

Reimatoloģijas un kardioloģijas sinerģija

Anda Kadiša,

reimatoloģe, Rīgas Austrumu KUS klinika
Gaiļezers

Lekcija par šo tēmu nolasīta
LAB starpdisciplinārajā konferencē Sirds
2016. gada 23. septembrī.

Īsumā

Koronārā sirds slimība būtiski ietekmē saslimstību ar reimatiskā slimībām un mirstību no tām. To apstiprina gan klīniskie novērojumi, gan zinātniskie pētījumi. Mehānismu izpratne, labāks kardiovaskulāro risku novērtējums un speciālistu sadarbība var uzlabot slimības iznākumu. Sirds bojājums dažkārt var būt pirmais reimatisko slimību simptoms.

Biežāk ārsti attiecīgās slimības gadījumā koncentrējas uz galveno – piemēram, reimatoīdā artrīta gadījumā uz locītavām, sklerodermijas gadījumā – ādu, nierēm, plaušām, sistēmiskās sarkanās vilkēdes gadījumā – nierēm, locītavām un nervu sistēmu. Sirds ir *paslēpusies* aiz aizkariem, kamēr mūsu uzmanība ir pievērsta citiem slimības norisē iesaistītajiem orgāniem. Sirds bojājums reimatisko slimību pacientiem var būt gan slēpts, gan acīm redzams. Slēptu sirds bojājumu konstatē bieži, bet to var noteikt pat ar neinvazīvām izmeklēšanas metodēm. Sirds bojājums bieži ietekmē slimības norisi un iznākumu.

KSS saistība ar reimatiskā slimībām

Abu slimību gadījumā tiek skarti vienas šūnas biežuma slāņi (endotēlijs un sinovijs), ko infiltrē iekaisuma šūnas (T šūnas un makrofāgi), radot to pārveidošanos un funkciju traucējumus. Tiek novēroti transmembrānas proteīnu kadherīnu traucējumi, kas reimatisku slimību gadījumā izraisa sinovija proliferāciju, bet aterosklerozes gadījumā – endotēlija proliferāciju. Tāpat reimatoīdā artrīta (RA) pacientu sinovijā un nestabilas stenokardijas pacientu aterosklerozes plātnītēs jeb pangās vēro identiskas T šūnu

apakšklases (CD4+ CD28-). Procesu izraisošais faktors nav zināms, bet agrīnākās izmaiņas ir šūnu disfunkcija dažādos līmeņos abu slimību grupu attīstībā. Lielākajai daļai reimatisko slimību raksturīgs iekaisums, kas, savukārt, veicina aterosklerozes attīstību (skat. 1. tabulu).

Aterosklerozes priekšvēstnesis ir endotēlija bojājums. Cirkulējošie imūnkompleksi, kas pavadā sistēmisko iekaisumu, arī veicina endotēlija bojājumu. Normāli endotēlijs ir vienas šūnas biežuma puscaurlaidīga membrāna, kam piemīt antitrombotiskas, asinsvadu paplašināšanas un pretiekaisuma funkcijas. Iekaisuma dēļ šīs funkcijas mazinās. Iekaisuma aterosklerozes attīstību var veicināt arī netieši – ar izmainītu lipīdu profilu, asinsvadu sienas pretestību un ķermeņa masas izmaiņām. Daudzu reimatisku slimību attīstībā galvenais citokīns ir TNFα. Konstatēts, ka TNFα agrīni, nomācot lipoproteīnu lipāzi adipocītos un atbrīvojot aktīvus enzīmus endotēlija virspusē, var izraisīt dislipidēmiju (hipertrigliceridēmiju). TNFα arī tieši ietekmē endotēliju, veicinot koagulāciju un iekaisuma rezultātā mainot šūnu morfoloģiju un virsmas molekulu ekspresiju. Pie nozīmīgiem citokīniem pieskaitāmi arī IGF, IL-1 un IL-6, kas arī maina lipīdu profilu. Rezultātā attīstās hipertrigliceridēmija,

zems kopējais holesterīns, zems ABLH un palielināts oksidētais ZBLH. Dislipidēmija korelē ar iekaisuma pakāpi, un var vērot tās uzlabošanos pretiekaisuma terapijas ietekmē. Otrs mehānisms, kas veicina aterosklerozi, ir hiperhomocisteinēmija un izmainīts ABLH. C reaktīvais olbaltums, kas bieži ir paaugstināts sistēmisku autoimūnu slimību gadījumā, var kalpot ne tikai kā iekaisuma marķieris, bet, aktivējot komplementa sistēmu, tam var būt patogēna loma endotēlija bojāšanā.

Hronisks iekaisums var radīt asins mononukleāro šūnu infiltrāciju, izmaiņas adhēziju molekulās, iekaisuma citokīnu atbrīvošanos un metālproteināžu atbrīvošanos – visi faktori, kas veicina iekaisumu reimatisku slimību attīstībā un aterosklerotisku plātnīšu veidošanos aterosklerozes gadījumā. Imūnās sistēmas regulācijas izmaiņas var veicināt iekaisumu. Piemēram, antivielas pret oksidēto ZBLH konstatētas lielākā titrā reimatisku slimību pacientiem nekā veselīem indivīdiem. TLR (*toll-like receptors*) nodrošina iekaisuma attīstību kā reimatisku slimību, tā aterosklerozes gadījumā.

Histoloģiskie pētījumi reimatiskiem pacientiem norāda uz plašu iekaisuma šūnu iesaisti aterosklerozes pangu veidošanā, to destabilizējot un veicinot ruptūras attīstību. T un B šūnu infiltrācija pangā norāda uz iekaisuma lomu aterosklerozes attīstībā. Cirkulējošie imūnkompleksi sistēmiskās sarkanās vilkēdes gadījumā aktivē iekaisuma šūnas un veicina aterosklerozes attīstību.

Reimatoīdais artrīts

50% reimatoīdā artrīta (RA) pacientu ir latents sirds bojājums, savukārt sievietēm ar vismaz 10 gadus ilgu RA ir trīs reizes lielāks miokarda infarkta attīstības risks.

Pēc britu un somu kohorta reģistra datiem, reimatoīdais faktors trīskārši palielina KSS attīstības risku vīriešiem neatkarīgi no tradicionālā riska faktoriem. Vidēji augsti reimatoīdā faktora titri samazina dzīvildzi arī cilvēkiem bez RA. Tas rosina paplašināt reimatoīdā faktora nozīmi dažādos sistēmiskos procesos.

1. tabula | Paātrinātās aterosklerozes attīstības iemesli autoimūnu slimību gadījumā

Tiešie iemesli	Netiešie iemesli
- Endotēlija disfunkcija - Antivielu noteikts endotēlija šūnu bojājums - Imūnkompleksu noteikts endotēlija šūnu bojājums - Citokīnu noteikts bojājums - Protrombotiska vide - Disfunkcionāls ABLH - Autoantivielas	- Arteriāla disfunkcija - Cukura diabēts/insulīna rezistence - Nieru disfunkcija - Palielināts KMI - Dislipidēmija - Hiperhomocisteinēmija

Vīriešu dzimums, lielāks vecums RA sakumā un arteriālā hipertensija palielina kardiovaskulāro (KV) notikumu attīstības risku. Interesanti, ka tradicionālie riska faktori, kā cukura diabēts, ārstēšana ar glikokortikoidiem un slimību modificējošiem antireimatisksiem medikamentiem vai hormonu aizvietojošā terapija nepalielina mirstību no pirmā KV notikuma. Smēķētājiem pozitīvi RF un anti-CCP paaugstina KV mirstību astoņkārtīgi. Tā kā iekaisums nosaka arī aterosklerozes attīstību, tad smagāka slimības norise veicina KV notikumu attīstību. RA pacientiem arī vēro izteiktāku aterosklerozi ar iekaisušām un nestabilām plātnītēm. KSS attīstības risks korelē arī ar reimatoīdā faktora līmeni un kaulu lūzumiem.

RA pacientiem biežāk novēro metabolo sindromu. RA pacientiem ar metabolo sindromu divreiz biežāk konstatēta izteiktāka koronāro artēriju kalcinoze.

Bieži RA pacientiem attīstās slēpta ateroskleroze. Ja to konstatē, tad jāīsteno aktīvāka slimības pretiekaisuma terapija. RA pacientiem KV notikumu attīstības risks ir līdzīgs otrā tipa cukura diabēta pacientu riskam. Nereti RA pacientiem attīstās klusā miokarda ishēmija. Ja attīstās akūts koronārs sindroms, tad tā norise var būt atipiska.

Ārstēšanā galvenais ir kontrolēt slimības aktivitāti. Konstatēts, ka metotreksāts, kas ir viens no galvenajiem bāzes medikamentiem, mazina KV mirstību. Britu bioloģisko medikamentu reģistrs parāda, ka TNF α blokatori nemazina miokarda infarkta attīstību, bet to ietekmē fakts, cik ātri tiek sasniegta atbildes reakcija uz TNF α inhibitoru terapiju. Jau iepriekš zināms arī par statīnu imūnmodulējošām spējām. Konstatēts, ka ilgstoša (vismaz sešus mēnešus) statīnu terapija mazina arī RA aktivitāti – gan C reaktīvo olbaltumu, gan eritrocītu grimšanas ātrumu, gan pietūkušo locītavu skaitu.

Sistēmiskā sarkanā vilkēde

Jau ilgāku laiku zināms, ka sistēmiskajai sarkanajai vilkēdei (SSV) ir divi mirstības maksimumi. Viens ir slimības izraisīts, otrs – agrīnas KV mirstības radīts. Salīdzinot ar populāciju, SSV pacientiem ir 4–10 reizu lielāks risks agrīnas aterosklerozes attīstībai un 50 reizu lielāks risks miokarda infarkta attīstībai. Vidējais vecums miokarda infarkta attīstībai ir 49 gadi. Gados jauniem (< 35 gadi) SSV pacientiem visbiežāk attīstās miokarda infarkts, sirds mazspēja, pēkšņa nāve un stenokardija. Samazināta koronāro perifūzija konstatēta trešdaļai SSV

pacientu vecumā līdz 25 gadiem, kuri slimo ilgāk par pieciem gadiem. Koronāro notikumu attīstību SSV pacientiem veicina agrīna ateroskleroze, dislipidēmija, hiperhomocisteinēmija, hiperkoagulācija un vaskulīts. KV risku, līdzīgi kā RA gadījumā, nosaka sistēmiskais iekaisums, tradicionālie riska faktori un vēl neapzināti aterosklerozi veicinoši faktori. Lielāks vecums diagnozes noteikšanas brīdī, hipertensija, hiperholesterinēmija, nepieciešamība lietot glikokortikoidus, kas ne tikai var izraisīt cukura diabētu, bet arī liecina par izteiktāku iekaisumu, nosaka augstāku mirstību. Bieži SSV pacientiem attīstās antifosfolipīdu antivielas, kas biežāk rada akūta koronārā sindroma, nevis stabilas koronāras slimības attīstību.

Pētījumos konstatēts, ka vismaz astoņas nedēļas ilga terapija ar atorvastatīnu uzlabo endotēlija funkciju. Hidroksihlorohinam ir labvēlīgs efekts uz lipīdu profilu, un tas samazina antifosfolipīdu antivielu veidošanos. Antitrombotiskā efekta dēļ hidroksihlorohinu iesaka lietot visām SSV pacientēm grūtniecēm grūtniecības laikā. Ārstēšanā jālieto mazākā efektīvā glikokortikoidu deva un pēc iespējas īsāku laiku. Miokarda perifūzijas scintigrāfija var palīdzēt atšķirt pacientus koronarogrāfijas veikšanai.

Sklerodermija

Sklerodermijas attīstība rada nozīmīgus mazo asinsvadu bojājumus, kuru pamatā ir endotēlija bojājums. KSS attīstību veicina paaugstinātais lipoproteīnu līmenis, iekaisums, sīko asinsvadu endotēlija bojājums un asinsvadu sašaurināšanās. Sirds bojājumam biežāk raksturīga nevienmērīga miokarda fibroze, diastoliska disfunkcija un plaušu hipertensija. Sirds bojājums parasti izpaužas kā sirds ritma un vadīšanas traucējumi, hipertensija, ko nereti rada nieru bojājums, un sāpes krūškurvī. KSS attīstību neietekmē sklerodermijas veids, slimības vai Reino fenomena ilgums, ādas bojājuma smagums vai sklerodermijas specifisko antivielu attīstība. Koronarogrāfijas aina sklerodermijas pacientiem parasti ir normāla, kas vēl vairāk akcentē sīko asinsvadu bojājuma attīstību (mikroangiopātiju) šiem pacientiem. Pētījumā asimptomātiskām sievietēm tika konstatēta asinsvadu paplašināšanās, asinsvadu spazmas, stenozes, palēnināta asinsplūsma, izlocīti asinsvadi un koronāro asinsvadu kalcinoze.

Uzlabojumu šiem pacientiem var dot statīnu terapija. Konstatēts, ka sešus mēnešus ilga atorvastatīna terapija samazināja

iekaisuma marķierus un uzlaboja asinsvadu paplašināšanos.

Spondilartropātijas

Spondilartropātijas nav izņēmums hroniska iekaisuma postošajā ietekmē uz KV notikumu attīstību. Šo slimību gaitā arī rodas endotēlija disfunkcija. Psoriātiska artrīta pacientiem biežāk attīstās dažādi tradicionālie KV riska faktori, jo īpaši metabolois sindroms. Tiesa, vairākos pētījumos ārstētiem psoriātiskā artrīta pacientiem netika konstatēta agrīna ateroskleroze, kas liecina par ārstēšanas kavējošo ietekmi uz tās attīstību. Spondilartropātiju pacientiem biežāk konstatēta ateroskleroze, perifēro asinsvadu slimība, iegūta sirdskaite, cerebrovaskulāra slimība, 2. tipa cukura diabēts, dislipidēmija un hipertensija nekā veseliem indivīdiem. Arī ankilozējošā spondilartīta pacientiem konstatēts, ka TNF α inhibitoru terapija mazina mikrovaskulāro disfunkciju.

KV riska mazināšanās pamatā ir slimības aktivitātes adekvāta kontrole.

Vaskulīti

Vaskulītiem raksturīgs histoloģiski konstatējams iekaisums asinsvados. Tā kā šo slimību pamatā ir asinsvadu iekaisums, endotēlija disfunkcija ir neatņemama šo slimību sastāvdaļa. Sirds bojājumu rada Hortona slimība jeb milzšūnu arterīts, Takajasu slimība jeb aortoarterīts, Čērdža–Strosas slimība un meglaināsa poliarterīts (skat. 1. attēlu). Agrīnu aterosklerozi vaskulīta pacientiem veicina tiešs endotēlija bojājums: cirkulējošais C reaktīvais olbaltums, adhēzijas molekulu ekspresija, tromboze, citokīni un antivielas pret endotēlija šūnām. Konstatēts, ka sīko asinsvadu vaskulīta pacientiem subklīniska ateroskleroze attīstās biežāk nekā kontroles grupas indivīdiem. Daļa vaskulītu biežāk attīstās vecāka gada gājuma cilvēkiem, kam biežāk ir arī tradicionālie KV riska faktori. Pētījumos starp dažādām vecāku cilvēku grupām konstatēts, ka vaskulīti palielina aterosklerozes attīstību. Sirds bojājums Čērdža–Strosas sindroma pacientiem ir biežākais nāves iemesls.

Riska novērsšana

Vispirms ir jāapzina riski. Parasti šie pacienti tiek novēroti ik pēc noteikta laika intervāla. Vizītes laikā ir būtiski novērtēt KV sistēmu un KSS attīstības riskus. Var izmantot Fremingema riska indeksu. Tas korelē ar slimības ilgumu un izteiktāku aterosklerozes pakāpi. Ir gan pētījumi, kas norā-



da, ka Framingema indeksu reimatiskiem pacientiem izmantot nevar, jo šiem pacientiem KV slimības var izpausties atšķirīgi. Reimatisko pacientu izmeklēšana neatšķiras no citu pacientu izmeklēšanas. Kompleksa izmeklēšana, kas ietver anamnēzes ievākšanu, fizikālo un laboratorisko, kā arī attiecīgu attēldiagnostikas izmeklēšanu, var palīdzēt precizēt KV sistēmas stāvokli. Anamnēzē jāietver jautājumi par stenokardiju, cerebrovaskulāru mazspēju un klaidināciju. Rūpīga fizikālā izmeklēšana var norādīt uz hiperlipidēmijas pazīmēm, var noteikt arteriālu hipertensiju un klīniski izvērtēt lielo asinsvadu un sirds vārstuļu stāvokli. Laboratoriskajiem

rādītājiem jāietver lipīdu profils, kreatinīns un iekaisuma marķieri. Atsevišķos gadījumos nepieciešams precizēt homocisteīna līmeni. Pacienti, kuriem konstatēti KV simptomi vai izmaiņas fizikālajā izmeklēšanā, nosūtīti pie speciālista tālākai izmeklēšanai un ārstēšanai.

Ārstēšana

Iekaisums ir kopīgs autoimūnām reimatisķām slimībām un aterosklerozei – tā ir atslēga sistēmiska iekaisuma mazināšanai. Ir būtiski agresīvi mazināt tradicionālos KV riska faktorus – hipertensiju, dislipidēmiju, pārtraukt smēķēšanu, piemērot regulāru fizisku slodzi, ievērot atbilstošu diētu. Pētījumos konstatēts, ka KV izpausmes mazinās imūnsupresīvās terapijas ietekmē. Hidroksihlorhīns ir unikāls medikaments ar hipolipidēmizējošām un antitrombotiskām īpašībām. Kardiotropi regulāri nozīmē statīnus, ņemot vērā to labvēlīgo ietekmi uz hiperlipidēmiju un KSS attīstību. Stabstienim konstatēts arī pretiekaisuma efekts, kas reimatisķiem pacientiem var sniegt dubultu – kardioprotektīvu un pretiekaisuma – efektu. Šiem pacientiem jānozīmē arī mazu devu aspirīns.

Zināms, ka lielākas glikokortikoidu devas veicina aterosklerozes attīstību. Jācenšas, lietojot slimību modificējošus antirei-

matiskos medikamentus, piemērot mazāko efektīvo glikokortikoidu devu vai ideālā variantā to ar laiku pārtraukt. Pacientiem, kas lieto metotreksātu, jāsaņem folskābe, lai ne tikai veicinātu metotreksāta darbību, bet arī lai mazinātu hiperhomocisteinēmiju un nodrošinātu kardioprotektīvu efektu. Labu kardioprotektīvu efektu var nodrošināt arī bioloģiskie medikamenti.

Secinājumi

- Pacientiem ar reimatisķām slimībām ir paaugstināts KSS attīstības risks.
- Risku paaugstina tradicionālie un netradicionālie riska faktori.
- Reimatisķiem pacientiem jāveic kardioloģiski profilakses pasākumi.
- Galvenais – par katru cenu jākontrolē iekaisums (slimības aktivitāte).
- Samazināt/atcelt glikokortikoidu lietošanu; slimības kontrolei lietot slimības nosisi modificējošus antireimatisķus medikamentus (sintētiskus un/vai bioloģiskus).
- Lietot hidroksihlorhīnu – tam ir pretiekaisuma darbība, hipolipidēmizējoša un antitrombotiska darbība.
- Jāārstē tradicionālie KV riska faktori.
- Jūtams vadlīniju trūkums reimatisķiem pacientiem ar iespējamu KV iesaisti.

Literatūra

1. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/cardiovascular-risk-and-prevention-in-rheumatic-disease/>
2. <http://quizlet.com/20073012/pathology-of-atherosclerosis-and-ihd-flash-cards/>
3. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/cardiovascular-risk-and-prevention-in-rheumatic-disease/>
4. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmi M. Statins as immunomodulators in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:670-680.
5. Akram MR, Handler CE, Williams M, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(11):1395-1398.
6. Aubry MC, Maricid-Kremers H, Reinla MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(5):937-942.
7. Banks MJ, Pace A, Kilas GD. Acute coronary syndromes present atypically and recur more frequently in rheumatoid arthritis than matched controls. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl.):S53.
8. Choi HK, Herman MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet* 2002;359(9257):1173-1177.
9. Chung CP, Oesser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196(2):756-763.
10. Derk CT, Jimenez SA. Acute myocardial infarction in systemic sclerosis patients: A case series. *Clin Rheumatol* 2007;26(6):956-968.
11. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2905-2912.
12. Doherty NE, Seigel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1985;110:1257-1265.
13. Doria A, Shoenfeld Y, Pautello P. Premature coronary disease in systemic lupus [letter]. *N Eng J Med* 2004;350:1571.
14. Edwards CJ, Syddall H, Goswami R, et al. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease in men. *Heart* 2007;93(10):1263-1267.
15. van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after TNF blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):362-366.
16. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritides. *Arthritis Rheum* 2008;58(2):359-368.
17. Ferreira GA, Navaro TP, Telles RW, et al. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: An 8 weeks controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(10):1560-1565.
18. Giles JT, Szabo M, Post W, Petri M, Blumenthal RS, Lam G, Gelber AC, Detrano R, Scott WW Jr, Kronmal RA, Bathon JM. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(2):R36. doi: 10.1186/ar2641.
19. Gonzalez-Juanatey C, Amigo-Diaz E, Miranda-Fillio JA, et al. Lack of echocardiographic and Doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35(5):333-339.
20. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57(6):1074-1080.
21. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillio JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57(2):287-293.
22. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(11):2167-2172.
23. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Reunanen A. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 1995;54:811-814.
24. Homung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH, Folate, Homborg, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol* 2004;31:2374-2381.
25. Jimenez S, Garcia-Criado MA, Tassies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2005;44:756-761.
26. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: Identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59(11):904-909.
27. Khurma V, Meyer C, Park GS, et al. A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: Coronary artery calcification in cases and controls. *Arthritis Rheum* 2008;59(4):591-597.
28. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-415.
29. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): Double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363(9426):2015-2021.
30. Mohammad Bagher Owlia, Seyyed Mohammad Yousof Mostafaei Pour Manshadi, Nafiseh Naderi. Cardiac Manifestations of Rheumatological Conditions: A Narrative Review. *ISRN Rheumatology*, vol. 2012. Article ID 463620, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/463620>.
31. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from the QUEST-Ra study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(2):R30.
32. Reimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5): 829-835.
33. Pagnou C, Chironi G, Simon A, Guillemin L. Atherosclerosis in ANCA-associated vasculitides. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:11-21.
34. Petr M, Lakatta C, Wagler L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease

- risk factors in systemic lupus erythematosus: A longitudinal data analysis. *Am J Med*. 1994;96:254-259.
34. Petri M, Spence D, Bone LR, et al. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: Prevalence, recognition by patients and preventing practices. *Medicine* 1992;71:291-302.
35. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9(3):170-175.
36. Poddubnyi DA, Rebrov AP. [Endothelial dysfunction in patients with Bechterew's disease (ankylosing spondylitis)] *Klin Med (Mosk)* 2007; 85(7):66-69.
37. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, Oh JK, Matteson EL, Lerman A. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Mar;12(3):168-76. doi: 10.1038/nrcardio.2014.206. Review.
38. Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. *Heart* 2005;91(3):324-328.
39. Sella EM, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3168-3175.
40. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1303-7.
41. Tarek el-G, Yasser AE, Gheita T. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25(4):487-490.
42. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* 2006;45:iv8-iv13
43. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):70-75.
44. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1801-1808.
-
-