

Czy każdy chory na reumatoidalne zapalenie stawów powinien być leczony statyną?

Should every rheumatoid arthritis patient receive statin therapy?

Robert Rupiński¹, Ewa Walewska¹, Rafał Dąbrowski², Ewa Kaliszuk-Kamińska¹,
Anna Filipowicz-Sosnowska¹

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

²II Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Hanna Szwed

Słowa kluczowe: statyny, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby układu sercowo-naczyniowego.

Key words: statins, rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases.

Streszczenie

Ostatnia dekada przyniosła mocne dowody kliniczne i laboratoryjne na ścisły związek zaburzeń gospodarki lipidowej i miażdżycy naczyń z przewlekłym procesem zapalnym w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie główną przyczynę śmiertelności pacjentów z RZS. Systematyczna ocena kardiologicznych i metabolicznych czynników ryzyka, ścisłe monitorowanie aktywności choroby, działania profilaktyczne oraz terapia statynami mogłyby odwrócić tę niekorzystną tendencję. W kwalifikacji chorego do leczenia statyną należy uwzględnić krajowe standardy prowadzenia terapii hipolipemizującej oraz dane kliniczne wynikające z traktowania RZS jako potencjalnego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Summary

The clinical and laboratory link between impaired lipid metabolism or atherosclerosis and chronic inflammation in rheumatoid arthritis (RA) has been established over the past decade. Cardiovascular diseases (CVD) are currently considered as the main cause of mortality in RA. This unfavourable tendency could be reversed by systematic evaluation of cardio-metabolic risk factors, tight control of RA activity, standard preventive activities and implementation of statins. National guidelines of lipid-lowering therapy and clinical data concerning RA as a potential risk factor of CVD should be taken into account in the planning of statin therapy.

Wstęp

Statyny, czyli inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), stanowią obecnie grupę leków przeżywających dynamiczny rozwój. Związane jest to przede wszystkim z ich podstawową cechą terapeutyczną, tj. możliwością bardzo skutecznego zmniejszania stężenia frakcji LDL cholesterolu (LDL-Ch),

ale również z właściwościami immunomodulującymi, przeciwzapalnymi, przeciwzakrzepowymi, a nawet hipotensyjnymi (tzw. działanie plejotropowe). Zastosowanie statyn wyszło dzisiaj daleko poza tradycyjną terapię zaburzeń lipidowych i kardiologię. Prowadzone są liczne badania kliniczne i być może wkrótce pojawią się nowe wskazania rejestracyjne w diabetologii (cukrzyca typu 2), nefrologii (ktębuszkowe zapalenia nerek), pul-

Adres do korespondencji:

dr med. Robert Rupiński, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 57, faks +48 22 646 78 98, e-mail: rupinski@mp.pl

monologii (astma), transplantologii (nerki, serce) i neurologii (stwardnienie rozsiane). Podobną rolę, jak się obecnie wydaje, mogą odegrać statyny w reumatologii, szczególnie u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i toczeń rumieniowaty układowy (TRU).

Od ponad 10 lat zdajemy sobie sprawę, że w inicjacji i rozwoju miażdżycy tętnic kluczową rolę odgrywają mechanizmy zapalne [1]. Stąd już tylko krok do znalezienia ścisłych analogii pomiędzy procesami toczącymi się w blaszce miażdżycowej oraz tym, co można obserwować w stawie w przebiegu RZS [2]. Wspólnym podłożem patogenetycznym obu tych procesów jest dysfunkcja śródbłonna naczyniowego ze zwiększoną ekspresją antygenów zgodności tkankowej klasy II (MHC II) [3]. Kluczową rolę w tworzeniu ziarniny reumatoidalnej (aktywne RZS) oraz niestabilności blaszki miażdżycowej (ostre zespoły wieńcowe) wydają się odgrywać cytotoksyczne limfocyty T [4].

Miażdżycy w przebiegu RZS

Biorąc pod uwagę wspólne podłoże patofizjologiczne, należałoby przypuszczać, że kliniczne objawy miażdżycy tętnic w przebiegu RZS będą cięższe niż obserwowane w populacji ogólnej. To jednak, co w codziennej praktyce klinicznej może umknąć uwadze, staje się możliwe od zaobserwowania w metaanalizach prób klinicznych oraz badaniach epidemiologicznych. Przeprowadzone analizy wykazały, że choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie główną przyczynę śmiertelności chorych na RZS [5]. W porównaniu z populacją ogólną pacjenci z rozpoznaniem RZS mają o 60% zwiększone ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu chorób układu sercowo-naczyniowego [6], 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zawału serca w przypadku choroby trwającej powyżej 10 lat [7] oraz o 67% większą 10-letnią śmiertelność po zawale u chorych z obecnym w surowicy czynnikiem reumatoidalnym [8]. Jednocześnie wydaje się, że przebieg choroby niedokrwiennej serca u pacjenta z RZS wykazuje kliniczne odrębności, które mogą mieć istotne znaczenie rokownicze. W tej grupie chorych częściej obserwuje się nietypowy zapis elektrokardiograficzny zmian niedokrwiennych, rzadziej stosuje się odpowiednie leczenie kardioprotekcyjne i trombolityczne, częściej stwierdza się nieme niedokrwienie mięśnia sercowego oraz nagłą śmierć sercową [9]. Badania koronarograficzne oraz autopsyjne ujawniły także częstsze występowanie wielonaczyniowej choroby wieńcowej w przebiegu RZS [10].

Podłożem tworzenia się wszystkich zmian miażdżycowych jest zaburzona równowaga lipidowa. W przebiegu RZS można nawet mówić o bezpośrednim modyfikującym wpływie choroby na stężenia poszczególnych

frakcji cholesterolu i triglicerydów (TG), czyli o tzw. dyslipidemii reumatoidalnej [11]. Wykazano, że jest ona całkowicie zależna od nasilenia choroby – wraz ze wzrostem wskaźnika aktywności choroby DAS28 (*Disease Activity Score*) zmniejsza się co prawda stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – T-Ch), ale w większym stopniu zmniejsza się też stężenie frakcji HDL (HDL-Ch), co skutkuje podwyższeniem indeksu aterosklerozy (AI = T-Ch/HDL-Ch) [12]. Zauważono ponadto, że ze zjawiskiem tym możemy mieć już do czynienia w „przedklinicznej” fazie RZS. Wśród 1071 dawców krwi grupa, w której w ciągu 10 lat obserwacji rozwinęło się RZS, charakteryzowała się większym stężeniem T-Ch (o 4%) i TG (o 17%) oraz zmniejszonym o 9% stężeniem HDL-Ch [13]. Zmiany dotyczą jednak nie tylko liczby poszczególnych frakcji lipidowych. W przebiegu RZS dochodzi do wzrostu udziału szczególnie szkodliwego tzw. oksy-LDL w ogólnej puli frakcji LDL-Ch, co jest wykładnikiem nasilonego stresu oksydacyjnego [14].

Jednym ze składników odpowiedzialnych za antyaterogenne właściwości cząsteczki HDL-Ch jest lipoproteina A-1 (apo A-1), która wywiera hamujący wpływ na odpowiedź zapalną przez zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1) [15]. U chorych na RZS obserwuje się natomiast zwiększenie zawartości zmienionego „prozapalnego” HDL-Ch w całej jego puli (z 4% do 20%) [16]. Co ciekawe, skuteczna terapia metotreksatem może przywrócić właściwe proporcje w składzie HDL-Ch.

Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Powszechnie znane są czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej [17]. Z uwagi na ich uniwersalność oraz ogromne znaczenie praktyczne można określić je jako „tradycyjne”. Do najważniejszych tradycyjnych czynników ryzyka choroby wieńcowej zaliczyć należy:

- otyłość,
- obniżenie aktywności fizycznej,
- zwiększone stężenie homocysteiny,
- nadciśnienie tętnicze,
- nikotynizm,
- hipercholesterolemię,
- cukrzycę,
- stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Należy zwrócić uwagę, że w przebiegu RZS tradycyjne czynniki ryzyka mają tendencję do dodatkowej niekorzystnej modyfikacji. Uszkodzenie układu ruchu oraz przewlekłe dolegliwości bólowe mogą powodować

zarówno znaczną niepełnosprawność (dodatkowe obniżenie aktywności fizycznej), jak i konieczność systematycznego (stałego) przyjmowania leków przeciwbólowych [18]. Podkreśla się również, że stosowanie metotreksatu bez odpowiedniej suplementacji kwasu foliowego prowadzi do hiperhomocysteinemii, leczenie NLPZ powoduje podwyższenie średniego ciśnienia tętniczego, a terapia kortykosteroidami może powodować ujawnienie się cukrzycy.

Otyłość u chorych na RZS stanowi problem złożony. Niepełnosprawność i obniżenie aktywności fizycznej mogą w znaczący sposób przyczynić się do podwyższenia wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI). Jednak w świetle ostatnich doniesień przeważający wpływ zapalenia (TNF- α , IL-6) powoduje raczej obniżenie BMI [19, 20]. U ok. 25% pacjentów mamy zatem do czynienia z tzw. kacheksją reumatoidalną, która przy zmniejszeniu masy ciała chorego prowadzi do względnego zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej (zmniejszenie tzw. beztłuszczowej masy ciała) i może powodować aż 3-krotne zwiększenie śmiertelności sercowo-naczyniowej.

Osobną grupę stanowią czynniki chorób układu sercowo-naczyniowego związane bezpośrednio z RZS. Należy zaliczyć tutaj przede wszystkim wspomniane wcześniej dyslipidemię reumatoidalną oraz ograniczenie wydolności fizycznej związane z aktywnością i przewlekłością choroby. Obecnie uważa się powszechnie, że będący istotą RZS stan zapalny może przyczynić się do rozwoju miażdżycy. Potwierdzono, że utrzymujące się zwiększone wartości CRP (hsCRP – CRP oznaczone metodą wysokiej czułości) powodują 4-krotny wzrost zagrożenia zgonem z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, a wysokie wartości OB (powyżej 60 mm/godz.) stanowią niezależny predyktor tego zgonu w przebiegu RZS [21, 22]. Podobnie w przypadku ciężkich objawów pozastawowych świadczących o długotrwałości i ciężkości przebiegu choroby (zapalenie naczyń, wtórny zespół Sjögrena i amyloidoza) – wykazano ich niezależną wartość prognostyczną w zakresie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [23].

Reumatoidalne zapalenie stawów i miażdżycza – aspekty terapeutyczne

Przytoczone dane wskazują na konieczność prowadzenia działań profilaktycznych i leczenia miażdżycy w przebiegu RZS. Jedną z metod może być terapia ukierunkowana na zmniejszenie aktywności zapalenia stawów za pomocą tradycyjnych i biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Wykazano, że podstawowy lek w terapii RZS – metotreksat – może skutecznie obniżyć śmiertelność z przyczyn kardiolo-

gicznych [24]. Terapia nowoczesnymi lekami biologicznymi, skierowanymi przeciwko IL-6 i TNF- α , może nie tylko poprawić funkcję śródbłonna, ale ma także bezpośredni wpływ na stężenia poszczególnych frakcji lipidowych w surowicy (zwiększenie zawartości T-Ch, TG i HDL-Ch) i zmniejszenie oporności na insulinę [25, 26].

Najlepszymi obecnie lekami stosowanymi w leczeniu hiperlipidemii wydają się statyny i to właśnie z ich wprowadzeniem do leczenia RZS wiąże się największe nadzieje. Aktualnie dostępnych jest 6 inhibitorów reduktazy HMG-CoA: lowastatyna (zarejestrowana w 1987 r.), simwastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna, prawastatyna (brak rejestracji w Polsce, niemetabolizowana przez układ cytochromu P450) oraz rosuwastatyna (brak rejestracji w Polsce, małe powinowactwo do układu cytochromu P450). Mogą one zmniejszać stężenie frakcji LDL-Ch o 18–55%, TG o 7–30% oraz zwiększać stężenie frakcji HDL-Ch o 5–15%. Teoretyczne możliwości wykorzystania statyn w terapii RZS sięgają jednak znacznie dalej poza poprawę profilu lipidowego [27, 28]. Do najciekawszych, z punktu widzenia reumatologa, biologicznych własności statyn zaliczyć należy bezpośrednie działanie przeciwzapalne spowodowane zmniejszeniem aktywności metaloproteaz, zmniejszenie stężeń prozapalnych interleukin (IL-6, IL-8 i IL-17), CRP oraz stosunku limfocytów Th1/Th2 (CD4/CD8) [29, 30]. Wykazano jednocześnie, że statyny mogą wykazywać ochronny wpływ na tkankę kostną (zapobieganie osteoporozie poprzez zmniejszenie osteoklastogenezy) oraz indukować i podtrzymywać procesy apoptozy (w tym synowocytów) [31, 32]. Najważniejszym jednak elementem łączącym terapię RZS i miażdżycę za pomocą statyn wydaje się wpływ na poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego, przejawiający się zmniejszeniem adhezji komórek zapalnych [33].

Biorąc pod uwagę aspekty patofizjologiczne i terapeutyczne, należy zwrócić uwagę na podobieństwo RZS i cukrzycy typu 2 [34]. Jednak o ile zastosowanie statyn w leczeniu i profilaktyce miażdżycy u chorych na cukrzycę nie budzi obecnie wątpliwości, o tyle przydatność takiej terapii w grupie chorych na RZS nie została dotychczas potwierdzona. Na szczególną uwagę zasługuje w tym kontekście badanie WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*), w którym wykazano 30-procentową redukcję wystąpienia cukrzycy u pacjentów leczonych prawastatyną w stosunku do placebo [35]. Wydaje się, że w przypadku RZS możemy mieć do czynienia z podobnym zjawiskiem – nieleczone hiperlipidemia może powodować 33-procentowy wzrost ryzyka ujawnienia się przewlekłego zapalenia stawów, a leczenie statynami (a nie innymi lekami hipolipemizującymi) redukuje to zagrożenie nawet do 40% [36].

Zastosowanie statyn w reumatologii – od teorii do praktyki

Klasyczną już pracą z dziedziny zastosowania statyn w leczeniu RZS jest badanie kliniczne z randomizacją „TARA” przeprowadzone przez McCareya i wsp., którego wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *Lancet* w 2004 r. [37]. Autorzy, stosując dodatkowo w ciągu 6 miesięcy atorwastatynę w dawce 40 mg/dobę u 58 chorych z aktywnym RZS, wykazali znamienne statystycznie obniżenie DAS28 w stosunku do pacjentów otrzymujących tylko LMPCh. Badania obserwacyjne prowadzone z udziałem większej grupy chorych (279 pacjentów przyjmujących statyny, należących do tzw. kohorty IORRA) nie wykazały jednak, po uwzględnieniu dawki glikokortykosteroidów, wpływu na wskaźnik aktywności, chociaż stwierdzono istotne zmniejszenie bólu, liczby obrzękniętych stawów oraz stężenia CRP [38]. Potencjalne możliwości zastosowania inhibitorów HMG-CoA w reumatologii wykazano także w kilku małych badaniach obserwacyjnych (tab. I). Aktualnie zarejestrowanych jest również 5 prób klinicznych z randomizacją, z zastosowaniem statyn w terapii RZS (tab. II) [39].

Można zatem postawić pytanie, jakiego chorego należałoby kwalifikować do leczenia statyną w przebiegu RZS, uwzględniając fakt braku rejestracyjnych wskazań do takiego postępowania? Wydaje się, że na obecnym etapie rozwoju wiedzy ocena wskazań do leczenia hipolipemizującego może odbywać się tylko z przyczyn kardio-diabetologicznych, w połączeniu z oceną aktywności procesu zapalnego w przebiegu RZS.

Aktualnie istnieje kilka algorytmów oceniających ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczynio-

wego lub zgonu z tego powodu. W Europie najbardziej rozpowszechniony jest tzw. system SCORE, który uwzględnia wiek, płeć, palenie papierosów, stężenie T-Ch oraz skurczowe ciśnienie tętnicze. Na podstawie oceny pacjenta określono 10-letnie ryzyko zgonu sercowego (powyżej 5% – ryzyko wysokie i wskazanie od modyfikacji stylu życia, powyżej 10% – wskazanie do obowiązkowego leczenia hipolipemizującego) [48].

W Stanach Zjednoczonych obowiązują zalecenia *Adult Treatment Panel III Guidelines*, dzięki którym na podstawie oceny wieku, palenia papierosów, ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu (T-Ch, LDL-Ch i HDL-Ch), występowania przedwczesnej menopauzy, obciążonego wywiadu rodzinnego i chorób współistniejących (choroba wieńcowa i miażdżycy innych tętnic, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) kwalifikuje się chorego do trzech grup docelowego stężenia LDL-Ch (poniżej 100 mg/dl, 130 mg/dl i 160 mg/dl) [49]. Ocenia się, że w populacji chorych na RZS, kwalifikowanych wg zaleceń amerykańskich, 29–70% pacjentów może wymagać leczenia zmniejszającego stężenie cholesterolu [50].

Ciekawy z punktu widzenia reumatologa mógłby okazać się algorytm *Reynolds Risk Score*, który w ocenie 10-letniego ryzyka zawału bądź udaru mózgu uwzględnia także stężenie CRP [51]. Aby spróbować odpowiedzieć na pytanie, czy RZS można uznać za niezależny czynnik ryzyka miażdżycy tętnic i uwzględnić w przedstawionych wyżej algorytmach, należy zwrócić uwagę na wspomnianą już analogię z cukrzycą typu 2. Ciekawych danych w tym aspekcie dostarczyło badanie CARRÉ, które określiło częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej na 5%, u chorych na cukrzycę – 12,4% (OR = 2,3) a w przy-

Tabela I. Badania obserwacyjne z zastosowaniem statyn (układowe choroby tkanki łącznej)
Table I. *Observational studies with statins (connective tissue diseases)*

| Badanie (rok publikacji) | Wskazanie | Statyna | Dawka dobową | Liczba chorych |
|-------------------------------------|-----------|--------------------------|----------------|----------------|
| Van Doornum i wsp. (2004) [40] | RZS | atorwastatyna | 20 mg | 29 |
| Tikiz i wsp. (2005) [41] | RZS | simwastatyna | 20 mg | 15 |
| Van Denderen i wsp. (2006) [42] | ZZSK | rosuwastatyna | 20 mg | 15 |
| Kanda i wsp. (2007) [30] | RZS | simwastatyna | 10 mg | 24 |
| Mäki-Petäjä i wsp. (2007) [43] | RZS | simwastatyna ezetymib | 20 mg 10 mg | 20 |
| Charles-Schoeman i wsp. (2007) [44] | RZS | atorwastatyna | 80 mg | 11 |
| Abou-Raya i wsp. (2007) [45] | twardzina | atorwastatyna | 20 mg | 20 |
| Shirinsky i wsp. (2009) [46] | RZS | simwastatyna | 40 mg | 43 |
| De Kruif i wsp. (2009) [47] | TRU | rosuwastatyna | 10 mg | 19 |

Tabela II. Próby kliniczne z randomizacją z zastosowaniem statyn (RZS)**Table II.** Randomized clinical trials with statins (rheumatoid arthritis)

| Nazwa badania | Faza | Statyna | Aktualny status (zakończenie) |
|---|--------|---------------|--|
| Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitor on Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Rheumatoid Arthritis | II | rosuwastatyna | badanie w toku – brak rekrutacji |
| Effects of Atorvastatin on Disease Activity and HDL Cholesterol Anti-Inflammatory Properties in Patients With Rheumatoid Arthritis | IV | atorwastatyna | badanie w toku – brak rekrutacji |
| Effects of Rosuvastatin on Surrogate Markers for Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis – RORA | II/III | rosuwastatyna | badanie zakończone (styczeń 2008 r.) |
| A Double Blind, Placebo Controlled, Phase II, Randomized Study of Lovastatin Therapy in the Treatment of Mildly Active Rheumatoid Arthritis | II | lowastatyna | badanie w toku – aktywna rekrutacja (sierpień 2010 r.) |
| A Randomized, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics of Simvastatin and Methotrexate in Combination With Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis | I | simwastatyna | badanie zakończone (kwiecień 2008 r.) |

padku RZS na 12,9% (OR = 3,1) [52]. Wykazano ponadto, że umieralność po zawale serca u chorych na RZS jest porównywalna z występującą u pacjentów z cukrzycą, a skuteczne leczenie chorych na RZS powikłane cukrzycą za pomocą leków inhibitorów TNF- α może przyczynić się do zmniejszenia oporności na insulinę i poprawy kontroli glikemii [53]. Jednocześnie u chorych na RZS bez cukrzycy, choroby wieńcowej oraz innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego obserwuje się stały postęp zmian miażdżycowych mierzony zwiększeniem grubości błony środkowej tętnicy szyjnej wewnętrznej (IMT – *intima media thickness*) [54].

Wnioski i perspektywy na przyszłość

O nieuchronności włączenia statyn do reumatologicznego arsenału terapeutycznego wydają się przesądzać przytoczone dane epidemiologiczne (choroby układu sercowo-naczyniowego jako główna przyczyna śmiertelności chorych na układowe choroby tkanki łącznej) oraz wyniki zakończonego przed terminem badania JUPITER (17 802 osoby bez chorób układu sercowo-naczyniowego, z LDL-Ch < 130 mg/dl i hsCRP > 2 mg/l, leczonych przez 2 lata rosuwastatyną w dawce 20 mg/dobę), wykazujące redukcję częstości występowania zawałów serca o 0,5%, udarów mózgu o 0,3% i ogólnej śmiertelności o 0,6%) [55]. Należy podkreślić konieczność przeprowadzenia u każdego chorego oceny indywidualnego wyjściowego profilu ryzyka serco-

wo-naczyniowego oraz jego systematycznej kontroli w trakcie obserwacji. Wydaje się, że ze względu na częstotliwość wizyt kontrolnych w monitorowaniu leczenia RZS, obowiązek taki ciąży właśnie na reumatologu w ścisłej współpracy z lekarzem rodzinnym i kardiologiem.

Jednocześnie należy zachęcać chorych na RZS do stosowania leczenia behawioralnego ukierunkowanego na poprawę lipidogramu i eliminację innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (dostosowana do wydolności aktywność fizyczna, dieta, zaprzestanie palenia). Bezwzględną koniecznością jest dążenie do uzyskania klinicznej remisji choroby (DAS28 < 2,6), co znacząco ograniczy niekorzystny wpływ przewlekłego procesu zapalnego oraz umożliwi zwiększenie aktywności fizycznej. Wspomniana systematyczna analiza (z użyciem powszechnie dostępnych algorytmów, np. SCORE) ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego powinna być jednocześnie nakierowana na selekcję chorych, którzy mogliby odnieść największą korzyść z leczenia statynami. Pamiętać przy tym należy, że ewentualne wdrożenie terapii inhibitorem HMG-CoA nie może być substytutem modyfikacji stylu życia i dążenia do uzyskania remisji.

W ocenie perspektyw stosowania statyn w reumatologii należy uwzględnić nowe nadal niedostępne w Polsce preparaty (rosuwastatyna, prawastatyna). Istnieje również hipoteza, że samo zmniejszenie stężenia cholesterolu, a nie stosowanie statyny, może działać przeciwzapalnie i poprawiać funkcję śródbłonna naczyniowego.

niowego. Wydaje się zatem, że leki o innych mechanizmach działania hipolipemizującego mogą prezentować ciekawe, z punktu widzenia reumatologa, właściwości. Należą do nich m.in.: inhibitor jelitowej absorpcji cholesterolu – ezetymib (rejestracja w Polsce – 2008 r.) [43], inhibitory acetyltransferazy Acyl-CoA (ACAT) [56] oraz peptyd „apo A-1 mimetyczny” (apolipoproteina A-1) [57]. Równocześnie poszukuje się predyktorów dobrej odpowiedzi na leczenie statynami, co pomogłoby w kwalifikacji chorych do takiego leczenia (np. stężenie IL-10) [46]. Jednocześnie prowadzone są badania i oceny farmakoeconomiczne, których wstępne wyniki wydają się bardzo korzystne dla zastosowania statyn w leczeniu chorych na RZS [58]. Dokumentem określającym m.in. aktualne miejsce inhibitorów HMG-CoA w codziennej praktyce reumatologicznej są zalecenia Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi – EULAR [59]:

1. Reumatoidalne zapalenie stawów powinno być traktowane jako stan związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzenie to może odnosić się również do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczykowego zapalenia stawów kręgosłupa (ŁZS), chociaż dowody w tym przypadku są słabsze. Zwiększone ryzyko wydaje się wynikać zarówno z przyczyn kardiologicznych, jak i przewlekłego procesu zapalnego.
2. W celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego konieczna jest kontrola aktywności RZS.
3. Systematyczna coroczna ocena czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wg krajowych standardów kardiologicznych jest wskazana w przypadku wszystkich chorych na RZS i powinna być rozważona u pacjentów z rozpoznaniem ZZSK i ŁZS. Ocena ta powinna być każdorazowo ponawiana w przypadku zmiany leczenia przeciwreumatycznego.
4. U pacjentów spełniających 2 z 3 poniższych kryteriów:
 - czas trwania choroby powyżej 10 lat,
 - obecność RF lub przeciwciał anty-CCP w surowicy,
 - obecność określonych objawów pozastawowych, ocenione na podstawie „modeli kardiologicznych” ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej powinno być pomnożone przez „1,5”.
5. W przypadku wykorzystania modelu SCORE zaleca się użycie wskaźnika aterogenności (T-Ch/HDL-Ch).
6. Profilaktyka i leczenie pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego powinno odbywać się wg zaakceptowanych krajowych standardów.
7. Statyny, ACE-inhibitory i/lub blokery receptora AT-II powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu u chorych na układowe choroby tkanki łącznej.

8. Znaczenie koksycybów i większości NLPZ w kontekście ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest jednoznacznie określone i wymaga dalszych badań. Należy zachować szczególną rozwagę w stosowaniu tych leków u chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obecnością jej czynników ryzyka.

9. Kortykosteroidy – należy dążyć do stosowania najniższych możliwych dawek.

10. Należy zachęcać do zaprzestania palenia tytoniu.

Stosując statynę u chorego na RZS, nie można jednak zapominać o potencjalnych poważnych działaniach niepożądanych tej grupy leków. Wiele z nich może imitować objawy układowych chorób tkanki łącznej (miopatia, zapalenie mięśni, zapalenie przyczepów ścięgien, zespół toczniopodobny), dlatego w procesie leczenia podstawowe znaczenie ma ścisła współpraca chorego i reumatologa.

W konkluzji stwierdzić należy, że wysiłki i działania środowiska reumatologicznego powinny zmierzać do uwzględnienia RZS wśród czynników ryzyka miażdżycy tętnic, tak jak ma to już miejsce w przypadku oceny zagrożenia osteoporozą [60]. Wydaje się również, że na podstawie zgromadzonej dotychczas wiedzy i wyników prowadzonych obecnie badań istnieją w najbliższej przyszłości realne szanse na włączenie wybranych układowych chorób tkanki łącznej do wskazań rejestrowanych dla statyn.

Piśmiennictwo

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
2. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124-2126.
3. Turesson C. Endothelial expression of MHC class II molecules in autoimmune disease. *Curr Pharm Res* 2004; 10: 129-143.
4. Liuzzo G, Angiolillo DJ, Buffon A, et al. Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina. *Circulation* 2001; 103: 2236-2241.
5. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004; 110: 1774-1779.
6. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 952-955.
7. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-1307.
8. Södergren A, Stegmayr B, Lundberg V, et al. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 263-266.
9. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 348-353.

10. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R984-991.
11. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1734-1739.
12. Nurmohamed MT, Dijkmans BA. Dyslipidaemia, statins and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 453-455.
13. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 184-188.
14. Remans PH, van Oosterhout M, Smeets TJ, et al. Intracellular free radical production in synovial T lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2003-2009.
15. Hyka N, Dayer JM, Modoux C, et al. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 2001; 97: 2381-2389.
16. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2541-2549.
17. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 242-245.
18. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007; 46: 350-357.
19. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 64-69.
20. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3450-3457.
21. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow-up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2293-2299.
22. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-732.
23. Tureson C, McClelland RL, Christianson TJ, et al. 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: 70-75.
24. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-1177.
25. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184-2187.
26. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KM, et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology* 2007; 46: 1824-1827.
27. Kotyla PJ, Śliwińska-Kotyla B, Lewicki M, Kucharz EJ. Znaczenie inhibitorów hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyn) w reumatologii. *Reumatologia* 2005; 43: 20-25.
28. Bielinska A, Gtuszko P. Statyny – czy okażą się przydatne w reumatologii? *Pol Arch Med Wewn* 2007; 17: 420-425.
29. Yokota K, Miyazaki T, Hirano M, et al. Simvastatin inhibits production of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 and cell proliferation induced by tumor necrosis factor-alpha in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 463-471.
30. Kanda H, Yokota K, Kohno C, et al. Effects of low-dosage simvastatin on rheumatoid arthritis through reduction of Th1/Th2 and CD4/CD8 ratios. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 364-368.
31. Funk JL, Chen J, Downey KJ, et al. Bone protective effect of simvastatin in experimental arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1083-1091.
32. Nagashima T, Okazaki H, Yudoh K, et al. Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation: a potential therapeutic approach to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 579-586.
33. Hermann F, Forster A, Chenevard R, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 461-464.
34. Walewska E, Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A. Zaburzenia metabolizmu glukozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2008; 46: 356-360.
35. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.
36. Jick SS, Choi H, Li L, et al. Hyperlipidemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 546-551.
37. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 2015-2021.
38. Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, et al. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007; 34: 964-968.
39. <http://www.clinicaltrials.gov>
40. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1571-1575.
41. Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, et al. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 2095-2101.

42. van Denderen JC, Peters MJ, van Halm VP, et al. Statin therapy might be beneficial for patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 695-696.
43. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 852-858.
44. Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol* 2007; 34: 1459-1464.
45. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: a potentially useful therapeutic option in the management of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl II: 103.
46. Shirinsky IV, Zheltova OI, Solovyova NY, et al. Changes in disease activity, cytokine production, and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 23-27.
47. De Kruijff MD, Limper M, Hansen HR, et al. Effect of a 3-month course of rosuvastatin in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1654.
48. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003.
49. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *Circulation* 2002.
50. Soubrier M, Zerkak D, Dougados M. Indications for lowering LDL cholesterol in rheumatoid arthritis: an unrecognized problem. *J Rheumatol* 2006; 33: 1766-1769.
51. <http://www.reynoldsriskscore.org>
52. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1395-1400.
53. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2105-2112.
54. Park YB, Ahn CW, Choi HK, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1714-1719.
55. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
56. Kharbanda RK, Wallace S, Walton B, et al. Systemic Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibition reduces inflammation and improves vascular function in hypercholesterolemia. *Circulation* 2005; 111: 804-807.
57. Charles-Schoeman C, Banquerigo ML, Hama S, et al. Treatment with an apolipoprotein A-1 mimetic peptide in combination with pravastatin inhibits collagen-induced arthritis. *Clin Immunol* 2008; 127: 234-244.
58. Bansback N, Ara R, Ward S, et al. Statin therapy in rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness and value-of-information analysis. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 25-37.
59. Peters MJL, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; doi:10.1136/ard.2009.113696.
60. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>