

# Srdcové zlyhanie a liečba anti-TNF

P. Poprac, J. Rovenský, V. Štvrtinová

## Súhrn:

V ostatných rokoch výrazný vzostup aplikácie anticytokínovej liečby vzhľadom na jej významný terapeutický efekt u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) prináša celý rad nových otázok v súvislosti s ovplyvnením jednotlivých faktorov zápalového procesu. V tomto kontexte vystupuje do popredia problematika jej predpokladaného vplyvu na priebeh aterosklerotického procesu a tým aj kardiovaskulárnej morbidity a mortality pacientov s RA. Z foriem kardiovaskulárneho postihnutia je diskutovaný možný vplyv antagonistov TNF na rozvoj srdcového zlyhania. Čiastočne kontroverznými sú zatiaľ správy o akcelerácii manifestácie kongestívneho zlyhania srdca pri liečbe infliximabom, adalimumabom a etanerceptom. Vzhľadom na nedostatok dlhodobých klinických skúseností s touto liečbou je potrebné venovať zvýšenú pozornosť zmenám kardiovaskulárneho systému pri výbere a sledovaní pacientov počas aplikácie jednotlivých preparátov. Len dlhodobé exaktné klinické pozorovania môžu viesť viac svetla do tejto problematiky.

## Kľúčové slová:

srdcové zlyhanie - reumatoidná artritída - antagonisti TNF - infliximab - adalimumab - etanercept - ateroskleróza - kardiovaskulárna morbidita a mortalita

## Summary:

Lately the significant increase of anticytokine therapy application because of its significant effect in the patients with rheumatoid arthritis (RA) brings a series of new issues related to the influence on the individual factors of inflammation process. In connection with this an issue of its relation to the presumed influence on the course of atherosclerotic process as well as the influence on the course of cardiovascular morbidity and mortality of RA patients gains ground. As for the forms of cardiovascular affection there is a discussion of the possible influence of TNF antagonists on the heart failure development. For the time being, the news of accelerated manifestation of congestive heart failure during the infliximab, adalimumab and etanercept therapy are partially controversial. Considering the lack of long-term clinical experiences with this treatment an increased attention should be paid to the changes of cardiovascular system when choosing and monitoring the patients during the application of individual preparations. It is only long term exact clinical monitoring which can hammer out the issue.

## Key words:

heart failure - rheumatoid arthritis - TNF antagonists - infliximab - adalimumab - etanercept - atherosclerosis - cardiovascular morbidity and mortality

## ÚVOD

Dnes je už jednoznačne potvrdený fakt, že pacienti s reumatoidnou artritídou (RA) majú skrátené prežívanie v porovnaní s ostatnou populáciou. Kardiovaskulárna smrť predstavuje hlavnú a najčastejšiu príčinu, podieľajúcu sa na ich predčasnom úmrtí. RA nie je benígnou chorobou. Vo svete sa uskutočnilo množstvo štúdií u pacientov s RA a zistené údaje o štandardnej mortalite kolíšu v rozmedzí od 0,87 do 2,7 v porovnaní s ostatnou populáciou [1, 2, 3].

### Príčina smrti u pacientov s reumatoidnou artritídou

Pacienti s RA často zomierajú na rozličné infekcie, renálne zlyhanie, choroby gastrointestinálneho systému a lymfoproliferatívne ochorenia. Najčastejšou príčinou smrti u pacientov s RA je však niektorá z foriem kardiovaskulárneho postihnutia a pred-

stavuje približne 35 – 50 % všetkých úmrtí pacientov s RA [4,5].

Prečo majú pacienti s RA zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu? Pri RA existuje niekoľko manifestácií kardiálneho poškodenia. Perikarditída je najčastejšou kardiálnou manifestáciou, ktorá má však zvyčajne benígny priebeh a klinicky sa manifestuje asi v 2 % [6]. Pomerne časté sú aj rôzne poruchy vedenia vzruchov a tiež koronárna ischemická choroba srdca [7]. V posledných rokoch sa zvýšená pozornosť venuje práve koronárnej chorobe srdca, nakoľko sa ukazuje, že existuje závislosť medzi zápalom a aterosklerózou; predpokladá sa, že zápalový proces urýchľuje aterogénu [8], a teda ischemická choroba srdca (ICHS) sa skôr a častejšie objavuje u pacientov s RA. Vzhľadom na to, že ICHS u pacientov s RA zostáva často asymptomatická či klinicky nemá, jej skutočnú prevalenciu možno zisťovať len pomocou špecializovaných

vyšetrovacích metód. Prostredníctvom vyšetrenia myokardiálneho perfúzneho scanu [9] zistili až 49 % výskyt ICHS u pacientov s RA, pričom 25 % pacientov s RA malo klinicky nemú koronárnu chorobu srdca (teda tichú ischemiu), detekovanú pomocou adenosínom indukovaného stresu pri perfúznom scintigrafickom vyšetrení myokardu. Okrem tradičných rizikových faktorov, ako je hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia, resp. DM I. či II. typu, súčasné štúdie predpokladajú u pacientov s RA aj iné faktory, ktoré nie sú v ostatnej („nereumatologickej“) populácii tak časté. Patrí sem najmä zvýšená hladina homocysteínu, ako aj niektorých markerov trombózy [10], zvýšená hladina fibrinogénu, narušená fibrinolýza, zvýšená prítomnosť nízkodenzitných LDL a oxidovaných LDL, zvýšená hladina CRP a solubilných adhezívnych molekúl, ako aj prítomnosť lipoproteínu A. ICHS sa u pacientov s RA často diagnos-

tikuje až autopticky, pričom práve postihnutie koronárnych artérií sa podieľa na zvýšenej mortalite pacientov s RA [11]. Keďže jeden z modelov aterosklerózy ju predstavuje ako chronický zápalový proces [12], prospektívne štúdie sa pokúšajú identifikovať zápalové markery ako významný výpovedný prediktor možných kardiovaskulárnych príhod aj vo všeobecnej populácii [13]. Pacienti s RA majú zvýšenú hladinu solubilných adhezívnych molekúl, ktoré aktiváciou cievného endotelu vedú k narušeniu jeho funkcie, čo môže predstavovať prvý krok v patogenéze aterosklerózy [14]. Je zaujímavé, že endotelová dysfunkcia sa zlepšuje liečbou, ktorá potláča zápal [15], pričom sa ukázalo, že **TNF alfa antagonisti zlepšujú endotelové funkcie u pacientov s RA**. O efekte biologickej liečby na kardiovaskulárny systém u pacientov s RA je však zatiaľ veľmi málo správ a mnohé z nich sú do istej miery protirečivé. Hurlimann [16] so spolupracovníkmi tvrdí, že pri aktívnej forme RA dochádza použitím anti-TNF liečby k zlepšeniu endotelovej dysfunkcie [16]. Za predpokladu, že vzťah medzi klinickými prejavmi zápalu a endotelovou dysfunkciou je zatiaľ nejasný [17], v skupine 14 pacientov s ANCA pozitívnou systémovou vaskulitídou preukázal, že liečba infliximabom viedla k zlepšeniu endotelovej funkcie. Ďalšie štúdie ukazujú, že u nereumatických pacientov je v štádiu kardiálneho zlyhávania zvýšená hladina TNF alfa, a predpokladalo sa že, použitie anti-TNF v liečbe by malo byť vysoko efektívne pre zlyhávajúce srdce. Avšak dve veľké randomizované liekové štúdie sledujúce efekt etanerceptu a infliximabu na zlyhávajúce srdce svedčia o chýbajúcej účinnosti tejto liečby. Štúdia s podávaním infliximabu ukázala významný nárast úmrtí aj v ramene s vysokou dávkou [18]. V nedávno uverejnených terapeutických postupoch sa neodporúča použitie infliximabu u pacienta s kongestívnym zlyhaním srdca a RA [19]. V ostatnej práci, posledne uverejnenej v marci 2004 [20], sa autori pokúsili určiť frekvenciu výskytu srdcového zlyhávania u pacientov s RA a určiť jeho ovplyvnenie použitím anti-TNF liečby. Počas 2-ročného sledovania v skupine viac ako 13 tisíc pacientov s RA zistili vyšší výskyt kongestívneho srdcového zlyhávania v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov s osteoartrózou. Pacienti s RA mali riziko rozvoja srdcového zlyhávania veľmi podobné ako

pacienti bez RA, avšak s prítomnými rizikovými faktormi (hypertenzia, preknaná koronárna príhoda, diabetes alebo pokročilý vek). Výskyt srdcového zlyhávania v skupine pacientov s RA liečených anti-TNF liečbou (infiximab a etanercept) bol významne nižší (3,1 % - 180/5 832) ako v zostávajúcej skupine pacientov (3,8 % - 281/7 339). Veľmi nízke riziko bolo v skupine bez preexistujúceho kardiovaskulárneho ochorenia (0,4 % - 24/6 251), i bez vzťahu k anti-TNF liečbe. Tieto výsledky poukazujú na to, že RA predstavuje riziko srdcového zlyhávania a toto riziko možno znížiť biologickou liečbou anti-TNF preparátmi [20].

I vzhľadom na horeuvedené skutočnosti v súčasnosti vôbec nie je jasné, či liečebné použitie týchto biologicky aktívnych látok zlepší prognózu pacientov s RA aj z hľadiska kardiovaskulárnej mortality. Tradičné rizikové faktory aterosklerózy u pacientov s RA však určite nedokážu vysvetliť významný nárast výskytu kardiovaskulárnych komplikácií u pacientov s RA.

### TNF A KARDIOVASKULÁRNY APARÁT

Na základe doterajších poznatkov možno konštatovať, že TNF má duálny vaskulárny efekt - protektívny i nepriaznivý. TNF reguluje expresiu SR-A v makrofágoch (*scavenger* receptor A oxidovaných LDL lipoproteínov), zvyšuje fibrinolýzu [21], inhibuje tvorbu trombu a spomaľuje oklúziu cievy po jej poškodení, znižuje väzbu fibrinogénu na povrchu trombocytov a znižuje agregáciu trombocytov. Tento efekt je okrem iného sprostredkovaný cez rýchlu tvorbu NO v cievnej stene [22]. Pri zápale zohráva TNF patogenetickú úlohu prostredníctvom endotelu a receptorov p 55 [23], indukuje sekréciu matrixových metaloproteináz 9 (MMP9), podporuje expresiu adhezívnych molekúl VCAM-1, ICAM-1, znižuje LOX-1 receptory na endotelových bunkách a makrofágoch, znižuje lipoproteínovú lipázu, indukuje apoptózu endotelových buniek [24], redukuje inzulínom sprostredkovaný vstup glukózy do svalových buniek, stimuluje lipolýzu v adipocytach a tak zvyšuje výstup mastných kyselín a združuje sa s nízkou hladinou HDL cholesterolu.

### Ochrana a poškodenie kardiovaskulárneho systému v súvislosti s TNF

Chronické zápalové ochorenie, akým je RA, má v porovnaní s ostatnou populáciou

jednoznačne vyšší výskyt náhlych vaskulárnych príhod, ako sú infarkt myokardu (IM), cerebrovaskulárne príhody a kardiovaskulárne úmrtia. V porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou rovnakého pohlavia a veku sa ischemická choroba srdca vyskytuje asi v dvojnásobnom počte (49 %) v porovnaní s prevalenciou ICHS pri osteoartróze (27 %) a je často klinicky nemá [3]. Výskyt kardiovaskulárnych komplikácií pri RA sa podľa literárnych údajov podobá výskytu pri diabete II. typu. Biologická podobnosť pri RA a ICHS dnes znamená nález zvýšeného výskytu T buniek CD4+CD28- v periférnej krvi a zvýšenú expresiu zápalových cytokínov (TNF-alfa, IL-1beta) na tkanivovej úrovni (synoviálne tkanivo a aterosklerotické plaky).

TNF čiastočne indukuje sekréciu matrixových metaloproteináz 9 (MMP 9), zvyšuje expresiu lipoproteínových receptorov (LOX-1) na endotelových bunkách a makrofágoch a tiež zvyšuje expresiu VCAM-1 a ICAM-1, výrazne redukuje čas zrážania plazmy a indukuje apoptózu endotelových buniek. Všetky tieto biologické pochody napokon znamenajú pretrvávajúce vaskulárne poškodenie. Ďalšie pozorovania naznačujú, že aj u pacientov s nízkou aktivitou RA je prítomná endotelová dysfunkcia [25]. Možno konštatovať, že prítomné trombofilné prostredie u pacientov s RA je sčasti reprezentované skupinou pacientov, ktorá má antifosfolipidové protilátky v klinicky významných titroch, pričom zápalové mikroprostredie uľahčuje oxidáciu LDL častíc, čo vedie k oxidačnému poškodeniu cievného systému. Blokovaním účinku TNF sa tak znižuje systémová zápalová reakcia a tým i prostredie, ktoré vedie k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku.

Súčasná práca (sčasti kontroverzne) ukazuje, že: a) etanercept, ako aj infliximab, indukujú objavenie *de novo* alebo zvýšenie hladiny už predtým prítomných antifosfolipidových protilátok u pacientov s RA; b) etanercept nezlepšuje endotelovú dysfunkciu u stabilizovaného ochorenia RA; c) infliximab zlepšuje endotelovú dysfunkciu pri aktívnom ochorení RA; d) etanercept významne zlepšuje systémovú vazodilatačnú kapacitu u pacientov s pokročilým srdcovým zlyháváním; e) etanercept, ako aj infliximab indukuje nové objavenie kardiálneho zlyhávania alebo exacerbáciu existujúceho srdcového ochorenia.

renia u malej skupiny pacientov s RA alebo Crohnovou chorobou [25]. Momentálny stav poznatkov o účinku TNF a efektu jeho blokády na vaskulárnu biológiu a funkciu trombocytov by mal viesť klinikov okrem poznania benefitu i k uvedomeniu si možných vedľajších nežiaducich dôsledkov pri terapeutickej aplikácii látky blokujúcej TNF.

#### Kardiovaskulárny profil a poškodenie v súvislosti s anti-TNF

**Infliximab.** Existujú poznatky o objavení sa akcelerovanej aterosklerózy a kardiálneho zlyhania pri použití liečby blokujúcej TNF u pacientov s RA [26]. Infliximab (Remicade) - chimérová monoklonová protilátka terapeuticky podávaná v opakovaných infúziách u pacientov s aktívnou RA znižuje koncentrácie sérových solubilných molekúl VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Hurlimann a spol. [16] nedávno ukázali, že infliximab tiež zlepšuje endotelové funkcie u pacientov s RA: 11 pacientov s vysokou aktivitou ochorenia napriek konvenčnej liečbe s DMARDs vyšetrovali metódou posúdenia endotelovej funkcie v závislosti od dependentnej a independentnej vazodilatácie brachiálnej artérie USG metódou pred a po 12-týždňovej liečbe infliximabom. Vazodilatácia vyvolaná prietokom (endotel-dependentná) vykazovala zlepšenie endotelovej funkcie pri súčasnom zlepšení základného ochorenia (skóre DAS28), avšak vazodilatácia indukovaná nitroglycerínom (endotel-independentná) nevykazovala zmenu vo funkcii endotelu. Pozorované zlepšenie funkcie endotelu ešte čaká na pretlmočenie do klinickej praxe najmä s ohľadom na kardiovaskulárne riziko pri RA. Ako sa ukazuje, liečba infliximabom u malého počtu pacientov s RA a PsA asi modifikuje plazmatický profil lipidov a hladiny lipoproteínov v zmysle zvýšenia sérovej hladiny triglyceridov a poklesu HDL cholesterolu s výsledným proaterogénnym profilom. Supresia TNF má u potkanov priaznivý efekt na kardiálne zlyhanie, ale má opačný efekt v humánnom biologickom prostredí.

V štúdií ATTACH [27] bol v II. fáze so 150 randomizovanými pacientkami s pokročilou formou kardiálneho zlyhania (NYHA III alebo IV s EF menšou ako 35 %) podávaný infliximab v dávke 5 mg/kg hmotnosti alebo 10 mg/kg, alebo placebo podľa schémy 0., 2. a 6. týždeň. Pacientky boli sledované 28 týždňov s dô-

raom na kardiálny nález. Napriek supresii zápalových markerov (CRP a IL-6) a miernemu zvýšeniu ejekčnej frakcie (EF) v skupine s infliximabom 5 mg/kg infliximab (bez ohľadu na dávkovanie) nevedol k zlepšeniu klinického stavu po 14 týždňoch. Navyše liečbu dávkou 10 mg/kg sprevádzalo zhoršenie EF a zvýšené riziko kardiálneho zlyhania. Toto sú znepokojujúce údaje o bezpečnosti použitia infliximabu na liečbu nekardiálnych ochorení u pacientov, ktorí majú prejavy strednej a ťažkej kardiálnej insuficiencie.

Kwon a spol. [28] referoval o skupine 47 liečených pacientov rôznymi anti-TNF preparátmi, u ktorých sa rozvíjalo kardiálne zlyhávajúce, pokiaľ boli liečení antagonistami TNF pre zápalové črevné ochorenie alebo RA. U 38 z nich sa rozvinula prvá exacerbácia, ak dostávali anti-TNF preparát. Z 38 pacientov 19 nemalo žiadny rizikový faktor srdcového zlyhania a 10 pacientov nedosiahlo vek 50 rokov. Medzi 47 prípadmi 18 pacientov dostávalo infliximab a u 12 pacientov sa objavila prvá manifestácia kardiálneho zlyhania. U 7 pacientov bez prítomných rizikových faktorov išlo o prvú manifestáciu srdcového zlyhania, ďalších 5 pacientov s prvou manifestáciou malo známe rizikové faktory, u 6 pacientov išlo o exacerbáciu srdcového zlyhania a 6 pacientov s *de novo* srdcovým zlyhaním bolo mladších ako 50 rokov. Všetkých 6 pacientov mladších ako 50 rokov sa však liečbou zlepšilo a u jedného pacienta došlo ku kompletnej remisii zlyhania srdca. V inej skupine s 3-ročnými klinickými skúsenosťami s infliximabom u 190 pacientov s RA a AS sa nepozorovali žiadne klinické symptómy ani znaky srdcového zlyhania a v ďalšom sledovaní pokračuje 216 pacientov [26].

Adalimumab, prvá plne humánna anti-TNF monoklonová protilátka odsúhlasená FDA v r. 2002 na liečbu miernej a ťažkej formy reumatoidnej artritídy, bola aj v Európe uznaná Európskou medicínskou agentúrou EMEA v septembri 2003. Štandardná dávka 40 mg sa podáva subkutánne každý týždeň a používa sa buď samotná, alebo v kombinácii s inými DMARDs, ako napr. metotrexát. Klinická účinnosť adalimumabu bola preukázaná v klinickej štúdií s viac ako 2 400 pacientmi. Adalimumab účinkoval rýchlo, redukoval znaky a symptómy ochorenia a demonštroval aj signifikantné spomalenie progresie ochorenia.

Liek je vo všeobecnosti bezpečný a dobre tolerovaný podľa údajov zo štúdie klinickej bezpečnosti u 2 500 pacientov. V monitorovaní U.S. Food and Drug Administration' MEDWatch Program pri liečbe adalimumabom uverejnenom v r. 2003 z 22 fatálnych nežiaducich účinkov hlásených v klinicky kontrolovaných štúdiách bolo 7 fatálnych prípadov zo strany kardiovaskulárneho systému (4 pacienti infarkt myokardu, 2 pacienti srdcové zlyhanie, 1 pacient disekujúca aneurýzma aorty). Je faktom, že posúdeniu klinickej bezpečnosti preparátu bráni jeho zatiaľ limitované použitie v širšej klinickej praxi a tiež dlhodobé podávanie viazané na klinické štúdie.

**Etanercept.** V prvej pilotnej štúdií u 18 pacientov s pokročilým srdcovým zlyhaním [29] NYHA III podávali etanercept 12 pacientom a 6 pacientom podávali placebo. V skupine sa preukázalo zlepšenie endotelovej vazoreaktivity, zlepšil sa funkčný stav a ejekčná frakcia LK, čo navodilo aj celkové zlepšenie kvality života. Nezistili sa žiadne klinicky významné nežiaduce účinky alebo klinicky významné zmeny v laboratórnych parametroch. V rámci monitorovacieho programu U.S. FDA MedWatch Program boli hlásené 4 prípady novovzniknutého srdcového zlyhania pri liečbe etanerceptom s mediánom trvania liečby po manifestáciu osem a pol mesiaca (u 2 pacientov bol prítomný diabetes) [28]. Ďalšie sledovanie prebiehalo vo väčších skupinách v rámci štúdií RECOVER a RENAISSANCE.

Súčasná analýza [30] svedčia pre to, že 3 predávané blokátory anti-TNF majú podobnú terapeutickú účinnosť, keď sa pridá MTX do liečby u pacientov s aktívnou formou ochorenia. Hoci anti-TNF preparáty predstavujú skutočný pokrok v liečbe RA, postmarketingové hlásenia o závažných infekciách, ako aj ďalšie nežiaduce účinky nútia k istej opatrnosti pri používaní týchto látok, pretože zostáva faktom, že ich zavedenie do klinickej praxe je sprevádzané pomerne limitovanou skúsenosťou z klinickej bezpečnosti. To znamená, že je potrebné intenzívne sledovanie a monitorovanie osudu týchto nových látok.

Flendrie a spol. [31] sledovali 230 pacientov, ktorých od r. 1997 liečili anti-TNF preparátmi (94 s adalimumabom, 120 s infliximabom a 16 s etanerceptom). Nezistili sa



žiadne rozdiely v prežívaní medzi sledovanými tromi anti-TNF látkami napriek diverzite vo výbere a počte pacientov. Ak sa objavili vedľajšie nežiaduce účinky, viedli k prerušeniu liečby, ako je známe z viacerých referencií. Predbežné údaje [32] v skupine 60 pacientov liečených 6 mesiacov adalimumabom ukázali mierne zvýšenie hladiny cholesterolu, ale žiadne zmeny v hladine triglyceridov. Neboli pozorované ani žiadne zmeny v priemerných hodnotách systolického a diastolického tlaku. Taktiež sa nevyskytol infarkt myokardu alebo cievná mozgová príhoda v prvej 6-mesačnej perióde sledovania.

Nie sú zatiaľ k dispozícii žiadne záverečné údaje z hľadiska kardiovaskulárneho rizika v skupine osôb liečených adalimumabom. Je potrebné ďalšie sledovanie na väčších skupinách pacientov z hľadiska účinnosti, bezpečnosti a tolerovania pri dlhodobej liečbe adalimumabom a malo by sa priniesť viac precíznych informácií o používaní tohto anti-TNF blokujúceho lieku v liečbe RA.

#### BLOKÁDA TNF A ENDOTELOVÁ FUNKCIA

Hurlimann a spol. [16] sledovali (2002) 11 pacientov s RA s priemerným DAS 5,5 (vysokoaktívna choroba) a HAQ = 1,8 liečených infliximabom. Po 12 týždňoch zaznamenali pokles DAS na 3,5, ako aj zlepšenie prietokom sprostredkovanej vazodilatácie z 3,2 % na 4,1%. Hansel u 8 pacientov s RA s nízkou aktivitou ochorenia (DAS = 3,5), liečených etanerceptom, nezistil žiadne zlepšenie prietokom sprostredkovanej vazodilatácie [33]. Z horeuvedeného možno predbežne usúdiť, že blokáda TNF-alfa u pacientov s RA s vysokoaktívnym ochorením zlepšuje abnormálnu endotelovú funkciu, avšak blokáda TNF-alfa u pacientov s nízkou aktivitou ochorenia nezlepšuje predtým prezentovanú abnormálnu endotelovú funkciu.

#### TNF A SRDCOVÉ ZLYHANIE [22]

K júlu 2001 bolo podľa registra FDA (USA) 104 000 pacientov liečených etanerceptom a 170 000 pacientov liečených infliximabom. Zo 47 pacientov, u ktorých boli hlásené závažné nežiaduce účinky, bolo 29 liečených etanerceptom, 18 infliximabom, väčšina pre diagnózu RA (len 6 pacientov pre Crohnovu chorobu). U 9 pacientov sa zhoršilo SZ, de novo vzniklo u 38 pacientov, 19 pacientov vykazovalo rizikové faktory pre SZ, 10 pacientov

nedosiahlo 50 rokov [35]. Pre vznik srdcového zlyhania existuje niekoľko momentov, ktoré je nutné vziať do úvahy. Malé percento pacientov s RA má trombofilné milieum charakterizované prítomnosťou vysokej hladiny antikardiolipínových protilátok. Podskupina RA pacientov, ktorá má vysokú hladinu triglyceridov a nízku hladinu HDL, vykazuje prítomnosť inzulínovej rezistencie. Endotelová dysfunkcia je prítomná u RA pacientov vždy aj pri nízkej aktivite ochorenia.

Je dôležité uvedomiť si, že TNF-alfa môže vykonávať duálnu úlohu - antiagregačnú, ale aj proaterogénnu. Blokátory TNF-alfa (solubilného i membránového) môžu indukovať objavenie sa ANA a antikardiolipínových protilátok v klinicky relevantných hladinách, ale redukujú hladinu RF vo významnom počte pacientov.

Potencionálne nečakané nežiaduce efekty TNF pri srdcovom zlyhaní sa dajú čiastočne vysvetliť tzv. cytokínovou hypotézou, o ktorej platnosti sa však dnes už pochybuje. Niektoré cytokíny a tiež TNF produkujú ľavokomorovú dysfunkciu, pľúcny edém, kardiomyopatiu, sú sprevádzané znížením prietoku krvi cez svalstvo skeletu, sú v priamom vzťahu k zhoršeniu funkčnej klasifikácie NYHA a vysoké hladiny TNF sprevádzajú zhoršené prežívanie (*Kapadia, The role of cytokines in the failing human heart, In Crawford Ed. 1998*).

TNF alfa antagonisty môžu potenciovať kardiálnu toxicitu TNF-alfa (napr. komplementom spôsobenú lýzu). Môže ísť o TNF-alfa rebound fenomén, prípadne o priamu toxicitu infliximabu? Je na vine nízka dávka, prolongovaná liečba, či odlišnosť pacientov?

#### VYPLÝVAJÚCE ODPORUČENIA PRE PRAX

Na základe horeuvedených skutočností a poznatkov známych z doterajších pozorovaní možno vysloviť nasledovné odporúčenia pre liečbu infliximabom a ostatnými anti-TNF protilátkami:

1. Nezačínať liečbu infliximabom u pacientov s prítomnosťou kardiálneho ochorenia v klasifikačnej triede III/IV NYHA.
2. Podávanie obozretne zvážiť u pacientov s I/II NYHA.
3. Pri zhoršení srdcovej slabosti prerušiť liečbu.

4. Nepodávať vyššiu dávku infliximabu ako 5 mg/ kg hmotnosti u pacientov s prítomnou srdcovou slabosťou.

5. Vhodné je realizovať vyšetrenie kardiovaskulárneho aparátu v úvode liečby, neskôr po 6 a 12 mesiacoch podávania, ako aj echokardiografické vyšetrenie pred začiatkom podávania a po 6 a 12 mesiacoch liečby, vyšetrenie lipidového profilu, priebežné monitorovanie EKG a hodnôt krvného tlaku.

#### ZÁVER

Záverom možno konštatovať, že infliximab zlepšuje endotelovú dysfunkciu pri systémových vaskulitídach [17]. Výsledky mnohých autorov, publikované nedávno, poukazujú na to, že riziko srdcového zlyhania u pacientov s reumatoidnou artritídou možno znížiť správne indikovanou anti-TNF terapiou [20].

#### Literatúra

1. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers H et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 54-58.
2. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women, results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(11): 994-999.
3. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(1): 36-40.
4. Symmons DPM, Jones MA, Scott DL. Long-term mortality outcomes in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *XXX* 1998, 25(6), 1072-1077.
5. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1065-1067.
6. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup D. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990; 69(2): 81-91.
7. Leden I, Erikson A, Lijla B. Autonomic nerve function in rheumatoid arthritis of varying severity. *Scand J Rheumatol* 1983; 12 (2): 166-170.
8. Blake GJ, Riedker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Int Med* 2002; 252 (4): 283-294.
9. Banks M, Flint J, Bacon PA et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischaemic heart disease. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (9): 1909.
10. Kamper EF, Kopeikina LT, Trontzas P. The effect of disease activity related cytokines on the fibrinolytic potential and cICAM-1 expression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27 (11): 2545-2550.
11. Wallberg-Jansson S, Ohman ML, Rantapaa-Dahlquist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445-451.
12. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin.Lidol*, 1999,10,(5), 435-441.
13. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288 (8): 980-987.
14. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (2): 168-175.
15. Raza K, Thamyrajah J, Townend JN et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? *Circulation* 2000; 102 (13): 1470-1472.

16. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F. Anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184-2187.
17. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda, RK, McEniery CM, Mackenzie IS, Brown J, Wilkinson IB. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation* 2004; 13: 109 (14): 1718-1723.
18. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE. The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002; 86 (2-3):123-130.
19. Mikuls TR, Moreland LW. Benefit-risk assessment of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Safety* 2003; 26 (1): 23-32.
20. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumour necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116 (5): 305-311.
21. Devaraj S et al. *Circulation* 2003; 107, 398 - 404.
22. Cambien B, Bergmeier W, Saffaripour S et al. Antifibrinolytic activity of TNF- $\alpha$ . *J Clin Invest* 2003; 112.
23. Zimmerman MA et al. TNF  $\alpha$  pathogenic role on endothelium through p55 receptors. *Am J Physiol Integr Comp-Physiol* 2003; 284: 12, 1213-1218.
24. Hansson GK. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1876 - 1890.
25. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P. Cardiovascular protection and damage by TNF  $\alpha$ . Division of Rheumatology-School of Medicine - Catholic University, Rome, Italy. Oral presentation on Symposium Heart, Rheumatism and Autoimmunity, Milan, February 5-7, 2004, Abstract 11, 4.
26. Ostuni PA, Botsios C. Cardiovascular damage and anti-TNF  $\alpha$ : data on Infliximab. Division of Rheumatology, School of Medicine, University of Padua, Italy Oral presentation on Symposium Heart, Rheumatism and Autoimmunity, Milan, February 5-7, 2004, Abstract 12, 4.
27. Chung ES et al. Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a chimeric monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in Patients with moderate to severe HF. *Circulation* 2003; 107 (25): 3133-40.
28. Kwon HJ. Case reports of heart failure after therapy with tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-811.
29. Fichtlscherer S. Tumor Necrosis Factor Antagonism With Etanercept improves systemic Endothelial vasoreactivity in Patients with Advanced Heart Failure. *Circulation* 2001; 104 (25): 3023-3025.
30. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Hoolt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor  $\alpha$  blocking agents adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl. 2): ii 13-6.
31. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl. 2): ii 30-3.
32. Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, Atzeni F. Adalimumab, a new anti-TNF- $\alpha$  agent. Rheumatology Unit, University Hospital L' Sacco, Milan, Italy. Oral presentation on Symposium Heart, Rheumatism and Autoimmunity, Milan, February 5-7, 2004, Abstract 13, 5.
33. Hansel S, Lassig G, Pistrosch F. Endothelial dysfunction in young patients with long term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis* 2003; 170 (1): 177-180.
34. Hurlimann D, Forster A, Noll G et al. Anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106 (17): 2184-2187.
35. Kwon HJ et al. Characteristics of heart failure reported with use of Infliximab (RA and CD) *Ann Int Med* 2003; 3880.

**MUDr. P. Poprac, MUDr. J. Rovenský,  
MUDr. V. Štvrtinová\***

Národný ústav reumatických chorôb,  
Piešťany, Slovenská republika  
\*II. interná klinika, LF UK, Bratislava

## Vzťah foramen ovale a NCPM

AS Pearlman (Seattle, Washington, USA)

Prevalencia otvoreného foramen ovale je nasledovná: autopsia (26 %), klinické vyšetrenia (echokg): 25 %. Asi v 20 – 45 % sa uvádza výskyt NCPM u týchto osôb. V prípadoch NCPM, kde sa nenašla príčina príhody, echokg. vyšetrenie u 20 – 50 % prípadov odhalí otvorené foramen ovale. Sú aj iné klinické práce, ktoré nepreukázali významnejšiu asociáciu medzi NCPM a otvoreným foramen ovale (ak zohľadnili u pacientov vek, hypertenziu, diabetes, predsieňovú fibriláciu a iné rizikové faktory NCPM). Liečebný prístup v prevencii NCPM u týchto osôb: neliečiť (mladá osoba, doteraz bez cerebrovaskulárnej príhody), aspirín alebo warfarín (v klinickej štúdií PICCS nebol rozdiel vo výskyte NCPM u osôb, ak boli liečení aspirínom alebo warfarínom), a dnes je možnosť uzavrieť foramen ovale aj Amplatzovým okluderom (hodia sa na to nasledovní pacienti podľa klinického sledovania 270 pacientov: osoba < 50 r., ak mala tranzitórnu/ dokonanú NCPM, ak pre neznášanlivosť pacient neznáša antiagregačnú/antikoagulačnú liečbu, ak je foramen ovale veľmi veľký, ak je interatriálna septálna aneuryzma, ak boli už viaceré tranzitórne/dokonané NCPM). Napriek uzáveru je však riziko opakovanej NCPM asi 1 – 3,5 % podľa dlhodobých klinických sledovaní.

J. Murín: Správa z kongresu ACC  
v New Orleans, marec 2004