów (GKS) i są narażeni na poważne zakażenia. Na drugim biegunie znalazły się zgoni z powodu zawału serca na podłożu miażdżycy naczyń wieńcowych u chorych z niską aktywnością choroby i przewlekłą terapią GKS w wywiadzie [4]. Pomimo znacznego postępu w leczeniu chorych na TRU, wyniki opublikowane 25 lat później przez Warda i wsp. potwierdzają powyższy model [5].

Choroby układu sercowo-naczyniowego ogółem (choroba niedokrwienności serca, udar, choroba naczyń obwodowych) są przyczyną 20–30% zgonów chorych na TRU [6]. Częstość występowania udaru w tej grupie sięga 15% [7]. Szacowane ryzyko sercowo-naczyniowe wśród chorych na TRU jest 5 razy większe w porównaniu z populacją ogólną [6]. Według Manzi i wsp. w grupie kobiet w wieku 35–44 lat ryzyko to jest nawet 52-krotnie większe w porównaniu z populacją Framingham Study. Średni wiek wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego wśród kobiet chorych na TRU to 52. rok życia, natomiast w populacji ogólnej większość incydentów sercowo-naczyniowych obserwuje się u kobiet po 55. roku życia [2]. Częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na TRU, ocenioną na podstawie danych z piśmiennictwa, przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych wśród chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Table I. Frequency of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus

Autor, rok	Grupa badana	Chorzy z ≥ 1 incydem sercowo-naczyniowym	Wiek [lata]
Petri, 1992 [11]	229	19 (8,3%)	47,1
Manzi, 1997 [2]	498	33 (6,6%)	44
Svengusson, 2001 [9]	206	23 (11,2%)	54,3
Bessant, 2006 [3]	680	29 (4,2%)	49*
Certoli, 2009 [23]	1333	122 (9,1%)	42,3
Urowitz, 2010 [60]	1249	72 (5,6%)	brak danych

*Wiek w chwili wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Klasyczne czynniki ryzyka

Podstawowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego to: wiek, płeć męska, nadciśnienie tętnicze, duże stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC) i cholesterolu LDL (*low density lipoproteins cholesterol* – LDL-C), małe stężenie cholesterolu HDL (*high density lipoproteins cholesterol* – HDL-C), palenie papierosów, cukrzyca typu 2. Istotne znaczenie mają również obciążający wywiad rodzinny, mała aktywność fizyczna, otyłość, a także czynniki psychospołeczne, m.in. stres i depresja. Spośród badań laboratoryjnych wymienia się zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), homocysteiny, lipoproteiny A i fibrynogenu.

Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że wśród chorych na TRU niektóre z czynników ryzyka występują częściej niż w populacji ogólnej [3, 8–12]. Czynniki te przedstawiono w tabeli II. Jednym z najważniejszych jest dyslipidemia charakterystyczna dla TRU: zwiększone stężenie triglicerydów (TG) i frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein cholesterol* – VLDL-C), zmniejszone stężenie HDL-C i apolipoproteiny A-I (apoA-I) [13]. Obserwowano związek tych zaburzeń z okresami zaostrzeń oraz wysoką aktywnością choroby ocenianą wg skali SLEDAI [14, 15].

Czynniki ryzyka specyficzne dla toczenia rumieniowatego układowego

Przewlekłe zapalenie

Miażdżycą jest przewlekłym procesem zapalnym toczącym się w ścianie dużych i średnich tętnic [16]. Wyda-

Tabela II. Konwencjonalne i swoiste dla tocznia rumieniowatego układowego czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych**Table II.** Classic and SLE – specific risk factors for cardiovascular events

Czynniki populacyjne klasyczne	Czynniki swoiste dla tocznia rumieniowatego układowego
nadciśnienie tętnicze	cytokiny prozapalne
hipertriglicydemia	autoprzeciwiata przeciwko: komórkom śródbłonna (AECA),
cukrzyca typu 2	CRP, oxLDL, HDL, apoA-I, HSP-60/65, fosfolipidom,
otyłość	protrombinie, lipazie lipoproteinowej
zwiększone stężenie CRP	przewlekła glikokortykosteroidoterapia
homocysteinemia	
lipoproteina A	
przerost lewej komory serca	
mała aktywność fizyczna	

je się, że w TRU jej przyspieszeniu sprzyjają nieprawidłowości specyficzne dla tej jednostki chorobowej, m.in.: przewlekły proces zapalny – związana z nim synteza cytokin prozapalnych, aktywacja układu dopełniacza, stres oksydacyjny [17], oraz nieprawidłowości serologiczne, wymienione w tabeli II [18, 19].

Cytokiny prozapalne o udowodnionym proaterogennym działaniu, których stężenie zwiększa się w TRU, to: interleukiny 6, 8 i 17 (IL-6, IL-8 i IL-17), interferon γ (IFN- γ), czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* – TNF- α), czynnik aktywujący limfocyty B (*B-cell activating factor* – BAFF), czynnik zahamowania migracji makrofagów (*macrophage migration inhibitory factor* – MIF) oraz białko chemotaktyczne dla makrofagów (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1) [18, 20]. Wpływają one na różne etapy formowania blaszki miażdżycowej, mobilizację i pobudzenie komórek zapalnych. Stężenie TNF- α koreluje ze stężeniem TG i LDL. Jest to wynikiem zahamowania przez TNF- α aktywności lipazy lipoproteinowej, odpowiedzialnej za metabolizm lipoprotein bogatych w TG [21, 22].

Zaburzenia serologiczne

Zależność między występowaniem autoprzeciwiata a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na TRU jest przedmiotem intensywnych badań [23]. Najwięcej danych dotyczy przeciwiata antyfosfolipidowych. Przeciwiata antyfosfolipidowe, zwłaszcza w klasie IgG, są odpowiedzialne za zmniejszone wiązanie aneksyny 5 (AnxA5) na powierzchni komórek śródbłonna naczyń. Aneksyna 5 tworzy tarczę ochronną nad fosfolipidami błon komórkowych i blokuje ich właściwości prozakrzepowe [24]. Ważną rolę odgrywają również przeciwiata reagujące z oxLDL. Jest to heterogenna grupa przeciwiata, z których część reaguje też krzyżowo z fosfolipidami [25, 26].

Zajęcie nerek

Zajęcie nerek w przebiegu TRU wiąże się z nadciśnieniem tętniczym, insulinoopornością, stresem oksydacyjnym, zaburzeniami lipidowymi oraz nadkrzepliwością krwi. Zmiany te, zwłaszcza przy współistnieniu białkomoczu nerczycowego, nasilają proces zapalny w ścianie naczyń [27]. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wtórną do TRU jest 2,4 razy większe wśród dzieci i 1,7 razy większe wśród dorosłych [28], a ryzyko zawału mięśnia sercowego 2,8 razy większe w porównaniu z ryzykiem u chorych bez tego powikłania [29].

Stosowane leczenie

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy są lekami najczęściej stosowanymi w terapii TRU. Dotychczasowe badania dotyczące ich wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe przyniosły sprzeczne wyniki. Niekorzystny efekt działania GKS [2, 11, 30, 31] jest związany z zaburzeniami lipidowymi (dyslipidemia atrogenna związana ze stosowaniem GKS) oraz insulinoopornością [32]. Prowadzi to do otyłości i wzrostu ciśnienia tętniczego. Na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe wpływa przede wszystkim dawka skumulowana GKS [33], natomiast korzystny wpływ stosowania GKS wiąże się z ich działaniem przeciwzapalnym i immunosupresyjnym [13, 34].

Leki immunosupresyjne

Innymi lekami zmieniającymi metabolizm tłuszczów są azatiopryna (z uwagi na swoją hepatotoksyczność sprzyjającą stłuszczeniu wątroby i nadmiernej produkcji lipoprotein o bardzo małej gęstości) oraz cyklosporyna, która bezpośrednio zwiększa syntezę LDL.

Leki antymalaryczne

Hydroksychlorochina (HCQ), która zmniejsza częstość zaostrzeń oraz aktywność TRU [35, 36], ma korzystne działanie metaboliczne. U chorych leczonych HCQ stwierdza się mniejsze stężenie TG i lipoprotein bogatych w triglicerydy [36], zmniejsza się stężenie TC, zwiększa synteza HDL-C [37, 38], zmniejsza stężenie glukozy na czczo [39]. Korzystny wpływ metaboliczny jest szczególnie istotny w przypadku chorych leczonych przewlekłe GKS. Hydroksychlorochina wykazuje ponadto korzystne działania reologiczne i przeciwzakrzepowe [10, 40].

Strategia postępowania w populacji ogólnej

Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych rozwijających się na podłożu miażdżycy wiąże się z dwiema strategiami: populacyjną oraz dużego ryzyka. Najistotniejsze czynniki ryzyka występowania chorób układu sercowo-naczyniowego są czynnikami modyfikowalnymi i to ich dotyczą zalecenia – zarówno nefarmakologiczne, jak i farmakologiczne – aktualizowane w 2007 r. przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology – ESC*) [41].

Jako metoda przesiewowa, u osób bez stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca, zalecane jest oszacowanie 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego. Narzędziem, które pozwala na jego ocenę, są skale ryzyka. Najczęściej stosowane to: Framingham dla populacji Stanów Zjednoczonych i Kanady oraz karty ryzyka SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) dla populacji europejskiej, w tym polskiej [41]. Karta SCORE oraz jej wersja elektroniczna *Heart Score* uwzględniają następujące parametry: wiek, płeć, ciśnienie tętnicze, palenie papierosów i stężenie TC. W drugiej, zmodyfikowanej wersji stężenie TC zastąpiono wskaźnikiem TC/HDL-C i stosowanie tej właśnie wersji zalecają rekomendacje EULAR dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [42].

Karta SCORE oszacowuje 10-letnie bezwzględne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, przyjmując za wysokie wynik $\geq 5\%$. Jej wadą jest zawyżanie ryzyka w populacji osób po 60. roku życia i jego zaniżanie u osób młodszych. Ponadto ryzyko całkowite jest najprawdopodobniej niedoszacowane, ponieważ skala ta przewiduje jedynie zdarzenia śmiertelne.

Strategia postępowania u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego oraz postępowania u chorych na TRU [43]. Stosowanie tylko zasad opracowanych dla populacji ogólnej w tej grupie chorych jest niemiarodajne [6, 44, 45].

Esdaille i wsp. w retrospektywnym badaniu analizowali przydatność kalkulatora ryzyka Framingham dla oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie 296 chorych na TRU. Uzyskane wyniki porównano z rzeczywistą liczbą incydentów odnotowanych w historii choroby (współczynnik obserwowane/przewidywane). Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że rzeczywista liczba zdarzeń była istotnie wyższa od szacowanej: 7,5 i 7,9 razy odpowiednio dla choroby niedokrwiennej serca i udaru oraz 10 razy dla zawału mięśnia sercowego niezakończonygo zgonem i aż 17 razy dla zgonów sercowych [44].

Chung i wsp. również sugerują, że skale uwzględniające jedynie tradycyjne czynniki ryzyka mają obniżoną wartość prognostyczną dla populacji chorych na TRU [45].

Elliot i Manzi postulują, aby chorych z TRU traktować jak osoby z już rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego [46]. Autorzy proponują w tej grupie chorych kontrolę lipidogramu w trakcie pierwszej wizyty, następnie raz w roku, a w przypadku stwierdzenia odchyleń w tym badaniu – co pół roku lub po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Kolejnym elementem jest coroczna kontrola glikemii na czczo, a jeśli przekracza ona 6,1 mmol/l, wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą. Podczas każdej wizyty zalecana jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego, a wartość docelowa ciśnienia to 120/80 mm Hg lub niższe. Ważne jest również skontrolowanie masy ciała i obwodu talii w trakcie każdej wizyty. U wszystkich chorych zaleca się zaprzestanie palenia papierosów (z uwzględnieniem leczenia farmakologicznego).

Poglądy te są zbieżne z najnowszymi rekomendacjami dotyczącymi zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym u kobiet. Toczeń rumieniowaty układowy jest w nich wymieniany jako choroba kwalifikująca pacjentki do grupy wysokiego ryzyka [47].

Hallegua i wsp. w swoim algorytmie proponują dodatkowo badania przeciwciał antyfosfolipidowych i krążącego antykoagulantu toczenia, rozważenie terapii przeciwplatekowej, ocenę stężenia homocysteiny oraz suplementację kwasu foliowego, jeśli jej stężenie jest podwyższone [48].

Badania obrazowe w diagnostyce miażdżycy

Badanie obrazowe, które umożliwia rozpoznanie miażdżycy w jej wczesnym okresie, to badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych w ekspozycji B, z oceną grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (*intima-media thickness – IMT*). Jest ono często stosowane w badaniach klinicznych i epidemiologicznych [49]. Jego zalety to bezpieczeństwo, powtarzalność, dostępność i niska cena. Badanie to umożliwia ilościowy pomiar zmian strukturalnych w ścianach naczyń szyjnych, które korelują ze zmianami w naczyniach wieńcowych [50]. Grubość IMT ma związek z wiekiem, stężeniem LDL-C, skurczowym ciśnieniem tętniczym i jest predyktorem przyszłych incydentów sercowo-

-naczyniowych [33, 50]. Dotychczasowe badania [1, 33, 34] wykazały, że u chorych na TRU, w porównaniu z grupą kontrolną, istotnie częściej stwierdza się pogrubienie IMT oraz obecność blaszek miażdżycowych. Manzi i wsp. w grupie 175 kobiet z TRU wykazali związek zmian w naczyniach z czasem trwania choroby, skumulowaną dawką prednizonu, aktywnością choroby i stopniem uszkodzenia w przebiegu TRU [51].

Inną nieinwazyjną metodą obrazowania jest tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (*single-photon emission computed tomography* – SPECT) z oceną perfuzji mięśnia sercowego. Zaburzenia perfuzji mięśnia świadczą pośrednio o obecności zmian w naczyniach wieńcowych [52]. Wadami tej metody są jej niewielka dostępność i wysoki koszt.

Bezpośrednią, nieinwazyjną ocenę tętnic umożliwiającą: tomografia komputerowa strumienia elektronów (*electron beam computed tomography* – EBCT) z oceną stopnia uwapnienia tętnic (*calcium score* – CS), obecnie coraz rzadziej stosowana [10], tomografia komputerowa wielorzędowa (*multidetector computed tomography* – MCT) z oceną CS [48] oraz angio-MR, które charakteryzuje się mniejszą czułością w wykrywaniu zwężeń w obrębie tętnic w porównaniu z tomografią wielorzędową. Metody te, z uwagi na wysoki koszt i małą dostępność, nie są rutynowo stosowane.

Dotychczasowe wyniki badań [2] sugerują, że USG tętnic szyjnych z oceną IMT może się stać składową oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych na TRU.

Leczenie hipolipemizujące

Najsukuteczniejszymi i najczęściej stosowanymi lekami hipolipemizującymi są statyny, czyli inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A (HMG CoA). Poza korzystnym wpływem na profil lipidowy hamują one tworzenie komórek piankowatych i zmian miażdżycowych. Skuteczność statyn i ich wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego wiążą się prawdopodobnie również z ich działaniem plejotropowym: poprawą czynności śródbłonna, zmniejszeniem podatności śródbłonna na uszkodzenie spowodowane przez składowe dopełniacza, zwiększonym wytwarzaniem tlenu azotu, hamowaniem syntezy endoteliny 1, głównej substancji naczyniokurczącej, stabilizacją blaszki miażdżycowej, działaniem antyoksydacyjnym. Statyny mają korzystne działanie reologiczne, zmniejszają lepkość krwi, zmniejszają ekspresję inhibitora 1 aktywatora plazminogenu (*plasminogen activator inhibitor 1* – PAI-1), zwiększają ekspresję tkankowego aktywatora plazminogenu [53].

Dla lekarza reumatologa istotne jest ich potencjalne działanie immunomodulujące. Statyny, szczególnie atorwastatyna, zmniejszają zależną od IFN- γ ekspresję cząsteczek MHC II [54] i zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych. Dzięki zahamowaniu szlaku miewalonowego modyfikują przekazanie sygnałów w komórce.

Tabela III. Schemat kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Table III. Cardiovascular risk assessment in patients with systemic lupus erythematosus

<p>1. Redukcja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zależnych od TRU:</p> <p>kontrola aktywności/remisji TRU</p> <p>zmniejszenie dawek i skrócenie czasu stosowania GKS</p> <p>oznaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych</p> <p>rozważenie terapii lekami antymalarycznymi, przeciwplatekcyjnymi</p>
<p>2. Edukacja chorego na temat zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w TRU</p>
<p>3. Edukacja chorego na temat tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>otyłości</p> <p>nadciśnienia tętniczego</p> <p>dyslipidemii</p> <p>cukrzycy</p> <p>hiperhomocysteinemii</p> <p>palenia tytoniu</p>
<p>4. Postępowanie profilaktyczne:</p> <p>regularne monitorowanie:</p> <p>masy ciała/obwodu talii</p> <p>ciśnienia tętniczego</p> <p>lipidogramu</p> <p>glikemii</p> <p>homocysteiny</p> <p>dieta i aktywność fizyczna</p> <p>poradnictwo</p>
<p>5. Leczenie:</p> <p>farmakologiczne i chirurgiczne</p> <p>leki hipotensyjne</p> <p>statyny</p> <p>leki hipoglikemiczne</p> <p>suplementacja kwasu foliowego</p> <p>leki antyngotynowe</p>

Dotychczasowe badania dotyczące stosowania statyn w populacji chorych na TRU są nieliczne, a ich wyniki sprzeczne. Ferreira i wsp. [55] oraz Kotyla i wsp. [56] odnotowali zmniejszenie aktywności choroby mierzone wg skali SLE-DAI w trakcie leczenia odpowiednio atorwastatyną i simwastatyną. W prowadzonym przez Petri i wsp. dwuletnim badaniu klinicznym *Lupus Atherosclerosis Prevention Study* (LAPS) nie stwierdzono wpływu stosowania atorwastatyny w dawce 40 mg/dobę na zmniejszenie aktywności zapalnej oraz zahamowanie zmian miażdżycowych w ich okresie subklinicznym [57]. Zdecydowanie większe korzyści ze stosowania atorwastatyny odnieśli chorzy na RZS [58].

Podsumowanie

Choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym wciąż zbyt rzadko są tematem rozmów z pacjentem czy też obszarem zainteresowania lekarza reumatologa [46, 59, 60]. Opracowane przez EULAR rekomendacje dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego obejmują chorych na RZS, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i tłuszczycowe zapalenie stawów [42]. Zalecają one mnożenie ryzyka oszacowanego z użyciem karty SCORE przez 1,5. Opracowanie zaleceń swoistych dla populacji chorych na TRU wymaga dalszych badań epidemiologicznych. W tabeli III zaproponowano zasady postępowania i oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że chorzy na TRU w większym stopniu niż populacja ogólna są narażeni na powikłania sercowo-naczyniowe. W wykryciu tych powikłań i zapobieganiu im konieczna jest aktywna postawa lekarza, z systematyczną kontrolą ciśnienia tętniczego, oceną profilu lipidowego, a w przypadku nieprawidłowości – zastosowaniem leczenia statynami. Jednocześnie ważną rolę odgrywa też optymalizacja leczenia TRU, z rozważeniem zastosowania leków antymalarycznych u wszystkich chorych bez przeciwwskazań, oraz unikanie podawania dużych dawek skumulowanych GKS. Być może badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych stanie się metodą, która pozwoli na wykrycie zmian miażdżycowych we wczesnym okresie.

Piśmiennictwo

- Salmon JE, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in SLE: implications for patients management. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 341-344.
- Manzi S, Meilhan EN, Raire JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-415.
- Bessant R, Duncan R, Ambler G, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 892-899.
- Urowitz MB, Bookman AM, Kocher BE, et al. The bimodal mortality in SLE. *Am J Med* 1976; 60: 221-225.
- Ward M, Puyn E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus: long term follow up of an Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1492-1499.
- Bessant R, Hingorani A, Patel L, et al. Risk of coronary heart disease and stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 924-929.
- Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989; 20: 583-591.
- Bruce IN, Urowitz MB, Gladmann DD, et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3159-3167.
- Svengusson E, Jenssen-Urstad K, Heimbueger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001; 104: 1887-1893.
- Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2220-2227.
- Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513-519.
- Borba EF, Santos RD, Bonfa E, et al. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 220-223.
- Sarkissian T, Beyenne J, Feldman B, et al. The complex nature of the interaction between disease activity and therapy on the lipid profile in patients with pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1283-1290.
- Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 533-539.
- Urquiza-Padilla M, Balada E, Chacon P, et al. Changes in lipid profile between flare and remission of patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009; 36: 1639-1645.
- Russell R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, et al. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus – evidence of increased oxidative stress and dyslipidaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 758-762.
- López-Pedraza CH, Aguirre MÁ, Barbaroja N, et al. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. *J Biomed Biotechnol* 2010. Published online 2010 September 26.
- Urowitz MB, Gladmann DD. Accelerated atheroma in lupus-background. *Lupus* 2000; 9: 161-165.
- Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 2006; 33: 539-545.
- Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, et al. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003; 12: 454-461.
- Elliot JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 481-494.
- Bertoli AM, Vila LM, Alarcon GS. Factors associated with arterial vascular events in PROFILE: a Multiethnic Lupus Cohort. *Lupus* 2009; 18: 958-965.
- Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal

- shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *Am J Pathol* 2003; 163: 1193-1200.
25. Vaarala O. Antibodies to oxidized LDL. *Lupus* 2000; 9: 202-205.
 26. Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5: 75-100.
 27. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1405-1409.
 28. Sule S, Fivush B, Furth S. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 93-98.
 29. Wells DK, Ward MM. Nephritis and the risk of acute myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 223-229.
 30. Bulkley BH, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58: 243-264.
 31. MacGregor AJ, Dhilon VB, Binder A, et al. Fasting lipids and anti-cardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 152-155.
 32. Ettlinger WH, Goldberg AP, Applebaum-Bowden D, et al. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med* 1987; 83: 503-508.
 33. Fischer K. Czynniki ryzyka pogrubienia kompleksu błony wewnętrznej i środkowej oraz rozwoju blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Roczniki PAM* 2008; 54: 222-232.
 34. Roman MJ, Shaker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-2406.
 35. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al.; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1473-1480.
 36. Hodis HN, Quismorio FP Jr, Wickham E, et al. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 661-665.
 37. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999; 26: 325-330.
 38. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 2142-2145.
 39. Penn SK, Kao AH, Schott L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010; 37: 1136-1142.
 40. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29-36.
 41. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414.
 42. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-331.
 43. Wajed W, Ahmad Y, Durlington N, et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 7-12.
 44. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail fully to account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331-2337.
 45. Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 562-569.
 46. Elliot JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 481-494.
 47. Lloyd-Jones DM, Newby KM, Pina LI, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1404-1423.
 48. Hallegua DS, Wallace DJ. How accelerated atherosclerosis in SLE has changed our management of the disorder. *Lupus* 2000; 9: 228-231.
 49. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-494.
 50. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-1249.
 51. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 51-60.
 52. Sella EM, Sato EI, Leite WA, et al. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1066-1070.
 53. Abeles AM, Pilinger MH. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 393-407.
 54. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399-1402.
 55. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, et al. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilatation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology* 2007; 46: 1560-1565.
 56. Kotyla PJ, Sliwiska-Kotyla B, Kucharz EJ. TNF- α as a potential target in the treatment of systemic lupus erythematosus: a role for the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin. *J Rheumatol* 2006; 33: 2361-2363.
 57. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 760-765.
 58. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 2015-2021.
 59. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Detection and modification of risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 435-440.
 60. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 881-887.