

Revmatoidní artritida pro kardiologa

P. Bradna

II. interní gastroenterologická klinika a Subkatedra revmatologie katedry interních oborů LF UK a FN v Hradci Králové

Souhrn

Revmatoidní artritida je systémové zánětlivé autoimunitní onemocnění postihující především pohybový aparát, ale i další systémy včetně kardiovaskulárního. Současná terapie choroby je u naprosté většiny nemocných schopna docílit remise aktivity se zastavením nebo zásadním zpomalením prognosticky významných postižení. Zásadním momentem se jeví včasné zahájení léčby chorobu modifikujícími léky a dosažení setrvalé remise nebo nízké aktivity nemoci. Z kardiovaskulárních aspektů jsou nejvýznamnější důsledky urychlení aterosklerotických změn působením klasických i pro revmatoidní artritidu specifických rizikových faktorů. Kardiovaskulární riziko je u nemocných revmatoidní artritidou asi 1,5x vyšší než u běžné populace a musí být monitorováno a včas léčeno.

Klíčová slova

revmatoidní artritida – urychlená arterioskleróza – terapie – biologická léčba

Rheumatoid arthritis for cardiologists

Abstract

Rheumatoid arthritis is a systemic, inflammatory autoimmune disease, primarily affecting the musculoskeletal system, but also other systems which include the cardiovascular system. Current therapy of the disease is able to achieve remission, with a slowdown or prevention of significant damage in the vast majority of patients. The crucial moment seems a timely initiation of disease-modifying drugs and the achievement of sustained remission or at least low activity of the disease. The most significant cardiovascular aspect of rheumatoid arthritis is the acceleration of atherosclerotic changes as a result of general and rheumatoid-arthritis-specific risk factors. The cardiovascular risk in RA patients is about 1.5 times higher than in the general population and needs to be monitored and treated in a timely manner.

Key words

rheumatoid arthritis – accelerated arteriosclerosis – therapy – biological therapy

Revmatoidní artritida (RA) je systémové zánětlivé onemocnění. Postihuje pohybový aparát a vede k výraznému snižování kvality života až po ztrátu soběstačnosti (obr. 1). Současně však RA postihuje řadu dalších orgánů a systémů, v neposlední řadě kardiovaskulární (KV) aparát. Právě mimokloubní postižení je převážně odpovědné za fakt, že RA zkracuje přežití [1]. Onemocnění se rozvíjí na geneticky disponovaném terénu, zejména HLA DR antigenů (sdílený epitop). Predisponujících genetických znaků je však rozpoznána celá řada. Nejvýznamnějším vlivem zevního prostředí přispívajícím k zvýšení rizika vzniku i destruktivního průběhu RA je kouření [2].

Podstatou patogeneze je autoimunitní reakce na abnormálně změněné proteiny vedoucí ke spuštění zánětlivé kaskády cytokinů a k destrukci postižených tkání. Prvotní změny přitom neprobíhají v pohybovém aparátu, ale nejspíše v plicích nebo gingivách (infekce bakterií *Porphyromonas gingivalis*) a k těmto procesům zřejmě dochází roky před prvními klinickými projevy.

Uvolnění prozánětlivých cytokinů, zejména TNF α , IL-6 a IL-1, pak vede k projevům artritidy, vzniku zánětlivého infiltrátu (pannu) a k destrukci kloubní chrupavky a subchondrální kosti.

RA postihuje kolem 1 % populace v podmínkách vyspělých evropských zemí. Může začít v kterémkoli dospělém věku. Průběh onemocnění může jevit spontánní vzplanutí



Obr. 1. Typický vzhled ruky u destruktivní revmatoidní artritidy.

Tab. 1. ACR/EULAR klasifikační kritéria 2010 pro revmatoidní artritidu.

Klouby (0–5)	
1 velký	0
2–10 velkých	1
1–3 malé klouby rukou/nohou nebo zapěstí (s nebo bez postižení velkých kloubů)	2
4–10 malé klouby rukou/nohou nebo zapěstí (s nebo bez postižení velkých kloubů)	3
> 10 (alespoň 1 malý kloub rukou/nohou nebo zapěstí)	5
Sérologie (0–3)	
RF a/nebo ACPA oboji negativní	0
RF a/nebo ACPA níže pozitivní	2
RF a/nebo ACPA vysoce pozitivní	3
Trvání symptomů (0–1)	
< 6 týdnů	0
≥ 6 týdnů	1
Reaktanty akutní fáze (0–1)	
normální CRP a FW	0
abnormální CRP a/nebo FW	1
Pro stanovení diagnózy je nezbytné skóre ≥ 6	
RF – revmatoidní faktory, ACPA – protilátky proti citrulinovaným peptidům, CRP a FW – reaktanty akutní fáze	

Tab. 2. Biologické a cílené syntetické choroby modifikující léky.

Inhibitory TNFα	Blokátor IL-6
infiximab (+ biosimilární)	tocilizumab
adalimumab	
etanercept (+ biosimilární)	Blokátor kostimulace T lymfocytů
golimumab	abatacept
certolizumab	
Blokátory JAK kinázy (očekávané)	Blokátor CD-20 – anti B lymfocyty
tofacitinib	rituximab
baricitinib	

a ústupy aktivity, u značné části nemocných je progredující v čase. Zatímco zpočátku onemocnění závisí stupeň poškození na zánětlivé aktivitě, v pozdějších fázích na progresi strukturálních změn průkazných zobrazovacími metodami.

Heterogenita onemocnění se projevuje zejména mezi nemocnými s přítomnými auto-protilátkami (zejména revmatoidní faktory (RF) a protilátky proti citrulinovaným nebo karbamylovaným proteinům) a pacienty s negativními nálezy. Obě skupiny se zřejmě významně liší v patogenezi a jistě v odpovědi na terapii a rovněž v riziku postižení mimokloubních tkání.

Významná měnlivost klinického obrazu a absence patognomického nálezu či vyšet-

ření nutí použít k diagnóze RA soubor kritérií obsahující klinické a laboratorní, popřípadě i RTG nálezy. Tato kritéria byla vygenerována jako klasifikační pro účely klinického výzkumu, jsou však široce používána v klinické diagnostice. Klasická kritéria ACR (American college of rheumatology) z roku 1984 [3] jsou i nadále platná, avšak obsahují pozdně vznikající změny, a tak mají nízkou senzitivitu v časných fázích nemoci, kdy je zahájení léčby nejúčinnější. Proto byl vyvinut současně používaný soubor kritérií ACR-EULAR (Evropská liga proti revmatizmu) 2010 (tab. 1) [4] posouvající diagnózu (a tím i začátek léčby) výrazně blíže k prvním klinickým projevům onemocnění.

Klinické studie časných fází RA jasně prokázaly větší dlouhodobý efekt časně zahájené léčby. Nejpriznivější výsledky léčby byly prokázány při zahájení v prvních 3 měsících od vzniku kloubního otoku. Už zpoždění v řádu měsíců výsledky zhoršuje. První 3 měsíce od vzniku artritidy (tj. otoku kloubu) jsou označovány jako „window of opportunity“, kdy je u části nemocných šance zvrátit vznik chronického destruktivního onemocnění. Naším cílem by mělo být zastavení tohoto „okna“ u co nejvyššího procenta nemocných [5]. První 1–2 roky onemocnění bývají označovány jako „časná RA“ a jsou alternativním cílem, pokud už se nepodařilo léčit v prvních 3 měsících, což je někdy z různých důvodů obtížně dosažitelné.

Momentem, který rozhoduje o úspěšnosti terapie, je zahájení léčby chorobu modifikujícím lékem (disease modifying antirheumatic drug – DMARD), a nikoli tedy například ibuprofenem. DMARDs snižují zánětlivou aktivitu onemocnění, zpomalují destrukci tkání, mohou vést k remisi choroby. Do skupiny DMARDs náleží klasická imunomodulační léčiva (csDMARDs), biologické léky zasahující prozánětlivé cytokiny (TNFα, IL-6) nebo aktivaci imunitních dějů (např. kostimulace T lymfocytů nebo anti-B lymfocytární protilátky) (tab. 2). Nejnověji se na trhu objevují blokátory nitro-buněčných kináz (tsDMARDs), zejména JAK-kinázy blokující nitro-buněčnou prozánětlivou signalizaci. Jejich efekt je obdobný anti-TNF terapii, jsou však podávány per os. Řada léčiv zasahujících jiné prozánětlivé mechanismy je v klinickém zkoušení.

Jen symptomatický efekt mají klasická analgetika a nesteroidní antirevmatika (nonsteroid antiinflammatory drugs – NSAIDs), což jsou blokátory cyklooxygenázy 1 a 2 s krátkodobou protizánětlivou účinností. K jejich hlavním nevýhodám patří nežádoucí KV, gastrointestinální a renální projevy. Mezi symptomatickými léky a DMARDs stojí kortikosteroidy, které zřejmě mají mírnou chorobu modifikující aktivitu a jsou užívány zejména v kombinaci na počátku léčby, kdy lze profitovat z jejich rychlého protizánětlivého působení.

Základním DMARD RA je metotrexát. Jeho vliv na zpomalení kloubních destrukcí je významný, takže u časně RA mnohdy stačí k zábraně destruktivních změn kloubů. Používá se per os nebo s.c. v počátečním dávkování 10–15 mg 1× týdně a dávka se eskaluje k dosažení efektu až k 30 mg týdně, pokud se neobjeví vedlejší efekty. Z nich jsou nejvýznamnější dyspepsie, vzestup jaterních enzymů nebo

cytopenie. Alternativou může být leflunomid s mírně častějšími vedlejšími účinky nebo sulfasalazin, v monoterapii méně účinný. Málo účinný, ale dobře snášený je hydroxichlorochin. Diskuze o výhodnosti monoterapie proti kombinaci DMARDs intenzivně probíhá.

Při selhání léčby csDMARDs při trvajícím aktivitě choroby a v přítomnosti negativních prognostických ukazatelů je indikována léčba biologickými preparáty. V současné době nejsou jednoznačná data, která by svědčila pro nadřazenost jednoho preparátu nebo skupiny nad jinou. Nejužívanější první volbou jsou blokátory TNF α , které disponují nejpočetnějšími a nejdelšími daty o účinnosti a rizicích. U novějších preparátů zpravidla probíhá dlouhodobé sledování. Na biologickou léčbu zareaguje pozitivně kolem 60 % nemocných, u nichž selhala léčba klasickými DMARDs. U takových nemocných, stejně jako u těch, kdy terapie zafungovala, ale po čase efekt vyhasl, lze použít jiný preparát se stejným nebo odlišným mechanismem účinku (switch). K nežádoucím efektům patří zejména zvýšené riziko infekcí, u TNF α blokátorů zejména tuberkulózy, některých malignit nebo demyelinizačních procesů u disponovaných jedinců.

Detailed strategy of RA treatment is reflected in the current recommendations of EULAR for RA treatment [5], in the CR recommendations of the Czech rheumatology society [6].

Rheumatoid arthritis is in the current era exemplified by the example of onychomycosis, in which the treatment is based on the principle of "treat to target". The goal is to achieve remission or at least low disease activity, which is achieved by a combination of complex parameters of disease activity. In Europe, in the current era, the DAS28 parameter is most commonly used, which is based on the number of swollen and tender joints, the patient's global assessment (on a visual analog scale 1–10) and the laboratory marker of inflammation (sedimentation rate or CRP). The calculation is mathematically complicated and requires the use of a calculator. A simpler calculation (sum of the same input data plus the overall assessment of the doctor (1–10) gives the SDAI index (without laboratory data CDAI). The European and American rheumatology associations define remission by the SDAI or by the system of "no-disease activity" for the number of swollen and tender joints, the overall assessment of the patient and the values of inflammatory markers (Boolean definition of remission). It has been shown that a part of the patients in remission according to DAS28 radiologically progress [7].

Prognóza RA

Long-term prognosis of RA depends primarily on the progression of destructive changes in the joints and the progression of extra-articular damage. At the same time, the establishment of the disease leads to the treatment of csDMARDs drugs, especially methotrexate, which slows down the progression of joint destruction, and the timely initiation of this therapy can prevent destructive changes. Therapy with TNF α inhibitors and other biologic drugs and TNF α inhibitors can lead to the achievement of sustained remission (or at least low disease activity) of the disease.

Kardiologické aspekty revmatoidní artritidy Přímé postižení chorobným procesem

Postižení myokardu u RA je průkazné zejména pomocí pokročilých sonografických metod (speckle tracking ultrasonography) a MRI zobrazení. Převážně subklinické postižení může vést k vzniku arytmogenního substrátu se zvýšeným rizikem náhlé KV smrti. Tímto mechanismem se spekulativně vysvětluje zvýšený výskyt náhlých úmrtí u nemocných RA [8]. Postižení perikardu je u RA velmi časté, sonografické nálezy prokazují přítomnost výpotku až u třetiny nemocných v průběhu choroby. Přestože existují i případy závažné konstriktivní perikarditidy, naprostá většina perikarditid probíhá subklinicky a bývá náhodným sonografickým nálezem. Popisována je rovněž endokarditida s chlopní vadou [9].

RA a urychlení aterosklerózy

RA is a part of a group of systemic diseases (e.g. psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis) which is associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality.

The acceleration of atherogenesis is in addition to the classic risk factors also influenced by the long-term inflammatory activity, which is reflected by an elevated level of high-sensitivity CRP. Autoimmune processes, their pathogenesis, RA, influence the inflammatory reaction in the vessel wall, apoptosis of endothelial cells, expression of chemokines and adhesion molecules. Significant is the role of oxidized LDL particles, heat shock protein 60 and nuclear antigens. It is proven that the higher the risk of RA in patients with the presence of rheumatoid factors and/or anticytoplasmic antibodies against citrullinated proteins. The effect of these specific

risk factors leads to the recommendation to multiply the CV risk by the SCORE coefficient of 1.5 (as in the case of diabetes) [10].

Antirevmatika a KV efekty

The effect of anti-rheumatic drugs on the CV risk is generally ambivalent. At the same time, in the case of non-steroidal anti-rheumatics, the negative effects, corticosteroids on the one hand worsen the lipidogram, on the other hand they effectively reduce the inflammatory activity.

Hydroxichlorochin has antiaggregatory and cardioprotective effects [11]. Methotrexate has, according to the current data, significant cardioprotective effects in RA patients and the timely initiation of therapy is one of the possibilities of positive modification of CV risk in RA patients. Protective effects of TNF α inhibitors, which may increase the LDL level and in the experiment worsen the manifestation of cardiac remodeling, should not be given in the acute phase of ischemic coronary events.

Anti-TNF α therapy also reduces the risk of manifesting diabetes. In the case of IL-6 and bDMARDs with a different mechanism of action, the discussion about CV effects is still ongoing.

KV léky a antirevmatická medikace

Blokátory HMG CoA zřejmě snižují zánětlivou aktivitu RA, i když výsledky klinických studií nejsou zatím jednoznačné. Podobný efekt se předpokládá u inhibitorů ACE a sartanů (krom antihipertenzního efektu). Podání nesteroidních antirevmatik, např. ibuprofenu, může blokovat pozitivní efekty aspirínu na agregaci destiček. KV léčba může rovněž ovlivnit riziko vedlejších účinků antirevmatik. Zde je třeba především zmínit úzkou vazbu toxicity metotrexátu na renální funkce. Z tohoto pohledu může být kritická i renální insuficience navozená intenzivní léčbou diuretiky. Z hlediska krvácivých operačních komplikací se může nepříznivě uplatnit antiagregační efekt nesteroidních antirevmatik, jejichž podávání je – v závislosti na jejich biologickém poločasu a síle ovlivnění cyklooxygenázy 1 – u plánovaných výkonů třeba včas přerušit [12].

Doporučení Evropské ligy proti revmatizmu k prevenci KV komplikací RA a dalších zánětlivých revmatických chorob

In 2017, the current version of the EULAR recommendations for the management of CV risk in RA patients and other systemic

matickými chorobami (ankylozující spondylitidou, psoriatickou artritidou) [13]. Podrobně a na základě extenzivního rozboru dostupných evidence-based pramenů projednávají jednotlivé principy a doporučení k sledování a ovlivnění KV morbidity a mortality u revmatických pacientů. Zastřešující („overarching“) principy potvrzují zvýšené riziko KV komplikací u revmatiků a zavazují revmatology k jeho sledování a používání zejména nesteroidních antirevmatik a kortikosteroidů v souladu se stavem evidence-based poznatků vyjádřených v doporučeních příslušných odborných společností. Z konkrétních doporučení vyjímáme:

- Trvale má být sledována a snižována závažná aktivita choroby i vzhledem ke KV efektům aktivity choroby.
- KV riziko by mělo být stanoveno každých pět let nebo při větších změnách léčby.
- Ke stanovení rizik může být použito systému SCORE nebo platných národních doporučení.
- Výsledné KV riziko by mělo být násobeno koeficientem 1,5 vzhledem ke specifickým rizikům základní choroby.
- Lipidogram by měl být sledován v době stabilního stavu aktivity choroby; stačí stanovení při běžném režimu, nemusí být nalačno.
- Nemocní by měli být povzbuzováni ke zdravému dietnímu pohybovému režimu a k nekouření.
- Nesteroidní antirevmatika by měla být používána opatrně zejména u nemocných s pro-

kázanou KV chorobou nebo jejím zvýšeným rizikem.

- Glukokortikoidy mají být používány v nejmenší nutné dávce a co nejkratší dobu potřebnou z hlediska léčby základní choroby.
- KV léčba má být vedena podle národních doporučení.

Diagnóza RA by měla kardiologa upozornit na zvýšené riziko KV komplikací a lékových interakcí.

Literatura

1. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42(12): 2221–2228. doi: 10.3899/jrheum.150166.
2. Sparks JA, Karlson EW. The roles of cigarette smoking and the lung in the transitions between phases of preclinical rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(3): 15. doi: 10.1007/s11926-016-0563-2.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315–324.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1580–1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
5. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
6. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2010; 18: 182–191.

7. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
8. Lazzarini PE, Capocchi PL, Acampa M et al. Arrhythmic risk in rheumatoid arthritis: the driving role of systemic inflammation. *Autoimmun Rev* 2014; 13(9): 936–944. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.007.
9. Braun J, Krüger K, Manger B et al. Cardiovascular comorbidity in inflammatory rheumatological conditions. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(112): 197–203. doi: 10.3238/arztebl.2017.0197.
10. Oreská S, Tomčík M. KV riziko u revmatických onemocnění. *Cas Lek Cesk* 2016; 155(6): 324–332.
11. Franco AS, Iuamoto LR, Pereira RM. Perioperative management of drugs commonly used in patients with rheumatic diseases: a review. *Clinics* 2017; 72(6): 386–390. doi: 10.6061/clinics/2017(06)09.
12. Rempennault C, Combe B, Barnetche T et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2017. pii: annrheumdis-2017-211836. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.
13. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.

*Doručeno do redakce: 31. 10. 2017
Přijato po recenzi: 20. 11. 2017*

doc. MUDr. Petr Bradna, CSc.
www.fnhk.cz
petr.bradna@fnhk.cz

www.kardiologickarevue.cz