

Krioterapia ogólnoustrojowa zmniejsza aktywność fibrynolityczną krwi u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i osób z chorobą zwyrodnieniową stawów

Whole-body cryotherapy decreases fibrinolytic activity in blood of patients with rheumatoid arthritis and patients with osteoarthritis

Julita Istrati¹, Piotr Głuszko¹, Robert Suszko², Teresa Iwaniec³

¹Zakład Reumatologii i Balneologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Głuszko

²5. Wojskowy Szpital Kliniczny w Krakowie

³II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, krioterapia ogólnoustrojowa, fibrynoliza, hemostaza.

Key words: rheumatoid arthritis, whole-body cryotherapy, fibrinolysis, hemostasis.

Streszczenie

W reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) istnieje podwyższone ryzyko występowania zawału serca i innych powikłań ze strony układu krążenia. W aktywnym RZS stwierdza się ponadto stan pobudzenia układu krzepnięcia i fibrynolizy, co w pewnym stopniu tłumaczy częstsze incydenty sercowo-naczyniowe. Celem przeprowadzonych badań było sprawdzenie, czy powszechnie uznana za bezpieczną, ogólnoustrojowa krioterapia stosowana w fizykoterapii RZS może zaburzać chwiejną równowagę układu hemostatycznego. Wykonano badania wybranych parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy u 46 pacjentów z RZS oraz 20 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (OA), poddanych 10 cyklom leczenia w komorze kriogenicznej (w temperaturze -120°C przez 3 min). Stwierdzono, że taka terapia nie powoduje hamowania odczynu ostrej fazy u chorych na RZS – stężenie białka C-reaktywnego (CRP) we krwi nie uległo zmianie. Zaobserwowano natomiast zmiany w układzie fibrynolitycznym w postaci zmniejszenia stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) w osoczu i zwiększenia stężenia kompleksów plazminy–antyplazminy (PAP) ($p < 0,05$) u chorych na RZS, a także zmniejszenia stężenia t-PA i zwiększenia stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) ($p < 0,05$) u chorych na OA. Pomimo braku jakichkolwiek negatywnych objawów klinicznych związanych z tymi zmianami autorzy uważają, że terapia chorych na RZS w komorze kriogenicznej może zaburzać równowagę w układzie hemostazy–fibrynolizy i u niektórych pacjentów może zwiększać ryzyko zakrzepicy i powikłań sercowo-naczyniowych.

Summary

In rheumatoid arthritis (RA) there is increased risk of myocardial infarction and other cardiovascular diseases. In active process of RA one can find activation of hemostatic and fibrinolytic system and partially this can explain more frequent cardiovascular complications. Generally, the whole-body cryotherapy, thought to be safe method in treating RA patients, can potentially change unstable balance in coagulation system. We measured some factors of hemostatic and fibrinolytic system in 46 RA patients and 20 OA patients treated in cryogenic chamber during 10 sessions (in temperature -120°C for 3 min). We found no inhibition of acute phase reactants in RA patients – there was no changes in serum CRP concentration. On the contrary, we found changes in the fibrinolytic system – i.e. lowering of t-PA antigen level in blood and increasing of PAP complexes concentrations ($p < 0.05$) in blood of RA patients. Lowering of t-PA antigen level and increasing of PAI-1 concentrations ($p < 0.05$) were seen after 10 sessions of cryotherapy in a group of OA patients. Despite the fact that there was no clinical adverse event observed, we conclude that the therapy of RA patients in cryogenic chamber can disturb hemostatic-fibrinolytic balance and in some patients may lead to thrombosis and cardiovascular events.

Adres do korespondencji:

dr med. Julita Istrati, Zakład Reumatologii i Balneologii CM UJ, ul. Śniadeckich 16, 31-531 Kraków, tel. +48 12 625 47 55, e-mail: julitai@tlen.pl

Praca wpłynęła: 16.03.2010 r.

Wstęp

Aktywne reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) charakteryzuje odczyn zapalny, wyrażający się przyspieszeniem OB, zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, seromukoidu i fibrynogenu, trombocytozą, wzrostem aktywności cytokin prozapalnych oraz innych mediatorów zapalenia [1]. Uważa się, że te liczne mediatory stanu zapalnego, a także humoralne oraz komórkowe reakcje immunologiczne mogą powodować wiele zmian pozastawowych, np. zapalenia naczyń, nadreaktywność naczyń (zespół Raynauda) i uszkodzenia narządów wewnętrznych. Prawdopodobnie stan zapalny przyczynia się do częstszych w tej grupie chorych incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) [2].

W wielu współczesnych badaniach podkreśla się udział czynników zapalnych w patogenezie miażdżycy tętnic, która u chorych na RZS pojawia się częściej niż w innych populacjach. W patogenezie powikłań naczyniowo-zakrzepowych pewną rolę mogą odgrywać takie czynniki, jak fibrynogen, D-dimery, czynnik von Willebranda (białko umożliwiające adhezję płytek krwi do uszkodzonego śródbłonka ściany naczyniowej; vWF) czy zwiększona liczba płytek krwi [3]. Pogotowie prozakrzepowe związane z ogólnoustrojowym stanem zapalnym jest u większości chorych na RZS równoważone przez wzmożoną aktywność układu fibrynolitycznego. Równowaga ta może jednak zostać zaburzona wskutek działania różnych czynników zewnętrznych lub wewnętrznych, a jednym z takich czynników zewnętrznych może się okazać narażenie na niskie temperatury wykorzystywane w fizyoterapii chorych na RZS.

Istnieją doniesienia wskazujące, że ogólnoustrojowa ekspozycja na niskie temperatury może wpływać na niektóre czynniki układu krzepnięcia i fibrynolizy. Badacze norwescy stwierdzili, że obniżona temperatura otoczenia powoduje niewielkie zwiększenie liczby erytrocytów we krwi (hemokoncentracja) i stymuluje syntezę tromboksanu B₂. Również pomiary takich czynników, jak tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), będący głównym fizjologicznym aktywatorem plazminogenu do plazminy, oraz jego inhibitor (PAI-1), wskazywały na pojawienie się tendencji do hamowania fibrynolizy [4, 5]. PAI-1 inaktywuje aktywatory plazminogenu, tworząc z nimi kompleksy. Równowaga pomiędzy t-PA i PAI-1 kontroluje aktywność fibrynolityczną osocza.

W innych badaniach wykazano wzrost liczby płytek krwi, stężenia fibrynogenu, białka C i białka S oraz t-PA i PAI-1 u ludzi w miesiącach zimowych, czym próbuje się tłumaczyć wzrost umieralności z powodu zawału serca w zimie. Obserwacje te nie dotyczyły skrajnie niskich temperatur, tj. poniżej -100°C , lecz naturalnych warunków pogodowych. U ludzi poddanych jednorazowej eks-

pozycji na niskie temperatury wykazano zmniejszenie stężenia vWF, lepkości osocza, niewielkie, ale statystycznie istotne zwiększenie stężenia PAI-1 oraz obniżenie ciśnienia tętniczego i częstotliwości pracy serca [6, 7]. Krótkie, nagłe ekspozycje na zimno zwiększają więc ryzyko wystąpienia ostrej reakcji ze strony serca i naczyń oraz układu hemostazy i fibrynolizy.

W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, u których stwierdzono objaw Raynauda, wykazano zwiększone stężenie czynnika von Willebranda (aktywatora płytek krwi) i endoteliny 1, która indukuje zaburzenia naczynioruchowe. Oba badane parametry uległy zwiększeniu po poddaniu pacjentów ekspozycji na niskie temperatury [8]. Podobne zjawiska mogą zachodzić u chorych na RZS, u których często występuje objaw Raynauda, zapalenia naczyń, a równowaga układu hemostazy i fibrynolizy jest zachwiana [9, 10].

Celem badania były: ocena wpływu krioterapii ogólnoustrojowej na wybrane parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy krwi, próba określenia różnic w reakcji układu fibrynolitycznego u chorych na RZS o różnej aktywności oraz u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów (*osteoarthritis* – OA), a także próba weryfikacji dotychczasowych poglądów dotyczących ryzyka powikłań zakrzepowych u chorych poddanych krioterapii ogólnoustrojowej.

Materiał i metody

Badaniem objęto 46 chorych na RZS w wieku 21–76 lat (średni wiek 50 lat), w tym 12 mężczyzn i 34 kobiety. W czasie trwania badania chorzy przyjmowali stałe dawki leków modyfikujących przebieg choroby, glikokortykosteroidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Wśród chorych na RZS u 34 pacjentów (74%) obserwowano zwiększoną aktywność stanu zapalnego, wyrażającą się podwyższonym stężeniem CRP. Za górną granicę prawidłowego CRP przyjęto 5 mg/l. Do badania zakwalifikowano także 20 osób (5 mężczyzn i 15 kobiet) z OA, w wieku 38–78 lat (średni wiek 60 lat). W okresie badania przyjmowali oni stałe dawki NLPZ. U chorych nie stosowano leków mających bezpośredni wpływ na układ krzepnięcia i fibrynolizy. Do badania nie kwalifikowano chorych z jakimikolwiek zaburzeniami w układzie krzepnięcia w wywiadzie, a także z przeciwwskazaniami do krioterapii ogólnoustrojowej.

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe. W wywiadzie szczególną uwagę zwrócono na przebieg choroby podstawowej, sposób leczenia, występowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czas trwania sztywności porannej stawów i natężenie bólu.

Terapię w komorze niskotemperaturowej prowadzono w Małopolskim Centrum Krioterapii w 5. Wojskowym Szpitalu Klinicznym w Krakowie.

Pacjenci byli poddawani 10-dniowemu cyklowi zabiegów w komorze kriogenicznej. Zabieg trwał 2–3 min, temperatura w komorze kriogenicznej wynosiła -120°C . Krew do badań laboratoryjnych pobierano (przy minimalnej stężeniu żyłnej) u każdego pacjenta 3-krotnie w ciągu badania, w dniu „zerowym”, przed rozpoczęciem terapii w komorze kriogenicznej oraz po pierwszym i dziesiątym zabiegu krioterapii ogólnoustrojowej, do 15 min od zakończenia zabiegu.

We krwi chorych na RZS oznaczano stężenia: CRP, t-PA, PAI-1 (oznaczono u 21 chorych), kompleksów plazminy–antyplazminy (PAP), kompleksów trombiny–antytrombiny (TAT), D-dimerów, fibrynogenu, czynnika von Willebranda. U chorych na OA oznaczano stężenie t-PA oraz PAI-1. Wszystkie oznaczenia przeprowadzono zgodnie z instrukcją producenta zestawów laboratoryjnych.

Rozpoznanie choroby ustalono, korzystając z kryteriów ACR z 1987 r. Stopień aktywności procesu zapalnego w przebiegu RZS określano na podstawie analizy stężenia CRP w surowicy oraz na podstawie subiektywnej oceny przez chorego dolegliwości bólowych związanych z RZS wg skali VAS (wzrokowo-analogowa skala odczucia bólu) w zakresie 0–10. Do grupy pacjentów z aktywnym RZS zakwalifikowano chorych, u których stwierdzono stężenie CRP powyżej 5 mg/l oraz nasilenie bólu w skali VAS powyżej 5. Według skali VAS oceniano również stopień dolegliwości bólowych u chorych na OA.

Wyniki

W grupie chorych na RZS w dniu „zerowym”, przed rozpoczęciem terapii, średnie stężenia CRP, D-dimerów, fibrynogenu, vWF, kompleksów TAT i kompleksów PAP pozostawały powyżej górnych wartości prawidłowych i w trakcie leczenia nie uległy istotnym zmianom. Stężenia t-PA oraz PAI-1 były prawidłowe. Już po pierwszym zabiegu krioterapii ogólnoustrojowej stężenia t-PA się zmniejszyły, natomiast wzrosły stężenia kompleksów PAP w osoczu (tab. I).

W grupie osób z małą aktywnością RZS ($\text{CRP} < 5 \text{ mg/l}$) także nastąpiło istotne zmniejszenie stężenia t-PA i zwiększenie stężenia kompleksów PAP w osoczu po zakończeniu całego cyklu leczenia w komorze. U chorych na RZS ($n = 21$) obserwowano także tendencję do wzrostu stężeń PAI-1 w kolejnych badaniach.

U wszystkich chorych na RZS oznaczono wyjściowe stężenie CRP w surowicy w dniu „zerowym” w celu określenia aktywności procesu zapalnego w przebiegu RZS, natomiast u 29 chorych oznaczono stężenia CRP po pierwszym i dziesiątym zabiegu w komorze kriogenicz-

nej w celu oceny wpływu terapii na ten wskaźnik stanu zapalnego. Stężenia CRP nie zmieniły się podczas leczenia.

Stężenia t-PA oraz PAI-1 w grupie chorych na OA pozostawały w granicach norm laboratoryjnych. Po dziesiątym zabiegu w komorze kriogenicznej stężenia t-PA w osoczu się zmniejszyły, a stężenia PAI-1 zwiększyły (tab. II).

Badanie nie wykazało zmian pozostałych oznaczeń wykonanych w grupie chorych na RZS (stężenia TAT, D-dimerów, fibrynogenu, CRP, vWF) w czasie terapii w komorze kriogenicznej (tab. I), co może mieć znaczenie kliniczne, tym bardziej że u niektórych chorych obserwowano zwiększenie stężeń kompleksów TAT po dziesiątym zabiegu w komorze kriogenicznej.

Wykazano większe stężenia t-PA w grupie chorych na RZS w porównaniu z chorymi na OA ($p < 0,005$), co zwykle jest opisywane w tej chorobie zapalnej.

U wszystkich chorych na RZS i OA odnotowano subiektywną poprawę ogólnego samopoczucia i zmniejszenie dolegliwości bólowych po terapii w komorze kriogenicznej (VAS). Nie zaobserwowano także jakichkolwiek powikłań terapii w komorze kriogenicznej.

Dyskusja

Wyniki badań autorów niniejszej pracy świadczą o możliwości zaburzeń regulacji układu fibrynolitycznego podczas zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej.

Solomon i wsp. [11] w badaniach prospektywnych stwierdzili, że względne ryzyko wystąpienia zawału serca u kobiet cierpiących na RZS jest dwa razy większe niż w innych populacjach i jeszcze wzrasta wraz z czasem trwania choroby. So i wsp. [9] obserwowali u chorych na RZS wzmogoną generację trombiny w postaci wzrostu stężeń kompleksów TAT oraz fibrynolizy w postaci zwiększonych stężeń kompleksów PAP i D-dimerów. W grupie badanej przez autorów u blisko 70% chorych na RZS zaobserwowano stężenia D-dimerów powyżej górnej granicy normy ($722,69 \pm 305,92$), a u ponad 50% chorych stężenia vWF, kompleksów TAT, fibrynogenu przekroczyły górną granicę normy laboratoryjnej. Badania So i wsp. [9] wykazują również zależność aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy od nasilenia procesu zapalnego, co wyraża się wystąpieniem silnej dodatniej korelacji pomiędzy stężeniami CRP a TAT oraz D-dimerów.

Dodatnia korelacja między TAT a D-dimerami sugeruje natomiast, że aktywacja fibrynolizy jest wtórna do aktywacji krzepnięcia i dzięki temu płynność krwi pozostaje utrzymana. Jest to jednak chwiejna równowaga, która może ulec zaburzeniu pod wpływem dodatkowych czynników zewnętrznych i wewnętrznych, a takim czynnikiem może być ekspozycja na zimno. Znany jest fakt wzrostu umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych

Tabela I. Stężenia oznaczanych parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy u chorych na RZS ($n = 46$), wartości średnie \pm SD

Table I. Results of measured parameters of hemostatic and fibrinolysis system in blood of patients with RA ($n = 46$), medium value \pm SD

Badane parametry	I pobranie krwi	II pobranie krwi	III pobranie krwi
	dzień 0	dzień 1.	dzień 10.
t-PA $n = 46$	5,37 \pm 4,27 norma: 1–12 ng/ml	4,78 \pm3,92 *$p = 0,001$	4,39 \pm3,16 **$p = 0,00001$
PAP $n = 32$	565,28 \pm 281,37 norma: 120–700 μ g/l	707,68 \pm366,36 *$p = 0,015$	720,85 \pm303,54 **$p = 0,0003$
PAI-1 $n = 21$	32,09 \pm 18,65 norma: 45 \pm 33 ng/ml	39,63 \pm 17,63	47,26 \pm 24,03
TAT $n = 32$	6,95 \pm 6,54 norma: 1–4 μ g/l	6,93 \pm 6,19	8,06 \pm 8,13
D-dimer $n = 32$	722,69 \pm 305,92 norma: 0–500 ng/ml	692,52 \pm 312,82	699,38 \pm 301,93
fibrynogen $n = 32$	4,23 \pm 1,34 norma: 1,8–3,5 g/l	4,23 \pm 1,25	4,62 \pm 1,5
CRP $n = 29$	20,32 \pm 23,23 norma: 0–3 mg/l	21,541 \pm 24,93	21,546 \pm 21,56
vWF $n = 11$	158,42 \pm 52,96 norma: 50–160%	159,06 \pm 51,34	156,81 \pm 49,02

* różnica istotna statystycznie pomiędzy pobraniami krwi I i II, ** różnica istotna statystycznie pomiędzy pobraniami krwi I i III

w okresie zimowym [12–14] czy częstotści napadów dusznicy bolesnej u chorych wychodzących na zewnątrz z ciepłych pomieszczeń w mroźne dni. Są to przykłady skutków krótkiej ekspozycji na niskie temperatury, podobnej nieco do ekspozycji stosowanej w celach terapeutycznych.

Leczenie zimnem jest uznaną metodą fizykoterapeutyczną, często stosowaną także u chorych na RZS. Jej celem jest głównie osiągnięcie efektu przeciwbólowego, choć istnieją także doniesienia o przeciwzapalnym działaniu krioterapii [15]. Wyniki nielicznych badań dotyczących wpływu krioterapii na wskaźniki stanu zapalnego

Tabela II. Stężenia t-PA i PAI-1 u chorych na OA, wartości średnie \pm SD

Table II. Levels of t-PA and PAI-1 in plasma of patients with OA, medium value \pm SD

Badane parametry	I pobranie krwi	II pobranie krwi	III pobranie krwi
	dzień 0	dzień 1.	dzień 10.
t-PA [ng/ml] $n = 20$	3,31 \pm 2,56	2,78 \pm 2,34	2,42 \pm1,89 *$p = 0,0002$
PAI-1 [ng/ml] $n = 12$	33,87 \pm 10,01	37,48 \pm 18,0	45,82 \pm13,29 *$p = 0,01$

* różnica istotna statystycznie pomiędzy pobraniami krwi I i III

oraz stężenia frakcji białkowych są niejednoznaczne. W badaniach przeprowadzonych przez Jonderko i wsp. [16] nie obserwowano różnic w stężeniach seromukoidu i α 2-globulin u chorych na RZS, natomiast badania przeprowadzone w grupie chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa wykazały istotne zmniejszenie stężenia CRP, seromukoidu, IgA oraz IgG, a także zwiększenie stężenia β 1-globulin [17]. W badaniu autorów u chorych na RZS średnie stężenie CRP nie uległo istotnym statystycznie zmianom.

W dostępnym piśmiennictwie informacje dotyczące zmian w układzie hemostatycznym u ludzi poddanych zabiegom w komorze niskotemperaturowej są bardzo skąpe. Istnieją jedynie pojedyncze obserwacje przypadków powikłań zakrzepowych i lista przeciwwskazań, obejmująca m.in. niestabilną chorobę wieńcową, krioglobulinemię i zakrzepicę żylną – co wynika raczej z przesłanek teoretycznych niż szeroko zakrojonych badań klinicznych [18, 19].

Wyniki omawianego badania wskazują na zmiany równowagi dotyczące układu fibrynolitycznego. Już po pierwszej ekspozycji na niską temperaturę w komorze obserwowano zmniejszenie stężenia t-PA we krwi chorych na RZS, a także wzrost stężenia kompleksów PAP, co wskazuje na hamowanie procesów fibrynolizy. Zmiany te utrzymują się również po dziesiątym zabiegu w komorze kriogenicznej. Jednocześnie u chorych na RZS odnotowano tendencję do wzrostu stężenia PAI-1.

Powyższe zmiany obserwowano również w grupie osób z OA. U nich także dochodzi do zmniejszenia stężenia t-PA i zwiększenia stężenia PAI-1. Obydwa zjawiska występują po dziesiątym zabiegu w komorze kriogenicznej. Świadczą one o istnieniu ogólnej tendencji do występowania zaburzeń w układzie hemostazy i fibrynolizy pod wpływem krótkiej, nagłej ekspozycji na skrajnie niskie temperatury, przy czym u chorych z pobudzonym układem krzepnięcia (RZS) zachodzą one znacznie wcześniej.

Choroba zwyrodnieniowa stawów nie jest układową chorobą zapalną, a kwalifikując tę grupę chorych do krioterapii ogólnoustrojowej, uwzględniono wszelkie przeciwwskazania, w tym ewentualne zmiany zakrzepowe. Można więc przyjąć, że u tych chorych nie istniały szczególne czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych, ale i w tej grupie pod wpływem krioterapii pojawiła się niekorzystna zmiana w stężeniach t-PA oraz PAI-1, sugerująca obniżenie aktywności fibrynolitycznej. Z uwagi na koszty u pacjentów z OA nie oznaczano stężeń TAT, PAP, D-dimerów, wychodząc z założenia, że chorzy ci nie mają poważniejszych zaburzeń układu krzepnięcia. Autorzy mają świadomość, że przeprowadzenie tych pomiarów mogłoby wyłonić podgrupę chorych z subklinicznym zaburzeniem hemostazy. Również w grupie

chorych na RZS z małą aktywnością choroby obserwowano zmniejszenie stężenia t-PA w osoczu i zwiększenie stężenia kompleksów PAP. Były to wahania w zakresie normy laboratoryjnej, niemniej jednak w kierunku niekorzystnym.

Aktywność fibrynolityczna krwi jest kontrolowana przez równowagę pomiędzy t-PA i PAI-1, a zwiększone stężenia obu tych czynników oraz zmniejszenie ilorazu t-PA/PAI-1 mają wartość predykcyjną zawału serca [20, 21]. Niekorzystne wahania stężeń obu markerów w kierunku zmniejszenia ilorazu t-PA/PAI-1 wskazują więc na zaburzenie funkcji fibrynolitycznej krwi i możliwość wystąpienia powikłań ze strony serca i naczyń [22, 23].

W badanej grupie chorych na RZS stężenia kompleksów TAT, D-dimerów, fibrynogenu i vWF nie uległy istotnym zmianom pod wpływem terapii w komorze kriogenicznej, ale u ponad 50% chorych pozostawały one powyżej górnej granicy wartości prawidłowych, będąc niejako odzwierciedleniem pewnej gotowości prozakrzepowej, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego hamowania procesów fibrynolizy. Jest to zdaniem autorów zjawisko niepokojące, zwłaszcza u osób ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. W badaniu obserwowano także nieznaczny wzrost stężenia TAT w trakcie zabiegów w komorze kriogenicznej, co zwykle świadczy o pobudzeniu generacji trombin.

Obserwacje autorów wskazują na istotne zaburzenie równowagi w zakresie regulacji układu fibrynolitycznego (zwłaszcza zmniejszenie stężenia antygeny t-PA) u osób poddanych dziesięciodniowej terapii w komorze kriogenicznej. Są to zapewne zmiany odwracalne, które w trakcie trwania obserwacji nie powodowały jakichkolwiek objawów klinicznych.

Wyniki badań nie pozwalają na wyjaśnienie mechanizmu powstawania opisywanych zmian, brakuje także informacji o możliwości występowania późnych powikłań u osób poddawanych krioterapii ogólnoustrojowej. Wyniki badań autorów wskazują jednak na konieczność zachowania ostrożności i starannej weryfikacji lekarskiej. Uznanie krioterapii ogólnoustrojowej za metodę całkowicie bezpieczną dla pacjentów z RZS pozostaje kwestią otwartą.

Piśmiennictwo

1. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Wyd. I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; t. II: 1645-1657.
2. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-2745.
3. McEntegart A, Capell HA, Creran D, et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 640-644.

4. Mercer JB, Osterud B, Tveita T. The effect of short-term cold exposure on risk factors for cardiovascular disease. *Thromb Res* 1999; 95: 93-104.
5. Van der Bom JG, de Maat MP, Bots ML, et al. Seasonal variation in fibrinogen in the Rotterdam Study. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1059-1062.
6. Jansky L, Matouskova E, Vavra V, et al. Thermal, cardiac and adrenergic responses to repeated local cooling. *Physiol Res* 2006; 55: 543-549.
7. Zagrobelny Z, Halawa B, Jezierski Cz, Wawrowska A. Wpływ jednorazowego schładzania całego ciała w komorze kriogenicznej na wybrane wskaźniki hemodynamiczne i stężenie hormonów w surowicy u osób zdrowych. *Pol Tyg Lek* 1993; 48: 303-305.
8. Matsuda J, Tsukamoto M, Gohchi K, et al. Effect of total-body cold exposure on plasma concentrations of von Willebrand factor, endothelin-1 and thrombomodulin in systemic lupus erythematosus patients with or without Raynaud's phenomenon. *Acta Haematol* 1992; 88: 189-193.
9. So AK, Varisco PA, Kemkes-Matthes B, et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2510-2515.
10. Kopeikina LT, Kamper EF, Koutsoukos V, et al. Imbalance of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its specific inhibitor (PAI-1) in patients with rheumatoid arthritis associated with disease activity. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 254-260.
11. Solomon HD, Karlson WE, Rimm BE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-1307.
12. MacKenzie MA. Cold exposure and winter mortality in Europe. *Lancet* 1997; 350: 590-592.
13. Mercer JB. Cold – an underrated risk factor for health. *Environ Res* 2003; 92: 8-13.
14. Bøkenes L, Alexandersen TE, Østerud B, et al. Physiological and haematological responses to cold exposure in the elderly. *Int J Circumpolar Health* 2000; 59: 216-221.
15. Wojtecka-Łukasik E, Książopolska-Pietrzak K, Maśliński S. Chemiluminescencja granulocytów obojętnochłonnych krwi obwodowej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów poddanych krioterapii. *Reumatologia* 1996; 34: 666-667.
16. Jonderko G, Rozmus-Kuczia I, Gałaszek Z i wsp. Wpływ krioterapii na wybrane odczyny ostrej fazy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 1988; 26: 111-116.
17. Sieroń A, Stanek A, Jagodziński L i wsp. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na wybrane parametry stanu zapalnego u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów – doniesienie wstępne. W: *Krioterapia miejscowa i ogólnoustrojowa*. Zagrobelny Z (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003; 169-175.
18. Straburzyńska-Lupa A, Straburzyński G. *Fizjoterapia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 52.
19. Książopolska-Pietrzak K. Miejsce krioterapii w leczeniu chorób narządu ruchu – mechanizmy działania, wskazania i przeciwwskazania. W: *Krioterapia miejscowa i ogólnoustrojowa*. Zagrobelny Z (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003; 35-41.
20. Juhan-Vague I, Morange P, Christine Alessi M. Fibrinolytic function and coronary risk. *Curr Cardiol Rep* 1999; 1: 119-124.
21. Folsom AR. Fibrinolytic factors and atherothrombotic events: epidemiological evidence. *Ann Med* 2000; 32: 85-91.
22. Huber K. Defective fibrinolytic states as triggers of myocardial infarction: the cardiologist's view. *Ital Heart J* 2001; 2: 646-651.
23. Wiman B. Predictive value of fibrinolytic factors in coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 23-31.