

# Vliv revmatických onemocnění na kardiovaskulární riziko a na lipidogram

## The impact of rheumatic diseases on cardiovascular risk and lipidogram

Vladimír Bláha

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

✉ prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc. | blaha@lfhk.cuni.cz | www.fnhk.cz

### Klíčové slová/Klíčová slova

ateroskleróza  
hypercholesterolemie  
kardiovaskulární onemocnění  
kardiovaskulární riziko  
LDL-cholesterol  
psoriatická artritida  
revmatoidní artritida  
spondylartritida

### Key words

atherosclerosis  
cardiovascular disease  
cardiovascular risk  
hypercholesterolemia  
LDL-cholesterol  
rheumatoid arthritis  
psoriatic arthritis  
spondyloarthritis

*Doručené do redakcie/*

*Doručeno do redakce/Received*

8. 4. 2018

*Prijaté po recenzii/*

*Přijato po recenzii/Accepted*

3. 5. 2018

### Abstrakt

Mortalita u revmatických onemocnění je podmíněna z dlouhodobého pohledu zejména zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, které nelze vysvětlit jen tradičními rizikovými faktory. Samotné revmatické onemocnění se uplatňuje jako nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor, do kterého se promítá zejména typ léčby revmatických onemocnění, sérová koncentrace lipidů a míra systémového zánětu. Navíc se u revmatických chorob uplatňuje „lipidový paradox“, tj. se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je asociována nižší celková cholesterolemie, ovšem nízký LDL-cholesterol neznamena redukováné kardiovaskulární riziko. K minimalizaci kardiovaskulárního rizika revmatických pacientů je nutné optimálně kontrolovat aktivitu revmatického onemocnění, v pravidelných intervalech hodnotit kardiovaskulární riziko, provádět screening asymptomatické aterosklerózy a zavést vhodná dietní, režimová a léčebná opatření s využitím hypolipidemik, zejména statinů.

### Abstract

Long-term mortality in rheumatic diseases is caused mainly by increased cardiovascular risk, which cannot be explained only by traditional risk factors. Rheumatic disease seems to be an independent cardiovascular risk factor, which is influenced mainly by the type of therapy of rheumatic disease, blood lipid concentration and the magnitude of systemic inflammation. Moreover, lipid paradox plays a role, i.e. increased cardiovascular risk associates with lower total cholesterol, but low LDL-C does not mean reduced cardiovascular risk. To minimize cardiovascular risk of rheumatic patients the action for optimal control of the rheumatic disease activity, regular evaluation of cardiovascular risk, screening for asymptomatic atherosclerosis and implementation of appropriate dietary, regime and therapeutical arrangements using hypolipidemic therapy, mainly by statins, is needed.

## Úvod

Pacienti s revmatickým zánětlivým onemocněním vykazují zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění (KVO), které je o 50–70 % vyšší než v běžné populaci [1,2]. Revmatická onemocnění postihují buďto přímo struktury srdce, a/nebo dochází k rozvoji kardiovaskulárních (KV) komplikací. V minulosti jsme se setkávali zejména s perikarditidou, myokarditidou, endokarditidou a s postižením srdečních chlopní, které reprezentovaly nejčastější kardiovaskulární manifestaci revmatických onemocnění.

Díky pokrokům v léčbě revmatoidní artritidy (RA), spondylartritidy a dalších jednotek se prevalence klinicky relevant-

ního přímého postižení srdce projevuje v současné době většími nevýznamnými změnami a celkově se snižuje [3]. Naproti tomu se projevy KV-postižení nyní dostávají do popředí.

Kardiovaskulární onemocnění se vyskytují u 70 až 80 % pacientů s RA, axiální spondylartritidou, psoriatickou artritidou nebo systémovým lupus erythematoses [3]. Mezi pacienty s revmatickým onemocněním je prevalence arteriální hypertenze a ischemické choroby srdeční 26 % až 36 %, resp. 7 % až 13 % [4]. V současné době jsou KVO hlavní příčinou úmrtí pacientů se zánětlivými revmatickými onemocněními [5] a je prokazatelný přímý vztah mezi zánětlivou aktivitou spojenou s těmito onemocněními

a s kardiovaskulární morbiditou/mortalitou. KV-riziko lze snížit adekvátní léčbou revmatického onemocnění [2].

### Management kardiovaskulárního rizika v revmatologii

Optimální cesta v přístupu a managementu KV-rizika v revmatologii není dosud zcela etablovaná. Problematické bylo věnováno několik doporučených postupů a randomizovaných studií, včetně recentního doporučení European League Against Rheumatism (EULAR) [6]. Toto doporučení obsahuje celkem 10 bodů a tvoří je:

- snaha o optimální léčbu k potlačení aktivity revmatického onemocnění
- přehodnocení KV-rizika každých 5 let, nebo při zásadních změnách antirevmatické léčby
- ke kalkulaci rizika postupovat dle národních doporučení, a pokud chybí, použít predikci rizika dle projektu SCORE
- celkový cholesterol a HDL-cholesterol hodnotit v období, v němž je aktivita revmatické choroby nízká nebo v němž jsou pacienti v remisi
- konvenční modely ke stanovení KV-rizika je třeba adjustovat na typ revmatické choroby, např. u revmatoidní artritidy multiplikačním faktorem 1,5
- k vyhledávání asymptomatického aterosklerotického poškození zvážit využití ultrasonografického vyšetření karotických tepen
- všem pacientům doporučit změnu životního stylu, s důrazem na zdravou dietu, zanechání kouření a pravidelnou pohybovou aktivitu
- zaměřit se i na intervenci dalších rizikových faktorů; léčbu antihypertenzivy a statiny realizovat dle běžných doporučení pro všeobecnou populaci

- racionálně a uváženě podávat nesteroidní antiflogistika, zejména u pacientů se zvýšeným KV-rizikem nebo již vyjádřeným KVO
- k dlouhodobé léčbě používat minimální dávky glukokortikoidů, a tyto léky vysazovat v případě remise nebo nízké aktivity revmatologické choroby; pravidelně přehodnocovat indikace k léčbě glukokortikoidy

Komplexní přístup ke KV-riziku u revmatických onemocnění vychází ze 3 pilířů [7]:

1. orientace na vlastní revmatické onemocnění, včetně cílené léčby
2. stanovení celkového individuálního rizika s využitím skórovacích systémů
3. management tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů podobně jako v nerevmatické populaci (schéma 1)

### Stanovení celkového individuálního kardiovaskulárního rizika v revmatologii

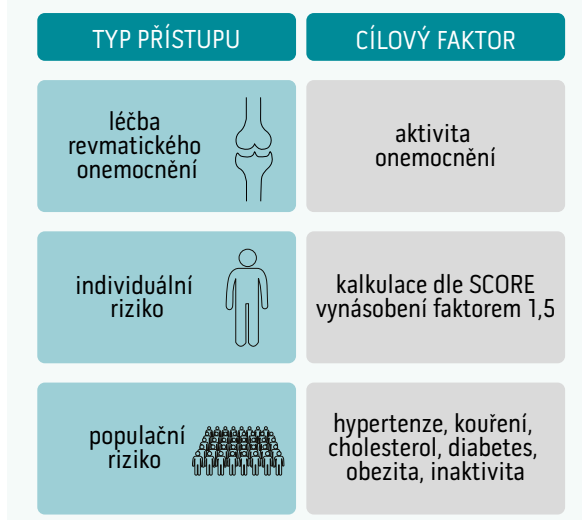
Ke stanovení celkového KV-rizika v revmatologii používáme prediktivní skórovací systémy, které umožňují určit individuální riziko a cíle léčby u jednotlivých pacientů. Postup je založen na komplexním posouzení a zhodnocení řady faktorů – genetické predispozice, medikace, typu revmatologického onemocnění, přítomnosti kardiovaskulárních rizikových faktorů jednak tradičních, jednak specifických pro dané revmatické onemocnění (schéma 2).

Stanovení KV-rizika je nutné pro časnou identifikaci a intervenci ovlivnitelných kardiovaskulárních rizikových faktorů. Kalkulátory jako jsou Framinghamské rizikové skóre a algoritmus SCORE jsou však určeny primárně pro všeobecnou populaci, a proto při jejich užití dochází k podhodnocení rizika u pacientů s revmatickým onemocněním [8]. Pouze britský kalkulátor QRISK2 [9] vyhodnocuje riziko u RA. Z tohoto důvodu také nová doporučení EULAR z roku 2017 [6] zahrnuje k predikci kardiovaskulárního rizika u RA multiplikační faktor 1.5. Předchozí doporučení EULAR z roku 2009 indikovala tuto korekci jen za jistých podmínek – tj. trvání RA > 10 let, séropozitivita, extraartikulární manifestace. Nová doporučení EULAR z roku 2017 používají multiplikační faktor bez omezení a považují všechny pacienty s RA za osoby se zvýšeným KV-rizikem i v časných fázích RA a bez extraartikulárních projevů. Mezi další specifické predikční prostředky patří Extended Risk Score-RA (ERS-RA) a A Transatlantic Cardiovascular Risk Calculator for RA (ATA-CC-RA) [10].

### Vliv revmatických onemocnění na kardiovaskulární riziko

Revmatické choroby, zejména inflamatorní polyartritidy a jejich podjednotka revmatoidní artritida jsou svou povahou chronická onemocnění spojená se zánětem synovie kloubů, progresivním poškozením kloubů a předčasnou mortalitou. Průběh těchto chorob lze zlepšit adekvátní léčbou, která se během posledních 20 let signifikantně

Schéma 1 | Komplexní přístup ke kardiovaskulárnímu riziku u revmatologických onemocnění vychází ze 3 pilířů. Upraveno podle [7].



změnila a zlepšila [11]. Do léčby RA byl v 90. letech 20. století zaveden metotrexát a stal se lékem 1. volby jako syntetické antirevmatické (Disease-Modifying Antirheumatic Drug – DMARD) [12]. Poté byla do léčby zavedena biologická léčba (biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs – bDMARDs) a ukázala se být velice účinná, i když nákladná [13]. Dále došlo ke změně přístupu a pacienti začali být léčeni časně po vzniku symptomů, protože včasná léčba přináší pacientům zlepšení zdravotního stavu a snížením rozsahu radiograficky dokumentovaného poškození [12]. Všechny změny ve způsobu léčby a v přístupu k léčbě se odrážejí v redukci celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin.

Recentní analýza dat z 31 zemí, která hodnotila mortalitu spojenou s RA, prokázala významné snížení ve srovnání 2 období v rozmezí let 1987–1989 a 2009–2011 (průměrná na věk standardizovaná mortalita činila v letech 1987–1989 7,1/milionu pacientů a let, 2009–2011 pak 3,7/milionu pacientů a let), graf 1 [14].

Pokles celkové mortality je spojen také s poklesem úmrtní z KV-příčin, jak prokázala recentní minnesotská analýza [15]. Studie porovnávala pacienty s revmatoidní artritidou během 2 různých období, a to v letech 1990–1999 a 2000–2007. Pacienti, kteří byli léčeni pro RA a sledováni v letech 2000–2007 vykazovali významně nižší 10letou celkovou mortalitu z KV-příčin (2,7 %, 95% CI 0,6–4,9 %) a mortalitu na ischemickou chorobu srdeční (1,1 %, 95% CI 0,0–2,7 %) než pacienti, u kterých byla RA diagnostikována v letech 1990–1999 (7,1 %, 95% CI 3,9–10,1 %, resp.

4,5 %, 95% CI 1,9–7,1 %, poměr rizik (hazard ratio – HR) pro celkovou mortalitu z KV-příčin: 0,43, 95 % CI 0,19–0,94; mortalita na ischemickou chorobu srdeční: HR 0,21, 95 % CI 0,05–0,95). Zlepšení mortality KV-příčin přetrvávalo i po adjustaci na kardiovaskulární rizikové faktory. Celková 10letá kardiovaskulární morbidita a mortalita na ischemickou chorobu srdeční byla u pacientů s RA sledovaných v letech 2000–2007 obdobná jako u pacientů bez RA ( $p = 0,95$ , resp.  $p = 0,79$ ).

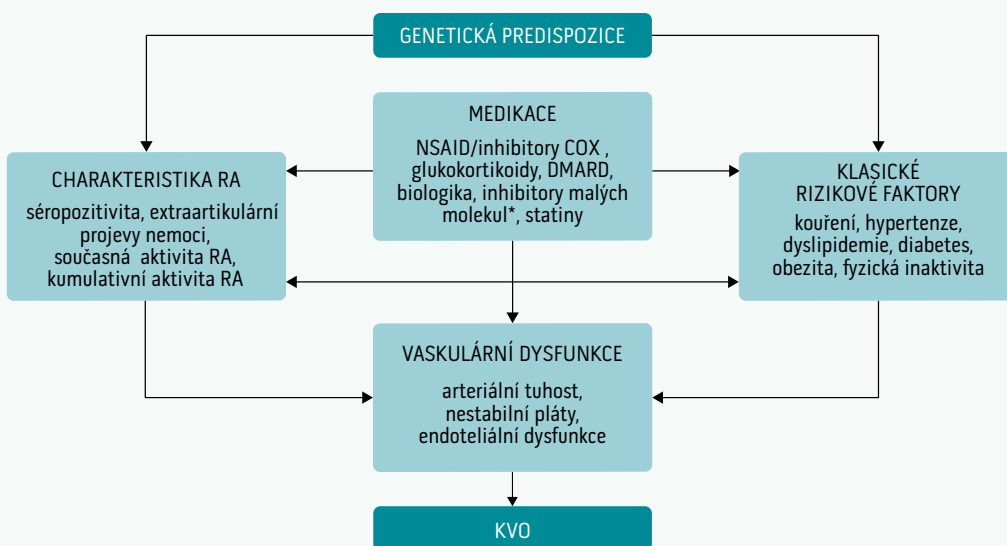
Podobné výsledky přinesla norfolkská studie [16], která porovnávala 1 653 pacientů léčených pro RA v letech 1990–1994 a 2000–2004. Ve skupině nemocných léčených v letech 2000–2004 došlo ke snížení celkové mortality a mortality z KV-příčin (celková mortalita: HR 0,72, 95% CI 0,56–0,95; mortalita KV-příčin: subhazard ratio 0,58, 95% CI 0,37 to 0,93), i když autoři po adjustaci vývoje změn rizikových faktorů mortality ve všeobecné populaci signifikantní rozdíly v mortalitě neprokázali (celková mortalita: MRR 0,78, 95% CI 0,56–1,10; mortalita KV-příčin: MRR 0,77, 95% CI 0,48–1,24).

### Vliv revmatických onemocnění na lipidogram

Typickým příkladem komplexního vztahu mezi revmatickým onemocněním, jeho léčbou a vlivem na lipidogram je revmatoidní artritida. U pacientů s RA vede léčba DMARD [17] k > 30% zvýšení LDL-cholesterolu (Low-Density Lipoprotein Cholesterol – LDL-C). Takové zvýšení LDL-C je významné, a dochází k němu u pacientů, kteří již mají 1,5krát vyšší KV-riziko než všeobecná populace [6]. Dnes již víme, že zvýšení LDL-C u pacientů s revmatologickým onemoc-

#### Schéma 2 | Faktory, které formují kardiovaskulární riziko u revmatoidní artritidy.

Šipky znázorňují vztahy mezi různými rizikovými faktory (tj. klasické rizikové faktory jako je kouření aj) s aktivitou revmatoidní artritidy, event. progresí vaskulární dysfunkce a KVO. Upraveno podle [7].



COX – cyklooxygenáza DMARD – chorobu modifikující antirevmatické léky/disease modifying antirheumatic drugs KVO – kardiovaskulární onemocnění NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky/Nonsteroid Antiinflammatory Drugs RA – revmatoidní artritida

něním ne vždy koreluje s mírou KV-rizika. Framinghamské studie (Framingham Heart Study) a jiné populační studie etablovaly všeobecně přijímané paradigma – a to, že zvýšení cholesterolemie koreluje se zvýšením KV-rizika [18]. U revmatologických onemocnění je vztah složitější. Zde bylo prokázáno, že se zvýšeným KV-rizikem je asociována nižší celková cholesterolemie, a naopak [19]. Další podrobnější analýzy prokázaly, že nízký LDL-C neznamená redukované KV-riziko [20]. Tento fenomén pozorovaný u RA byl nazván "lipidový paradox" [19].

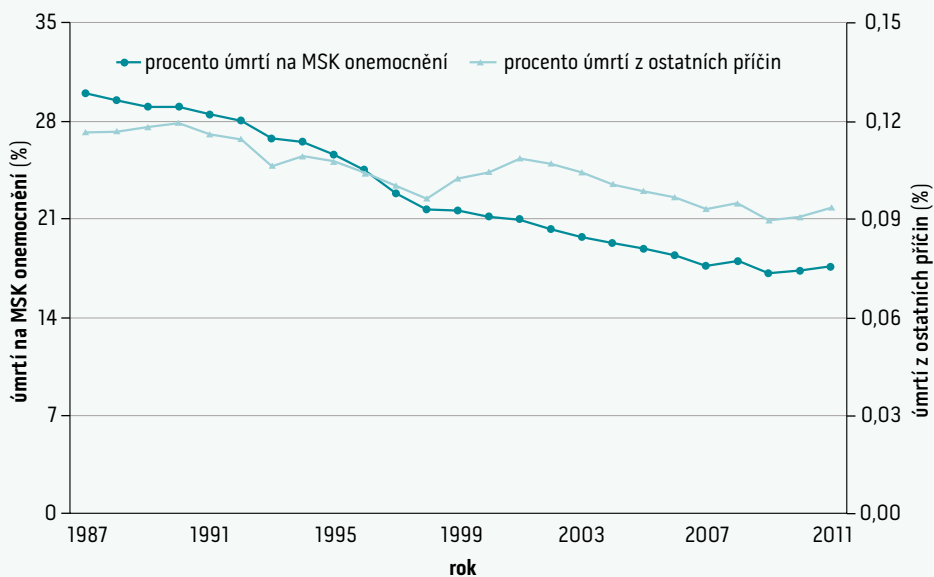
Jednou z hlavních příčin paradoxního vztahu mezi KV-rizikem a zvýšením/snížením hodnot LDL-C při onemocnění revmatoidní artritidou je míra aktivity choroby, resp.

zánětu. Jestliže tedy předpokládáme, že zánět provází snížení hodnot LDL-C, mělo by být prokazatelné snížení hodnot LDL-C již před projevem RA, pacienti s RA by měli mít nižší LDL-C než obecná populace, a úspěšná léčba RA by měla být spojena s elevací LDL-C. Všechny tyto předpoklady byly prokázány (graf 2).

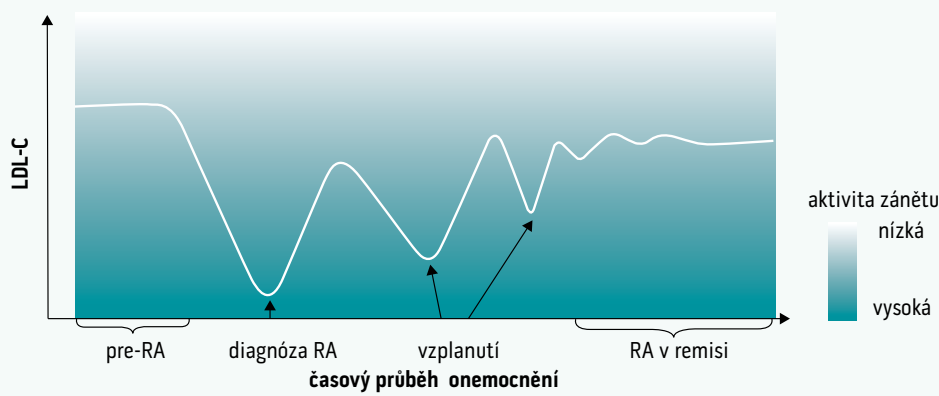
Hodnoty celkového cholesterolu (T-C) a LDL-cholesterolu se snižují již 5 let před klinickým stanovením diagnózy RA [22]. Pacienti s manifestovanou RA mají průměrně o 7 % nižší T-C a o 11 % nižší LDL-C ve srovnání s běžnou populací. Koncentrace HDL-cholesterolu (High Density Lipoproteins Cholesterol – HDL-C) se signifikantně neliší. Úspěšná léčba RA je v klinických studiích provázána vzestupem T-C i LDL-C

**Graf 1 | Mortalita spojená s revmatoidní artritidou a její vývoj v letech 1987–2011**

Vyjádřeno jako podíl úmrtí v důsledku revmatoidní artritidy z celkového počtu muskuloskeletálních (MSK) onemocnění a/nebo všech úmrtí. Upraveno podle [14]



**Graf 2 | Vývoj hladin LDL-cholesterolu z iniciálních fází revmatoidní artritidy přes období průkazu diagnózy až do období zavedení léčby podle dat z klinických studií. Upraveno dle [21].**



a koreluje se snížením zánětlivé aktivity [23]. Léčba vede také ke zvýšení HDL-cholesterolemie, změna ale není konzistentní ve všech studiích.

Mechanismy, které by vysvětlily pozorované kolísání lipidogramu v závislosti na aktivitě a léčbě RA, se zabývaly dvě recentní studie. Všeobecně může být zvýšení lipidů podmíněno zvýšenou syntézou, resp. snížením degradace (clearance) nebo absorpcí lipidů z cirkulace. Snížení lipidů je obecně navozeno snížením syntézy, resp. zvýšením odsunu z cirkulace. Zlatým standardem k verifikaci jsou studie se značenými stabilními izotopy. Máme k dispozici dvě takové studie – první zkoumala vliv léčby tofacitinibem [23] a druhá vliv léčby tocilizumabem [24]. V obou případech byla hodnocena clearance radioaktivně značených lipidů z cirkulace – tzv. Fractional Catabolic Rate (FCR). Ve studii s tofacitinibem [23] bylo hodnoceno 36 pacientů s aktivní RA a 33 zdravých dobrovolníků. Na počátku studie byl prokázán zvýšený katabolismus cholesterolu u pacientů s RA ve srovnání s kontrolami – to vysvětluje snížení cholesterolemie. Po zahájení léčby tofacitinibem (10 mg 2krát denně po dobu 6 týdnů) se katabolismus cholesterolu snížil, a proto došlo k nárůstu cholesterolemie.

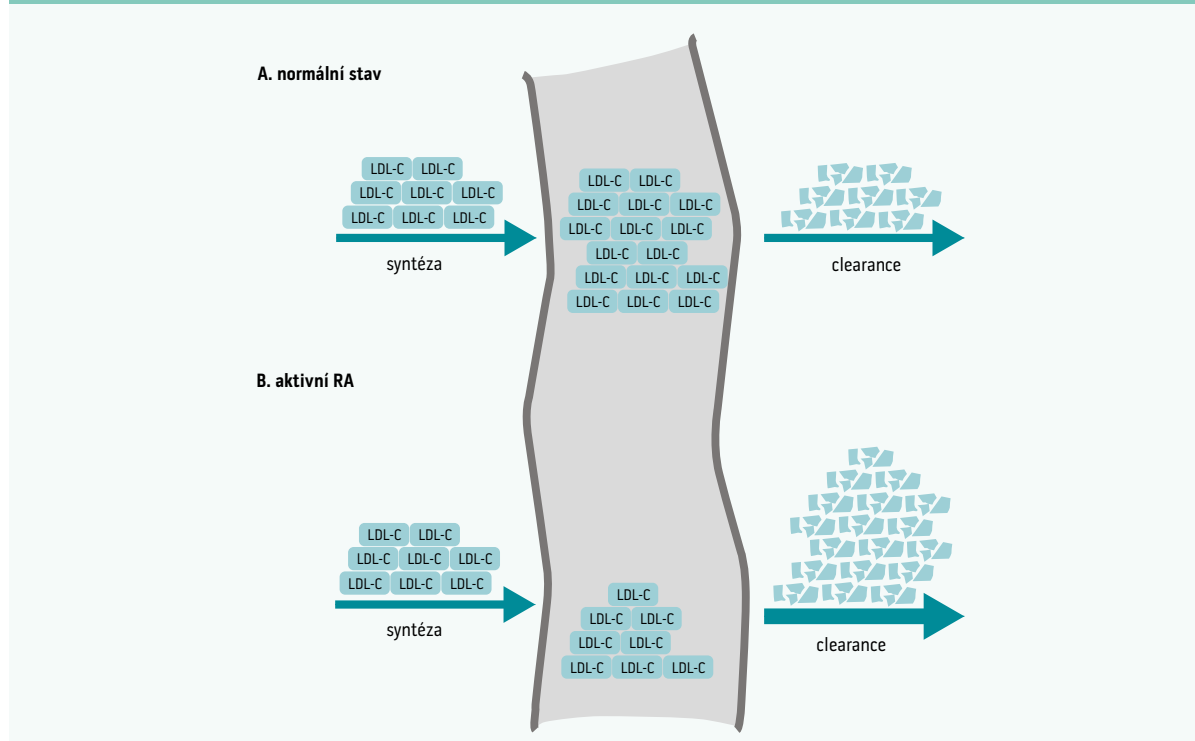
Studie sledující tocilizumab se zaměřila na hodnocení FCR LDL-cholesterolu před a po 10týdenní léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg denně. Sledováno bylo 11 pacientů s aktivní RA. Jejich FCR LDL-C byl na počátku sledování ve

srovnání s běžnou populací v pásmu hyperkatabolismu, a tudíž vypovídal o značně zvýšeném obrátu. Po léčbě tocilizumabem došlo ke snížení FCR na úroveň srovnatelnou s normální zdravou populací [24]. Naproti tomu ve studii s tofacitinibem nebyl prokázán rozdíl v FCR LDL-asociovaného apolipoproteinu B (apoB) mezi pacienty s RA a zdravými dobrovolníky [23]: apoB je specifický protein, který se vyskytuje ve VLDL (Very Low-Density Lipoprotein) cholesterolu, je metabolizován nejprve na IDL (Intermediate-Density Lipoprotein) a poté na samotný LDL. Každá jednotlivá částice VLDL, IDL a LDL obsahuje jednu molekulu apoB. Rozdílný výsledek v metabolismu LDL-částic ve studii s tofacitinibem a tocilizumabem může být dán řadou faktorů, včetně relativně malého počtu pacientů, rozdílů mezi skupinami nemocných, nebo rozdílným mechanismem působení obou léčiv. Nicméně obě studie prokázaly, že zánětlivá aktivita revmatoidní artritidy je spojena se zvýšeným katabolismem jak cholesterolu, tak LDL-C (obr).

Na základě výše uvedeného považujeme za prokázaný fakt, že snížení zánětlivé aktivity revmatického onemocnění vede ke zvýšení celkového cholesterolu, resp. LDL-cholesterolu, ale takové zvýšení nepřináší nutně zvýšení KV-rizika. Jedním z dalších klíčových hráčů je totiž HDL-cholesterol a jeho funkce. V několika klinických studiích bylo prokázáno, že zvýšení T-C, resp. LDL-C spojené se snížením zánětlivé aktivity vede také ke zvýšení HDL-C, a tedy

#### Obr | Koncentrace LDL-cholesterolu v krvi je dána poměrem mezi syntézou a absorpcí/clearance z krevního oběhu.

Upraveno dle [21]. V případě absence zánětlivé aktivity (A) je typicky vyvážená rovnováha mezi syntézou a clearance, zatímco v přítomnosti zánětu (B) dochází ke zvýšení clearance a výsledkem je snížení LDL-C.



je potenciálně protektivním KV-faktorem [23]. Máme navíc důkazy o tom, že se antiaterogenní vlastnosti HDL zlepšují při snížení inflamatorní aktivity [25]. Hlavní funkcí HDL je jeho schopnost zajistit eflux cholesterolu z makrofágů bohatých na lipidy, včetně těch, které jsou přítomny v aterosklerotických plátech. Hovoříme o reverzním transportu cholesterolu, který podmiňuje antiaterogenní mechanismus účinku HDL. Nadbytečný cholesterol je touto cestou transportován z periferních tkání zpět do jater, z nichž je prostřednictvím žluči vylučován do střeva. Snížení efluxní kapacity, hodnocené pomocí radioaktivně značených částic, nezávisle korelovalo s vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod, a to i po adjustaci na koncentraci HDL-C a jiné kardiovaskulární rizikové faktory [26]. Potlačení zánětlivé aktivity u RA koreluje se zlepšením efluxní kapacity pro cholesterol [25]. Kromě této všeobecné asociace mezi snížením zánětlivé aktivity a zlepšením funkce HDL bylo také prokázáno, že určitá léčba RA vede k výrazně lepšímu ovlivnění efluxní kapacity cholesterolu [24]. Např. ve studii, v níž bylo 34 pacientů léčeno metotrexátem a 22 pacientů adalimumabem, došlo ke zlepšení efluxní kapacity pouze při léčbě metotrexátem [27]. Adalimumab v této studii zvýšil sérovou koncentraci HDL-C, jeho efekt na efluxní kapacitu cholesterolu byl jen přechodný, mimo uvedené léčba adalimumabem významně snížila uptake cholesterolu makrofágy in vitro [27]. V jiné studii byl porovnáván vliv léčby metotrexátem, adalimumabem a tocilizumabem. V této studii nevedla žádná léčba ke změně efluxní kapacity, s výjimkou pacientů, u kterých byla ještě před zahájením léčby tocilizumabem efluxní kapacita snižená – v tomto případě došlo k signifikantnímu zvýšení efluxní kapacity [25]. Protože zánět přispívá ke zvýšení KV-rizika, lze předpokládat, že modulace zánětu může i v běžné populaci nerevmatických pacientů snížit výskyt infarktů myokardu. Víme, že některá tradiční hypolipidemika jako např. statiny nejen snižují KV-riziko, ale také snižují parametry zánětu, jako je např. high-sensitivity C-reaktivní protein (hsCRP) [28]. Protizánětlivá léčba kanakinumabem ve studii CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) prokázala, že potlačení zánětu přímo redukuje KV-riziko [29]. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, do níž byli zařazeni pacienti po infarktu myokardu, kteří měli hsCRP  $\geq 2$  mg/l a kteří již byli vybavení kardiovaskulárně preventivní léčbou. Pacienti byli randomizováni k injekční aplikaci placeba nebo kanakinumabu – protilátky interleukinu 1 beta. V této studii došlo k statisticky signifikantnímu snížení počtu kardiovaskulárních příhod o 15 % při léčbě kanakinumabem (150 mg každé 3 měsíce) oproti placebu. Přitom nedošlo k žádným signifikantním změnám v koncentraci celkového, LDL-C, HDL-C ani triglyceridů. Studie CANTOS byla první studií, která potvrdila hypotézu o pozitivním dopadu snížení zánětlivé aktivity na snížení KV-rizika nezávisle na změně lipidogramu. Nabízí se tudíž paralela výsledků studie s kanakinumabem a observačních dat u pacientů s RA, u nichž je přítomnost

zánětu také spojena se zvýšením kardiovaskulárního rizika [30].

## Závěr

LDL-cholesterol je kauzálním rizikovým faktorem pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotické etiologie. U revmatických chorob se uplatňuje "lipidový paradox", tj. se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je asociována nižší celková cholesterolemie [18], ovšem nízký LDL-cholesterol neznamena redukované KV-riziko [20]. Optimální terapeutický přístup v léčbě kardiovaskulárního rizika u revmatických onemocnění je správná kontrola zánětlivé aktivity a současně kontrola lipidogramu. Pokud prokážeme elevaci LDL-C, jsou statiny lékem první volby; dle výsledků recentní randomizované klinické studie [31] jsou statiny u pacientů s revmatoidní artritidou dobře tolerovány a jsou účinné ke snížení LDL-C.

Předpokládáme, že léčba revmatických onemocnění zaměřená na snížení zánětlivé aktivity povede současně ke snížení KV-rizika – v tomto ohledu však potřebujeme další důkazy z klinických studií, které přinesou odpovědi na dosud nevyjasněné okruhy problémů – které faktory zásadně ovlivňují kardiovaskulární riziko při revmatických onemocněních, jak toto riziko správně stanovit, a jak hodnotit změny metabolismu lipidů a lipidogramu v průběhu vzniku, rozvoje a léčby revmatických chorob.

*Práce byla podporována výzkumnými projekty AZV ČR č. 17–28882A, 17–29241A, Progres Q40 LF UK Hradec Králové*

## Literatura

1. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 929–934. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.143396>>.
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(9): 1524–1529. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200726>>.
3. Jürgen Braun, Klaus Krüger, Bernhard Manger et al. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(12): 197–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0197>>.
4. Krüger K. Therapie kardialer Risikofaktoren. *Z Rheumatol* 2016; 75(2): 173–182.
5. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(12): 693–704. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.112>>.
6. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 17–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>>.
7. Chodara AM, Wattiaux A, Bartels CM. Managing cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: clinical updates and three strategic approaches. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19(4): 16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11926-017-0643-y>>.
8. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2012; 110(3): 420–424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.044>>.

9. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336(7659): 1475–82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39609.449676.25>>.
10. Arts EE, Poppa C, Den Broeder AA et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):668–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204024>>.
11. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376(9746): 1094–1108. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)>.
12. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 46–53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.10727>>.
13. Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(12): 1897–1904. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203485>>.
14. Kiadaliri AA, Felson DT, Neogi T et al. Brief report: rheumatoid arthritis as the underlying cause of death in thirty-one countries, 1987–2011: trend analysis of world health organization mortality database. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(8): 1560–1565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.40091>>.
15. Myasoedova E, Matteson EL, Davis JM et al. Decreased Cardiovascular Mortality in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis (RA) in Recent Years: Dawn of a New Era in Cardiovascular Disease in RA? *J Rheumatol* 2017; 44(6): 732–739. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.161154>>.
16. Gwinnutt JM, Symmons DP, MacGregor AJ et al. Have the 10-year outcomes of patients with early inflammatory arthritis improved in the new millennium compared with the decade before? Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(6): 848–854. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212426>>.
17. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(6): 1430–1438. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.37916>>.
18. Winkleby MA, Feldman HA, Murray DM. Joint analysis of three U.S. community intervention trials for reduction of cardiovascular disease risk. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 645–658. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00020-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00020-6)>.
19. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 482–487. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/ard.2010.135871>>.
20. Liao KP, Liu J, Lu B et al. Association Between Lipid Levels and Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Compared to Non-Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(8): 2004–2010. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/art.39165>>.
21. Plutzky J, Liao KP. Lipids in RA: Is Less Not Necessarily More? *Curr Rheumatol Rep* [online] 2018; 20(2): 8. <<http://dx.doi.org/10.1007/s1926-018-0715-7>>.
22. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1310–1314. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/ard.2009.122374>>.
23. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(3): 616–625. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/art.38974>>.
24. Robertson J, McInnes L, Porter D et al. Interleukin-6 blockade raises LDL via reduced catabolism rather than via increased synthesis: a cytokine-specific mechanism for cholesterol changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(11): 1949–1952. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211708>>.
25. Ormseth MJ, Yancey PG, Solus JF et al. Effect of drug therapy on net cholesterol efflux capacity of high-density lipoprotein-enriched serum in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2099–2105. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/art.39675>>.
26. Rohatgi A, Khera A, Berry JD et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2383–2393. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409065>>.
27. Ronda N, Greco D, Adorni MP et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein dysfunction and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(5): 1155–1164. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/art.39039>>.
28. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21) : 2195–2207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>>.
29. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.
30. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(6): 1449–1455. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/art.39098>>.
31. Kitas GD, Nightingale P, Armitage J et al. Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract 2126]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 54(suppl 10): 87. Dostupné z DOI: <<http://acrabstracts.org/abstract/trial-of-atorvastatin-for-the-primary-prevention-of-cardiovascular-events-in-patients-with-rheumatoid-arthritis>>.