

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα εμφανίζουν αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Ειδικότερα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι κατά 50% αυξημένος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Εξίσου ανησυχητικά είναι τα ποσοστά σε ασθενείς με άλλα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα και νόσους του συνδετικού ιστού.

Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί πολλές **αιτιοπαθογενετικές διεργασίες** που διαμεσολαβούν την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, οι κυριότερες των οποίων είναι οι εξής:

1. **Επιτάχυνση του σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας:** Η συστηματική φλεγμονή οδηγεί σε επιταχυνόμενη, αρχικά υποκλινική, αθηρωσκλήρωση, η οποία είναι πολύ συχνότερη σε ρευματοπαθείς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Παρόμοια, κλασικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη ανευρίσκονται σε ρευματοπαθείς πολύ συχνότερα από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η RA επηρεάζει την αθηρωμάτωση σε παρόμοιο βαθμό με τον σακχαρώδη διαβήτη.
2. **Αστάθεια αθηρωματικής πλάκας:** Μελέτες δείχνουν ότι άτομα με ρευματοπάθειες έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να πάθουν δεύτερο έμφραγμα μυοκαρδίου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Απεικονιστικά, εργαστηριακά και παθολογοανατομικά δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική φλεγμονή συνδέεται με φαινότυπο αστάθειας σε αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αρτηριών και των καρωτίδων. Παράλληλα, ανάλογα με την ένταση της συστηματικής φλεγμονής απορρυθμίζεται και ο μηχανισμός της πήξης.
3. **Μικροαγγειοπάθεια στο μυοκάρδιο:** Δεδομένα από συνδυασμό απεικονιστικών μεθόδων (π.χ. στεφανιογραφίας και σπινθηρογραφηματος μυοκαρδίου) και κυρίως από μαγνητική απεικόνιση της καρδιάς δείχνουν ότι η συστηματική φλεγμονή οδηγεί σε μικροαγγειοπάθεια στο μυοκάρδιο.
4. **Καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια:** Σχετίζεται με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, ο οποίος είναι πιο συχνός σε άτομα με ρευματοπάθειες σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.
5. **Κλασική φλεγμονή:** περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα και ενδοκαρδίτιδα εξακολουθούν να υφίστανται στη RA και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα

Στον γενικό πληθυσμό, οι παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νοσου είναι είτε τροποποιήσιμοι (σωματικό βάρος, διατροφή, κάπνισμα κ) είτε μη τροποποιήσιμοι (φύλο, ηλικία, εθνικότητα, κληρονομικότητα). Σε ασθενείς με ρευματοπάθειες υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Αυτοί επίσης περιλαμβάνουν μη τροποποιήσιμους παραγοντες, όπως συγκεκριμένα γονίδια, αυτοαντισώματα (ρευματοειδής παράγοντας, αντικιτρουλινικά αντισώματα),

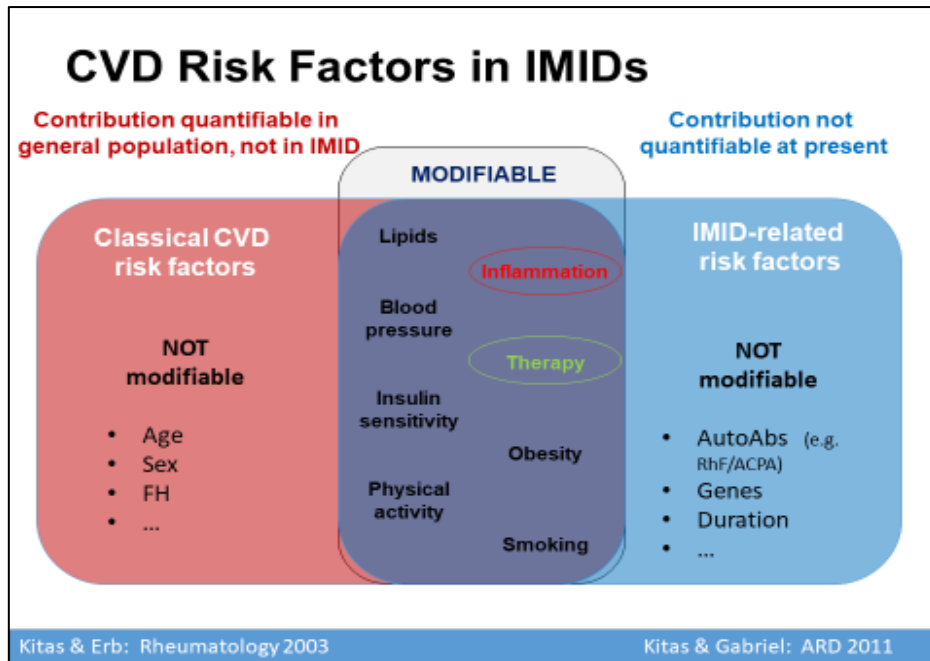
αλλα και τροποποιησιμους παραγοντες, κυριως την ένταση της συστηματικής φλεγμονής και την (αντιρευματική) φαρμακευτική αγωγή.

Οι παράγοντες αυτοί δύνανται να επιβαρύνουν την καρδιαγγειακή υγεία μέσω της αλληλεπίδρασης τους με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Για παράδειγμα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι καπνιστές εμφανίζουν συχνότερα ρευματοειδή παράγοντα (RhF) ή αντικιτρολινικά αντισώματα (ACPA), ρευματοειδή οζίδια και πτωχή απόκριση σε anti-TNF θεραπείες. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με ρευματοειδή καχεξία, η μυϊκή μάζα αντικαθίσταται από λίπος. Αυτό συμβαίνει λόγω α) των μειωμένων επιπέδων τεστοστερόνης, β) των προφλεγμονωδών κυταροκινών που επάγουν καταβολική απόπτωση των μυοκυττάρων (TNFα, IL-1 and 6), γ) της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας εξαιτίας του πόνου και της παραμόρφωσης και δ) της συστηματικής χρήσης στεροειδών αντιφλεγμονωδών νοσημάτων. Συνεπώς, ασθενείς με PA που έχουν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (BMI), έχουν στην πραγματικότητα περισσότερο λίπος στο σώμα τους από άτομα με αντίστοιχο BMI στον γενικό πληθυσμό και ο καρδιαγγειακός τους κίνδυνος είναι ανάλογος με τον κίνδυνο που διατρέχουν άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος.

Παράλληλα, φάρμακα όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η μεθοτρεξάτη και οι βιολογικοί παράγοντες μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Πίνακας 1). Για αυτό είναι σημαντικό, η φαρμακευτική αγωγή να προσαρμόζεται σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Φάρμακο	Βιολογικό και κλινικό αποτέλεσμα
ΜΣΑΦ/Κοξίμπες	Υπέρταση
Υδροξυχλωροκίνη	Μειωμένα επίπεδα λιπιδίων
Μεθοτρεξάτη	Θετική επίδραση στο μεταβολικό σύνδρομο, αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης
Στεροειδή	Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη
Βιολογικοί παράγοντες	Υπερλιπιδαιμία, θετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση και διατήρηση μυϊκής μάζας

Πίνακας 1: Καρδιαγγειακές επιπτώσεις φαρμάκων που λαμβάνουν ασθενείς με φλεγμονώδη – αυτοάνοσα νοσήματα



Εικόνα 1: Παράγοντες κινδύνου για καρδιακή προσβολή σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Συνολικά, είναι δύσκολο να αξιολογηθεί πόσο σημαντικοί είναι οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ρευματοπάθειες. Δεδομένου ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα εμφανίζονται νωρίτερα σε ασθενείς με ρευματοπάθειες – ενδεχομένως και νωρίτερα από τη διάγνωση του αυτοάνοσου νοσήματος – είναι απαραίτητη η στενή καρδιαγγειακή παρακολούθηση.

Παρακολούθηση και αντιμετώπιση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ρευματοπάθειες

Η παρακολούθηση των ασθενών με ρευματοπάθειες δεν διαφέρει σημαντικά από την παρακολούθηση του γενικού πληθυσμού. Βασική προτεραιότητα είναι ο έλεγχος μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, η οποία φαίνεται ότι υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται σε 50-80% των ασθενών με RA. Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου βασίζεται προς το παρόν σε αλγορίθμους που έχουν αναπτυχθεί για τον γενικό πληθυσμό. Στην Ευρώπη και την Ελλάδα χρησιμοποιείται το SCORE Algorithm. Προτείνεται η βαθμολογία κάθε παράγοντα κινδύνου να πολλαπλασιάζεται επί 1.5 σε ασθενείς με ρευματοπάθειες.

Για την αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου, προέχει ο έλεγχος της συστηματικής φλεγμονής με όλα τα διαθέσιμα μέσα. Όσο καλύτερα ελέγχεται η συστηματική φλεγμονή, τόσο βελτιώνεται και η ρευματολογική και η καρδιαγγειακή έκβαση των ασθενών. Παρόλα αυτά, τα αντιρρευματικά φάρμακα έχουν καρδιαγγειακές παρενέργειες. Συχνότερη η απορρύθμιση των

λιπιδίων, σπανιότερη η υπέρταση αλλά και εξαιρετικά σπάνια οι αρρυθμίες ή ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Η καρδιαγγειακή τοξικότητα είναι συχνότερη σε ασθενείς με πολυνοσηρότητα που λαμβάνουν πολλά φάρμακα (πολυφαρμακία). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν βιοδείκτες που να ποσοτικοποιούν αυτόν τον κίνδυνο. Για αυτό είναι απαραίτητη η συνεργασία με ειδικούς προκειμένου να ληφθούν αποφάσεις για περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο και κατά το δυνατόν ασφαλέστερη φαρμακευτική θεραπεία.

Εξίσου σημαντική είναι και η εκπαίδευση των ασθενών με σκοπό την αλλαγή του τρόπου ζωής τους. Διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η συστηματική και εξατομικευμένη εκπαίδευση μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή τρόπου ζωής (κυρίως αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και καλύτερες διατροφικές συνήθειες) που οδηγούν σε κλινικά σημαντική μείωση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, π.χ. της αρτηριακής πίεσης.

Συμπέρασμα - πρακτικές συμβουλές

Οι ασθενείς με ρευματοπάθειες έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παρότι την τελευταία εικοσαετία έχουν γίνει σημαντικά βήματα για την κατανόηση του φαινομένου σε επιδημιολογικό και παθογενετικό επίπεδο, η αξιολόγηση και αντιμετώπιση τους καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτή την ομάδα ασθενών παραμένουν πολύ περιορισμένες. Συνεπώς, είναι σημαντική η ολιστική και εξατομικευμένη αντιμετώπιση ασθενούς. Το γονιδιακό υπόβαθρο, η ένταση της συστηματικής φλεγμονής και η παρουσία μη καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων (λοιμώξεις, πνευμονοπάθειες κ) μεταβάλλουν την πορεία της νόσου, το θεραπευτικό πλάνο και εν τέλει και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην καθημερινή κλινική πράξη, είναι απαραίτητα η τακτική αξιολόγηση των καρδιαγγειακών και μη συννοσηροτήτων με κλινική εξέταση και συχνό παρακλινικό έλεγχο.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

Kitas GD, Nightingale P, Armitage J, et al. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1437-1449. doi:10.1002/art.40892

Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):693-704. doi:10.1038/nrrheum.2015.112

Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(9):1477-1482. doi:10.1093/rheumatology/kem169

Panoulas V, Kitas GD. Pharmacological management of cardiovascular risk in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(6):605-613. doi:10.1080/17512433.2020.1766964

Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):86-101. doi:10.1177/1759720X16643340