

## **10. Streszczenie pracy doktorskiej:**

Na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) choruje 0,3-1,5% populacji ogólnej. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowalności przypada na 4 i 5 dekadę życia. W Polsce według danych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego około 400 000 tyś. osób w wieku produkcyjnym choruje na zapalne choroby stawów, w tym najczęściej na reumatoidalne zapalenie stawów. Pacjenci chorujący na reumatoidalne zapalenie stawów mają wyższą śmiertelność z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną. Obecnie reumatoidalne zapalenie stawów uważane jest jako niezależny czynnik ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (CVD). W RZS mamy do czynienia ze zwiększonym wytwarzaniem cytokin prozapalnych i niedoborem cytokin immunoregulacyjnych (105). Długotrwały proces zapalny i dysregulacja immunologiczna oraz dysfunkcja śródbłonna odgrywają ważną rolę w patogenezie przyspieszonej miażdżycy w chorych na RZS. W ostatniej dekadzie leczenie RZS uległo radykalnej zmianie po wprowadzeniu leków biologicznych w tym inhibitorów TNF-alfa.

Głównym celem mojej pracy była ocena wpływu leczenia biologicznego na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS oraz identyfikacji chorych należących do grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Badaniem objęto 40 chorych na RZS z dużą aktywnością choroby (DAS28 powyżej 5,1) mimo przewlekłego leczenia klasycznymi LMPCH. Ostateczna analiza została przeprowadzona u 38 chorych, którzy kontynuowali leczenie inhibitorami TNF-alfa. Badanie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego przeprowadzono także w grupie kontrolnej, którą stanowiły 22 osoby nie chorujące na RZS. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupą kontrolną a chorymi z RZS w zakresie większości tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Okres obserwacji grupy chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF-alfa wyniósł 18 miesięcy. Przeprowadzono kompleksową ocenę stanu klinicznego w momencie włączenia do badania oraz następnie co 3 miesiące do 18 miesiąca włączenie. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem terapii lekiem biologicznym oraz w wyznaczonych punktach kontrolnych zostały wykonane m.in. następujące badania: badanie fizykalne z uwzględnieniem układu ruchu i oceną zmian pozastawowych, ocena aktywności RZS wyliczano za pomocą wskaźnika DAS 28, morfologia krwi, badanie ogólne moczu, wartość OB, stężenia CRP, aktywność aminotransferaz, stężenia kreatyniny, kwasu moczowego, homocysteiny, fibrynogenu, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, trójglicerydów oraz na początku terapii i po 3 miesiącach: stężenia proangiogenego czynnika VEGF, angiopoetyny 1, angiopoetyny II i endostatyny. W ocenie układu sercowo-naczyniowego wykonano zapis EKG, ocenę kompleksu błona środkowa - śródbłonek IMT, ocenę stopnia rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji, ocenę łożyska okołopaznokciowe w kapilaroskopii, EKG 24 godzinne metodą Holtera oraz ocenę serca w usg.

U chorych na RZS w trakcie 18-miesięcznej terapii inhibitorami TNF-alfa wykazano skuteczność leczenia biorąc pod uwagę wartości DAS28, liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów oraz parametry zapalne. W porównaniu z grupą kontrolną u chorych na RZS wykazano na początku badania istotnie statystycznie wyższe wartości kompleksu cIMT. W obserwowanej grupie chorych na RZS w trakcie 18-miesięcznej terapii inhibitorami TNF-alfa wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (cIMT) oraz zwiększenie wartości FMD. Zmniejszenie wartości OB i stężeń CRP korelowało ze zwiększeni wartości FMD. W obserwowanej grupie chorych uwidoczniło ponadto istotne statystycznie zależności pomiędzy stężeniami angiopoetyny I, angiopoetyny II i stężeniami CRP. Leczenie inhibitorami TNF-alfa przyczyniło się do zmniejszenia stężeń cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu i nie miało wpływu na stężenia HDL

cholesterolu. Wskaźnik aterogenności Castelliego uległ w trakcie terapii istotnemu statystycznie zmniejszeniu ( $p < 0,05$ ).

Zmiany stężeń homocysteiny wykazywały dodatnią korelację ze zmianami stężeń kwasu moczowego i oba te parametry istotnie statystycznie zmniejszały się w trakcie terapii lekami biologicznymi. Oceniając zależności pomiędzy parametrami w usg serca, a aktywnością zapalną RZS zaobserwowano, że u pacjentów, u których występował koncentryczny remodeling lewej komory, po 12 miesiącach terapii lekami biologicznymi stwierdzano prawidłową geometrię lewej komory.

W dalszym ciągu u chorych na RZS poszukuje się czynników prognostycznych, które mogłyby już w fazie subklinicznej wyodrębnić chorych z największym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, co mogłoby skutkować wdrożeniem działań profilaktycznych i farmakologicznych dających największe szanse na wieloletnie przeżycie. Dlatego też podjęto długoterminową obserwację i badanie, które mogłyby umożliwić łatwiejsze rozpoznanie choroby sercowo-naczyniowej, szczególnie u pacjentów bez objawów klinicznych CVD. Dzięki zastosowaniu leków biologicznych w tym inhibitorów TNF-alfa istnieją większe szanse na uzyskanie remisji lub co najmniej niskiej aktywności RZS. Leki te nie tylko zmniejszają aktywność choroby biorąc pod uwagę narząd ruchu, ale także neutralnie lub korzystnie wpływają na wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS.