

# Reumatoidalne zapalenie stawów — czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego

## Rheumatoid arthritis — cardiovascular risk factor

### STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła choroba zapalna związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Przewlekły proces zapalny leżący u podłoża choroby jest jednocześnie podstawowym czynnikiem przyspieszonego rozwoju miażdżycy u chorych z RZS. Leczenie choroby podstawowej poprzez ograniczanie zapalenia nie tylko zmniejsza aktywność choroby, ale także w istotny sposób wpływa na redukcję chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wykazano, że zarówno metotreksat, jak i inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF)  $\alpha$  znajdują zastosowanie w leczeniu choroby podstawowej oraz mają korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 2, 87–93)

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie, ryzyko sercowo-naczyniowe

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease associated with an increased risk of cardiovascular disease. Chronic inflammation accelerates atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Therefore suppression of inflammation by proper treatment has also an important impact on reduction cardiovascular morbidity and mortality. Both methotrexate and TNF blockers besides effective treatment of RA, have a positive influence on cardiovascular system.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, vol. 5, no. 2, 87–93)

**Key words:** rheumatoid arthritis, inflammation, cardiovascular risk

### WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła układowa choroba zapalna o podłożu autoimmunologicznym, przebiegająca z zapaleniem błony maziowej oraz

postępującym uszkodzeniem chrząstki stawowej i kości, co prowadzi do niepełnosprawności i inwalidztwa. Jest to choroba ogólnoustrojowa, w której obserwuje się również zajęcie narządów wewnętrz-

**Justyna Cał-Kocikowska,  
Monika Szulińska,  
Paweł Bogdański**

Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości  
oraz Zaburzeń Metabolicznych,  
Katedra Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń  
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

### Adres do korespondencji:

lek. Justyna Cał-Kocikowska  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Zaburzeń Metabolicznych  
UM im. K. Marcinkowskiego  
ul. Szamarzewskiego 84, 61-848 Poznań  
tel.: 693 425 375  
e-mail: justcal@poczta.onet.pl

Copyright © 2014 Via Medica  
ISSN 2081–2450

▶▶ W porównaniu z populacją ogólną u pacjentów z rozpoznaniem RZS ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego jest o 60% większe, a śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest 2–3 krotnie większa ◀◀

nych. Częstość jej występowania szacuje się na 0,5–1% w populacji osób dorosłych w większości krajów europejskich. Wśród chorych dominują kobiety [1, 2].

Liczne badania wskazują na zwiększoną śmiertelność chorych z RZS w porównaniu z populacją ogólną [3]. Główną przyczyną chorobowości i śmiertelności są schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Do najważniejszych przyczyn zgonu należą: zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca [4]. W porównaniu z populacją ogólną u pacjentów z rozpoznaniem RZS ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego jest o 60% większe, a śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest 2–3 krotnie większa [5]. Na tej podstawie wysunięto wniosek, że RZS to niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, a właściwe leczenie choroby podstawowej wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności i chorobowości w tej populacji. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z RZS wiąże się z uogólnionym, przewlekłym procesem zapalnym, który u chorych z RZS, oprócz destrukcyjnego wpływu na układ kostno-stawowy, prowadzi również do przedwczesnego rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, mózgowych i obwodowych. Na zwiększoną śmiertelność tych chorych wpływają również inne, klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które u pacjentów z RZS występują istotnie częściej niż w populacji ogólnej. Należą do nich między innymi zaburzenia gospodarki lipidowej czy ograniczenie aktywności fizycznej.

#### MIAŻDŻYCA U PACJENTÓW Z RZS

Zarówno w procesach zapalnych prowadzących do uszkodzenia błony maziowej, jak i w procesach prowadzących do rozwoju blaszki miażdżycowej biorą udział limfocyty T i B, makrofagi, cytokiny prozapalne [czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumour necrosis factor  $\alpha$* ), interleukina 1 i 6 (IL-1, IL-6), interferon gamma], chemokiny,

komórkowe cząsteczki adhezyjne. Cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , produkowane przez błonę maziową stawów, wpływają na rozwój zarówno klasycznych (np. dyslipidemia, insulinooporność), jak i nowych (stres oksydacyjny) czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [6, 7].

Szczególną rolę w powstawaniu i pękaniu blaszki miażdżycowej odgrywa TNF- $\alpha$ , który jednocześnie jest cytokiną odpowiedzialną za rozwój zapalnych zmian stawowych w RZS. Wysokie stężenie TNF- $\alpha$ , jak również innych cytokin prozapalnych prowadzi do rozwoju zaburzeń funkcji i struktury śródbłonna, co sprzyja migracji monocytów do ściany naczyniowej wskutek zwiększonej ekspresji adhezyn (głównie VCAM-1) [1, 4]. Istotną rolę w procesie destabilizacji blaszki miażdżycowej odgrywa również IL-6. Wyniki badań wskazują, że u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową oraz po wystąpieniu objawów klinicznych zawału serca stężenie IL-6 jest istotnie podwyższone. Stanowi ona ważny marker, który bierze udział w patogenezie RZS [8].

U pacjentów z RZS o wysokiej aktywności choroby, a także z towarzyszącą niestabilną chorobą wieńcową stwierdzono obecność limfocytów T CD4 pozbawionych cząsteczki CD28 na swojej powierzchni — CD4CD28 null [10]. Komórki te produkują dużą ilość interferonu gamma, IL-2 oraz mają właściwości cytotoksyczne. Ich obecność stwierdzono w niestabilnych blaszkach miażdżycowych, podczas gdy w stabilnych blaszkach miażdżycowych nie występowały. Obecność tych limfocytów korelowała także z grubością kompleksu intima-media u pacjentów z RZS [11, 12].

U pacjentów z RZS stwierdza się zwiększoną aktywność układu krzepnięcia, w szczególności czynnika XII-a, fibrynogenu i tkankowego aktywatora plazminogenu, co również w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych [13].

## DIAGNOSTYKA BEZOBJAWOWEJ MIAŻDŻYCY W CHOROBYCH REUMATYCZNYCH

Przewlekły proces zapalny, rozwijający się w organizmie chorych na RZS często już kilka lat przed rozpoznaniem choroby, prowadzi do rozwoju przedwczesnych zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Zwykle już w momencie rozpoznania choroby podstawowej pacjenci mają cechy bezobjawowej miażdżycy. Stąd niejednokrotnie istnieje potrzeba wdrożenia wczesnej profilaktyki w tej grupie pacjentów. Badania diagnostyczne obrazujące rozwój miażdżycy u chorych z RZS powinny być wykonywane wcześniej niż w ogólnej populacji. Ocena grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wspólną metodą USG Doppler jest dobrym wskaźnikiem miażdżycy naczyń u chorych z RZS.

W jednym z badań oceniających rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach pacjentów chorujących na RZS analizie poddano 52 pacjentów z RZS i 40 osób z grupy kontrolnej. Oceniano: grubość kompleksu intima-media (ccIMT, *intima-media thickness*) oraz stopień wazodylatacji tętnicy ramiennej zależnej od przepływu (FMD, *flow-mediated dilation*) i nitrogliceryny (NMD, *nitroglycerin-mediated dilation*). W grupie chorych z RZS stwierdzono zaburzenie wazodylatacji zależnej od przepływu, a także pogrubienie kompleksu intima-media. Wzrost ccIMT oraz upośledzenie FMD były związane ze wzrostem stężenia TNF- $\alpha$  i IL-1, obecnością przeciwciał przeciw cytrulinowanym białkom (ACPA, *anti-citrullinated proteins/peptides antibodies*) oraz czynnika reumatoidalnego [14].

Istnieją także prace potwierdzające wzrost sztywności naczyń [badanie prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*)] u pacjentów z RZS już we wczesnym bezobjawowym okresie choroby wieńcowej. Wzrost sztywności naczyń koreluje ze zwiększoną ccIMT i FMD u tych chorych [15].

## REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW JAKO NIEZALEŻNY CZYNNIK RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Do klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zaliczamy: płeć męską, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, otyłość, zaburzenia lipidowe, insulinooporność lub cukrzycę. Otyłość w grupie chorych z RZS stanowi złożony problem. Z jednej strony brak ruchu spowodowany ograniczeniami dotyczącymi narządu ruchu może prowadzić do otyłości, z drugiej — stan zapalny prowadzi u tych chorych do obniżenia wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i tak zwanej kacheksji reumatoidalnej, która wiąże się co prawda ze zmniejszeniem masy ciała chorego, głównie w obrębie mięśni i narządów wewnętrznych, ale charakteryzuje się zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej. Zmiany te są wynikiem wpływu aktywności cytokin prozapalnych (tj. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) u osób z aktywnym RZS [15, 33]. Kang i wsp. wykazali u chorych z RZS wzrost stężeń hormonów peptydowych wydzielanych przez tkankę tłuszczową: rezystyny i leptyny, których stężenie korelowało z nasileniem stanu zapalnego (rezystyna) oraz insulinoopornością (leptyna) [16]. Wyniki innych badań potwierdzają również, że kacheksja reumatoidalna wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

W patogenezie zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy u pacjentów z RZS analizowane jest również znaczenie długotrwałe podwyższonych stężeń białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Białko to uważane jest za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. W populacji osób zdrowych stężenie CRP powyżej 3 mg/l wiąże się z 2-krotnie większym ryzykiem nagłych zdarzeń sercowych [17, 33]. U pacjentów z RZS długotrwałe utrzymujące się podwyższone stężenie CRP prowadzi do zmniejszonego wytwarzania i upośledzonej reakcji naczyń na tlenek azotu (NO) oraz zwiększonego uwalniania endoteliny [18]. Kolejnym niezależnym złym czynnikiem

►► Ciężki przebieg choroby podstawowej z zajęciem i destrukcją wielu stawów, obecnością objawów pozastawowych, takich jak zajęcie płuc, pojawienie się guzków reumatoidalnych czy zapalenie naczyń, jest niezależnym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej ◀◀

prognostycznym jest wysokie OB. Wyniki licznych badań potwierdziły, że wysokie OB wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [4, 33]. Stwierdzono, że u pacjentów z RZS, którzy palą papierosy, a dodatkowo występuje u nich wspólny epitop HLA DR wraz z przeciwciałami ACPA, znamienne częściej występuje klinicznie jawna miażdżycza i choroba naczyń. Obecność czynników ryzyka wiąże się również z cięższym przebiegiem RZS [8, 19].

Ciężki przebieg choroby podstawowej z zajęciem i destrukcją wielu stawów, obecnością objawów pozastawowych, takich jak zajęcie płuc, pojawienie się guzków reumatoidalnych czy zapalenie naczyń, jest niezależnym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej.

Warto również wspomnieć o zaburzeniach lipidowych, które w przypadku RZS mają odmienny charakter niż w populacji ogólnej. Wykazano, że wraz ze wzrostem aktywności choroby obniżeniu ulega stężenie cholesterolu całkowitego, jednak w większym stopniu zmniejsza się stężenie frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*).

Ta frakcja lipoprotein posiada właściwości antyaterogenne. Zwiększa zwrotny transport cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby oraz hamuje antyoksydatywną modyfikację frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) w ścianach naczyń. W jednym z badań wykazano, że wysoka aktywność choroby (wskaźnik DAS 28 > 5,1) prowadzi do upośledzenia antyaterogennych właściwości cząsteczki HDL (w porównaniu z grupą chorych ze wskaźnikiem DAS 28 < 2,6) [21]. Inne prace również potwierdzają, że duża aktywność choroby prowadzi do utraty właściwości antyaterogennych cząsteczki HDL [21]. Zjawisko to przyczynia się do wzrostu indeksu aterogenności ( $AI = t\text{-CHOL}/\text{HDL} - \text{CHOL}$ ). Zmiany w profilu lipidowym po-

jawiają się już w przedklinicznej fazie RZS [5, 20].

Przewlekła choroba nerek stanowi czynnik ryzyka nagłej śmierci sercowej nie tylko u chorych na RZS. Powodem uszkodzenia nerek w RZS może być stosowane leczenie: niesteroidowe leki przeciwzapalne, sole złota stosowane w przeszłości. Również długotrwały stan zapalny może przyczyniać się do upośledzenia funkcji nerek.

Van Sijl i wsp. wykazali, że obniżona filtracja kłębuszkowa (GFR, *glomerular filtration rate*) u chorych z RZS w okresie 3 lat obserwacji wiąże się ze znaczącym zwiększeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie filtracji kłębuszkowej o 5 ml/min wiązało się ze wzrostem liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych o 30% [22].

Zajęcie serca u chorych z RZS wynika z toczącego się procesu zapalnego, prowadzącego do powstania ziarniny zapalnej. Guzki reumatoidalne typowe dla RZS są rzadkie, spotyka się je jedynie u 2–3% chorych, zazwyczaj na zastawkach. Do najczęstszych zmian stwierdzanych w sercu chorych na RZS należą: zapalenie osierdzia (ok. 50% przypadków), zwłóknienia płatków zastawek, dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, zaburzenia kurczliwości związane z chorobą niedokrwienią serca oraz nieinfekcyjne zapalenie mięśnia sercowego [23].

Ryzyko przedwczesnej miażdżycy i nagłej śmierci sercowej u chorych z RZS stało się podstawą do stworzenia rekomendacji przez Europejską Ligę Przeciwko Reumatyzmowi (EULAR, *European League Against Rheumatism*), by przy wyliczaniu 10-letniego ryzyka zgonu według wytycznych SCORE u pacjentów z RZS wskaźnik ryzyka pomnożyć przez 1,5, gdy stwierdza się 2 z 3 czynników: obecność przeciwciał ACPA lub RF, czas trwania choroby powyżej 10 lat, obecność objawów pozastawowych [24].

### WPLYW LECZENIA CHOROBY PODSTAWOWEJ NA ZMNIEJSZENIE RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Duże ryzyko sercowo-naczyniowe w RZS wynika przede wszystkim z długotrwałego aktywnego procesu zapalnego. Nie bez znaczenia są również wymieniane wcześniej klasyczne czynniki ryzyka.

Ścisła kontrola aktywności choroby jest niezwykle istotna w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z RZS. Konieczne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, a także wczesne rozpoznanie choroby, aby zapobiegać nie tylko destrukcji stawów, ale również zmianom w naczyniach krwionośnych. Celem leczenia powinno być osiągnięcie remisji ( $\text{DAS } 28 < 2,6$ ), gdyż nawet niska aktywność choroby może powodować przyspieszony rozwój miażdżycy [25]. Glikokortykosteroidy to leki często stosowane w terapii pacjentów z RZS. Wykazano, że prednizon stosowany w małych dawkach ( $< 7,5 \text{ mg/dobę}$ ) wykazuje działanie przeciwzapalne, wspomaga działanie leków modyfikujących przebieg choroby, nie wpływa na przyspieszenie rozwoju miażdżycy. Jednak stosowany długotrwale w większych dawkach prowadzi do dysfunkcji śródbłonna, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, upośledzenia metabolizmu glukozy [4].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są powszechnie stosowane u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Jak wiadomo, leki te zwiększają ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz uszkodzenia nerek. Preferowanym bezpiecznym lekiem z tej grupy jest naproksen.

Podstawowym lekiem modyfikującym przebieg choroby jest metotreksat. Wyniki badań wykazały, że zmniejsza on ryzyko śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych [26]. Inni autorzy podają, że stosowanie metotreksatu może prowadzić do wzrostu stężenia homocysteiny, co z kolei nasila rozwój zmian miaż-

dżycowych. Wynika to prawdopodobnie ze zmniejszenia stężenia kwasu foliowego [27], stąd wielu autorów sugeruje konieczność suplementacji tej witaminy [28].

Leflunomid i sulfasalazyna to kolejne leki, które dzięki kontroli choroby podstawowej zmniejszają śmiertelność sercowo-naczyniową [29]. Leflunomid może jednak wywoływać nadciśnienie tętnicze, podobnie jak cyklosporyna, która nie jest lekiem pierwszego rzutu w RZS [31].

Do korzystnych właściwości hydroksychlorochiny, poza wpływem na chorobę podstawową, należą: poprawa profilu lipidowego, zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy oraz prawdopodobnie działanie przeciwkrzepowe poprzez zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego [30].

Przełomem w terapii chorych na RZS okazało się zastosowanie inhibitorów  $\text{TNF-}\alpha$ . Leki te poprzez hamowanie procesu zapalnego znacząco poprawiły rokowanie chorych, szczególnie w cięższych postaciach choroby. Wyniki badań wskazują, że infliksimab, etanercept i adalimumab poprawiają funkcje śródbłonna, zmniejszają  $\text{cIMT}$  w tętnicy szyjnej oraz sztywność tętnic [8]. Zaobserwowano również korzystny wpływ anty- $\text{TNF-}\alpha$  na ryzyko ostrych zdarzeń sercowych. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 6-miesięcznej obserwacji w grupie chorych dobrze odpowiadających na leczenie ryzyko zawałów serca znacznie się zmniejszyło w porównaniu z grupą nieodpowiadającą na terapię. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy anty- $\text{TNF-}\alpha$  a innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby w zakresie częstości zawałów serca [32, 33]. Wyniki badań potwierdzają, że leczenie inhibitorami  $\text{TNF-}\alpha$  zmniejsza ryzyko wystąpienia wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału serca i udarów mózgu [34, 26]. Ljung i wsp. z kolei nie wykazali, by leczenie anty- $\text{TNF-}\alpha$  w pierwszym roku od rozpoznania choroby istotnie zmniejszyło liczbę incydentów sercowych [35].

► Duże ryzyko sercowo-naczyniowe w RZS wynika przede wszystkim z długotrwałego aktywnego procesu zapalnego. Nie bez znaczenia są również wymieniane wcześniej klasyczne czynniki ryzyka ◀◀

**Tabela 1**

**Rekomendacje EULAR dotyczące badania przesiewowego w kierunku chorób układu krążenia oraz postępowania u pacjentów z zapaleniem stawów [8, 24]**

Rekomendacje	Poziom wiarygodności	Moc rekomendacji
RZS należy uważać za schorzenie związane z wyższym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia. To samo może dotyczyć ZZSK i łuszczykowego zapalenia stawów, jednakże dowody są w tym przypadku słabsze. Wzrost ryzyka zależy zarówno od częstszego występowania tradycyjnych czynników ryzyka, jak i od stanu zapalnego	2b–3	B
Aby zmniejszyć ryzyko chorób układu krążenia, konieczna jest odpowiednia kontrola aktywności choroby	2b–3	B
Zaleca się coroczną ocenę ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia wg narodowych wytycznych u wszystkich pacjentów z RZS. To samo należy rozważyć u pacjentów z ZZSK i łuszczykowym zapaleniem stawów. Ocenę ryzyka należy powtarzać przy każdej zmianie leczenia przeciwreumatycznego	3–4	C
Modele punktowej oceny ryzyka należy dostosować w przypadku pacjentów z RZS przez wprowadzenie mnożnika 1,5. Mnożnik ten należy stosować, gdy pacjent z RZS spełni 2 z poniższych 3 kryteriów: czas trwania choroby dłuższy niż 10 lat dodatni wynik RF lub anty-CCP obecność niektórych objawów pozastawowych	3–4	C
Jeżeli wykorzystywany jest model SCORE, należy stosować wskaźnik cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL	3	C
Interwencje należy prowadzić zgodnie z narodowymi wytycznymi	3	C
Preferowanymi lekami są statyny, ACE-I i/lub ARB	2a–3	C–D
Nie określono ostatecznie roli inhibitorów cyklooksygenazy II i większości NLPZ w powstawaniu ryzyka chorób układu krążenia; zagadnienie to wymaga dalszych badań. Dlatego należy stosować je ostrożnie, szczególnie u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krążenia lub u osób z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia	2a–3	C
Kortykosteroidy: stosować najmniejszą możliwą dawkę	3	C
Zalecić rzucenie palenia	3	C

ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny; anty-CCP — przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; ARB — inhibitory receptora angiotensyny II; HDL — lipoproteiny o dużej gęstości; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; RF — czynnik reumatoidalny; RZS — reumatoidalne zapalenie stawów; SCORE — skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; ZZSK — zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Analizie poddano również wpływ anty-TNF- $\alpha$  na profil lipidowy. Obserwowano wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, trójglicerydów oraz zmniejszenie stosunku apoA/apoB. Nie wykazano wpływu na stężenie cholesterolu frakcji LDL [36, 33]. Ponadto stwierdzono korzystne zmiany w cząsteczce HDL, prowadzące do nasilenia jej właściwości przeciwmiażdżycowych i antyoksydacyjnych [37]. Etanercept w badaniu prowadzonym przez okres 3–6 miesięcy spowodował

zmniejszenie masy lewej komory i poprawę czynności rozkurczowej serca. Nie wpływał na ciśnienie tętnicze oraz falę tętna [38]. W grupie chorych z ciężką niewydolnością serca (klasa III, IV wg NYHA) wykazano jednak, że stosowanie dużych dawek infliximabu zwiększa śmiertelność [39]. Z tego powodu inhibitory TNF- $\alpha$  (z wyjątkiem etanerceptu) są przeciwwskazane u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca [33]. Nowe leki biologiczne, takie jak tocilizumab, abatacept, rytuksymab, są wysoce

skuteczne w leczeniu choroby podstawowej, prowadząc do wygaszania aktywności zapalnej. Ich wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe jest przedmiotem prowadzonych badań klinicznych.

### PODSUMOWANIE

U pacjentów z chorobami reumatycznymi ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych jest zwiększone. Wyniki ostatnich badań pozwalają coraz lepiej zrozumieć mechanizmy prowadzące do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z RZS. Długotrwały proces zapalny u tych chorych jest głównym czynnikiem prowadzącym do przedwczesnej miażdżycy. Leki modyfikujące przebieg choroby prowadzą do osiągnięcia remisji, ograniczenia stanu zapalnego, co przyczynia się do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Potrzebne są badania profilaktyczne pozwalające na wykrycie przedwczesnej miażdżycy jeszcze w okresie bezobjawowym oraz ocenę globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego i wdrożenie odpowiedniej terapii. Wspólne patomechanizmy występujące zarówno w chorobach reumatycznych, jak i w miażdżycy są wciąż przedmiotem prowadzonych badań klinicznych [21].

Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi (EULAR) opracowała wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia chorób układu krążenia u pacjentów z RZS (tab. 1) [8, 24].

### PIŚMIENNICTWO

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010; 1694–1703.
2. Puszczewicz M. Wielka Interna. Reumatologia. Tom 9. Medical Tribune, Warszawa 2011; 75–88.
3. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. i wsp. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (1): 54–58.
4. Turesson C., Jacobsson LT., Matteson EL. i wsp. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4 (3): 605–614.
5. Rupiński R., Walewska E., Dąbrowski R., Kaliszuk-Kaminska E., Filipowicz-Sosnowska A. Czy każdy chory na reumatoidalne zapalenie stawów powinien być leczony statyną? *Reumatologia* 2009; 47 (6): 348–355.
6. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 2008; 121 (10 suppl. 1): S21–S31.
7. Szekanecz Z. Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10 (7): 529–530.
8. Szekanecz Z., Vegh E., Vánicsa A. i wsp. Vascular rheumatology: atherosclerosis and cardiovascular disease in arthritis. *Reumatologia* 2012; 50 (4): 336–344.
9. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2003; 1 (1): 65–70. BRAK ODNOŚNIKA W TEKŚCIE
10. Schmidt D., Martens P.B., Weyand C.M., Goronzy J.J. The repertoire of CD4+CD28 — T cells in rheumatoid arthritis. *Mol. Med.* 1996; 2 (5): 608–618.
11. Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H. i wsp. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101 (25): 2883–2888.
12. Gerli R., Schillaci G., Giordano A. i wsp. CD4+CD28 — T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004; 109 (22): 2744–2748.
13. McEntegart A., Capell H.A., Creran D. i wsp. Cardiovascular risk factors including thrombotic variables in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (6): 640–644.
14. Kerekes G., Szekanecz Z., Dér H. i wsp. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (3): 398–406.
15. Summers G.D., Deighton C.M., Rennie M.J. i wsp. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (8): 1124–1131.
16. Kang Y., Park H.J., Kang M.-I. i wsp. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Therapy* 2013; 15: R194.
17. Graf J., Scherzer R., Grunfeld C. i wsp. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *Plos One* 2009; 4 (7): e6242.
18. Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S. i wsp. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22 (10): 1637–1641.
19. Farragher T.M., Goodson N.J., Naseem H. i wsp. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (2): 359–369.
20. Nurmohamed M.T., Dijkmans B.A. Dyslipidaemia, statins and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (4): 453–455.
21. Charles-Schoeman C., Lee Y.Y., Grijalva V. i wsp. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired

►► U pacjentów z chorobami reumatycznymi ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych jest zwiększone ◀◀

- in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (7): 1157–1162.
22. van Sijl A.M., van den Oever I.A., Peters M.J. i wsp. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRÉ Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (3): 341–344.
  23. Karasek D., Sinkiewicz W., Błażejowski J., Świątkiewicz I., Gilewski W. Echokardiograficzna manifestacja zmian w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej. *Folia Cardiologica Excerpta* 2010; 5 (1): 14–19.
  24. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. i wsp. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 325–331.
  25. van den Oever I.A., van Sijl A.M., Nurmohamed M.T. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 325–331.
  26. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J. i wsp. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (2): 295–307.
  27. Haagsma C.J., Blom H.J., van Riel P.L. i wsp. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1999; 58 (2): 79–84.
  28. Morgan S.L., Baggott J.E., Lee J.Y., Alarcon G.S. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during long term, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J. Rheumatol.* 1998; 25 (3): 441–446.
  29. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. i wsp. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res. Therapy* 2008; 10: R30.
  30. Atzeni F., Turiel M., Caporali R. i wsp. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9 (12): 835–839.
  31. Kvien T.K., Zeidler H.K., Hannonen P. i wsp. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (6): 511–516.
  32. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. i wsp. 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.
  33. Targońska-Stępnia B. Praktyczne aspekty leczenia chorób reumatycznych. Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Rola terapii lekami biologicznymi. Akademia Nowoczesnej Reumatologii, zeszyt 6. Termedia, Poznań 2013.
  34. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63 (4): 522–529.
  35. Ljung L., Simard J.F., Jacobsson L. i wsp. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (1): 42–52.
  36. Daien C.I., Dony Y., Barnetche T. i wsp. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (6): 862–868.
  37. Van Sijl A.M., Peters M.J., Knol D.L. i wsp. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 41 (3): 393–400.
  38. Daien C.I., Fesler P., du Cailar G. i wsp. Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (6): 881–887.
  39. Dixon W.G., Symmons D.P.M. What effects might anti-TNF $\alpha$  treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF $\alpha$  in cardiovascular pathophysiology. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (9): 1132–1136.