



Původní sdělení | Original research article

Kardiovaskulární příhody u pacientů se systémovým lupus erythematoses

(Cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus)

Andrea Smržová, Pavel Horák, Martina Skácelová, Martin Žurek,
Ladislava Fryšáková, Helena Vaverková

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 21. 11. 2013

Přepřacován: 14. 2. 2014

Přijat: 15. 2. 2014

Dostupný online: 24. 3. 2014

Klíčová slova:

Arteriální hypertenze
Cévní mozková příhoda
Infarkt myokardu
Kardiovaskulární příhoda
Systémový lupus erythematoses
Tloušťka intimy a medie
Tromboembolická příhoda

SOUHRN

Úvod: Systémový lupus erythematoses (SLE) je autoimunitní onemocnění charakteristické svým multiorgánovým postižením. Kardiovaskulární postižení zaujímá první místo v mortalitě pacientů se SLE. Nejčastější jsou perikarditida, chlopenní vady, převodní poruchy a arteriální hypertenze. V menší míře se vyskytuje také plicní hypertenze a koronární arteriitida. Žilní trombóza se v přímé souvislosti se SLE objevuje asi v 10 %. Velmi důležitým jevem je akcelerace aterosklerózy a její následné kardiocerebrální příhody. Nejčastěji jde o infarkt myokardu (IM), cévní mozkovou příhodu (CMP), tromboembolii (TEN), srdeční selhání a také náhlou smrt. Tato práce sleduje výskyt kardiovaskulárních příhod a jejich vztah k vybraným rizikovým faktorům v kohortě pacientů se SLE sledovaných v jednom klinickém centru (III. interní klinika, LF UP a FN Olomouc).

Metody: Soubor obsahuje 63 pacientů se SLE (ženy : muži = 54 : 9, průměrný věk $38,4 \pm 12,7$ roku, průměrná doba trvání choroby $143 \pm 173,5$ měsíce, BMI $24,74 \pm 5,06$, obvod pasu $83,38 \pm 16,58$ cm), 25 pacientů má lupusovou nefritidu. Tloušťka intimy a medie (IMT) byla měřena standardně ultrasonograficky, 10 mm proximálně od bifurkace a. carotis communis na obou stranách. Z laboratorních metod byly měřeny sérové koncentrace celkového cholesterolu (TC), triglyceridů (TG), lipoproteinů o nízké hustotě (LDL), lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL), anti dsDNA, antinukleosomálních protilátek (ANUC), C3 a C4 složek komplementu a protilátek proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA). Klinická aktivita choroby byla hodnocena pomocí indexů aktivity a kumulativního poškození SLEDAI a SLICC. Dále bylo využito dotazníkové metody ke zmapování tradičních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Podrobnou analýzou byly spočítány kumulativní dávky glukokortikoidů a dalších imunopresiv, užívání antikoagulační, antiagregační terapie, medikace statiny a inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE).

Výsledky: Anamnézu kardiovaskulární příhody (KVP) v průběhu SLE mělo 21 pacientů (33 %) – tři infarkty myokardu (4,7 % z celého souboru, 14 % ze všech KVP), osm cévních mozkových příhod (12,7 % z celého souboru, 38 % ze všech KVP) a 12 tromboembolických příhod (19 % z celého souboru, 57 % ze všech KVP). Dva pacienti měli kombinaci dvou manifestací – CMP a IM, CMP a embolie arteria pulmonalis (EAP). S přítomností KVP korelovala obezita, obvod pasu a boků, kouření, celkový cholesterol, LDL cholesterol, poměr TC/HDL, koncentrace apolipoproteinu A-1 a B.

Adresa: MUDr. Andrea Smržová, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc, e-mail: andrea.smrzova@atlas.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.02.010

Hraniční statistická významnost byla zaznamenána u aktivity choroby (SLEDAI), C-reaktivního proteinu stanoveného vysoce citlivou metodou (hs-CRP), pozitivitu RNP protilátek, antikardiolipinových protilátek a lupus anticoagulans ($p = 0,06$). V hodnotě tloušťky intimy a medie se obě skupiny lišily jen hraničně ($p = 0,07$). Dále byly podrobněji analyzovány podskupiny pacientů i IM, CMP, TEN a arteriální hypertenzí.

Závěr: Práce poukazuje na vysoký výskyt KVP u SLE. Potvrzuje nutnost věnovat kardiovaskulární problematice v revmatologii pozornost.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder characterized by multiorgan impairment. Cardiovascular involvement represents the leading cause of mortality in SLE patients. Its most common manifestations include pericarditis, valvular affections, conduction disorders, and arterial hypertension. Pulmonary hypertension and coronary arteritis are seen less often. Venous thrombosis directly related to SLE affects about 10% of SLE cases. Acceleration of atherosclerosis is very important and so are the ensuing cardiocerebral events, the most common of those being myocardial infarctions (MIs), cerebrovascular events, thromboembolic events (TEs), heart failure, and sudden death. We analyzed the frequency of cardiovascular events and their relationship to selected risk factors in a cohort of SLE patients followed in a single clinical center (Third Department of Internal Medicine – Nephrology, Rheumatology, and Endocrinology; Faculty Hospital of Palacký University, Olomouc).

Methods: The studied population comprised 63 SLE patients (women : men = 54 : 9, mean age 38.4 ± 12.7 years, mean disease duration 143 ± 173.5 months, BMI 24.74 ± 5.06 , waist circumference 83.38 ± 16.58 cm), including 25 patients with lupus nephritis. Intima-media thickness (IMT) was assessed ultrasonographically in a standard manner, i.e. 10 mm proximally from the common carotid artery bifurcation on both sides. Of laboratory values, serum concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), anti-ds-DNA, antinucleosomal antibodies (ANUC), complement components C3 and C4, and ENA antibodies were measured. Clinical disease activity was assessed using indices of activity and cumulative damage SLEDAI and SLICC. Screening for traditional cardiovascular risk factors was based on appropriate questionnaires. Detailed analysis was employed to calculate cumulative doses of glucocorticoids and other immunosuppressants and to evaluate the use of anticoagulants, antiaggregants, statins, and ACE inhibitors.

Results: Twenty-one (33%) patients had a history of cardiovascular event during the course of their SLE – there were 3 myocardial infarctions (4.7% of the entire population, 14% of all cardiovascular events), 8 cerebrovascular events (12.7% of the entire population, 38% of all cardiovascular events), and 12 thromboembolic events (19% of the entire population, 57% of all cardiovascular events). In two patients, two different manifestations of cardiovascular involvement were combined – cerebrovascular event and MI in one, cerebrovascular event and EAP in the other. Cardiovascular events correlated with obesity, waist and hip circumference, smoking, total cholesterol, LDL, TC/HDL ratio, and apolipoproteins A-1 and B.

Borderline statistical significance was noted for disease activity (SLEDAI), hsCRP, positivity of RNP antibodies, anticardiolipin antibodies, and lupus anticoagulant ($p = 0.06$). The difference between groups concerning intima-media thickness was also just close to significant ($p = 0.07$). Subgroups of patients with MI, cerebrovascular events, TE, and arterial hypertension were also analyzed in more detail.

Conclusion: In this article, we point to the high rate of cardiovascular events in SLE patients, thus confirming the need to pay appropriate attention to cardiovascular problems in the field of rheumatology.

Keywords:

Arterial hypertension
Cardiovascular event
Cerebrovascular event
Intima-media thickness
Myocardial infarction
Systemic lupus erythematosus
Thromboembolic event

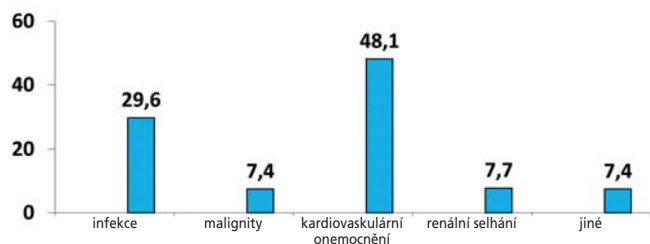
Úvod

Systémový lupus erythematosus je autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující zejména ženy v reprodukčním věku. Je charakterizováno hyperaktivitou B buněk a nadprodukcí orgánově nespecifických autoprotiátek, z nichž mnohé se podílejí na tvorbě imunokomplexů. Jejich tkáňová či cévní depozita pak vedou k zánětlivému orgánovému poškození. Klinický obraz SLE je velmi pestrý. Jde o vysoce heterogenní chorobu, kterou lze dělit do řady klinicky a laboratorně definovaných podtypů a jež se může s řadou dalších jednotek překrývat (smíšená choroba pojiva, Sjögrenův syndrom, antifosfolipidový syndrom). Průběh choroby je charakterizován střídáním remisí a exacerbací. Laboratorně je pro SLE typická tvorba orgánově nespecifických protilátek, které jsou namířeny proti nukleárním, cytoplazmatickým i povrchovým anti-

genům buněk vlastního těla. Akutní vzplanutí je zpravidla doprovázeno systémovými příznaky, jako je horečka, únava, váhový úbytek. K nejčastějším projevům patří postižení kůže, kloubů, kardiovaskulárního systému, plic, glomerulů ledvin, centrálního nervového systému či krvevotby. Systémový lupus erythematosus může vyústit v selhání postiženého orgánu a závažná forma choroby je spojena s významnou mortalitou.

Kardiovaskulární mortalita je v rámci SLE na předním místě v příčinách úmrtí pacientů [1] (obr. 1).

Schematicky lze kardiovaskulární manifestace rozdělit do následujících okruhů [2,3]: chlopenní a perikardiální postižení, myokardiální dysfunkce, převodní poruchy, akcelerovaná ateroskleróza a tromboembolická choroba. Vzácněji se vyskytuje také plicní hypertenze a koronární arteriitida [4]. Žilní trombóza v přímé souvislosti s nemocí SLE se objevuje asi v 10 % případů [5]. Kardiovaskulární postižení je přítomno až v 50 % případů [6]. I přes zpo-



Obr. 1 – Příčiny úmrtí u pacientů se SLE, pětiletá observační studie (údaje v %) [1]

čátku většinou asymptomatický průběh se kardiovaskulární postižení projevuje zvýšenou morbiditou i mortalitou nemocných. Nejčastějšími kardiovaskulárními příhodami u SLE jsou infarkty myokardu (IM), cévní mozkové příhody (CMP), tromboembolie (TEN), srdeční selhání a také náhlá smrt. Patogeneze kardiovaskulárních postižení je u SLE pestrá. Hrají zde roli tradiční rizikové faktory aterosklerózy, zánětlivý charakter autoimunitně podmíněného SLE, vliv protilátek, akcelerace endoteliální dysfunkce a v neposlední řadě vliv terapie [7]. Specifické protilátky způsobují oxidaci LDL částic, a zvýrazňují tak jejich aterogenní efekt či negativně mění charakter fyziologicky protektivních HDL částic. V cévním řečišti proto dochází k dysfunkci endotelu a jeho větší vulnerabilita, afinita k lipoproteinům i zvýšená enzymová aktivita vedou k urychlení aterosklerózy [8].

Tato práce sleduje výskyt kardiovaskulárních příhod a jejich vztah k vybraným rizikovým faktorům v kohortě pacientů se SLE sledovaných v jednom klinickém centru (III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc).

Metody

Jde o retrospektivní studii s průřezovou analýzou zaměřenou na kardiovaskulární projevy u pacientů s SLE a jejich vztah k aktivitě onemocnění, indexu poškození, tradičním rizikovým faktorům aterosklerózy, hodnocení tloušťky intimy a medie a hledání souvztažností s užívanou medikací.

Do souboru byli zahrnuti pacienti splňující kritéria ACR (American College of Rheumatology) pro SLE [9]. Vstupními kritérii byly: diagnóza SLE a absence kardiovaskulárního postižení před diagnózou SLE. Soubor čítal 63 pacientů, 53 žen a 10 mužů. Průměrný věk byl $38,4 \pm 12,7$ roku (v rozmezí od 18–72 let), trvání onemocnění činilo $143,0 \pm 82,6$ měsíce (od 0 do 342 měsíců), průměrný věk při diagnóze SLE byl $28,0 \pm 12,0$ roku (medián 25,0, 9 minimum, 60 maximum).

Pacienti byli vyšetřeni v období od září 2010 do prosince 2011. Údaje byly získávány formou dotazníku, podrobnou analýzou osobní a farmakologické anamnézy, dále byla prováděna laboratorní vyšetření a ultrasonografické měření intimy a medie na karotických tepnách [10]. Pacienti byli následně rozděleni na osoby s anamnézou kardiovaskulární příhody a respondenty bez této události. Za kardiovaskulární příhody byly považovány diagnózy infarktu myokardu, ischemické nebo tromboembolické cévní mozkové příhody a tromboembolické příhody.

Analýzou dokumentace jsme stanovili aktuální dobu trvání onemocnění, anamnézu kardiovaskulární příhody,

eventuálně rizikové komorbidity jako hypertenze, diabetes mellitus a rodinný výskyt časných kardiovaskulárních projevů. Pacienti byli také rozděleni dle přítomnosti lupusové nefritidy, považované za významný rizikový faktor rozvoje předčasné aterosklerózy. Jako další rizikový faktor aterosklerózy bylo sledováno postižení CNS – neurolypus. Pacienti splňovali kritéria neuropsychiatrického postižení u SLE dle American College of Rheumatology [11]. Také byl sledován vliv menopauzy. Jiné manifestace SLE nejsou spojeny s vysokým rizikem kardiovaskulárního postižení. Byly stanoveny kumulativní a průměrné denní dávky glukokortikoidů a jednotlivých imunopresiv (cyklofosfamid, cyklosporin A, azathioprin, mykofenolát mofetil, sulfasalazin, methotrexat, hydroxychlorochin). Z dokumentace také bylo zaznamenáno aktuální užívání antiagregancií, antikoagulancií, inhibitorů ACE a statinů.

Formou dotazníků byly zjišťovány tradiční rizikové faktory: kouření, podíl zeleniny a ovoce ve stravě, pohybová aktivita. U každého pacienta bylo stanoveno aktuální BMI, změřen objem pasu i boků [12].

Aktivita onemocnění byla stanovena skórovacím systémem SLE Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) a index poškození pomocí Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) [13,14].

Byla stanovena aktuální protilátková aktivita (ANA – antinukleolární protilátky, anti dsDNA, antinukleosomální protilátky, rozbor protilátek ENA – anti SS-Ro, anti SS-La, Sm, RNP, antikardiolipinových protilátek, lupus anticoagulans), koncentrace C3 a C4 složky komplexu a cirkulujících imunokomplexů. Ledvinné funkce charakterizovala glomerulární filtrace (GF, počítáno dle Modification of Diet in Renal Disease – MDRD), hodnota kreatininu a urey.

Rozbor lipidového spektra zahrnoval celkový cholesterol, triglyceridy (TG), HDL cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B, lipoprotein (a). Byl stanoven také hs-CRP.

U každého pacienta byla vyšetřena ultrasonograficky tloušťka intimy a medie na obou karotických tepnách (obr. 2) [10]



Obr. 2 – Ultrasonografické vyšetření IMT na arteria carotis communis

Zmíněné parametry jsme vyhodnotili u pacientů s přítomností kardiovaskulárních příhod celkově, dále pak jednotlivé podsoubory respondentů s infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou, tromboembolickou nemocí a arteriální hypertenzí.

Výsledky byly statisticky vyhodnoceny pomocí popisné statistiky, Studentova t-testu, Pearsonova korelačního koeficientu.

Výsledky

Anamnézu kardiovaskulární příhody v průběhu SLE mělo 21 pacientů (33 %) – tři infarkty myokardu (4,7 % z celého souboru, 14 % ze všech KVP), osm cévních mozkových příhod (12,7 % z celého souboru, 38 % ze všech KVP) a dvanáct tromboembolických příhod (19 % z celého souboru, 57 % ze všech KVP). Dva pacienti měli kombinaci dvou manifestací – CMP a IM, CMP a EAP.

V souboru se vyskytovalo 24 pacientů s lupusovou nefritidou (39,7 %), 16 pacientů mělo neurolopup (25,4 %) a 17 pacientů mělo stanovaný sekundární antifosfolipidový syndrom (26,9 %). Pět pacientů trpělo diabetes mellitus (7,9 %), 25 nemocných mělo diagnostikovanou a léčenou hypertenzi, deset pacientek bylo postmenopauzálních, tři pacienti měli pozitivní rodinnou anamnézu časné kardiovaskulární příhody u příbuzných prvního stupně (výskyt před 55. rokem u mužů a před 60. rokem u žen, šlo o jeden infarkt myokardu a dvě cévní mozkové příhody – 4,7 %).

U 28 pacientů jsme zjistili BMI vyšší než 25 (nadváhu u 16 nemocných – 25,4 %, obezitu u 12 respondentů – 19 %, celkově 44 %), u šestnácti žen a tří mužů byl změřen rizikový obvod pasu (více než 88 cm u žen, 102 cm u mužů [11]). Dotazníkovým rozbohem jsme zaznamenali 26 kuřáků nebo exfumatorů do pěti let (41,3 %), 27 pacientů se označilo za absolutní abstinenty a čtyři pacienti přiznali požívání alkoholu ve vyšší než doporučené denní dávce (42,9 %, respektive 6,3 %). Nedostatečnou fyzickou aktivitu (doporučeno je aerobní cvičení 30 min pětkrát týdně) uvedlo dle dotazníku 43 pacientů (68,3 %). Stravu chudou na zeleninu a ovoce mělo 40 pacientů (konzumace méně než 3 kg týdně, 66,7 %).

Pacienti s přítomnou kardiovaskulární příhodou (n = 21)

Tabulky 1 a 2 ukazují profil nemocných s přítomností a bez přítomnosti kardiovaskulární příhody. Častější manifestace kardiovaskulárních příhod na hranici statistické významnosti byla patrna u nemocných mužského pohlaví ($p = 0,06$). S přítomností definované kardiovaskulární příhody korelovala obezita, obvod pasu a boků i kouření. Porucha lipidového spektra byla významně spjata s přítomností KVP, a to zejména v případech celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, poměru TC/HDL cholesterolu, nízkých koncentrací apolipoproteinu A-1 a naopak vysokých koncentrací apolipoproteinu B. Určitý, byť statisticky nesignifikantní rozdíl byl zjištěn v aktivitě choroby (SLE-DAI), koncentraci hs-CRP, pozitivitě protilátek RNP, dále antikardiolipinových protilátek a lupus anticoagulans ($p = 0,06$). Hodnoty složek komplementu C3 a C4 byly statisticky významně vyšší u pacientů s KVP. V hodnotě tloušťky intimy a medie se obě skupiny lišily jen hraničně (p

Tabulka 1 – Vztah anamnézy kardiovaskulární příhody vzniklé v průběhu SLE s vybranými tradičními rizikovými faktory, věkem, pohlavím a trváním choroby

	Pacienti s kardiovaskulární příhodou		Pacienti bez kardiovaskulární příhody		<i>p</i>
n	21		42		
Věk (roky)	40,38		37,38		NS
Pohlaví (muži : ženy)	5 : 16		4 : 38		0,06
Trvání nemoci (měsíce)	181,51		123,98		NS
Věk v době diagnózy SLE	30,02		27,05		NS
Hypertenze (n, %)	8	38,1	17	40,5	NS
Lupusová nefritida (n, %)	8	38,1	17	40,5	NS
Neurolopup (n, %)	14	66,7	2	4,8	< 0,001
Diabetes mellitus (n, %)	2	9,5	3	7,1	NS
Postmenopauzální pacientky (n, %)	3	18,8	7	18,4	NS
Antifosfolipidový syndrom (n, %)	12	57,1	5	11,9	< 0,001
Rodinná anamnéza kardiovaskulárního onemocnění (n, %)	1	4,8	2	4,8	NS
Obvod pasu (cm)	89,07		80,54		0,02
Obvod boků (cm)	104,14		96,59		0,007
BMI	26,20		24,08		0,05
Kouření* (n, %)	11	52,4	10	23,8	0,01
Zelenina ve stravě** (n, %)	12	57,1	28	66,7	NS
Pohybová aktivita*** (n, %)	9	42,9	22	52,4	NS
Alkohol**** (n, %)	8 + 1	38,1 + 4,8	24 + 1	57,1 + 2,4	NS

Kouření* – aktuální kuřák, exfumator v posledních pěti letech. Zelenina ve stravě** – konzumace zeleniny a ovoce méně než 3 kg týdně.

Pohybová aktivita*** – aerobní cvičení méně než 30 minut pětkrát týdně.

Alkohol**** – absolutní abstinenti + konzumenti více než doporučené denní dávky.

= 0,07). Pacienti s KVP užívají statisticky významně více statiny a antikoagulancia a jejich kumulativní dávky cyklofosfamidu byly vyšší.

Pacienti s arteriální hypertenzí (n = 25)

Pro přítomnost hypertenze byla významným rizikovým faktorem diagnóza lupusové nefritidy, rizikový obvod pasu, BMI nad 30 a užívání cyklosporinu A.

Pacienti s infarktem myokardu (n = 3)

Jelikož jde o malý počet nemocných, je třeba brát jejich statistické porovnání se zbytkem populace nemocných opatrně. Pacienti s anamnézou IM měli významně vyšší kumulativní postižení dle skóre SLICC, byli to kuřáci s nedostatkem pohybu. Užší vztah byl prokázán mezi přítomností IM a vysokých koncentrací apolipoproteinu B a také LDL ($p < 0,001$).

Tabulka 2 – Vztah anamnézy kardiovaskulární příhody a aktivity onemocnění, lipidového a imunologického profilu, hodnoty tloušťky intimy a medie a léčby

	Pacienti s kardiovaskulární příhodou			Pacienti bez kardiovaskulární příhody			p
Aktivita onemocnění							
SLICC	1,52			1			NS
SLEDAI	8,67			6,5			0,06
hs-CRP (g/l)	6,79			4,32			0,06
Kreatinin (μmol/l)	71,71			71,12			NS
Glomerulární filtrace (ml/s)	1,55			1,60			NS
Lipidový profil							
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,07			5,01			0,05
Triglyceridy (mmol/l)	1,93			1,62			NS
HDL cholesterol (mmol/l)	1,28			1,42			NS
LDL cholesterol (mmol/l)	3,39			2,84			0,02
Poměr TC/HDL cholesterolu	6,23			3,72			0,02
Apolipoprotein A-1 (g/l)	1,36			1,57			0,03
Apolipoprotein B (g/l)	1,10			0,84			0,001
Lipoprotein(a) (g/l)	0,45			0,34			NS
Imunologický profil							
CIK (g/l)	34,09			38,69			NS
C3 (g/l)	1,09			0,94			0,03
C4 (g/l)	0,18			0,13			0,02
Pozitivita ANA (n, %)	16	76,2		32	76,2		NS
ANUC (UI/ml)	121,69			125,96			NS
Pozitivita ENA (n, %)	14	66,7		28	66,7		NS
Pozitivita Ro (n, %)	10	47,6		24	57,1		NS
Pozitivita La (n, %)	2	9,5		6	14,3		NS
Pozitivita Sm (n, %)	8	38,1		10	23,8		NS
Pozitivita RNP (n, %)	10	47,6		12	28,6		0,06
Anti dsDNA (UI/ml)	86,31			104,40			NS
Pozitivita ACLA IgG (n, %, průměr)	5	23,8	28,87	5	11,9	9,49	0,06
Pozitivita ACLA IgM (n, %, průměr)	2	9,5	6,97	5	11,9	6,13	NS
LCR (n, %, průměr)	5	23,8	0,81	5	11,9	0,50	0,06
Intima a media							
Průměrná IMT	0,59			0,55			0,07
Medikace							
Methylprednisolon (mg/den)	6,04			30,89			NS
Celkový methylprednisolon (g)	21,42			12,09			NS
Kumulativní dávka azathioprinu (g)	50,43			44,01			NS
Kumulativní dávka hydroxychlorochinu (g)	119,87			235,18			NS
Kumulativní dávka cyklosporinu A (g)	76,64			75,22			NS
Kumulativní dávka cyklofosfamidu (g)	3,62			1,768			0,03
Kumulativní dávka sulfasalazinu (g)	0			0,71			NS
Kumulativní dávka mykofenolátu (g)	122,86			28,74			NS

Pokračování na další straně

Tabulka 2 – Vztah anamnézy kardiovaskulární příhody a aktivity onemocnění, lipidového a imunologického profilu, hodnoty tloušťky intimy a medie a léčby

Kumulativní dávka methotrexatu (g)	0,19		0,25		NS
Užívání statinů (n, %)	9	42,3	4	9,5	< 0,001
Užívání ACEI (n, %)	11	52,3	19	45,2	NS
Užívání warfarinu (n, %)	13	61,9	3	7,1	< 0,001
Užívání LMWH (n, %)	6	28,6	2	4,3	0,03
Užívání kyseliny acetylsalicylové (n, %)	9	42,3	14	3,3	NS

ACEI – inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin; ACEA – antikardiolipinové protilátky; ANA – antinukleolární protilátky; anti dsDNA – orgánově nespecifické protilátky proti dsDNA; ANUC – antinukleosomální protilátky; ENA – protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům; HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě; hs-CRP – C-reaktivní protein stanovený vysoce citlivou metodou; IMT – tloušťka intimy a medie; LCR – lacc screen ratio; LMWH – nízkomolekulární heparin; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematodes Disease Activity Index; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; TC – celkový cholesterol.

Pacienti s cévní mozkovou příhodou (n = 8)

U nemocných s cévní mozkovou příhodou převažovali muži ($p = 0,02$), diabetici ($p = 0,01$) a obézní ($p = 0,04$). Porucha lipidového spektra zde nebyla signifikantně významná, ale vyšší koncentrace apolipoproteinu B vykazovaly jistou tendenci k vyšším hodnotám, podobně jako koncentrace hs-CRP.

Pacienti s tromboembolickou chorobou (n = 12)

U nemocných s TEN se statisticky významně vyskytují vysoké koncentrace antikardiolipinových protilátek ($p = 0,03$) a nižší pohybová aktivita ($p = 0,05$). Pacienti s TEN měli poruchu lipidového spektra, a to ve všech sledovaných parametrech s největší signifikancí u nízkých koncentrací apolipoproteinu A-1 ($p < 0,001$). Nemocní s TEN měli také vyšší kumulativní postižení hodnocené podle SLICC ($p = 0,05$).

Diskuse

V našem případě šlo o průřezové a retrospektivní sledování nemocných v jednom centru. Počet pacientů byl poměrně malý. Autoři jsou si vědomi limitovaných možností interpretace získaných dat. Nicméně incidence kardiovaskulárních chorob byla poměrně vysoká (30 %), přitom šlo o soubor nemocných s průměrným věkem cca 38 let. Jako významný faktor doprovázející KVP se jevila obezita, ať již hodnocena dle BMI, či obvodu pasu. Stejně tak kouření či jeho kratší než pětiletá abstinence byly spojeny s vyšší incidencí KVP. Lipidové spektrum vykazovalo u nemocných s anamnézou KVP signifikantně rizikový profil. V hodnotách HDL cholesterolu se nemocní s anamnézou KVP a bez ní významně nelišili, normální hodnoty HDL by měly být brány s vědomím možnosti transformace HDL molekuly v její proinflatorní formu. Nemocní s anamnézou tromboembolické příhody vykazovali významně nižší pohybovou aktivitu. Co se užívaných léků týče, naše sledování neprokázala signifikantně vyšší denní ani kumulativní dávky glukokortikoidu u nemocných s anamnézou KVP či hypertonií. Pro další hodnocení je potřeba vytvořit multicentrickou a prospektivně sledovanou kohortu nemocných se SLE, která by umožnila validní zhodnocení vývoje kardiovaskulárního rizika, jakož i rizikových faktorů

rozvoje kardiovaskulárních příhod souvisejících s akcelerovanou aterosklerózou či tromboembolickou chorobou.

Ateroskleróza je onemocnění multifaktoriální etiologie, přičemž v posledních letech je stále více jasné, že v její patogenezi hraje důležitou úlohu imunitně zprostředkovaný zánět cévní stěny. Tuto teorii podporuje přítomnost makrofágů, aktivovaných lymfocytů a dalších zánětlivých komponent v aterosklerotických plátech. Ví se také, že zánětlivý proces, ať již infekčního, autoimunitního, nebo jiného původu, rozličným mechanismem urychluje její rozvoj. Rozvoj aterosklerózy u SLE je spojený s vyšší přítomností tradičních rizikových faktorů aterosklerózy (obezita, kouření, metabolický syndrom), na jejím rozvoji se však podílejí i faktory specifické pro lupus.

Relativní riziko (RR) akcelerované aterosklerózy u SLE je 7,1, u mladých žen se SLE je až padesátkrát vyšší než u zdravé populace stejného věku, RR výskytu infarktu myokardu a cévní mozkové příhody je 2,27krát, respektive 2,05krát vyšší [8]. Metabolický syndrom se objevuje až u 32 % nemocných se SLE [15]. Pokud vezmeme v úvahu údaje o prevalenci choroby v Evropě a USA, lze odhadovat počet nemocných se SLE v rámci České republiky na 6 000–10 000 [15]. Jde o nezanedbatelný počet často mladých pacientů, u kterých je přítomna významná kardiovaskulární problematika.

Registr LUMINA (multicentrický, multietnický), sledující prospektivně 637 nemocných s SLE, stanovil roční incidenci kardiovaskulárních onemocnění na 6,2 %, infarktů myokardu na 2 %, CMP na 2,8 % [16]. Kanadská prospektivní kohorta 1 249 nemocných udává incidenci kardiovaskulárního onemocnění 5,7 %, IM 1,1 % a CMP 1,8 % [17]. Rizikovými skupinami v obou kohortách byli nemocní pocházející z bílé populace, muži, pacienti s pozdějším věkem vzniku SLE, obézní, kuřáci, nemocní s hypertenzí a familiárním výskytem kardiovaskulárních onemocnění. Větší riziko se pojilo s pozitivitou antikardiolipinových protilátek, hs-CRP a vyšším indexem poškození (SLICC) při zařazení do studie [16,17].

Ve srovnání se všeobecnou populací je prevalence kardiovaskulárních projevů u SLE vysoká. Například ve studii Czech post-MONICA (3 612 respondentů), která monitorovala kardiovaskulární rizika u všeobecné populace, byla zjištěna obezita u 32,4 % mužů a u 8,3 % žen. Prevalence kouření byla u 31,9 % mužů a 23,3 % žen. Vý-

skyt hypertenze (47,8 % mužů a 36,6 % žen) byl rovněž vysoký. Diabetes mellitus byl zjištěn u 9,4 % mužů a 4,7 % žen [18].

Velmi rozšířeně užívané glukokortikoidy mají zásadní metabolický vliv. U predisponovaných osob způsobují poruchu glukózové tolerance, eventuálně diabetes, zvyšují krevní tlak a tělesnou váhu o 4–8 % s ukládáním tuku v rizikových abdominálních partiích. Mění také lipidové spektrum, a způsobují tak akceleraci aterosklerózy. Relativní riziko vzniku srdečního selhání je všeobecně 3,7, infarktu myokardu 3,3, cévní mozkové příhody či transitorní ischemické ataky 1,7 a celkové riziko úmrtí 7,4. Riziko těchto změn závisí na denní dávce. Podle práce Magdera zkoumající rozsáhlou kohortu 1 874 nemocných je současné užívání glukokortikoidů významným rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních příhod. Dávky 10–19 mg prednisonu denně jsou spojeny s RR kardiovaskulárních příhod 2,4, dávky ≥ 20 pak riziko zvyšují až 5,1krát [19]. Dávky $< 7,5$ mg riziko KVP nezvyšují, ba naopak mohou působit protektivně pro převahu antiinflatorních účinků [20,21].

Vliv na lipidogram je také jedním z nežádoucích účinků i některých dalších imunosupresiv. Metabolický vliv s poruchou glukózové tolerance asi v 5 % případů se udává u cyklosporinu A, ten rovněž způsobuje arteriální hypertenzi nebo její akceleraci. Asi v 5 % případů se uvádí u cyklosporinu A výskyt infarktu myokardu [22]. Cyklofosfamid a methotrexat jsou asi v 1 % spojovány s možností venoembolizních troboembolických příhod spíše periferních cév a infarktu myokardu. Nutno však dodat, že tato rizika jsou přítomna zvláště při onkologických diagnózách, kde jsou používány vyšší dávky zmíněných imunosupresiv [23].

Dle platných doporučení je třeba věnovat problematice včasné detekce aterosklerózy u SLE náležitou pozornost. Na základě doporučení European League Against Rheumatism (EULAR) a publikovaných indikátorů kvality péče u SLE doporučuje rovněž Česká revmatologická společnost (ČRS) věnovat pozornost hodnocení kardiovaskulárního rizika jak při diagnóze, tak následně při sledování nemocných se SLE [24–26]. Prevence a terapie tradičních rizikových faktorů se v zásadě neliší od běžné populace [12]. Je třeba hodnotit přítomnost rodinné anamnézy, kardiovaskulární příhody, kouření i posoudit fyzickou aktivitu. Je třeba sledovat přítomnost hypertenze a adekvátně ji léčit a monitorovat. Mezi základní opatření rovněž patří sledování lipidového spektra, glykemie a snaha o co nejnižší dávku glukokortikoidů [26].

Samostatnou kapitolu představuje diagnostika časné formy aterosklerózy. Lze využít například ultrazvukové metody (měření tloušťky intimy a medie, měření průtokem zprostředkované vasodilatace na brachiální arterii [FMD]), koronární kalciové skóre (Coronary Artery Calcification Score – CACS) či radioizotopové vyšetření (Dual Isotope Myocardial Perfusion Imaging – DIMPI). V naší práci jsme zvolili metodu měření IMT na karotických tepnách. Výsledky svědčily pro určitý trend k signifikantním změnám u incidence KVP, ale nedosahovaly statistické významnosti. Hodnocení významu IMT ve studiích je rozporuplné, zdá se, že největší význam má změna IMT a eventuální měření velikostí plaků. V prospektivní studii u 392 pacientek se SLE sledující vznik CMP se prokázalo,

že RR u vysokých IMT je 1,35, RR 4,26 je při přítomnosti aterosklerotického plaku [27].

Léčba systémového lupus erythematoses je zaměřena na zvládnutí aktivní nemoci, udržení remise onemocnění, zabránění vzniku závažného orgánového postižení, prevenci vzniku druhotných komplikací či na jejich zvládnutí. Vyžaduje správný výklad řady klinických symptomů i laboratorních nálezů a systematickou prevenci a terapii relapsů onemocnění, komplikujících infekcí, jakož i efektivní tlumení nežádoucích účinků terapie a chronického zánětlivého procesu. Systémový lupus erythematoses představuje onemocnění s heterogenním klinickým obrazem vyžadující často velmi individuální přístup k terapii. Péče o pacienty se SLE je velmi komplexní, multidisciplinární, je také nutné předcházet nežádoucím účinkům terapie, dobře zvolit preventivní opatření i pozdějších příhod onemocnění, jimiž rozhodně kardiovaskulární příhody jsou. Naše práce je příspěvkem do diskuse o kardiovaskulární problematice nemocných s SLE, poukazuje na četnost kardiovaskulárních onemocnění i na některé rizikové faktory. Autoři doufají, že se stane základem vytvoření prospektivní kohorty pacientů se SLE, která umožní sledování různých aspektů této nemoci.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři se zaručují, že nejsou střety zájmů při vydání této publikace, že autorům nebyla poskytnuta žádná finanční podpora, která by mohla ovlivnit obsah sdělení.

Autoři sdělují, že publikace byla schválena všemi autory a zároveň, že všichni autoři podílející se na publikaci byli uvedeni a že bylo uvedeno správné pořadí autorů, které schválili.

V práci jsme zohlednili ochranu duševního vlastnictví a postupovali jsme dle platných zákonů a doporučení. Dále prohlašujeme, že veškeré aspekty práce uvedené v tomto rukopise byly v souladu s etickými předpisy a normami s prováděním jak humánních, tak animálních experimentů.

Literatura

- [1] J. Nossent, N. Cikes, E. Kiss, et al., Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual, *Lupus* 16 (5) (2007) 309–317.
- [2] M.E. Evangelopoulos, M. Alevizaki, S. Toumanidis, et al., Mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus patients: clinical and immunological aspects, *Lupus* 12 (2003) 308–311.
- [3] I. Moysakis, M.G. Tektonidou, V.A. Vasilliou, et al., Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution, *American Journal of Medicine* 120 (2007) 636–642.
- [4] J.D. Wallace, B.H. Hahn, Dubois' lupus erythematosus, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007, s. 663–677.
- [5] J. Calvo-Alen, S.M. Toloza, M. Fernandez, et al., Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients, *Arthritis & Rheumatism* 52 (2005) 2060–2068.
- [6] K.G. Moder, T.D. Miller, H.D. Tazellar, Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus, *Mayo Clinic Proceedings* 74 (1999) 275–284.
- [7] A. Smržová, P. Horák, T. Tichý, B. Krajsová, Kardiovaskulární postižení u revmatických chorob, in: K. Pavelka, P. Horák, L. Šenolt, H. Mann (Eds.), *Revmatologie*, Maxdorf, Praha, 2012, s. 116–121.

- [8] A. Smržová, P. Horák, M. Skácelová, H. Ciferská, Akcelerovaná ateroskleróza u systémového lupus erythematosides, *Česká revmatologie* 17 (3) (2009) 173–178.
- [9] E.M. Tan, A.S. Cohen, J.F. Fries, et al., The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis & Rheumatism* 25 (11) (1982) 1271–1277.
- [10] P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs, et al., Mannheim intima-media thickness consensus, *Cerebrovascular Diseases* 18 (4) (2004) 346–349.
- [11] The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes, *Arthritis & Rheumatism* 42 (1999) 599–608.
- [12] R. Cífková, S. Býma, R. Češka, et al., Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností, *Supplementum Cor et Vasa* 47 (9) (2005) 3–14.
- [13] D.D. Gladman, D. Ibanez, M.B. Urowitz, Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000, *Journal of Rheumatology* 29 (2000) 288–291.
- [14] D.D. Gladman, C.H. Goldsmith, M.B. Urowitz, et al., The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison, *Journal of Rheumatology* 27 (2000) 373–376.
- [15] H. Jonsson, O. Nived, G. Sturfelt, et al., Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval, *British Journal of Rheumatology* 29 (1990) 185–188.
- [16] S.M. Toloza, A.G. Uribe, G. McGwin Jr., et al., Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events, *Arthritis & Rheumatism* 50 (12) (2004) 3947–3957.
- [17] M.B. Urowitz, D. Gladman, D. Ibañez, et al., Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care & Research* 62 (6) (2010) 881–887.
- [18] R. Cífková, J. Bruthans, V. Adámková, et al., Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA, *Cor et Vasa* 53 (2011) 220–229.
- [19] L.S. Magder, M. Petri, Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus, *American Journal of Epidemiology* 176 (8) (2012) 708–719.
- [20] P.C. Souverein, A. Berard, T.P. Van Staa, et al., Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study, *Heart* 90 (2004) 859–865.
- [21] L. Wei, T.M. MacDonald, B.R. Walker, Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease, *Annals of Internal Medicine* 141 (2004) 764–770.
- [22] S. Pollard, B. Nashan, A. Johnston, et al., A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A, *Clinical Therapeutics* 25 (6) (2003) 1654–1669.
- [23] J.D. Floyd, D.T. Nguyen, R.L. Lobins, et al., Cardiotoxicity of cancer therapy, *Journal of Clinical Oncology* 23 (30) (2005) 7685–7696.
- [24] M. Mosca, A. Tani, M. Aringer, et al., European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies, *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (2010) 1269–1274.
- [25] M. Mosca, C. Tani, M. Aringer, et al., Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice, *Autoimmunity Reviews* 10 (2011) 383–388.
- [26] P. Horák, D. Tegzová, J. Závada, et al., Doporučení České reumatologické společnosti pro diagnostiku a sledování nemocných se systémovým lupusem erythematosidem, *Česká revmatologie* 21 (2) (2013) 59–70.
- [27] A.H. Kao, A. Lertratanakul, J.R. Elliott, et al., Relation of carotid intima-media thickness and plaque with incident cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus, *American Journal of Cardiology* 112 (7) (2013) 1025–1032.