

ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК ПРИ ПАЦИЕНТ С ВЪЗПАЛИТЕЛНИ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Иван Груев¹, Цветомир Делийски², Живко Колев³

¹Клиника по кардиология, НМТБ "Цар Борис III"

²Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“

³Факултет по фармация, МУ-Варна

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR REDUCTION OF THE CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY JOINT DISEASES

Ivan Gruev¹, Tzvetomir Delyiski², Jivko Kolev³

¹Clinic of cardiology, NMTB "Tsar Boris III"

²Faculty of chemistry and pharmacy, SU "St. Kliment Ohridski"

³Faculty of pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Възпалителните ставни заболявания /ВСЗ/ протичат с хронично възпаление и са свързани с висок процент на сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, главно в резултат на акцелерирана атеросклероза. Целта на настоящия обзор е да посочи съвременните терапевтични стратегии за намаляване на сърдечно-съдовия риск при тези пациенти и за повишаване на качеството им на живот, свързано със здравето.

Ключови думи: възпалителни ставни заболявания, сърдечно-съдов риск, терапия.

ABSTRACT

Inflammatory joint diseases are associated with high cardiovascular morbidity and mortality, due to accelerated atherosclerosis. The aim of the current review is to discuss the modern therapeutic strategies for reduction of the cardiovascular risk in patients with inflammatory joint diseases and for improvement of their health-related quality of life.

Keywords: inflammatory joint diseases, cardiovascular risk, therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Възпалителни ставни заболявания и атеросклеротични сърдечно-съдови усложнения

Възпалителните ставни заболявания /ВСЗ/ протичат с хронично възпаление /най-често аутоимунно/ и са свързани с висок процент на сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, главно в резултат на акцелерирана атеросклероза (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12). Този феномен може да се отдаде както на традиционните рискови фактори за развитие на атеросклероза, така и на употребата на специфични лекарства с доказани негативни ефекти върху сърдечно-съдовата система при продължителна употреба /НСПВС, кортикостероиди/, но също и на активираните възпалителни механизми при ревматичните заболявания (10, 11, 13, 14). Има съобщения, че патофизиологичните процеси започват да действат безсимптомно на съдово ниво, години преди клиничната манифестация на основното заболяване (4).

Системното възпаление се характеризира с активация на левкоцитите и повишена концентрация на цитокини и други възпалителни медиатори. Това предизвиква увреждане на съдовата стена и акцелериране на атеросклерозата (4, 32, 33). Предполагането, че възпалението усилва атеросклеротичните процеси се потвърждава и от факта, че различни противовъзпалителни терапевтични намеси имат протективен ефект и върху съдовата стена. Блокадата на TNF- α или на рецепторите за хемокините може да доведе до забавяне на атеросклерозата (4, 34, 35).

Проатерогенните ефекти на системното възпаление се манифестират на различни нива:

Първо то може да индуцира ендотелна дисфункция. Във физиологични условия, ендотелът е най-големият ендокринен орган в човешкото тяло и секретира медиатори като вазодилатиращия азотен окис /NO/, които протектират съдовата стена срещу атеротромбозата. Възпалителните процеси водят до редуцирана експресия на ендотелната NO-синтаза /e-NOS/ и до повишена експресия на индуцируемата NOS /i-NOS/. Това води до нарушения в производството на NO и до ендотелна дисфункция. Допълнително възпалението води и до дисбаланс между различните простагоиди, продуцирани от ендотела, което също резултира в ендотелна дисфункция (36). Ендотелната дисфункция може да бъде измерена неинвазивно, посредством кръвоток медираната вазодилатация /КВД/. Изпускането на маншета, притискащ предмишницата, предизвиква реактивна хиперемия, повишен напречен

стрес /shear stress/ и последващо повишено отделяне на азотен окис и вазодилатация. Повишаването на диаметъра на брахиалната артерия, измерен чрез ултразвук, може да се използва за оценка на функцията на ендотела. Ендотелната дисфункция е чувствителен и ранен маркер за атеросклеротичната съдова болест и възниква преди оформянето на морфологичните промени в съдовата стена. При редица хронични възпалителни заболявания е била доказана ендотелна дисфункция посредством КВД (37, 38).

На **второ** място хроничното възпаление индуцира споменатата вече вторична дислипидемия: проатерогенен липиден профил, характеризиращ се с намаляване на HDL-холестерола и с повишени триглицериди (4, 39). Допълнително възпалението може да доведе до промяна в протеиновия и ензимен състав на HDL-частиците (40). По този начин HDL променя своите функции и може дори да има проатерогенен ефект. Има обаче достатъчно доказателства в редица проучвания, които показват, че дори след корекцията по отношение на класическите рискови фактори за ССЗ, в това число и дислипидемията, рискът при болните с хронични възпалителни заболявания си остава значимо повишен. Следователно, макар че вторичната дислипидемия вероятно допринася за повишената атерогенеза, тя не е единственият важен рисков фактор.

Трето, системното възпаление може да активира коагулационната каскада и обратно (41). В допълнение към тъканния фактор, тромбоцитите играят важна роля при тази двупосочна активация. Системното възпаление води до повишена продукция на тромбин и активирани тромбоцити и тези процеси са тясно свързани с атеротромбозата (4). Тромбоцитната адхезия към ендотела може да започне преди оформянето на атеросклеротична плака, както бе показано при апо-Е- /мишки – животински модел на атерогенезата (42). Нещо повече, след като се свържат с ендотела, тромбоцитите освобождават голямо количество възпалителни медиатори /повече от 300/ в това число адхезионни молекули, хемокини и фактори на коагулацията, които затварят порочния кръг и водят до привличане на левкоцити към съдовата стена и субендотелното пространство. Атерогенният потенциал на тромбоцитите беше потвърден в експеримент, при който инжектирането на активирани тромбоцити на апо Е-дефицитни мишки е довело до 40% увеличение на размерите на атеросклеротичните лезии (43). Активираните тромбоцити, освен това, експресират Р-селектин - адхезионен фактор, който

то благоприятства свързването с моноцитите посредством P-selectin glycoprotein ligand 1 /PSGP-1/ - рецептор. Образуваните тромбоцит-моноцитни комплекси играят важна роля при дестабилизирането на плаката, тромбозата и възпалението. Повишено ниво на тези комплекси е установено не само при пациенти с атеросклеротична съдова болест, но и при редица ВСЗ като РА и др. (44). Р-селективинът индуцира експресията на тъканния фактор, който е най-мощният инициатор на коагулационната каскада.

Заслужава внимание и фактът, че при пациенти с РА е установен понижен брой на ендотелните прогениторни клетки /ЕПК/. Числеността на тези незрели прекурсори на ендотела е негативно свързана с развитието на ССЗ и следвателно редуцицията им при РА допринася за ускоряване на атеросклерозата, т.е. при пациентите с РА, наред с усилената съдова увреда, са налице и намалени възможности за репарация на увредения ендотел (45).

ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕРКИ, ПОВЛИЯВАЩИ СТАВНИТЕ И СЪДОВИТЕ ПРОЯВИ НА ВЪЗПАЛИТЕЛНОТО РЕВМАТИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Обичайни болестопроменящи антиревматични средства

Епидемиологични данни показват, че смъртността от миокарден инфаркт при пациенти с РА намалява през периодите, в които се увеличава употребата на метотрексат (46, 48, 49). Choi и сътрудници установяват при проучване на 1240 пациенти с РА, че употребата на метотрексат води до подобрене на състоянието при 60% от тях и до редуция на сърдечно-съдовата смъртност със 70%. Авторите стигат до извода, че потискането на системното възпаление с метотрексат води до редуция на кардиоваскуларния риск, надвишаваща нарастването му, свързано с повишените нива на хомоцистеина (48). Допълнителният прием на фолиева киселина все пак е препоръчителен, особено при комбинация от метотрексат и сулфасалазин (49).

За Хидрохлороквин има съобщения, че повлиява благоприятно липидния профил (50).

Блокери на TNF- α

Терапията с блокери на TNF- α е създадена за повлияване на активността и хода на възпалителния процес при РА и при редица други ревматологични заболявания, но в последно време се появяват все повече данни за това, че тази терапия редуцира и ССЗ (11, 51). Многобройни механизми, свързани с възпалителната каскада, ендотелната дисфункция

и атеросклерозата, се обсъждат при изясняването на благоприятното повлияване на честотата на миокардния инфаркт и сърдечната недостатъчност (51). Необходими са по-мощни и продължителни проучвания за изясняване на тези ефекти.

Кортикостероиди

Ролята на кортикостероидите е комплексна и изисква по-задълбочени проучвания. От една страна те имат силен ефект срещу системното възпаление, но от друга хроничната им употреба влошава проявите на АХ, дислипидемията и инсуловата резистентност (52). Данните от проучванията на ИМТ при пациенти с ВСЗ са противоречиви по отношение на връзката между употребата на КС и субклиничната атеросклероза (53). Изглежда, че дългогодишната употреба на високи дози КС води до влошаване на сърдечно-съдовия рисков профил. Засега се препоръчва придържане към правилото „най-ниска ефективна доза за най-кратък срок“ (11).

НСПВС и Аспирин

Потенциалните нежелани протромботични и хипертензивни ефекти на НСПВС, включително и на селективните COX-2 инхибитори, предполагат, че тяхната доза и продължителност на прием трябва да бъдат минимализирани, а при пациенти с установени ССЗ, тези медикаменти трябва да се избягват (54). Ниска доза аспирин се препоръчва при високорискови пациенти над 50 години, при липса на противопоказания и при задоволителен контрол на АН <150/90mmHg (55). Пациентите с ВСЗ, лекувани с НСПВС, трябва допълнително да приемат малки дози аспирин за балансиране на риска. Тъй като това увеличава опасността от гастроинтестинално кървене при всеки такъв случай трябва да се обмисли включването на гастропротективна терапия (11).

Липидопонижаващи медикаменти

Статини

Лекарствата от групата на 3-хидрокси-3-метилглутарил – КоА редуктазните инхибитори, са известни като статини и те доказано намаляват риска от сърдечно-съдови инциденти средно с 25%, като това е наблюдавано в голям брой клинични проучвания (56). Още през 90-те години на миналия век, в научните среди се зароди схващането, че това се дължи не само на липидопонижаващите им свойства, но и на допълнителни т.нар. плеiotропни ефекти (57). В контекста на ВСЗ най-важни са противовъзпалителните и имуномодулаторни свойства на статините.

Голям брой ин витро проучвания показват, че статините модулират ендотелната функция и особено експресията на адхезионни молекули и апоптозата. Има данни и за по-широки ефекти, разпростиращи се върху левкоцитната функция и повлияващи представянето на адхезионни молекули и освобождаването на цитокини и хемокини (58). През 2001 г. Швейцарски колектив установи, че лекарствата от този клас селективно инхибират експресията на LFA-1 /активиран антиген на левкоцитната функция -1/, който при възпалителни процеси активно взаимодейства с ICAM-1 и води до привличане на левкоцити в мястото на възпалението (59). Ин виво данни от различни модели на възпалителни заболявания, в това число колаген-индуциран артрит, потвърждават имуномодулаторните им ефекти, чрез понижаване на серумните нива на IL-6, interferon γ и на секретирания от Т-клетките TNF- α (60). В проучването TARA 116 пациенти с РА са били лекувани в продължение на 6 месеца с 40 mg atorvastatin или плацебо. В края на периода се е наблюдавало значимо подобрение както на клиничните признаци – най-вече брой на подутите стави, така и на лабораторните маркери на възпалението – СУЕ, CRP (61). Всички тези данни показват, че статините трябва да са медикаменти на първи избор за понижаване на холестерола при пациенти с ВСЗ, и че са необходими по-мощни проучвания при болни с такива заболявания за потвърждаване на ползата от противовъзпалителния и имуномодулаторния им ефект.

Фибрати

В контекста на остатъчния кардиоваскуларен риск трябва да споменем и фибратите, които най-мощно повишават HDL-холестерола. Тези медикаменти са агонисти на PPAR α -рецепторите. Peroxisome proliferator-activated receptors /PPARs/ са част от нуклеарните рецептори за транскрипционните фактори. Те имат плейотропни ефекти върху интра- и екстрацелуларния липиден метаболизъм, глюкозната хомеостаза, клетъчната пролиферация, контрола върху възпалението и атеросклерозата (62). През 2005 г. японски автори изследват влиянието на фенофибрат върху синовиална тъкан от пациенти с РА ин витро и върху миши модели на заболяването - ин виво. Те стигат до извода, че фенофибратът потиска развитието на артритата чрез инхибиция на NF- κ B /nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells/ сигналната система. Следователно медикаментът има потенциални възможности на анти - ревматично лекарство (63). Необходими са, разбира се по-

мощни проучвания за изясняване на противовъзпалителната роля на фибратите. На сегашния етап те са една добра алтернатива или допълнение към статините с по-големи възможности по отношение на повишаването на HDL-холестерола.

Полиненаситени мастни киселини /PUFA/.

Полиненаситените мастни киселини повлияват благоприятно както влошения липиден профил, така и възпалителния статус при пациенти с ревматични заболявания. Още през 90-те години на миналия век в научната литература се появяват положителни становища в тази насока (64). Очакват се резултатите от наскоро приключилото немско проучване да даде още по-убедителни доказателства (65).

Антихипертензивни средства

Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим /ACE/ и ангиотензин рецепторните блокери /АРБ/ се превърнаха в най-използваната група от антихипертензивни медикаменти на последното десетилетие, поради допълнителните антиатерогенни, антиинфламаторни и антитромботични ползи от тяхното приложение. Известно е, че тъканната ренин - ангионезинова система /РАС/ играе ключова роля в процесите на атеросклерозата. Ангиотензин II /АТ II/ има важни автокринни и паракринни провъзпалителни свойства. В атеросклеротичните плаки се намира голямо количество ACE и се експресират ангиотензин рецептори от тип I /АТ I/ (66). Последните се свързват с АТ II и това предизвиква ендотелна дисфункция, усилена липидна пероксидация, пролиферация на съдовата гладка мускулатура. Освен това АТ II води до активиране на NF- κ B и повишена продукция на проинфламаторни цитокини, хемокини, кислородни радикали и адхезионни молекули (11). При ВСЗ РАС е активирана. Установени са повишени нива на ACE в моноцитите, лимфните възли, синовиалната течност и синовиата на пациенти с РА (67).

Проучвания върху животински модели показват, че ACE-инхибиторите и АРБ забавят развитието на атеросклерозата (68).

Има доказателства, че квинаприл и кандесартан намаляват активността на колаген-индуцирания артрит у мишки и потискат антиген-специфичния хуморален отговор и продукцията на проинфламаторни цитокини (69).

Проучване на Ренгу и сътрудници от 2008 година показва, че приложението на АРБ редуцира значимо стойностите на СУЕ при пациенти с РА (70).

Необходими са по-големи проучвания за изясняване на антиатерогенния, антиинфламаторен и

имуносупресивен ефект на ACE-инхибиторите и АРБ. На този етап можем твърдо да кажем, че те са медикаменти на първи избор за лечение на АХ при пациенти с ВСЗ.

Предвид благоприятният им метаболитен профил на безопасност и данните от научни публикации в последно време за анти-атерогенен и анти-инфламаторен ефект, калциевите антагонисти се нареждат на второ място в терапията на АХ при пациенти с ВСЗ (71).

В заключение можем да кажем, че към днешна дата ВСЗ се възприемат като допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор, като това се потвърждава и от други изследвания (72, 73).

Ето защо през 2010 г. EULAR публикува препоръки за скиринг и терапевтично поведение с цла превенция на ССЗ при пациенти с ВСЗ (74).

В последните Британски и Европейски гайдлайни за превенция на ССЗ Ревматоидният артрит е включен като сигурен допълнителен рисков фактор, увеличаващ общия сърдечно-съдов риск 1,5 пъти, а ПСА и АС са посочени като вероятни такива (75, 76).

В заключение, успешните терапевтични стратегии за намаляване на сърдечно-съдовия риск при пациенти с възпалителни ставни заболявания гарантирано биха довели до повишаване качеството им на живот, свързано със здравето (77, 78, 79, 80).

БИБЛИОГРАФИЯ:

- Breda L., Di Marzio D., Nozzi M. Association between inflammatory status and intima media thickness in children with idiopathic arthritis: preliminary data. *Paediatric rheumatology*, 2008; 6(Suppl 1): P59.
- Томов Ил., 2003, Кардиология; издателство „Знание“; том. 2; с. 200.
- Mangge H., Hubmann H., Pilz S. Beyond cholesterol-inflammatory cytokines, the key mediators of atherosclerosis. *Clin. Chem. Lab Med*, 2004; 42 (5): 467-474.
- van Leuven S., Franssen R., Kastelein J. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*, 2008; 47(1): 3-7.
- Sherer Y., Shoenfeld Y. Mechanisms of Diseases: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2006; 2: 99-106.
- Hallenbeck J.M., Hansson G.K., Becker K.J. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack. *Trends Immunol*, 2005; 26 (10): 550-6.
- Danesh J. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in prediction of coronary artery disease. *N Eng J Med*, 2004; 350(14): 1387-97.
- Ridker P., Glynn R. Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; on behalf of the JUPITER Trial Study group. Rosuvastatin in the Prevention of Stroke Among Men and Women with Elevated Levels of CReactive Protein: the JUPITER trial. Program and abstracts of the International Stroke Conference; February 18-20, 2009; San Diego, California. Abstract 140.
- Roman M.J., Salmon J.E. Cardiovascular manifestation of Rheumatologic Diseases. *Circulation*, 2007; 116 (20): 2346-55.
- Jancin B. Carotid ultrasound study ties psoriatic arthritis to subclinical atherosclerosis. *Skin & Allergy news*, 2008; 700.
- Тончева А., Груев И., Икономова, К., Превенция на сърдечно – съдовия риск при ревматоиден артрит и системен lupus erythematosus. *Ревматология*, 2008; 3-4 (16): 15-23.
- Quyyumi A. Inflamed joints and Stiff arteries. Is Rheumatoid arthritis a cardiovascular risk factor? *Circulation*, 2006; 114 (11): 1137-39.
- del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*, 2001; 44 (12): 2737-45.
- Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation*, 2005; 112 (21): 3337-47.
- Dessien P., Joffe B., Stanwix A. Inflammation, insulin resistance and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *The J of Rheumatology*, 2003; 30(7): 1403-05.
- Prior P. et al, Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J of Rheumatology*, 1984; 23: 92-99.
- Wolfe, F. et al The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis-rheumatism*, 1994; 37(4): 481-494.
- Wolfe F., Freundlich B., Straus W. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J rheumatology*, 2003; 30(1): 36-40.
- Douglas K.M. et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann rheum Dis*, 2006; 65(3): 348-353.
- Navab M. et al. Role of dysfunctional HDL in atherosclerosis. *J Lipid Res*, 2009; 50 (Suppl. 1): 145-9.
- Van Doornum S., Mc Coll G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheumatism*, 2002; 46(4): 862-873.
- Solomon D.H., Karlsson E.W., Rimm E.B. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003; 107(9): 1068-69.
- Kaplan J.M., McCune W.J. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2003; 361: 1068-69.
- Lawrence R.C. et al. Estimates of prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheumatism*, 1998; 41(5): 778-9.
- Peters M.J. et al; Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheumat*, 2004; 34(3): 585-92.
- Caliskan M. et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis*, 2008; 196(1): 306-12.
- Kaplan M.J. Cardiometabolic risk in psoriasis: differential effects of biologic agents. *Vasc Health Risk Manag*, 2008; 4(6): 1229-35.
- Ludwig R.J. et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*; 2007; 156(2): 271-6.

29. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*; 2006; 18(3): 289–97.
30. Gelfand J.M. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006; 296(14): 1735–41.
31. Gelfand J.M. et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*, 2005; 141(12): 1537–41.
32. Friedewald V.E. et al. AJC editor's consensus: psoriasis and coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2008; 102(12): 1631–43.
33. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how „high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003; 108(24): 2957–63.
34. van Leuven S.I., Kastelein J.J., Stroes E.S. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*, 2008; 47(1): 3–7.
35. Booth A.D. et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation*, 2004; 109(14): 1718–23.
36. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology*, 2005; 44(12): 1473–82.
37. Vallance P., Collier J., Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*, 1997; 349(9062): 1391–2.
38. El-Magadmi M. et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*, 2004; 110(4): 399–404.
39. Herbrig K. et al. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65(2): 157–63.
40. Khovidhunkit W., Memon R.A., Feingold K.R., Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis*, 2000; 181(Suppl 3): S462–72.
41. Ansell B.J. et al. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46(10): 1792–8.
42. Levi M., van der Poll T., Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation. and coagulation. *Circulation*, 2004; 109(22): 2698–704.
43. Massberg S. et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*, 2002; 196(7): 887–96.
44. Huo Y. et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med*, 2003; 9(1): 61–7.
45. Freedman J.E., Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation*, 2002; 105(18): 2130–2.
46. Grisar J. et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2005; 111(2): 204–11.
47. Gabriel S.E., Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med*, 2008; 121(10 Suppl 1): S9–14.
48. Krishnan E., Lingala V., Singh B. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2004; 110(13): 1774–79.
49. Choi H. K. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 2002; 359:1173–77.
50. Landewe R. et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet*, 2000; 355(9215): 1616–17.
51. Kitas G.D., Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42(5): 607–13.
52. Raftery G.M., Armstrong D.J. Non solum... sed etiam: added cardiac benefits from TNF α blockade in rheumatoid arthritis. *J R Coll Physicians Edinb*, 2008; 38: 108–11.
53. Dessein P. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology*, 2004, 31(5): 867–74.
54. Del Rincon I. et al. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12): 3813–22.
55. Kearney P.M. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, 2006; 332(7553): 1302–8.
56. Балкански С., Пейкова Л., Григоров Е., Гетов И. Преглед на употребата на ниски дози ацетилсалицилова киселина като антитромботична терапия, Сърдечно-съдови заболявания, 2014; 45(3): 3–9.
57. Downs J.R., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. *JAMA*, 1998; 279(20): 1625–32.
58. Kobashigawa J.A. et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Eng J Med*, 1995; 333(10): 621–27.
59. McCarey D.W., Sattar N. and McInnes I. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? *Arthritis Res Ther*, 2005; 7(2): 55–61.
60. Weitz- Schmidt G. et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature Medicine*, 2001; 7(6): 687–92.
61. Leung B P. et al A novel anti-inflammatory role of simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol*, 2003; 170(3): 1524–30.
62. McCarey D.W. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis / TARA/; a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Lancet*, 2004; 363(9426): 2015–21.
63. Elangbam C.S., Tyler R.D., Lighfoot R.M. Peroxisome proliferator-activated receptors in atherosclerosis and inflammation—an update. *Toxicol Pathol*, 2001; 29(2): 224–31.
64. Okamoto H. et al. nhibition of NK- κ B signaling by fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor- α ligand, presents a therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005; 23(3): 323–30.
65. Simopoulos A. Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and autoimmune Diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002; 21(6): 495–505.
66. Dawczynski C. et al. Long-Term Moderate Intervention with n-3 LC-PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*, 2009; 101(10): 1517–26.
67. Powell J.S. et al. Inhibitors of angiotensin – converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science*, 1989; 245(4914): 186–8.
68. Goto M., Fujisawa M., Yamada A. Spontaneous release of angiotensin converting enzyme and interleukin 1 beta from peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis under a serum free condition. *Ann Rheum Dis*, 1990; 49(3): 172–6.

69. Lewis E.J. et al The effect of angiotensin – converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative study group. N Engl J Med, 1993, 329(20): 1456-62.
70. Dalbeth N., Edwards J., Fairchild S. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. Rheumatology, 2005; 44(1): 24-31.
71. Perry M. E., Chee M. M., Ferrell W. R. Angiotensin receptor blockers reduce erythrocyte sedimentation rate levels in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2008; 67(11): 1646-7.
72. Tan H.W. et al. Felodipine attenuates vascular inflammation in a fructose-induced rat model of metabolic syndrome via the inhibition of NF- kappaB activation. Acta Pharmacol Sin, 2008; 29(9): 1051–59.
73. Libby P., Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. Nat Med, 2002; 8(11): 1257-62.
74. Jonasson L., Holm J., Hansson G.K. Cyclosporin A inhibits smooth muscle proliferation in the vascular response to injury. Proc Natl Acad Sci USA, 1988; 85(7): 2303-6.
75. Peters M.J. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis, 2010; 69(13): 325–31.
76. Collins G.S. et al, Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. BMJ, 2012; 344:e4181
77. Piepoli M.F. et. al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J, 2016; 37(29): 2315-81
78. Vankova D. Conceptual and Methodological Approaches to Quality of Life- a public health perspective. Scripta Scientifica Salutis Publicae, 2016. 1(2): 7-13.
79. Vankova D., Mancheva, P. Quality of Life of Individuals with Disabilities. Concepts and Concerns. Scripta Scientifica Salutis Publicae, 2015; 1(1): 21-28.
80. Насева Е., Брагованова С., Стойчева М., Гърдева М. Качество на живота, свързано със здравето – сравнение на методиките за изчисляване на индекса EQ-5D. Обща медицина, 2014; 16(3): 3-8.
81. Naseva E., Gardeva M., Shtereva D., Yordanova S. Health and social characteristics of medical group practices' patients in Yambol region (Bulgaria). Journal of International Scientific Publications: Economy&Business, 2015; 9: 601-11.

✉ Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р Иван Груев, дм
НМТБ "Цар Борис III"
Клиника по кардиология
Бул. „Княгиня Мария Луиза“ № 108
1233 София
e-mail: ivangruev@yahoo.com