Nr. 14
Aprilie 2010
apariție lunară

FOAIE DE INFORMARE MEDICALĂ

Publicație a Filialei Bucureşti a Societății Române de Cardiologie

Fondator Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

Programul sesiunii de lucrări din 26 aprilie 2010 a Filialei Bucureşti a S.R.C.

Tema: IMPLICATIILE BOLILOR CRONICE RENALE ASUPRA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Program ştiințific:

1. **Particularități ale tratamentului hipertensiunii arteriale în boala cronică de rinichi**
   Con***f. Dr Mircea Penescu***, Spitalul Clinic de Nefrologie Dr.Carol Davila

2. **Stenoza aterosclerotica de artere renale-este indicată revascularizarea ?**
   Prof. Dr. Gabriel Mircescu, Spitalul Clinic de Nefrologie Dr.Carol Davila

3. **Factori de risc tradiționali şi non-tradiționali în boala cronică de rinichi**
   C***onf. Dr Mircea Penescu***, Spitalul Clinic de Nefrologie Dr.Carol Davila

4. **Există un sindrom cardio-renal?**
   Dr. Cristina Căpuşe**,** Spitalul Clinic de Nefrologie Dr.Carol Davila

5. **Discuții**

Cuprinsul revistei numărul 14.

A. Rezumatul lucrărilor prezentate la sesiunea din 29 martie 2010

Tema: IMPLICAȚIILE BOLILOR CRONICE RENALE ASUPRA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

1. Controverse şi certitudini privind efectul cardio-vascular al antiinflamatoarelor nesteroidiene
   Prof. Dr. Ruxandra Ionescu, Clinica de medicină internă şi reumatologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria

2. Impactul cardio-vascular al tratamentului cortizonic.
   Dr. Violeta Bojincă, Clinica de medicină internă şi reumatologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria

3. Afectarea cardiacă în vasculitele sistemice
   Conf. Dr. Denisa Predeţeanu, Clinica de medicină internă şi reumatologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria

4. Poliartrita reumatoidă şi riscul cardio-vascular
   Conf. Dr. Andra Bălănescu, Clinica de medicină internă şi reumatologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria

5. Întrebări, răspunsuri, comentarii

B. Interpretarea ecocardiografiilor din numărul precedent

C. Imagistică: ecocardiogramă - blitz

GlaxoSmithKline

Controverse şi certitudini privind efectul cardio-vascular al antiinflamatoarelor nesteroidiene

Prof. Dr. Ruxandra Ionescu, Clinica de medicină internă şi reumatologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria

Istoria antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) a început în urmă cu peste 100 ani, o dată cu descoperirea Aspirinei, în 1897, dar mecanismele lor de acțiune au fost descifrate mult mai recent. În 1971 acțiunea AINS a fost explicată prin blocarea ciclooxigenazei (COX) dar mai târziu, în 1992 s-a descoperit că există două forme de COX: COX1, implicată în sinteza tromboxanului (TxA2) de către trombocit, sinteza PGE2 de către mucoasa gastrică şi sinteza PGE2, PGI2 de către rinichi; COX2, a cărei sinteză în macrofage este inductibilă sub acțiunea substanțelor proinflamatorii şi care produc inflamație şi durere. A urmat sinteza AINS blocante selective de COX2 (coxibi), al căror avantaj teoretic este protecția gastrică, nealterând sinteza PGE2 din mucoasa gastrică.

Actualmente AINS sunt clasificate în:

- COX1 specifici : Aspirina 80-160mg
- COX nespecifici: AINS clasice
- COX 2 selective : Meloxicam, Nimesulide, Aceclofenac
- COX2 specifice : Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib

Au apărut şi alte indicații ale coxibilor: neoplaziile, boala Alzheimer. În neoplasme s-a arătat că PGE2 induc via COX2 angiogeneza, creşterea şi viabilitatea tumorii. Se discută rolul COX-2 în inițierea şi progresia bolii Alzheimer.

După entuziasmul inițial, au urmat studii care au arătat creşterea riscului cardio-vascular la administrarea de inhibitori de COX2, motivată, teoretic, de lipsa de inhibare a TxA trombocitar; numai inhibitorii nespecifici sau COX-1 specifici (Aspirina 80-160 mg) reduc sinteza TxA trombocitară.

Există date experimentale care aduc argumente legate de creşterea riscului trombotic la administrarea de inhibitori de COX-2. Astfel, deficiența de receptori pentru PGI2 duce la creşterea activării plachetare şi a riscului trombotic pe când deficiența combinată a receptorilor PGI2 şi TXA2 scade riscul trombotic. Blocarea TXA2 are efect antiagregant iar a PGI2, proagregant plachetar.

Aspirina este antiinflamatorul de referință, al cărui efect antiagregant plachetar la doze mici (80-160 mg) a fost cel mai in extensor studiat. Ea inhibă ireversibil sinteza COX-1 trombocitară şi, prin aceasta, sinteza TXA2. La dozele menționate nu are efect asupra COX2 endoteliale şi nici asupra PGI2 (fig.1)

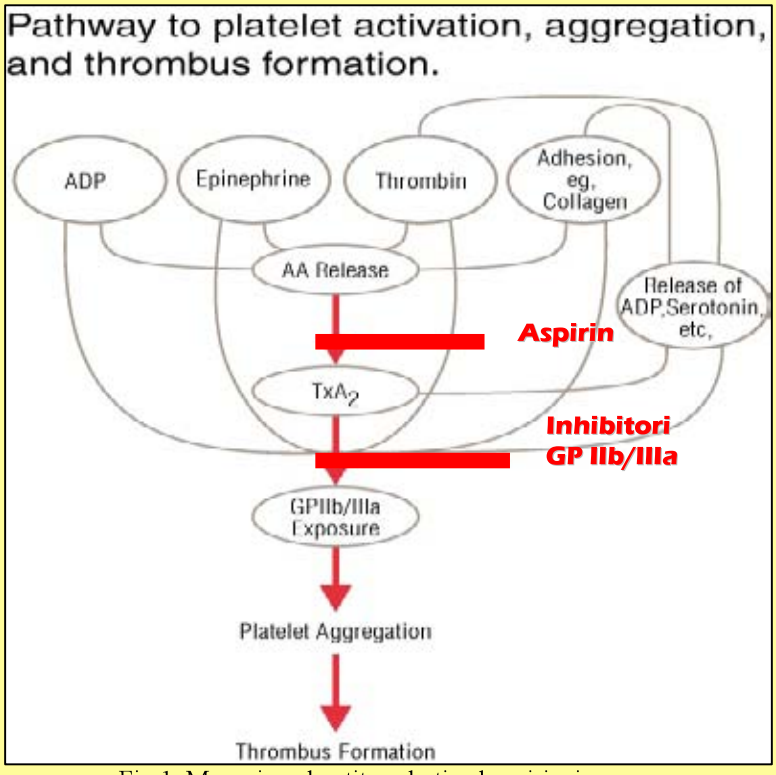

Fig 1. Mecanismul antitrombotic al aspirinei

Există 195 studii randomizate care au cuprins >135000 pacienți cu boală cardiacă ischemică, infarct miocardic, accident vascular cerebral şi care au arătat că ***aspirina reduce riscul de evenimente trombotice cu 22%.*** Astfel, studiul ISIS-2 *(Second international study of infarct survival)* a dovedit că aspirina reduce mortalitatea în primele 5 sapt cu 23%, similar cu streptokinaza; asocierea Aspirină + streptokinază reducere mortalitate cu 52% .

Aceste date au făcut ca din 1980 FDA să aprobe folosirea aspirinei la pacienți cu antecedente de infarct miocardic sau angină instabilă şi bărbați cu atac ischemic tranzitor. În 1997 FDA extinde utilizarea aspirinei la femei şi bărbați cu atac ischemic tranzitor, angina stabilă, by pass coronarian iar în 2004 ACCP (American College of Chest Physicians) recomandă aspirina pe termen indefinit la pacieți cu angină stabilă sau alte evidențe clinice şi paraclinice de boală cardiacă ischemică.

În privința efectelor cardio-vasculare ale coxibilor, studiile aduc date contradictorii.

Primele date legate de riscul cardio-vascular al inhibitorilor selectivi de COX-2 au apărut încă de la lansarea coxibilor, când, în **studiul Vigor (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)***, s-a observat o creştere a evenimentelor trombotice la pacienții tratați cu rofecoxib. Comparația a fost făcută cu naproxen, considerat fără efecte deletorii cardio-vasculare şi, în acel moment, rezultatul a fost pus pe seama protecției cardio-vascular date de naproxen. Ulterior au apărut date care susțin că, dimpotrivă, naproxenul induce risc cardio-vascular. Au existat şi alte ipoteze prin care s-a încercat explicarea rezultatele studiului Vigor:

1. pacienții cu poliartrită reumatoidă au risc crescut de evenimente cardio-vasculare.
2. nu s-a folosit aspirina la pacienții cu risc
3. rofecoxibul are efect protrombotic, fapt dovedit de studiile ulterioare

Studiul Aprove a investigat rofecoxibul în profilaxia cancerului de colon, la pacienții cu polipoză colonică. Studiul a cuprins 2586 pacienți cu polipoză colonică care au primit 25 mg/zi rofecoxib versus placebo timp de 3 ani. Efectul de protecție antineopolazic a fost real, dar au apărut semnificativ mai multe infarcte miocardice în grupul tratat cu rofecoxib decât în grupul placebo (tabel 1, fig 2).

	Rofecoxib 25 mg N=1287		Placebo N=1299		RR[4]
	n	Rate[3]	n	Rate	
Ev.trombotice[2]	34	1.11	18	0.54	2.05[5]
Mortalitate CV	6	0.20	5	0.15	1.30
IM	21	0.68	9	0.27	2.53[5]
AVC ischemic NF	10	0.33	6	0.18	1.81
AVC hem NF	1	0.03	1	0.03	1.09

Tabel 1 Riscul cardio-vascular la rofecoxib în studiul Aprove ([1]3 ani tratament; istoric de polipoză colonică; vârsta medie: 59 ani; 62% bărbați; 19% doză scazută de aspirină.) [2] Pacienți cu evenimente (pacienți cu mai mult de un eveniment). [3] Rata per 100 ani+pacienti la risc. : rofecoxib= 3070 și placebo= 3334. [4] RR= riscul relative rofecoxib vs. placebo. [5] semnificativ statistic.

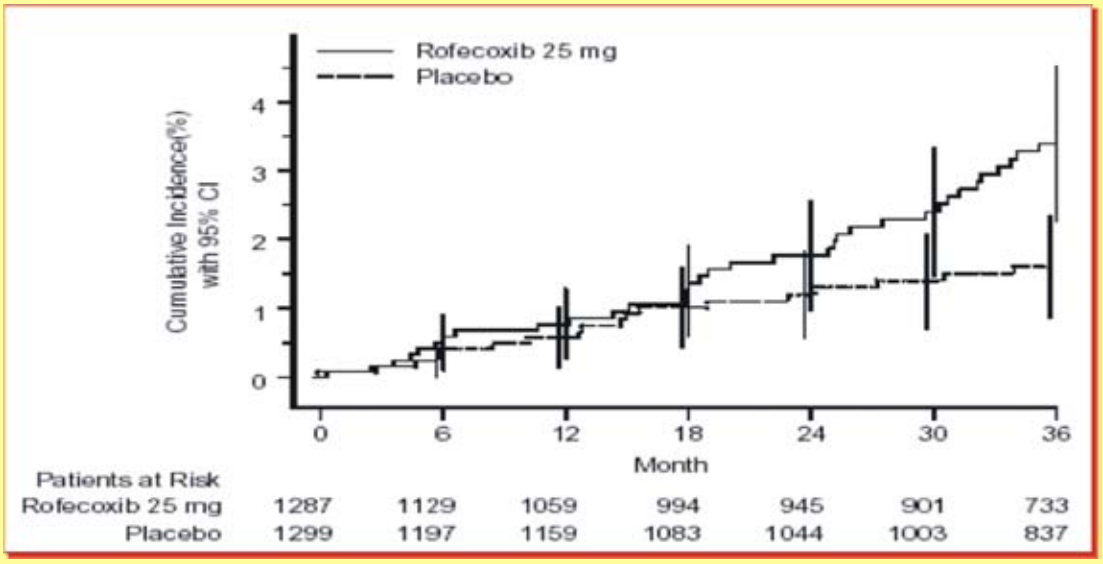

Fig. 2. Evenimentele atero-trombotice în studiul Aprove

Diferența dintre incidențele evenimentelor cardio-vasculare la rofecoxib și placebo s-a observat după 18 luni de tratament. Concluziile sunt cunoscute, **studiul a fost întrerupt iar rofecoxib s-a retras de pe piață.**

În **studiul CLASS (*Celecoxib long term Arthritis safety study)*** nu au fost sesizate diferenţe de reacţii adverse cardio-vasculare între Celebrex® şi diclofenac sau ibuprofen.

În decembrie 2004 au fost comunicate rezultatele parţiale ale unui studiu care urmărea efectul administrării de Celebrex® asupra reducerii incidenţei polipilor în polipoza adenomatoasă sporadică. Pacienţilor li s-au administrat continuu doze variate-400 mg /zi şi 800 mg/zi-timp de 33 de luni. Dupa 33 de luni de tratament s-a observat o creştere a incidenţei mortalităţii cardio-vasculare semnificativă statistic doar pentru doza de 800 mg/zi. De asemenea, s-a remarcat că incidenţele reacţiilor adverse cardio-vasculare au fost proporţionale cu dozele folosite (tabel 2, fig. 3)

Scop	***Placebo*** ***N = 679*** ***n (%)***	***Celebrex®*** ***200 mg BID*** ***N = 685*** ***n (%)***	***Celebrex®*** ***400 mg BID*** ***N = 671*** ***n (%)***
Mortalitate de cauză CV	**1 (0.1)**	**3 (0.4)**	**6 (0.9)***
Mortalitate de cauză non-CV	**5 (0.7)**	**3 (0.4)**	**3 (0.4)**
Mortalitate de orice cauză	**6 (0.9)**	**6 (0.9)**	**9 (1.3)**

Tabel 2. Efectele cardio-vasculare ale diferitelor doze de celecoxib în studiul APC

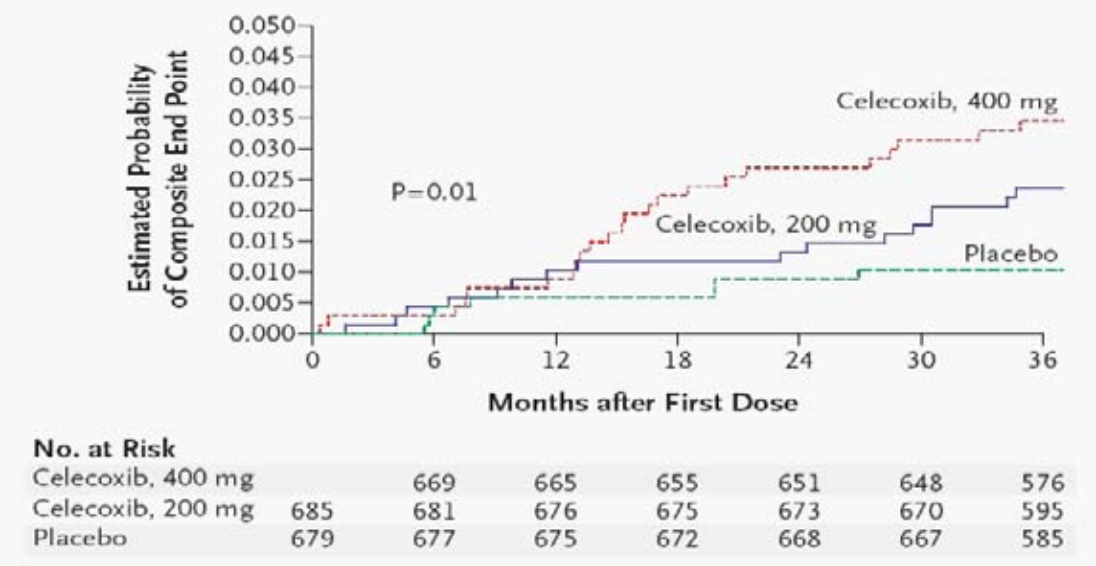

Fig. 2. Probabilitatea de efecte adverse cardio-vasculare în funcţie de timpul de administrare şi doza de colecoxib în studiul APC

Trialul Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention (ADAPT) a utilizat Celecoxib 200 mg de 2 ori pe zi (bid) sau naproxen 220 mg bid vs placebo la 2400 pacienți vârstnici (>70 ani) cu risc de boală Alzheimer, fiind excluşi pacienții cu HTA necontrolată. S-a constatat că naproxenul şi nu celecozbul creşte riscul de evenimente cardio-vasculare şi gastro-intestinale în comparație cu placebo. Reamintim că în studiul *VIGOR naproxenula fost considerat a avea efect antiagregant plachetar.*

În 2005 au fost publicate rezultatele unui trial internațional multicentric în care au fost înrolați 1671 pacienți. Infarctul miocardic, stopul cardio-vascular, accidentul vascular şi embolia pulmonară au fost mai frecvente la cei la care s-au administrat parecoxib şi valdecoxib, în comparație cu pacienții care au primit placebo.

Aceste date au dus la restricționarea folosirii coxibilor. Astfel, în septembrie 2004 compania farmaceutică Merck anunța retragerea rofecoxib, în decembrie 2004 FDA anunța că Bextra (valdecoxib) este contraindicată pacienților cărora li se efectuează by pass coronarian, în decembrie 2004 NIH (National Institute of Health) suspendă folosirea celecoxib în prevenția adenoamelor colonice din cauza creşterii evenimentelor cardio-vasculare. Tot în acel an se anunță creşterea evenimentelor cardio-vasculare în studiul ADAPT la pacienții care au primit naproxen dar nu şi la cei care au primit celecoxib.

Rămân multe controverse legate de folosirea AINS:
Deşi, teoretic AINS, blocând COX1 şi COX2 (TXA2 şi PGI2) scad riscul trombotic iar coxibii, blocând COX2 (PGI2) cresc riscul trombotic, în realitate *impactul cardio-vascular al acestor medicamente nu este cunoscut pe deplin.* Sunt câteva exemple:

- Naproxen:
  - -în studiu VIGOR are efect antiagregant
  - -în studiu ADAPT s-a observat creşterea evenimentelor aterotrombotice
- Celecoxib
  - - studiul CLASS–incidența evenimentelor trombotice este similară AINS clasice
  - - studiul ADAPT-evenimente trombotice similare placebo
  - - studiul APC – evenimente trombotice >la doze mari/perioade lungi

Metaanaliza FDA ce a cuprins 1,4 milioane pacienți a evaluat riscul infarctului miocardic şi moartea cardiacă subită la administrarea de antiinflamatoare şi a constatat creşterea riscului nu numai la rofecoxib, dar şi la indometacin, naproxen şi diclofenac.

Alte date provin dintr-un studiu norvegian care a urmărit riscul cardio-vascular al AINS neselective în tratament continuu de 1 an, comparativ cu placebo. Riscul global al AINS urmărite a fost semnificativ mai mare față de placebo, predominând la ibuprofen şi indometacin, dar fiind prezent şi la piroxicam, ketoprofen, naproxen. Efectele adverse depind de timpul de administrare, dar şi de doze (fig. 3)

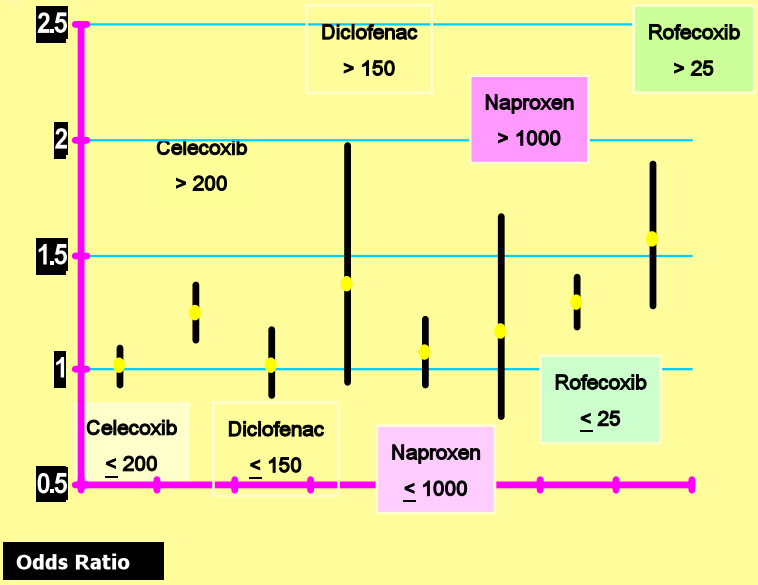

Fig. 3 Dependența de doze a efectelor adverse cardiovasculare ale antinflamatoarelor nesteroidiene

Fenomenele atero-trombotice, explicabile prin efectele asupra sintezei de TXA2 şi PGI1 (fig.4) nu sunt singurele interacțiuni ale AINS cu sistemul cardio-vascular.

AINS	Anti-platelet	Inhibitie TXA2
AINS CLASICE	++	Inhibitie reversibila T1/2 dependent
INHIBITORI COX-2	-	-
ASA (doza mica)	+++	Ireversibila Pe toata durata viata trombocite

Fig. 4. Efectul AINS asupra statusului trombotic

AINS scad prostaglandinele vasodilatatoare renale, scad filtratul glomerular, determină retenție hidro-salină, hiperpotasemie, edeme şi agravarea insuficienței cardiace. Cresc valorile tensiiunii arteriale.

O metaanaliză ce a cuprins 54 trialuri, cu 1324 pacienți, majoritatea (92%) hipertensivi cu vârsta medie 46 ani, dintre care 43% au fost femei a arătat creşteri ale valorilor tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi tratați cu indometacin şi naproxen. Studiul, care datează din 1993, nu a inclus şi coxibii.

Studiul CLASS a comparat celecoxib 400 mg bid cu diclofenac 75 mg bid (3987 pts) şi ibuprofen 800 mg tid (1996 pts) la pacienţi cu osteoartrită şi poliartrită reumatoidă. Aproximativ 40% dintre pacienţi au avut afecţiuni cardio-vasculare concomitente, mai ales hipertensiune arterială, dar şi boală cardiacă ischemică, hipercolesterolemie, diabet zaharat. Apariţia sau agravarea hipertensiunii arteriale preexistente au fost semnificativ mai reduse la celecoxib decât la ibuprofen (2.7% vs 4.2%, $p<.05$). De asemenea, edemele au apărut în proporţie mai mică la grupul tratat cu celecoxib decât cu ibuprofen (6.2% vs 4.1%; $p<.01$).

Programul MEDAL (Multinational Etoricoxib, Diclofenac, Arthritis Long term Study) este primul şi cel mai mare program clinic care are ca scop evaluarea siguranţei pe termen lung în ceea ce priveşte evenimentele cardio-vasculare CV trombotice în cazul folosirii etoricoxib, (un inhibitor selectiv de COX-2) şi diclofenac, un AINS clasic la pacienţii cu artrită care necesită un tratament de lungă durată al durerii şi inflamaţiei. Planul general al programului MEDAL a fost determinarea riscului relativ de evenimente cardiovasculare (CV) trombotice în cazul etoricoxibului, comparativ cu diclofenacul în studii mari, dublu orb, pe termen lung la pacienţii cu poliartrită (boală artrozică [OA] sau poliartrită reumatoidă [AR]). Pentru a simula condiţiile "reale de viaţă", aceste studii pe termen lung au fost concepute să includă pacienţi din mai multe ţări şi regiuni din întreaga lume, cu diferite grade de risc CV, inclusiv pacienţii cu boli CV preexistente. (Trebuie remarcat faptul că PR în sine este considerată un factor de risc pentru boala CV). Aceste riscuri CV au inclus, dar nu s-au limitat la pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, by-pass coronarian şi intervenţie coronoariană percutanată > 6 luni înainte de recrutarea în studiu. Pacienţilor li s-a permis utilizarea profilactică de doze mici de aspirină (acid acetilsalicilic) (<100 mg/zi) pentru protecţie CV, conform recomandării ghidurilor actuale de tratament ale American Heart ssociation/American College of Cardiology. Pacienţii eligibili aveau vârsta de cel puţin 50 de ani, un diagnostic clinic de poliartrită reumatoidă şi îndeplineau cel puţin 4 dintre criteriile revizuite din 1987 ale Asociaţiei Americane de Reumatologie (American Rheumatology Association) sau aveau un diagnostic clinic de boală artrozică a genunchiului, şoldului, mâinii sau coloanei vertebrale. Aceşti pacienţi, în opinia investigatorului, necesitau tratament pe termen lung cu un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 sau cu un medicament antiinflamator nonsteroidian.

În plus, au fost consideraţi eligibili pentru recrutare pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, by-pass coronarian sau intervenţie coronariană percutanată la mai mult de 6 luni înainte de momentul recrutării. Analiza în intenţie de tratament modificată a evaluat toate evenimente le cardiovasculare (CV) trombotice care au apărut în intervalul cuprins între ziua 1 de tratament şi 14 zile după întreruperea tratamentului la pacienţii care au primit cel puţin o doză din medicaţia studiului. Pentru această analiză, incidenţa cumulată a evenimente lor CV trombotice la pacienţii care au primit etoricoxib a fost similară cu cea de la pacienţii care au primit diclofenac. Riscul relativ a fost de 0,96 (interval de încredere de 95% : 0,83, 1,11).

Acest rezultat este în concordanţă cu cel al analizei primare per protocol, care demonstrează faptul că **etoricoxibul este non-inferior faţă de diclofenac în ceea ce priveşte riscul de evenimente CV trombotice**.

Datele studiile, deşi uneori contradictorii, atrag atenţia asupra riscurilor cardio-vasculare ale administrării medicaţiei antiinflamatoare, mai ales la pacienţii cu boli cardiace preexistente. FDA si EMEA au facut o serie de recomandări legate de utilizarea antiinflamatoarelor.

- În decembrie 2004 FDA impune atenţionarea pacienţilor că naproxenul folosit pe termen lung poate creşte riscul evenimentelor CV şi cerebrovasculare. ***Folosirea oriărui AINS cumpărat ca OTC >10zile impune consult şi recomandare medială !!***
- În feb 2005 apar recomandări referitoare la folosirea inhibitorilor COX2

  FDA- evitarea coxibilor şi a AINS neselective pentru controlul durerii postoperatorii în

by pass coronarian
- folosirea dozelor minime pe perioade reduse de timp

EMEA- contraindicații pentru toți coxibii la pacienții cu boală cardiacă ischemică confirmată

În octombrie 2006 EMEA recomandă pentru AINS :

- Utilizarea AINS în cele mai mici doze eficace şi pe cea mai scurtă perioadă, până la controlul simptomatologiei
- Decizia medicului să fie în conformitate cu eficacitatea şi profilul de siguranță al AINS dar şi cu factorii de risc pentru reacții adverse GI, CV, renale ai pacientului.

Pe de altă parte, ACC/AHA a indicat întrerupere AINS sau evitarea lor la pacienți cu simptome de insuficiență cardiacă si cu reducerea fracției de ejecție. Ghidul de tratament al infarctului miocardic acut 2007 ACC/AHA indică, de asemenea, întreruperea AINS non aspirină în momentul prezentării pacientului şi pe toată durata spitalizării.

Asocierea aspirinei cu AINS pentru protecția cardio-vasculară ridică o serie de probleme. Astfel, s-a arătat că ibuprofenul şi naproxenul administrate anterior aspirinei scad efectul acesteia. Aceasta impune administrarea aspirinei înaintea AINS clasice. Pe de altă parte, folosirea regulată a AINS clasice inhibă efectele antiagragante plachetare ale aspirinei şi creşte riscul de infarct miocardic. Inhibitorii COX-2 nu inhibă efectul antiagragant al aspirinei.

În concluzie:

- AINS au toate risc cardio-vascular de diferite grade, cu excepția aspirinei, 80mg
- Nu există date de siguranță cardio-vasculară pe termen lung în studii randomizate pentru AINS neselective (ani), cu excepția naproxenului (ADAPT)
- AINS/Coxibii au efecte adverse dependente de doză şi durata tratamentului
- Durerea netratată are risc de depresie şi cardiovascular
- Individualizarea terapiei şi evaluarea risc/beneficiu
- Pacienți fără risc CV şi GI - AINS neselective
- Pacienți cu risc GI- AINS selective/specifice
- Pacienți cu risc CV - Aspirină 80 mg + AINS
  Intervenție țintită şi durată scurtă
  Indicații FDA/ EMEA
- Pacienții cu risc CV şi GI
  FDA – Folosirea dozelor minime pe perioade reduse de timp
  Coxibi +alt antiagregant plachetar (clopidogrel etc)

Bibliografie selectivă.

1. Tobias Kurth-Circulation 2003,108:1191-1195)
2. Catella-Lowson dec 2001,NEJ,p1809)
3. EMEA = European Medicines Agency; CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use ; CV= cardiovascular http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/etoricoxibnew/Etoricoxib-H-A-31-632-Annexes-en.pdf
4. White WB et al. *Am J Cardiol.* 2002;89:425-430.
5. Pope JE et al. *Arch Intern Med.* 1993;153:477-484.
6. Cannon CP şi colaboratorii. *Lancet.* 2006; 368:1771-1781.
7. Cannon CP şi colaboratorii. *Am Heart J.* 2006;152:237–245.
8. Graham, DJ, Campen, DH, Cheetham,C. , Lancet 2005;365:475-81
9. **http://www.emea.eu.int,** 17 February 2005
10 **Nussmeier NA, Whelton A, Brown MT, Langford RM, Joshi G, Verburg KM. N Engl J Med 2005;352:1081—91.**
11. Solomon SD et al. – NEJM 2005; 352

Impactul cardio-vascular al tratamentului cortizonic

Dr. Violeta Bojincă, Clinica de medicină internă şi reumatologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria

Descoperite în 1929 de către Hench, sintetizate în 1944 de către Kendall şi Reichstein, toţi trei fiind răsplătiţi cu premiul Nobel în 1950, cortizonicele şi-au găsit numeroase utilizări în variate domenii ale patologiei. An de an s-au acumulat date legate de mecanismele lor de acţiune, până la nivel genetic, explicând indicaţiile extinse dar şi efectele adverse redutabile.

Hormonii corticoizi sunt sintetizaţi de cortico suprarenală, sub influenţa CRH sintetizat de hipotalamus, care stimulează sinteza ACTH în hipofiză ce stimulează cortico suprarenala. Secreţia este stimulată de frig, efort fizic, infecţii, intervenţii chirurgicale, dar şi de substanţe proinflamatorii, cum sunt TNF-α, IL-1, IL-6. Secreţia bazală este de 10-20 mg/24h (5-25 µg/ml), respectă ritmul circadian, cu un vârf matinal şi este controlată de către axul hipotalamo-hipofizar prin feed-back negativ.

Glucocorticoizii acţionează asupra unor receptori citoplasmatici de *95 kDa*, care au 3 domenii (fig 1):

- *C-terminal - steroid-binding (+ Hsp90)*
- *DNA – binding*
- *N-terminal*

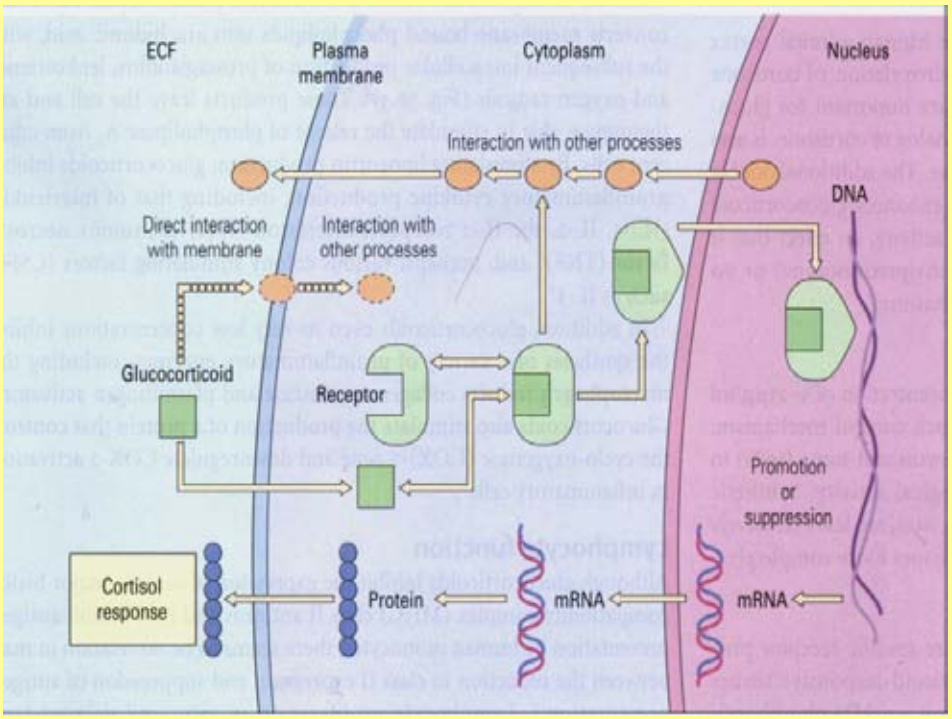

Fig. 1. Mecanismul de acîiiunew al corticosterozilor

Receptorii pentru glucocorticoizi sunt ubiquitari şi au afinitate mică. Efectul cuplării corticosteroizilor cu aceşti receptori constă în modificări nucleare:

- ☐ Stimulează / suprimă transcripţia genelor ţintă (10-100 gene/celula) influenţează 1% din genomul uman
- ☐ Interacţionează direct cu factori de transcripţie *(c-Jun)*

- Scad activitatea *NF-kB* prin creşterea transcripției *IkB*
- Reglează evenimentele posttranslaționale (translația RNA, sinteza şi secreția proteinelor)
- Răspuns adaptativ homeostatic sau allostatic**.**

Există şi receptori membranari selectivi, ca şi interacțiune directă între glucocorticoizi şi membranele celulare.

Efectele glucocorticoizilor, mediate prin cele 3 tipuri de interacțiuni cu structurile celulare, pot fi clasificate în:

EFECTE GENOMICE

- **Mediate prin receptorii citosolici care modifică expresia genelor specifice**
- **Apar la orice doză terapeutic relevantă**
- **Apar la ≥ 30 minute după legarea de receptori**

EFECTE NON – GENOMICE SPECIFICE

- **Mediate prin receptorii steroidieni membranari selectivi**
- **Apar în câteva minute**

EFECTE NON – GENOMICE NESPECIFICE

- **Apar prin intercțiune directă cu membranele biologice**
- **Apar în câteva secunde**
- **Sunt întâlnite doar la dozele mari de glucocorticoizi**

Fiecare tip de efect depinde de doză (fig.2, dozele mari, tip puls-terapie, fiind responsabile de efectele non-genomice, care apar rapid.

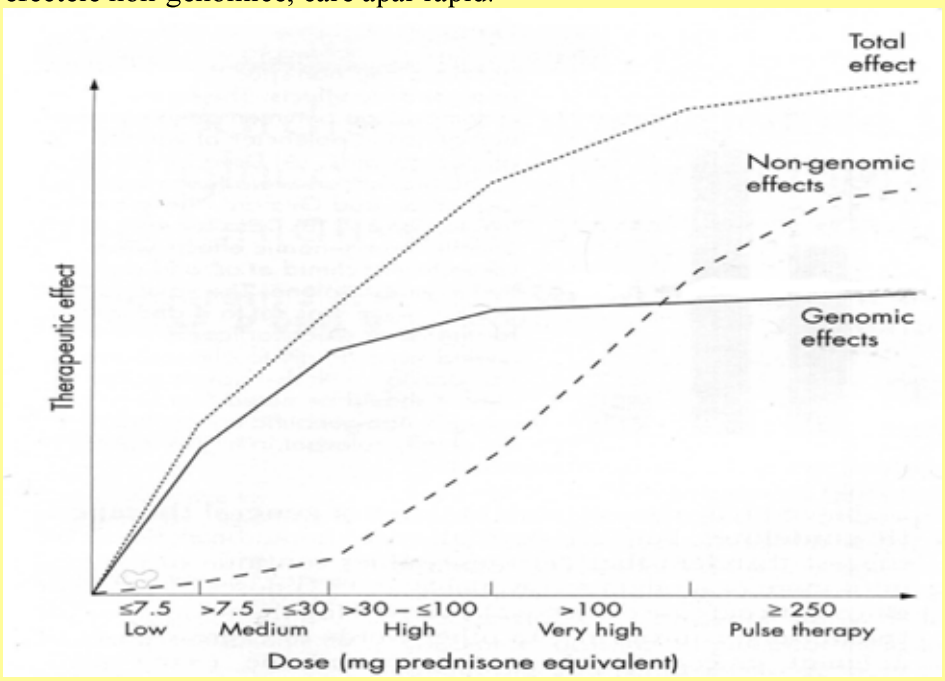

Fig. 2 Dependența de doze a efectelor glucocorticoizilor

Clasificarea dozelor de glucocorticoizi se face în funcție de doza de prednison, cel mai folosit preparat:

Doză mică **≤7,5 mg** prednison (sau doza echivalentă din alt preparat)/zi

Doză medie**: 7,5-30 mg** prednison (sau doza echivalentă din alt preparat)/zi

***Doză mare*: >30 mg** prednison (sau doza echivalentă din alt preparat)/zi
***Doză foarte mare* > 100 mg** prednison (sau doza echivalentă din alt preparat)/zi
***Pulse-terapie* ≥ 250 mg** prednison (sau doza echivalentă din alt preparat)/zi timp de 1 sau mai multe zile.

Efectele antiinflamatorii sunt consecința modificărilor diverşilor mediatori ai inflamației:

- **Stimulare prin GC:**
  - **Lipocortina-1 (anexina –1)**
  - **Endopeptidaza neutră**
  - **ACE**
  - **PAI**
  - **Vasocortina**
  - **IkB**
- **Inhibare prin GC:**
  - **IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, TNF-α, IFN-γ, GM-CSF**
  - **PG şi LT**
  - **COX-2, Fosfolipaza A2**
  - **NOS inductibilă**
  - **Activatorul plasminogenului şi trombocitelor**
  - **ICAM-1, ELAM-1**
  - **Colagenază, elastază**

Stimulând lipocortina 1, glucocorticoizii accentuează activitatea inhibitorie a acesteia asupra acțiunii fosfolipazei A2 pe lipidele membranare şi reduc astfel producția de acid arahidonic şi a derivaților săi proinfalmatori (fig. 3)

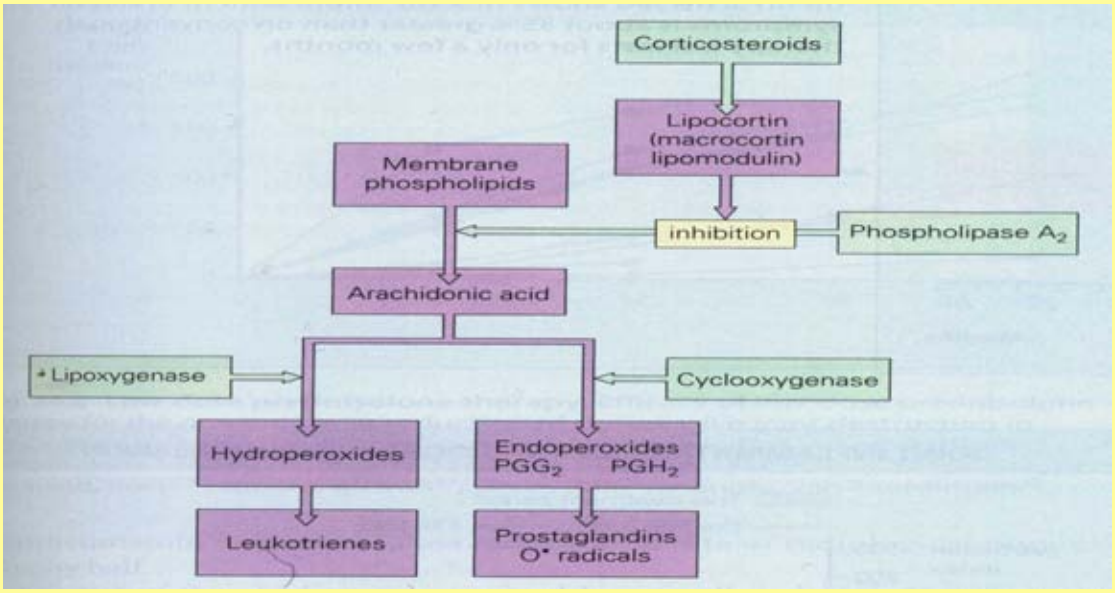

Fig. 3. Efectul glucocorticoizilor asupra acidului arahidonic şi a derivaților săi

Glucocorticoizii au şi acțiuni non-imunomodulatoare, responsabile de efectele adverse ale teapiei cortizonice:

- **Efect catabolic asupra proteinelor**
- **Scăderea utilizării periferice a glucozei**
- **Creşterea depozitării glicogenului**

- ⇒ **creşterea rezistenței la insulină şi scăderea toleranței la glucoză**

- **Modificări ale lipidelor plasmatice**
  - ⇒ **ateroscleroză accelerată**

Receptorii pentru glucocorticoizi (GR) şi mineralocorticoizi (MR) sunt extensiv exprimați în miocard şi sistemul vascular iar activarea lor infuențează structura şi funcția acestora:

	GR	MR
1. Mușchi neted vascular		
	↑ contractilitatea	↑ inflamatia perivasculară
	↓ proliferarea	↑ vasoconstrictia
	↓ migrarea	
2. Miocard		↑ fibroza
3. **Celule endoteliale**		
	↓ vasodilatația endotelial-dependentă	↑ vasoconstricția
	↓ angiogeneza	

Efectele adverse cardiovasculare sunt influențate genetic, de polimorfismul genei GR şi de variațiile activității 11β-HSD:

- Sensibilitate ↑ la cortizol la cei cu factori de risc cv - polimorfismul genei GR
  - ER22/23ER
  - N363S
  - *Bcl*1RFLP G
  - A/G3669
- Variații în activitatea 11β-HSD
  - ↓ activității 11β-HSD2 – HTA esențială (sensibilitate la sare)
  - ↑activității 11β-HSD1 în țesutul adipos al obezilor, predictor al severității şi complicațiilor metabolice asociate obezității.

Glucocorticoizii favorizează apariția obezitatății, HTA, dislipidemiei, rezistenței la insulină, intoleranța la glucoză, efecte protrombotice.

Există relație doză-răspuns între expunerea cumulativă la glucocorticoizi şi prevalența ateromatozei carotidiene la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Glucocorticoizii au fost asociați cu apariția insuficienței cardiace, relație independentă de elementele sindromului metabolic accentuate de glucocorticoizi.

La bolnavii cu infarct miocardic împiedică angiogeneza, determină fibroză miocardică, reduc sinteza de NO vasoprotector.

Există încercări terapeutice cu substanțe cu acțiuni asemănătoare cortizonicelor, dar lipsite de de efectele adverse ale acestora:

- Agoniştii selectivi de receptori pt. GC (SEGRAs, GC disociati)
- Nitrososteroizii – NCX-1015
- GC liposomali cu timp lung de circulație

În concluzie:

- **Rolul GC în incidența şi progresia afectării cardiovasculare este impredictibil.**
- ***Toți*** **pacienții care iau > 30 mg prednison sau echivalent mai mult de 3 luni vor avea reacții adverse semnificative, spre deosebire de cei care iau ≤ 7,5 mg.**
- **Excesul de GC induce factorii de risc cardiovascular şi afectează incidența şi progresia ateromatozei.**
- **În cazul bolilor inflamatorii reumatice cu afectări viscerale severe, beneficiile utilizării GC depăşesc efectele adverse. (Doza GC ar putea servi ca marker al severității bolii).**

- **Eficienţa terapiei cu GC nu se apreciază doar prin date de laborator, ci şi prin îmbunătăţirea stării generale şi a capacităţii funcţionale, scăderea durerii, asteniei ş.a.**

Bibliografie selectivă:
1. Buttgereit F Eular Compendium on Rheumatic Diseases 2009 601-614
2. Buttgereitf et al. Ann Rheum Dis 2002, 61
3. Baum M Moe O W J Am Soc Nephrol 19: 1251-1253,2008
4. Hafezi-Moghadam Nature Medicine 2002 8 473-479,
5.Limbourg FP J CL Invest 2002 110 1729-1738
6. Skott o. Pharmacology and Therapeutics 2006 11 495-507
7. Pitt B N Engl J of Med 2003 348 1309-1321
8. Small GR PNAS 2005 -12170102 12165
9. Souverain PC Heart 2004 90 859-865
10.Wei L. Ann Int Med 2004 141 764-770
11. Walker BR Eur J Endorinol (2007) 157 545-5

Afectarea cardiacă în vasculitele sistemice

Conf. Dr. Denisa Predeţeanu, Clinica de medicină internă şi reumatologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria

Vasculitele sistemice sunt un **grup heterogen de afecţiuni caracterizat prin inflamaţia şi necroza peretelui vascular, alterarea circulaţiei în teritoriul vascular afectat, simptome şi semne clinice variate, în funcţie de organele sau sistemele interesate.**

Inima şi sistemul vascular sunt ţinte frecvente şi caracteristice ale bolilor sistemice ale ţesutului vasculo-conjunctiv. Afectarea cardiacă din vasculitele sistemice este caracterizată prin:

- Frecvenţă variată, care depinde şi de metodologia diagnostică, selecţia pacienţilor, rară iniţial şi crescută ulterior
- Polimorfă, heterogenă, frecvent infraclinică
- Complicaţie majoră şi posibil fatală
- Necesitatea identificării precoce
- Tratamentul corespunzător al bolii de bază are efect favorabil pe afectarea cardiacă
- Index crescut de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară
- Necesitatea cooperării interdisciplinare cardio-reumatologice

Clasificarea vasculitelor sistemice se poate face după mai multe criterii:

A. după etiologie, ele sunt:
   - ♦ primitive;
   - ♦ secundare: boli ale ţesutului vasculo-conjunctiv (LES, PR, SS, DM etc), neoplazii (hematologice), boli infecţioase (B19), urticaria hipocomplementemică, crioglobulinemia esenţială, hipersensibilizări la medicamente, transplant de organ

B. după marimea vasului (fig.1):
   VASE MARI: arterita Takayasu, arterita giganto-celulară
   VASE MEDII: poliarterita nodoasă, boala Kawasaki
   VASE MEDII ŞI MICI: granulomatoza Wegener, sindromul Churg Strauss, poliangiita microscopică
   VASE MICI: purpura Henoch-Schonlein, crioglobulinemia mixtă, angiita leucocitoclazică cutanată

C. după criteriul histologic:

NECROTIZANTE : polimorfonucleare: artere mici & medii (musculare)

- Infiltrat leucocitar
- praf nuclear

GRANULOMATOASE: mononucleare: artere mari (elastice)

- celule epitelioide
- celule gigante Langerhans
- Ma, LT(CD4)

D. după prezența şi tipul anticorpilor ANCA:

cANCA: imunofluorescență citoplasmatică; antigen unic: (PR3)
specifici pentru granulomatoza Wegener (90 - 95%)

pANCA: imunofluorescență perinucleară; antigene multiple:(MPO, LF)
nespecifici: (granulomatoza Wegener, poliangiita microscopică (PAM), LES, PR)

E. după criteriul imunopatologic

TIP	Reacții imune (Gell&Coombs)	Sânge (periferic)	imunohistochimie (vase sanguine)
S Churg Strauss	I	IgE îî, Eos îî, ANCA(?)	Pauciimune (?); Eos îî
GW PAM	II II	PR3-ANCA MPO-ANCA	Pauciimune Pauciimune
B Kawasaki	II	AACE	?
PAN	III	VHB, C,	Depozite imune
P Henoch-Schonlein	III	IgA (defect de glicozilare)	Depozite IgA
Crioglobulinemia esențială	III	VHC, C crioprecipitat	Depozite imune (IgG/mFR)
Arterita cu CG B Takayashu	IV	CD3, CD8 CD 68 activat	CD3, CD4 CD 68 activat

Tabel 1. Clasificarea vasculitelor după tipul de reacții imune

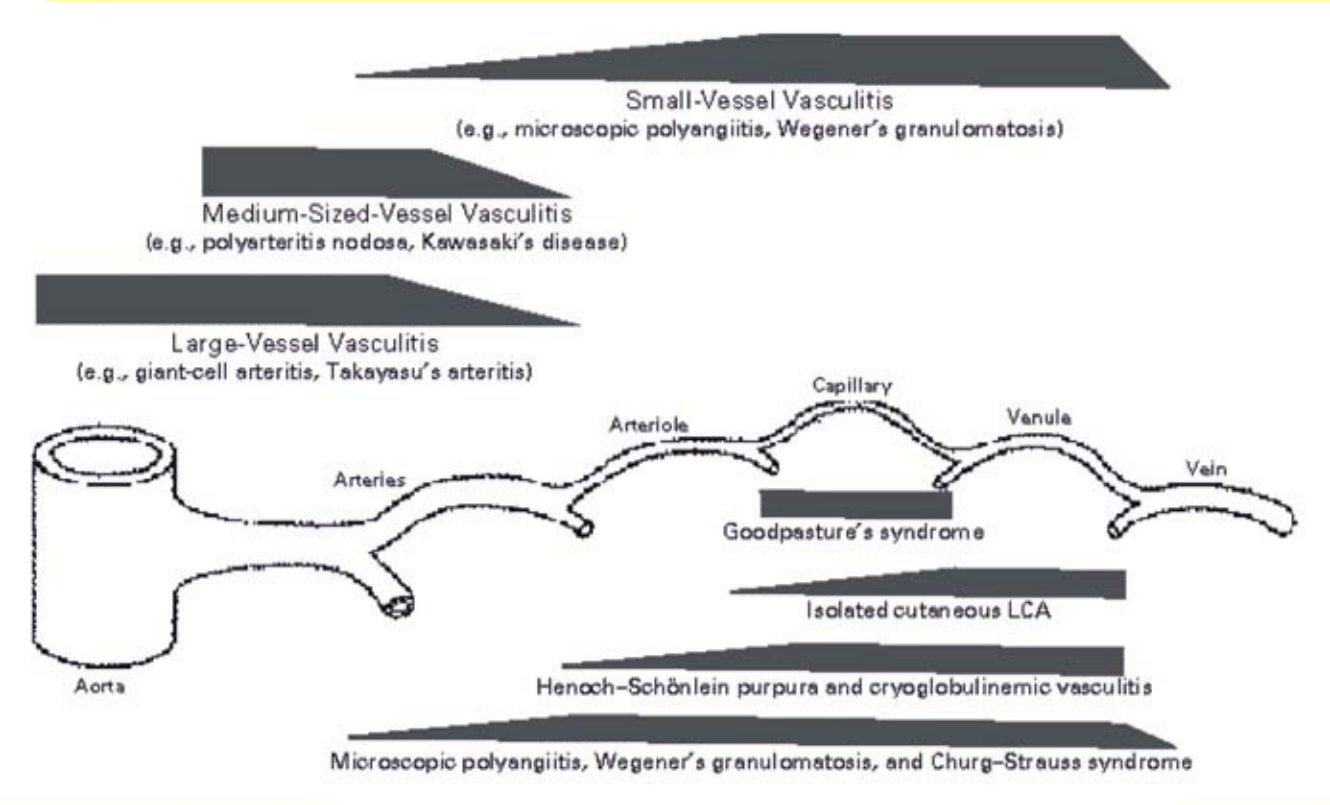

Fig. 1 Clasificarea vasculitelor după mărimea vasului afectat

Afectarea cardiacă în vasculite presupune:

- Implicarea tuturor structurilor cordului (pericard, miocard, endocard, aparat valvular)
- Afectarea potențială a aortei şi a ramurilor sale
- Implicarea posibilă a arterelor coronare
- Disfuncție endotelială – predictor al bolii aterosclerotice

Veriga patogenică între vasculite şi riscul cardio-vascular este reprezentată de prezența sindromului inflamator: VSH, proteina C reactivă, fibrinogenul, IL-6 etc. Sunt susceptibili mai ales bolnavii care asociază şi alți factori de risc cardio-vasculari (fumat, HTA, dislipidemie, hipercolesterolemie) cu elemente de activitate ale vasculitei, evaluate prin scorurile de activitate (BVAS) (tabel 2) şi leziune tisulară (VDI) (tabel 3). Aceşti bolnavi trebuie sa beneficieze de investigații cardiologice neinvazive periodice (EKG, ECO, CT, RMN, 18FDG/PET) şi, dacă este nevoie, invazive (aorto/coronarografie, biopsie)

- **General:** mialgia, artralgia-artrita, febră, scădere ponderală
- **Cutanat**: infarct, purpură, ulcere, gangrenă
- **Mucoase/Ochi:** ulcere(bucale, genitale)
  adenopatii
  proptosis,
  episclerită, conjunctivă
  vedere încețoşată
  vasculită retiniană,
  tromboză retiniană
  exudate, hemoragii retiniene
- **ORL:** secreție nazală-cruste, granuloame, sinuzită
  stenoză subglotică,
  afectarea auzului (transmisie, percepție)
- **Renal:** HTA, proteinurie, hematuria, creatinina
  clearence creatinină

- **Pulmonar:** wheezing
  noduli-cavități, infiltrate,
  afectare endobronşică, hemoptizie,
  insuficiență respiratorie
- **Cardio-vascular:** absența pulsului
  valvulopatii
  pericardite
  durerea cardiacă ischemică
  cardiomiopatie
  Insuficiență cardiacă
- **GI:** peritonism, diaree sanghinolentă
  durere abdominală ischemică
- **SN:** cefalee
  meningită
  confuzie
  AVC, leziune medulară, nervi periferici
  neuropatie senzorială periferică
  mononevrita multiplex
- **Altele**

Tabel 2. Scorul BVAS (BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE) de activitate a vasculitelor

BVAS peste 6 semnifică boală activă.

- **Musculo-Scheletal**
  atrofie semnificativă, slabiciune,
  artrită erozivă
  osteoporoză, colaps vertebral
  necroză avasculară, osteomielotă
- **Piele, mucoase:** alopecia,
  ulcere cutanate,
  ulcere bucale
- **Ochi:** cataractă, afectare retiniană
  atrofie optică
  diplopie
- **Urechi:** surditate, perforație septală
  sinuzită cronică
  stenoză subglotică
- **Pulmonar:** HTP, fibroză, infarct,
  pleurezie fibroasă

- **CV:** angina-angioplastia, IM (actual, sechelă), cardiomiopatie
  boală valvulară, pericardită cronică.pericardiectomie
  TA diastolică> 95 mmHg
- **Vase periferice:** stenoză majoră
  clauducație > 3 luni
  tromboză venoasă complicată
- **GI:** infarct intestinal, rezecție
  Pancreatită, peritonită
- **Renal:** RFG>50%
  proteinurie> 0,5g-24 h, IRC
- **Neuro-psihiatric:** psihoză,
  AVC,
  mielită transversă
- **Altele:** insuficiență gonadală,
  insuficiență medulară

Tabel 3. Scorul VDI (VASCULITIS DAMAGE INDEX) de leziune vasculară activă în Vasculite

Arterita Takayashu se caracterizează prin:

- Infiltrare granulomatoasă a aortei şi ramurilor sale (medie, adventice) (fig. 4)
- Femei/Bărbaţi>10/1, vârsta medie=25 ani
- Leziuni vasculare variate (fig.5): stenoze-90%, tromboze, anevrisme-27%
- Afectarea cardio-vasculară: insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă aortică stenoză aortă descendentă, HTA (stenoză de arteră renală)(40%), coronarită (15-25%), miocardită (artere coronare indemne), insuficienţa ventriculară acută (20%)
  Alte manifestări: Artera pulmonară: stenoza, anevrism, fistule (15 – 70%)
  Insuficienţa cerebro-vasculară : stroke, amaurosis fugax, orbire
- Rata de mortalitate (17% la 5 ani), mai ales prin insuficienţă cardiacă şi AVC
- Medicamente: Prednison 1 mg/kg; Ciclofosfamida 2 mg/kg; Metrotexat 20 mg/saptamana ; se încearcă Anti-TNF
- Chirurgie:cardiacă necesară la 30% : PCTA, by-pass, proteze aortice.

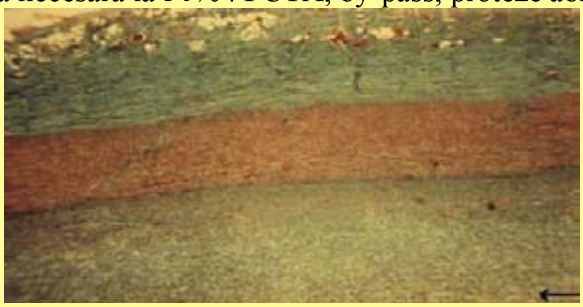

Fig 4. Aspecte histologice în Boala Takayashu: panarterită

Fig. 5 Anomalii cardio-vasculare în boala Takayashu

Arterita cu celule gigante (ACG)/Polimialgia reumatică (PM) (fig.6)

- Asocierea între ACG/PM variază între 50%…10%
- Boala este mai frecventă la femei, F/B 2-3/1 iar vârsta medie este de74 ani
- Afectarea arterelor craniene (temporală, oftalmică, occipitală)
- Afectarea potenţială a ramurilor arcului aortic (10-15%)
- Afectarea potenţială a arterelor membrelor superioare (7-15%)

- Complicații cardio-vasculare sunt frecvent tardive (27%): aortită (15%), anevrism aortic (7,6%), disecție de aortă, insuficiență aortică, ectazie anulo-aortică (fig.7)
- Risc crescut de anevrism toracic disecant (de 17,3 ori mai mare) şi abdominal (de 2,4 ori mai mare)
- Medicamente : Prednison 0,7-1 mg/kg; Ac anti-TNF s-au dovedit fără efect
- Persistența sindromului inflamator în cursul remisiunii poate sugera aortită ocultă

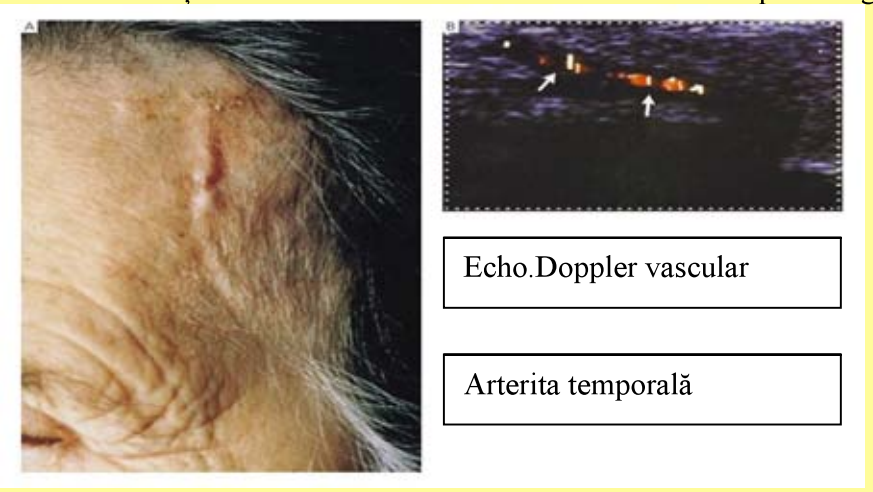

Fig 6. Arterita cu celule gigante

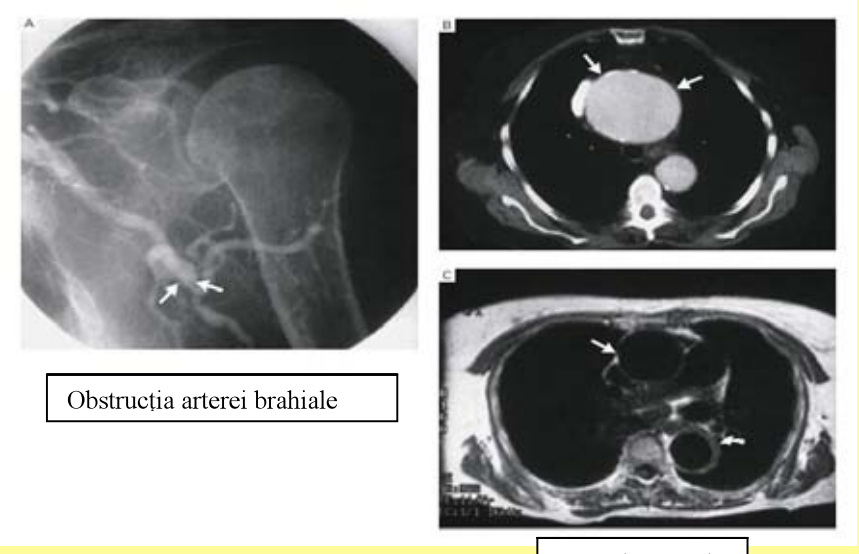

Fig. 7 Modificări vasculare în arterita cu celule gigante

Granulomatoza Wegener

- Afectarea cardio-vasculară este neobişnuită, dar NU foarte rară, mai frecventă în asociere cu boala avansată şi cu recidivele
- Prevalență manifestărilor CV: variază între 6-40% (istorie naturală, specialități, investigații)

Manifestări CV:

- Pericardită (50%), arterită coronariană (50%)..aortită proximală, distală

- Miocardită focală (25%); cardiomiopatie, mase intraventriculare
- Valvulită (21%), endocardită (1%); poate apare bloc atrio-ventricular ca expresie a leziunilor granulomatoase ale micocardului, arteritei arterei nodului atrio-ventricular, endocaraditei
- Infarct miocardic (11%)

- Evoluție frecvent fatală
- Medicamente : Ciclofosfamida pulsterapie 1g/puls (1 an); Solu-medrol puls terapie, Prednison 1 mg/kg, Biseptol
- Necesitatea monitorizării stricte cardio-vasculară în cursul evoluției bolii.

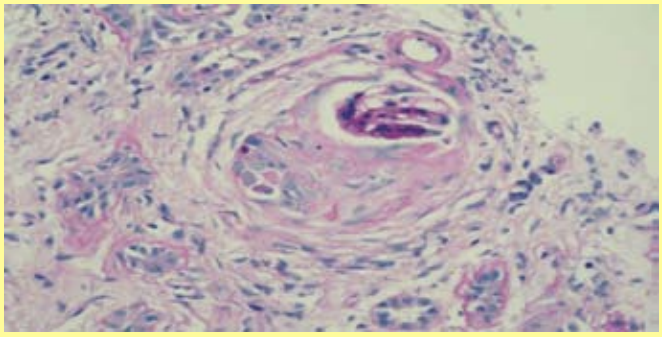

Fig. 8 Afectare renală în granulomatoza Wegener; glomerulonereită segmentară şi focală, cu semilune

Sindromul Churg-Strauss (fig. 9)

- Afectarea cardiacă este frecventă (60%)
- Relație directă cu eozinofilia periferică (eliberare de ribonucleaze şi EMP care atacă paraziții şi sunt toxice pentru miocitele cardiace)
- Manifestări cardio-vasculare: fibroză endomiocardică, arterită coronariană, infarct miocardic acut, pericardită, insuficiență cardiacă
- Cauză importantă de deces (50%)
- Controlul eozinofiliei este important pentru afectarea cardiacă
- Medicamente Prednison 1 mg/kg/zi; Ciclofosfamida 2mg/kg/zi; Azathioprina 2,5 mg//kg/zi, MTX 20mg/saptămână
- Terapia agresivă poate vindeca disfuncția miocardică asociată suferinței

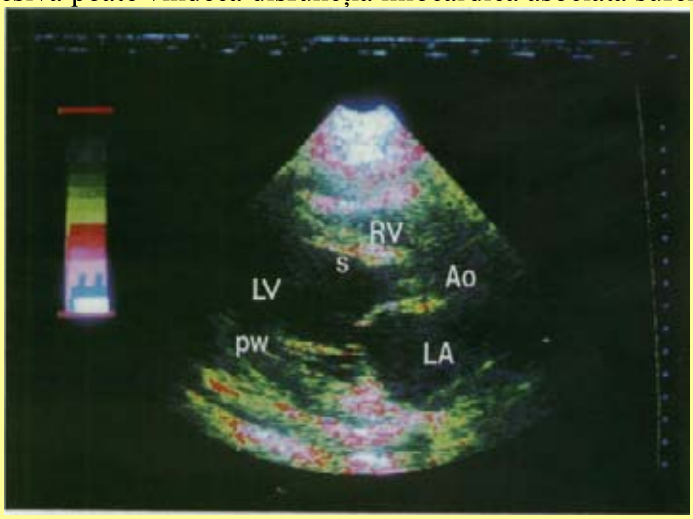

Fig. 9 Sindromul Churg-Strauss: fibroză endomiocardică biventriculară

Poliarterita nodoasă (fig 10 şi 11)

- Inflamație leucocitoclazică a vaselor mici şi medii (musculare) cu anevrisme (gastro-intestinale, renale, cerebrale) cu tendință la rupere spontană
- Asociere cu HVB (7-36%)
- Afectarea cardiacă: importantă (27-30%) şi frecvent infraclinică (90%)
- Manifestări CV:
  - Arterita coronară, infarct miocardic acut, (NU anevrisme), HTA vasculopatia renală), pericardită, ICC
  - Recent dscrisă: disecția spontană de arteră coronară
- Tratament: prednison 1mg/kg/zi, ciclofosfamida, azathioprină

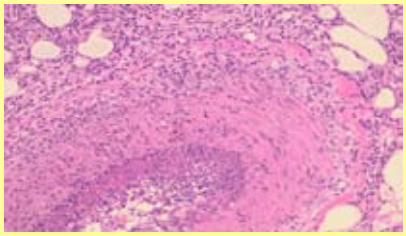

Fig 10. Necroză fibrinoidă în periarterita nodoasă

Fig 11. Noduli ulcerativi în periarterita nodoasă

Sindromul Kawasaki (fig 12 şi 13)

- Afectează copii (5 ani) cu tablou polimorf (F, A, edem, descuamare, rash mucocutanat)
- Afectarea cardiacă -factor important de deces
- Manifestări CV (fig 14):
  - Arterita coronariană: infarct miocardic acut (anevrisme); apare clinic la 20% bolnavi dar angiografic anevrismele sunt prezente la 60% bolnavi
  - Miocardita
- Evoluție autolimitată (4-6 săptămâni), vindecare fără sechele
- Monitorizarea EKG şi ECHO sunt obligatorii
- Tratament: aspirină 30 mg/kg-3 mg/kg; IgG iv
- Rata de mortalitate 20%

Fig. 12. Edem al palmelor în sindromul Kawasaki

Fig 13. Descuamare în sindromul Kawasaki

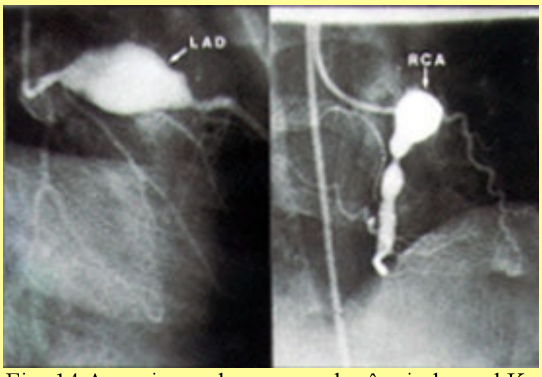

Fig. 14 Anevrisme ale coronarelor în sindromul Kawasaki

Purpura Henoch-Schonlein (fig 15)

- Prototipul vasculitei prin vase mici
- Afectările cutanată, renală, GI, pulmonară sunt frecvente
- Glomerulonefrita proliferativă, depozite mezangiale de IgA
- Afectarea CV este rară: miocardită, pericardită
- Tratament: corticoterapie (1 mg/kg), imunosupresie, plasmaferesis
- Rata de mortalitate 1%

Fig. 15 Afectare cutanată şi gastro-intestinală în purpura Henoch-Schonlein

Sindromul antifosfolipidic (fig. 16)

- Tromboze venoase si arteriale în asociere cu patologie obstetricală, asociate cu Ac anti fosfolipidici (anti cardiolipidici, antiβ2 GP1, LA)
- Inflamația vasculară; asociere rară dar severă cu vasculitele
- Anomalii valvulare: mitrală 65%, aortă: 32%, tricuspidă:8%. Apar îngroşări, nodozități, vegetații sterile.
- Ocluzie coronară trombotică şi aterosclerotică; tromboză intracardiacă
- Hipertensiune pulmonară;
- Hipertrofie şi disfuncție ventriculară stângă
- Tratament: anticoagulante orale (INR=2-3)

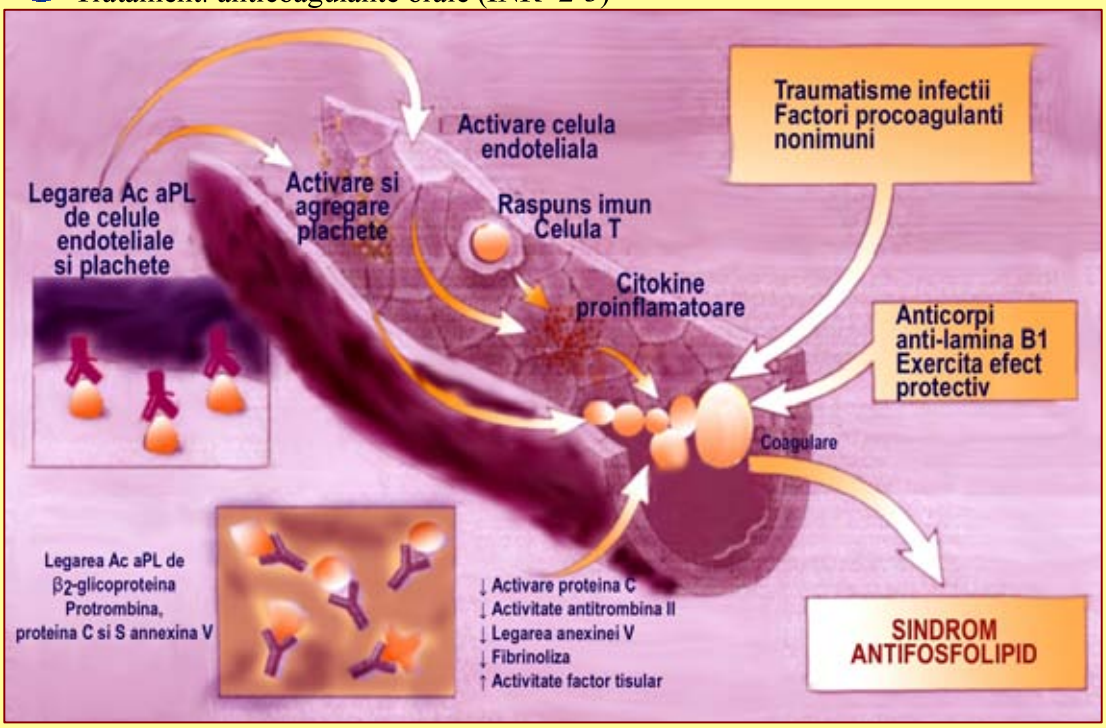

Fig. 15 Patogenia sindromului antifosfolipidic

În tabelul 4 sunt sintetizate principalele manifestări cardio-vasculare din vasculite.

Manifestare CV	Elemente clinice	Tip de vasculită sistemică
Aortită	Claudicaţie, absenţa pulsului, sufluri Anevrisme aortă toracică	Boala Takayashu ACG
Arterita coronariană **Arterita epicardică, intramiocardică**	IMA, angina, anevrism, disecţie spontană, cardiomiopatie ischemică Moarte subită	PAN, S. Kawasaki, SCS PAN Poliangiită microscopică
Arterita pulmonară	Tromboză, HTP, TEP	Boala Takayashu (40-50%) ACG (5%)
HTA	Creşterea TA (paroxistic, neparoxistic)	Boala Takayashu (artera renală) PAN, S Kawasaki (artere lobare, arcuate, interlobulare)

Tabel 4. Manifestările cardio-vasculare în vasculite

Mecanismul prin care bolile autoimune cresc riscul cardio-vascular sunt legate de disfuncţia endotelială indusă de substanţele proinflamatorii: citokine, LDL-Ox, celule T CD4+ CD28 nulle, LDL-Ox, Ac. anti CE, ANCA. Vasodilataţia mediată de endoteliu este redusă în vasculitele sistemice.

Un exemplu al complexităţii mecanismelor implicate în disfuncţia endotelială şi alterările cardio-vasculare este ilustrat în fig. 16, în cazul vasculitelor ANCA +.

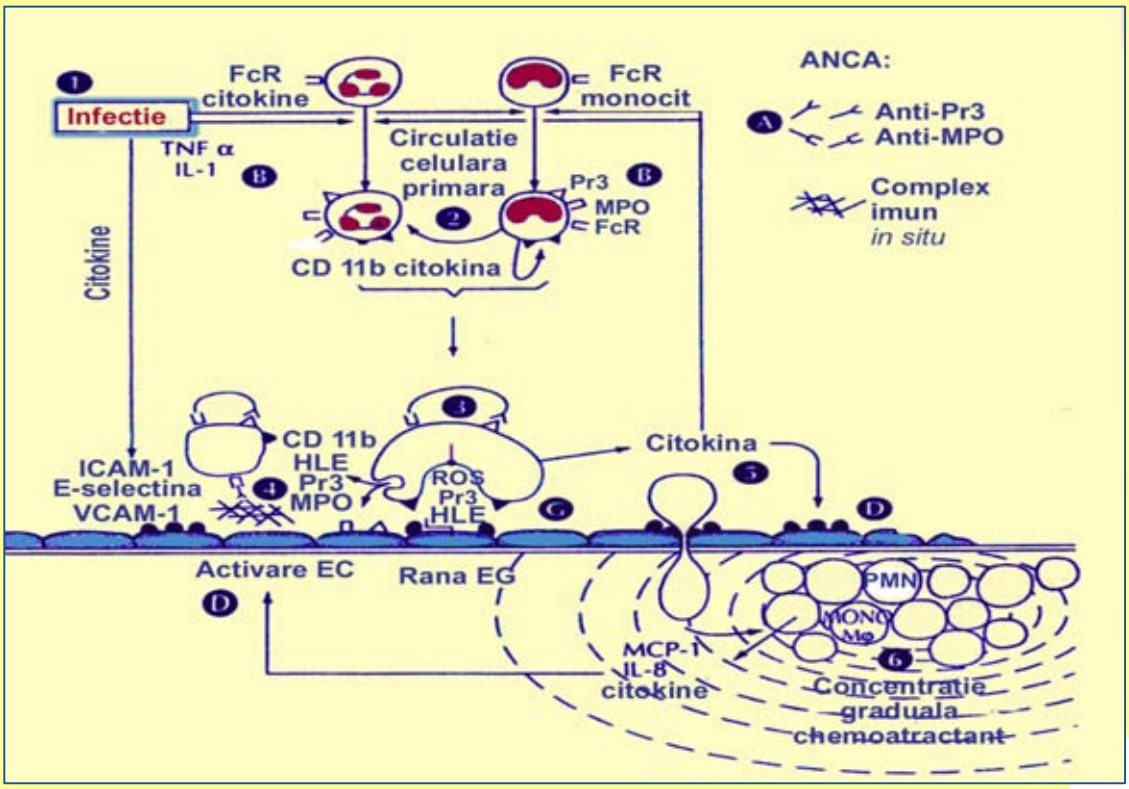

Fig 15. Disfuncţia endotelială mediată de ANCA+

În concluzie:

- **Inima şi vasele sunt frecvent implicate în vasculitele sistemice**
- **Frecvența afectărilor şi manifestărilor clinice cardiace variază în funcție de tipul de vasculită**
- **Manifestările cardiace pot fi infraclinice, mai ales la debutul bolii**
- **Afectarea cardiacă simptomatică este mai frecventă în cursul evoluției naturale a bolii (recurențe)**
- **Manifestările cardiace sunt responsabile de evenimente amenințătoare de viață şi fatale.**
- **Tratamentul specific (GC, imunosupresoare, IgG etc.) este obligatoriu, îmbunătățind prognosticul acestor pacienți**
- **Conlucrarea cardio-reumatologică este deosebit de utilă şi onorantă.**

Bibliografie selectivă.

1. Bijl M, Endothelial activation, endothelial disfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases, The Journal of Medicine, 2003; 61: 273-277
2. Kaza K et al, Supression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lesson for atherosclerotic disease, Circulation, 2000, 26;102 (13): 1470-2
3. Tenedios F et al, Cardiac manifestations in the antiphospholipidic syndrome Rheum Dis Clin North Am, 2006; 32(3): 491-507
4. Flossmann O et al, Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis, Ann Rheum Dis 2007;66: 283-292
5. Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis, Chapel-Hill, 1992
6. Ray JG et al, Giant cell artheritis and cardio-vascular disease, in older adults, Heart, 2005: 91 (3); 324-325

.

Poliartrita reumatoidă şi riscul cardio-vascular

Conf. Dr. Andra Bălănescu, Clinica de medicină internă şi reumatologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria

Prevalența bolilor cardio-vasculare în poliartrita reumatoidă (PR) este apropiată de aceea din diabetul zaharat de tip 2 iar poliartrita reumatoidă este considerată un factor de risc important pentru patologia cardio-vasculară.

Riscul cardiovascular relativ e de 1.5 – 2 ori > la pacienții cu PR astfel încât riscul relativ de evenimente vasculare (incluzând algoritmul factorilor de risc tradiționali) trebuie multiplicat cu 1.5 la pacienții cu PR moderată/severă cu o durata > 5 ani. Deşi riscul este mai mare la cei cu boală veche, el începe precoce (> 2 ani), pacienții cu FR+ au anomalii ale funcției endoteliale. Proteina C reactivă (CRP) la debut este un factor de predicție pentru bolile cadio-vasculare, independent de alți factori de severitate ai bolii.

Există diferențe clinice:

- Pacienții cu PR au risc ↑ de a face insuficiență cardiacă, independent de factorii de risc tradiționali
- Mortalitatea la 30 de zile după IMA este > la pacienții cu PR decât la cei fără PR
- Mai puțină angină, mai multe morți subite sau infarct miocardic nerecunoscut

gsk GlaxoSmithKline

Aceste date sugerează că PR este un factor de risc independent pentru boala cardiacă ischemică.

Riscul cardiovascular este > la cei cu un număr > de articulaţii afectate şi la pacienţii cu manifestări extra-articulare.

Grosimea intimă-medie a arterei carotide (marker surogat):

- ↑ la pacienţii cu PR şi markeri inflamatori ↑
- a ↑ mai mult dupa 36 luni la aceşti pacienţi comparativ cu pacienţii fără PR

Disfuncţia endotelială (predictor al evenimentelor cardiovasculare) este asociată cu nivelul crescut al CRP la pacienţii şi cu PR şi este ameliorată de tratamentul cu DMARD şi agenţi anti-TNF3

Relaţia dintre PR şi afectarea cardio-vasculară se realizează prin accelerarea fenomenelor de ateroscleroză, datorită implicării mecanismelor inflamatorii.

Ateroscleroza este o boală cronică inflamatorie a peretelui arterial indusă de injurie endotelială de cauze variate, caracterizată prin:

- ❑ încărcare cu colesterol esterificat şi liber
- ❑ recrutare focală subintimală de monocite şi limfocite T circulante
- ❑ inducerea de fibroză locală prin proliferarea celulelor musculare netede (CMN)

În apariţia şi progresia aterosclerozei sunt implicaţi factori convenţionali, clasici (hipertensiunea arterială prin stressul mecanic, fumatul, dislipidemia), ca şi factori neconvenţionali (**infecţioşi:** virusuri, bacterii, chlamydii**; imunologici; genetici).** Una dintre leziunile precoce, **stria lipidică** (fig. 1), care nu limitează fluxul şi este asimptomatică, poate fi considerată o leziune inflamatorie, la care participă macrofage, limfocite T, celule musculare netede migrate din media vasului, trombocite. În **placa fibroasă,** care apare ulterior, se găsesc limfocite T CD8 şi CD4. Inflamaţia celulară este şi mai evidentă în **placa ulcerată**, substratul morfologic al manifestărilor clinice: angină instabilă, infarct miocardic.

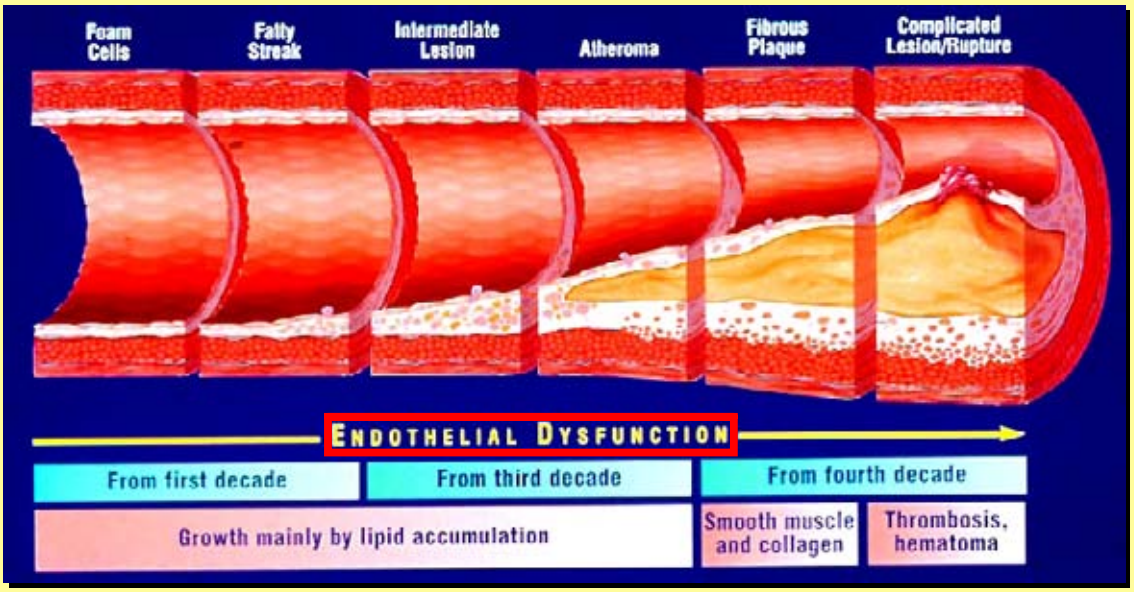

Fig. 1 Etapele de dezvoltare ale procesului de ateroscleroză

Plăcile de aterom conţin limfocite T şi s-a constatat experimental că depleţia de limfocote T CD4+ şi CD8+ reduce formarea de striuri lipidice. Ca şi în bolile imune, celulele inflamatorii din placa de aterom sintetizează citokine, cum sunt Il-6, TNF-α şi PDGF.
Unele molecule proinflamatorii din placa de aterom induc răspuns imun celular:

- Ox LDL, "Heat Shock Proteins" (HSP) şi β2-glicoproteina-I (β2-GPI)
- Limfocitele T specifice pentru β2-GPI sunt capabile să amplifice placa de aterom

Există auto anticorpi asociaţi cu amplificarea procesului ateromatos:

- Anticorpi anticardiolipinici
- Anti β2-GPI
- Anti ox-LDL: mari în LES, SS, vasculite; direct proporţionali cu nivelul total al auto anticorpi.

În plus, în poliartrita reumatoidă se produce alterarea metabolismului lipidic şi creşterea rezistenţei la insulină. Agravarea leziunilor aterosclerotice în poliartrita reumatoidă este complexă, multifactorială şi incomplet înţeleasă. Sunt implicate mai mlte mecanisme posibile:

- Expresie excesivă de molecule de adeziune pe endoteliu
- Exces de celule inflamatorii care secretă citokine în placa de aterom
- Eliberarea de enzime proteolitice (MMP) care lizează colagenul; ele sunt comune între placa de aterom şi articulaţii, os şi cartilaj
- Inflamaţia cronică sistemică accelerează procesul de ateroscleroză şi participă la instabilizarea plăcilor de aterom. Mortalitatea cardio-vasculară în poliartrita reumatoidă se asociază cu afectarea sistemică: vasculita şi boala pulmonară
- Un subset de limfocite T (CD4+28-) este prezent în angina instabilă şi la un subset de pacienţi cu poliartrită reumatoidă. Au efecte proinflamatorii marcate şi distructive tisulare
- Disfunctia endotelială este consecinţa inflamaţiei sistemice şi nu a vasculitei
  Se asociază cu creşterea grosimii intimă-medie
- Progenitorii celulelor endoteliale sunt ↓ în circulaţie şi ↑ în sinovială în poliartrita reumatoidă activă

Scorul de risc ar trebui adaptat pentru pacienţii cu poliartriă reumatoidă introducând un factor de multiplicare de 1,5 când pacientul cu poliartrită reumatoidă indeplineşte două din următoarele trei criterii:

- durata bolii > de 10 ani
- FR sau Ac anti –CCP pozitivi
- prezenţa manifestărilor extraarticulare

Mortalitatea creşte pe măsură ce durata bolii este mai mare. O metaanaliză a arătat o rată medie a mortalităţii standardizate de 1,2 pentru pacienţii cu durata bolii < 2 ani în comparaţie cu o rată medie a mortalităţii standardizate de 1,9 la cei cu boală avansată.
Boala cardiovasculară este mai frecventă la pacienţii cu factor reumatoid sau Ac anti-CCP şi la cei cu boală severă (manifestări extraarticulare).
Afectarea cardiacă interesează toate structurile cordului (tabel 1)

PERICARDITA	**Constrictiva Tamponada cardiaca Pericardita septica**
VALVULOPATII	**Regurgitare aortica/mitrala Stenoze – rar**
ARTERITA CORONARIANA	**Vase mari si mici**
DISFUNCTIE MIOCARDICA	**Noduli reumatoizi Fibroza miocardica Amiloidoza**
ANOMALII DE CONDUCERE	**Diferite grade ⇒ bloc III**
HTP	**Fibroza pulmonara/vasculita**

Tabel 1. Afectarea cardiacă în PR

Tratamentul poliartritei reumatoide beneficiază de medicație antiinflamatoare nesteroidiană şi steroidiană, metotrexat, agenți biologici.

DMARDS (Disease Modifying Anthireumatic Drugs) şi mai ales Metotrexatul (MTX) a redus mortalitatea generală cu 60% prin scăderea mortalității cardio-vasculare cu 70%, aşa cum a arătat un studiu pe 1240 pacienți cu poliartrită reumatoidă urmariți 18 ani. Prin depleție de acid foloc, metotrexatul produce însă hiperhomocisteinemie, factor de risc cardio-vascular. De aceea, trebuie adăugat acid folic în medicație.

Blocanții de TNFα folosiți în terapia poliartritei reumatoide, ameliorează funcția endotelială. Se ştie că TNF-α are efect inotrop negativ şi determină dilatarea ventriculului stâng iar la pacienții cu insuficiență cardiacă există nivele crescute de TNF-α, corelate cu severitatea insuficienței cardiace. Studiile clinice (RENAISSANCE/ RECOVER cu etanercept, ATTACH cu infliximab, AERS) nu au confirmat însă efectul pozitiv al blocanților de TNF-α la bolnavii cardiaci. Se consideră că blocanții de TNFα se pot administra ca tratament al poliartritei reumatoide la bolnavii cu insuficiență cardiacă clasele I-II NYHA şi fracție de ejecție normală şi că tratamenul trebuie întrerupt dacă în timpul său apare sau se agravează insuficiența cardiacă.

În concluzie:

Poliartrita reumatoidă este asociată cu un risc cardio-vascular crescut. Riscul crescut pare a se datora prevalenței crescute a factorilor de risc şi "povarei" inflamatorii, ca factor de risc independent

- **Riscul absolut pentru moartea de cauză cardio-vasculară este cel mai mare la persoanele în vârstă, pacienți bărbați cu poliartrită reumatoidă**
- **Riscul relativ este cel mai mare la femeile tinere cu poliartrită reumatoidă**
- **Riscul cardio-vascular în poliartrita reumatoidă poate egala riscul cardio-vascular la pacienții cu diabet zaharat de tip II**

Este necesar un control adecvat al activității bolii pentru a scădea riscul cardio-vascular (cele mai bune dovezi sunt pentru tratamentul anti-TNF şi tratamentul cu MTX).

- **Studiile confirmă rolul important al inflamației în accelerarea aterosclerozei.**
- **Interacțiunea dintre inflamație și ateroscleroză în artritele inflamatorii ⟶ tratament mai agresiv al artritelor inflamatorii**
- **Tratamentul precoce și eficient, ca blocanții de TNF și MTX - risc CV mai scăzut.**

Evaluarea riscului cardio-vascular folosind ghiduri naționale este recomandată tuturor pacienților cu PR. Evaluarea riscului ar trebui repetată când tratamentul antireumatic este schimbat. Pacienții cu risc cardio-vascular scăzut și boală inactivă trebuie evaluați la 2-3 ani.

Scorul de risc ar trebui adaptat pentru pacienții cu poliartrită reumatoidă introducând un factor de multiplicare de 1,5. Acest factor de multiplicare ar trebui utilizat când pacientul indeplinește 2 din următoarele 3 criterii:

- durata bolii > de 10 ani
- FR sau Ac anti –CCP pozitivi
- prezența manifestărilor extraarticulare

Raportul colesterol / HDL colesterol (CT/HDL-c) ar trebui utilizat odată cu sistemul SCORE din cardiologie ⇒ important indicator de prognostic pentru boala cardio-vasculară.

- **Pacienții cu artrite inflamatorii, în special cei cu boală activă, au nivele scăzute de HDL colesterol, rezultând un raport CT/HDL-c > și nivele mari de trigliceride. Se pare că aceste modificări nefavorabile ale lipidelor sunt prezente cu cel puțin 10 ani înainte de debutul poliartritei reumatoide.**
- **În contrast, DMARDs (incluzând inițial corticosteroizii) par a avea efecte benefice pe profilul lipidic la pacienții cu PR activă - ↑ a colesterolului total dar o ↑ mai pronunțată a HDL-c, rezultând un raport CT/HDL-c ↓.**
- **Blocanții TNF - asociați cu o ↑ tranzitorie a colesterolului total și a HDL-c, însoțită de o îmbunătățire a raportului CT/HDL-c, în primele luni de tratament.**

Statinele, inhibitorii ECA și/sau blocanții angiotensinei II sunt opțiuni terapeutice preferate datorită efectelor lor antiinflamatorii.

- **Un trial controlat randomizat cu atorvastatina în PR a demonstrat, în plus față de scăderea moderată a activității bolii, o reducere semnificativă a CT și a LDL-c la pacienții cu PR. Schimbările observate au fost cel puțin echivalente cu scăderea așteptată a CT și a LDL-c la pacienții fără PR cărora li s-a administrat atorvastatină.**
- **Reducerea LDL-c este cel mai bun predictor al reducerii riscului relativ cardio-vascular.**
- **Similar statinelor, inhibitorii ECA și blocanții angiotensinei II pot avea un efect favorabil asupra markerilor inflamatori și funcției endoteliale în PR.**

Rolul inhibitorilor COX 2 și al celor mai multe antiinflamatoare nonsteroidiene în riscul cardio-vascular nu este bine stabilit și necesită în continuare cercetări.

- **Nu sunt disponibile dovezi definitive și, de aceea, potențialul risc aterotrombotic al oricărui AINS sau coxib trebuie luat în considerare când se prescriu aceste medicamente în acord cu recomandările European Medicines Agency, în special la pacienții cu boală cardio-vasculară documentată sau în prezența factorilor de risc cardio-vascular.**

Corticosteroizii: folosirea celor mai mici doze

- **Influențează riscul cardio-vascular în două moduri diferite.**

- ↑ riscul datorită efectelor potențial dăunătoare asupra lipidelor, toleranței la glucoză, producției și rezistenței la insulină, TA și obezității.

- ↓ riscul aterosclerozei și al bolii cardio-vasculare, prin suprimarea inflamației, care, paradoxal, poate îmbunătăți intoleranța la glucoză și dislipidemia.

- **Riscul CV este mai mare la pacienții tratați cu doze mari pe termen lung comparativ cu cei tratați cu doze mici.**

Renunțarea la fumat

- **În prezent, deși nu există nici o dovadă sigură că fumatul are un rol cheie în riscul cardio-vascular în PR, acesta contribuie clar la un risc absolut mai mare la pacienții luați individual.**

Bibliografie selectivă

1. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):325-31.
2. Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis, 2009 Dec;68(12):1863-9
3. Desai SB, Furst DE. Clin Rheumatol, 2006 Aug;20(4):757-90
4. Choi HK, et al, Lancet, 2002, 359: 1173-7
5. Merkle CJ, et al, Biol Res Nurs 2000; 2:5-14
6. Shoenfeld Y et al. Circulation 2005;112:3337-47.
7. Sattan N, Kelly Textbook of Rheumatology, 2009, 423-4
8. Del Rincon ID, et al, Arthritis Rheum, 2003, 48: 1833-40
9. Widlansky ME, et al, J Am Coll Cardiol, 2003, 42: 1149-60
10. Van Doormun S, at al, Arthritis Rheum, 2006, 54: 2061-8
11. Maradit-Kremers H, et al, Arthritis Rheum 2005; 52:402-411
12. Braunwald E, ed Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine;1997

Întrebări, răspunsuri, comentarii

Prof. Eduard Apetrei. Ce antiinflamator nesteroidian poate fi folosit cu profil de siguranță la bolnavul cardio-vascular?

Prof. Ruxandra Ionescu. În general, aspirina se poate asocia cu oricare alt antiinflamator nesteroidian, dar depinde de profilul bolnavului, riscul său cardio-vascular și prezența insuficienței cardiace.

Prof. Eduard Apetrei. Cât timp se recomanda administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene?

Prof. Ruxandra Ionescu. Nu există un consens în acest sens. EMEA recomandă administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene până la controlul simptomelor. La pacienții cu risc, se recomandă o perioadă mai scurtă. Riscul apare după o perioadă de o lună de zile.

Prof. Eduard Apetrei. S-au publicat rezultatele unor studii care arată ca aspirina nu este utilă în protecție primară.

Prof. Ruxandra Ionescu. Există tot mai multe dovezi asupra rezistenței la aspirină.

Dr. Adrian Mereuță. Doza de aspirină folosită în cardiologie este mult mai mică decât dozele antiinflamatorii, folosite în reumatologie. În general, doza nu depășește 325 mg/zi.

La ce doză credeți că apar efectele nocive cardio-vasculare?

Prof. Ruxandra Ionescu. Posibil la 325 mg/zi. La doze între 80-160 mg/z aspirina este COX_1 specifică. Dozele mai mari blochează PGI_2 din endoteliul vascular Dozele antiinflamatorii, de 2-3 g/zi folosite în reumatologie, nu au efect antiagregant plachetar.
Prof. Eduard Apetrei. În tratamentul reumatismului articular acut se folosesc 5g/zi aspirină.
Prof. Tiberiu Nanea. Nu tot ceea ce este logic este şi biologic. Consideraţi că apariţia de simptome cardiace, ca angina, la pacienţii cu afecţiuni cardio-vasculare aflaţi sub tratament cu inhibitori de COX_2 impune oprirea tratamentului?
Prof. Ruxandra Ionescu Nu, în astfel de situaţii nu se impune oprirea tratamentului. Tratamentul cu inhibitori de COX_2 se opreşte în situaţii speciale, ca infarctul miocardic acut, cât timp bolnavul este spitalizat.
Dr. Ioana Soare. Infecţiile de focar (stomatologice, urinare) reprezintă factori de risc cardio-vasculari?
Prof. Ionescu Ruxandra. Probabil că da, în contextul unei anumite predispoziţii genetice.
Conf. Dr. Denisa Predeţeanu Activările în bolile reumatologice sunt legate de episoadele infecţioase. De exemplu, stafilococul activează direct limfocitele T şi iniţiază un răspuns imun, sărind peste etapa iniţială de interacţiune cu sistemul HLA.
Prof. Ruxandra Ionescu Similitudinea antigenică între membranele agenţilor infecţioşi şi structuri proprii organismului iniţiază fenomene de autoimunitate.
Prof. Eduard Apetrei Deşi testarea genetică de rutină este imposibilă actualmente din cauza costurilor, probabil că viitorul va arăta că este mai ieftină decât tratamentul *orb*.
Prof. Tiberiu Nanea Colaborare între reumatolog şi cardiolog este benefică pentru ambele părţi. Riscul cardio-vascular în poliartrita reumatoidă depinde de vârstă şi visceralizare. Tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene sau cortizonice amplifică acest risc?
Conf. Andra Bălănescu tratamentul antiinflamator în poliartrita reumatoida este simptomatic, nu remisiv. Tratamentele remisive au efecte benefice asupra bolii şi nu cresc riscul cardio-vascular.
Prof. Dr. Eduard Apetrei Sunt surprins de paralela făcută între poliartrita reumatoidă şi diabetul zaharat, ca factori de risc cardio-vascular. Este reală această paralelă?
Conf. Dr. Andra Bălănescu Răspunsul este afirmativ, mai ales că poliartrit reumatoidă este subdiagnosticată în *lumea reală*.
Prof. Dr. Ruxandra Ionescu Riscul cardio-vascular este crescut şi în alte boli reumatismale inflamatorii
Conf. Dr. Ioan Coman Felicitări Dlui Prof Nanea pentru tema aleasă. Efectele negative cardio-vasculare ale antiinflamatoarelor trebuie cunoscute nu numai de medic, ci şi de pacienţi care îşi administrează singuri aceste medicamente. Este esenţială educaţia pacienţilor.
Ar fi utilă admistrarea de statine în poliartrita reumatoidă, indiferent de nivelul colesterolului?
Conf. Andra Bălănescu Există studii cu statine în poliartrita reumatoidă, cu efecte favorabile.
Conf. Denisa Predeţeanu Sunt importante efectele non-metabolice ale statinelor. Studiul TARA, în spondilita ankilopoetică, a arătat reducerea mortalităţii cardio-vasculare după administrarea de statine.
Prof. Eduard Apetrei Boala Kawasaki nu este o pan-vasculită de la început, ci debutează în adventice.

Interpretarea ecocardiografiilor din numărul precedent

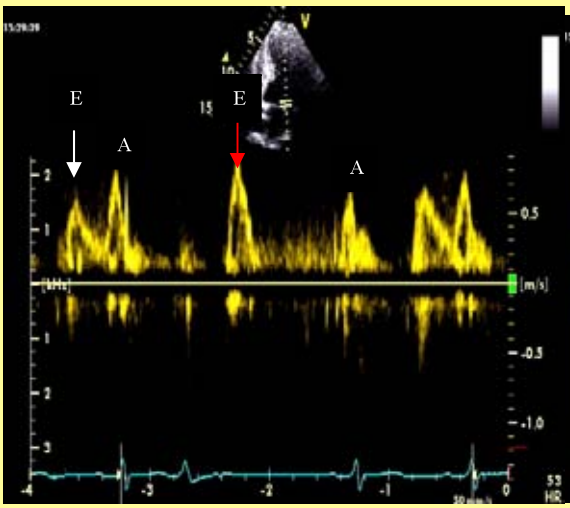

Fig. 1.Eco. Doppler spectral cu eşantionul de volum plasat la nivelul valvelor mitrale

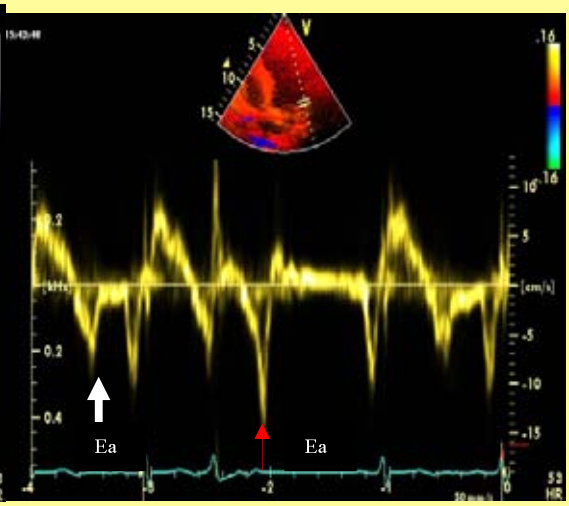

Fig. 2 Eco Doppler tisular, la nivelul inelului mitral lateral

Pacient 67 ani , dg. infarct miocardic inferior vechi, insuficenţă cardiacă clasa a II-a NYHA, FE 52% (calculul FE metoda Simpson)

Figura nr 1 reprezintă iniţial (săgeată subţire) un model de umplere tip relaxare întârziată – E/A <1- , E are viteza de 65 cm·sec^{-1}.

Figura nr 2 Iniţial se distinge (săgeată groasă) unda Ea,care reprezintă viteza de relaxare precoce a fibrelor longitudinale cu viteza 6 cms·sec^{-1}. Raportul E/Ea =10,8 indică o posibilă creştere a presiunii telediastolice a ventriculului stâng (PTVS) (NB. E/Ea > 15 arată precis o creştere a PTVS). Raportul E/Ea mai mare ca 8 dar mai mic decât 15 poate sugera o creştere a PTVS, dar necesită determinarea altor parametri ecocardiografici pentru confirmare.

Analiza ulterioară ecocardiografică se referă la fluxurile diastolice şi vitezele tisulare postextrasistolice (săgeţi roşii)., E/A >1, raportul E/Ea postextrasistolic =90cm·sec^{-1}/15cm·sec^{-1} = 6 (normal).

Concluzii. Pauza postextrasistolică creează condiţii de umplere îmbunătăţită, fluxul predominant atrial tansformându-se în flux normal (recte, vitezele diastolice tisulare).

Acest comportament sugerează "rezerva diastolică" a ventriculului stâng, care permite, în condiţii de scădere a presarcinii (indusă de bătaia postextrasistolică) o normalizare a umplerii ventriculare

Comentariu: Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

Bibliografie. Myocardial Imaging Tissue Doppler and Speckle Tracking Th H. Marwick, 2007 Blackwell Publishing Ltd

Colectivul de redacţie
Redactor Şef: Ioan Tiberiu Nanea
Redactori: Radu Ciudin
Gabriela Silvia Gheorghe
Adrian Mereuţă
Tehnoredactor: Andrei Cristian Dan Gheorghe
ISSN: 2066-6659
Editura ETNA, str. Anton Pann, nr. 18 A, sector 3, Bucureşti,
Tipărit la PRINT DESIGN OUTDOOR Strada Aromei, nr. 26-28, sector 2, Bucureşti; www.printdesign.ro

gsk GlaxoSmithKline

Ecocardiografie-blitz

Pacient 46 ani , asimptomatic

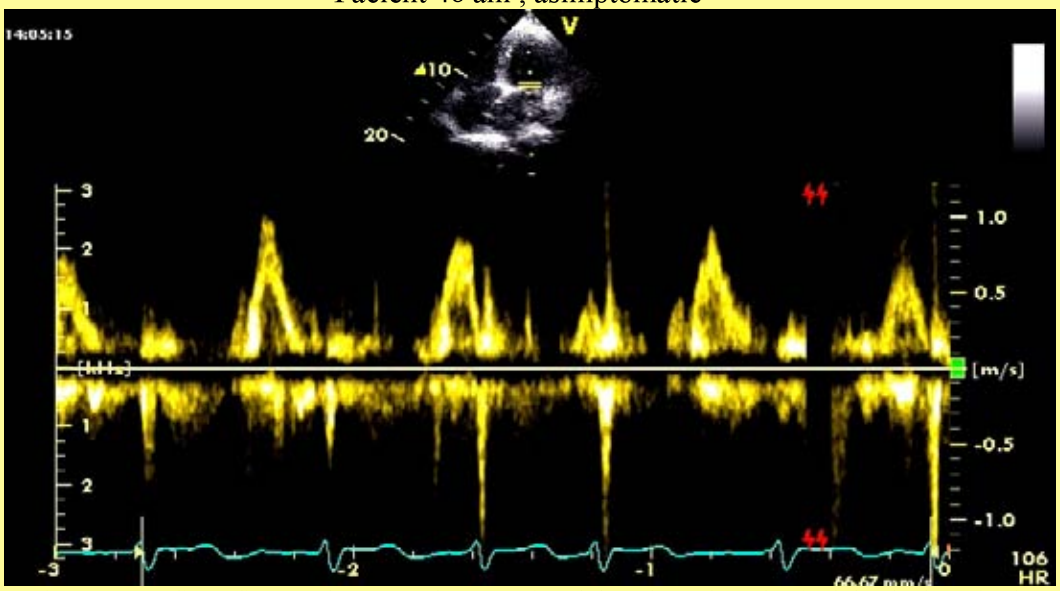

Fig 1. Ecocardiografie Doppler spectral cu eşantionul de volum plasat la nivelul valvelor mitrale

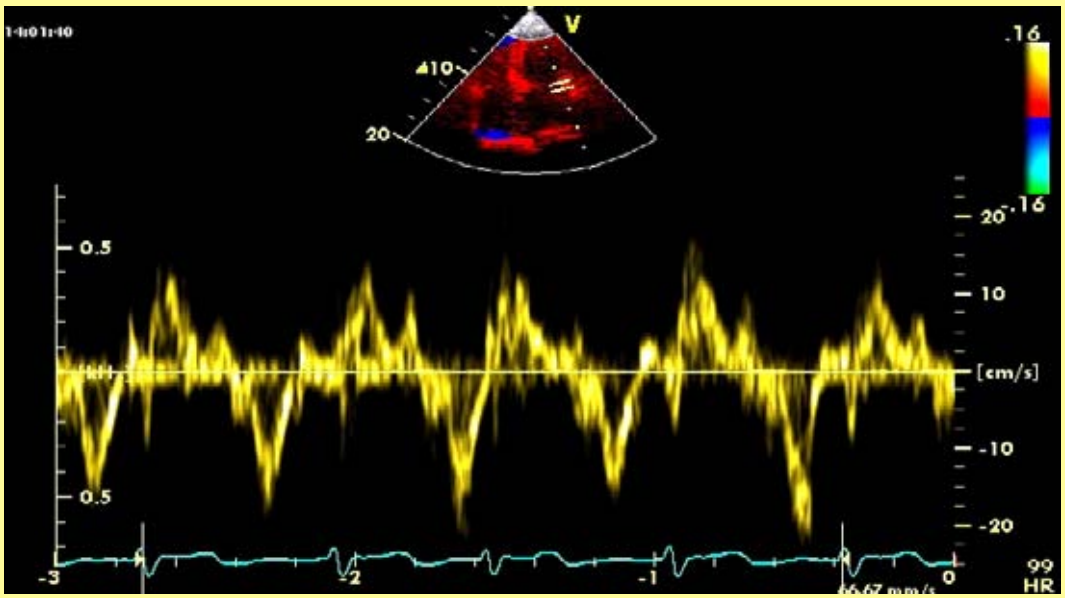

Fig. 2. Ecocardiografie Doppler tisular la nivelul inelului mitral lateral

Colecția Prof Dr Ioan Tiberiu Nanea

Răspunsurile se primesc până la data de 31 mai 2010 pe adresa de e-mail filialabucsrc@yahoo.com. Vor fi premiați cei care vor trimite cele mai multe răspunsuri corecte (minimum 6).