Wydział Wojskowo-Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# PORÓWNANIE WPŁYWU LECZENIA STATYNĄ W MONOTERAPII I W TERAPII SKOJARZONEJ Z EZETYMIBEM NA IMMUNOLOGICZNE MECHANIZMY REGULACYJNE U PACJENTÓW Z CHOROBĄ WIEŃCOWĄ

*lek. Paulina Jackowska*

Promotor: *dr hab. n. med. prof. nadzw. Marlena Broncel*

Recenzenci: *dr hab. n. med. Karina Wierzbowska-Drabik*

*prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień*

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) i Kardiologicznego (ESC) z 2011r. uaktualnionymi w 2012r. docelowe stężenie cholesterolu LDL-C, u pacjenta po przebytym zawale mięśnia sercowego, powinno wynosić poniżej 70 mg/dl. Obecnie podstawą leczenia hipolipemizującego są statyny ich zastosowanie wiąże się ściśle z redukcją śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Przy braku skuteczności monoterapii można zwiększyć dawkę statyny co wiąże się z nasileniem działań niepożądanych lub dołączyć ezytymib (inhibitor wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego). W badaniu IMPROVE-IT wykazano, że dodanie ezetymibu do terapii simwastatyną zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe. Statyny wykazują wiele dobrze poznanych działań plejotropowych, coraz częściej mówi się o ich immunomodulujacych właściwościach natomiast wpływ na komórki T regulatorowe jest wciąż niejasny. Z kolei ezetymib ma niewiele danych na temat właściwości plejotropowych a szczególnie immunomodulujących, dotychczas brak badań na temat wpływu ezetymibu w monoterapii lub terapii skojarzonej ze statyną na komórki T regulatorowe.

**Cel pracy:** Zbadanie wpływu trzech różnych terapii o równoważnej sile hipolipemicznej: atorwastatyny w dawce 40 mg (A40), rozuwastatyny w dawce 20 mg (R20) i terapii skojarzonej atorwastatyny 10 mg z ezetymibem w dawce 10 mg (A10+E10) na immunologiczne mechanizmy regulacyjne poprzez ocenę ekspresji mRNA czynnika transkrypcyjnego dla komórek T regulatorowych (FoxP3) i ekspresji mRNA odpowiadającej tej populacji limfocytów IL -10 oraz ocenę korelacji między działaniem hipolipemicznym a ekspresją w/w parametrów immunologicznych.

**Materiał i metodologia**: Do badania zakwalifikowano 65 pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową, których zrandomizowano do trzech grup terapeutycznych A40, R20 i A10+E10. Po 1 i po 6 miesiącach terapii oceniano ekspresję mRNA FoxP3 i IL-10 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMCs) metodą real time PCR oraz parametry lipidowe.

**Wyniki:** W każdej z badanych grup zaobserwowano obniżenie średniego stężenia LDL-C, non-HDL-C oraz cholesterolu całkowitego, efekt hipolipemiczny był porównywalny. Redukcja LDL-C u pacjentów leczonych monoterapią była zależna od wyjściowego stężenia LDL-C. Im wyższe stężenie LDL tym większa redukcja. Takiej zależności nie wykazano przy skojarzeniu statyny z ezetymibem. W każdej z grup leczenie hipolipemiczne nie wpłynęło na zmianę ekspresji mRNA FoxP3 i IL-10 zarówno po 1 jak i po 6 miesiącach terapii. W grupie A40 po 6 miesiącach wystąpił wzrost ekspresji mRNA FoxP3 w porównaniu z grupą R20 ale nie różnił się istotnie od grupy A40. Zaobserwowano istotne dodatnie korelacje między zmianami ekspresji FoxP3 i IL-10 w grupie A40 i R20. Nie wykazano takich zależności w grupie A10 +E10.

**Wnioski:** Wpływ trzech terapii o równoważnej sile hipolipemicznej: atorwastatyny w dawce 40 mg/d, rozuwastatyny 20 mg/d i terapii skojarzonej atorwastatyny 10mg/d z ezetymibem 10mg/d na stężenie CRP był zbliżony, natomiast zróżnicowany odnośnie limfocytów T regulatorowych u chorych ze stabilną chorobą wieńcową.

Paulina Jankowska .....

Podpis doktoranta

.....

Podpis promotora