

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

В обзоре рассматриваются основные причины повышения кардиоваскулярного риска у пациентов с документированным ревматоидным артритом. Обсуждаются вопросы, касающиеся характера влияния некоторых классов лекарственных средств, находящих применение в терапии этого заболевания, на риски возникновения неблагоприятных клинических исходов, связанных с кардиоваскулярными причинами.

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
провоспалительная активация,
кардиоваскулярный риск,
клинические исходы, прогноз.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим ревматическим заболеванием, ассоциированным с эрозивно-деструктивным поражением суставов, вовлечением в процесс внесуставных тканей вследствие выраженной провоспалительной активации с нередким аутоиммунным компонентом (Burgers L.E. et al., 2013). Заболевание характеризуется ранней и достаточно высокой инвалидизацией (в пределах 70%) и смертностью, преимущественно связанной с инфекционными осложнениями, почечной дисфункцией и кардиоваскулярными событиями. Во многих эпидемиологических и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) кардиоваскулярная смертность в когорте больных РА оказалась существенно выше ожидаемой (Myllykangas-Luosujarvi R.A. et al., 1995; Solomon D.H. et al., 2003; Maradit-Kremers H. et al., 2005; Solomon D.H. et al., 2006) и превосходила таковую в общей популяции в 1,28–3,0 раза (Prior P. et al., 1984; Jacobsson L.T. et al., 1993). Необходимо отметить, что этот факт, в первую очередь, явился отражением повышения кардиоваскулярной смертности, ассоциированной с инфарктом миокарда (ИМ), инсультом и сердечной недостаточностью (СН) (Kitas G.D., Erb N., 2003; Solomon D. et al., 2003). Так, в исследовании Nurses' Health Study показано, что в когорте 114 342 женщин с РА риск возникновения ИМ и инсульта составил 2,0 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,23–3,29) и 1,48 (95% ДИ 0,70–3,12) соответственно (Solomon D.H. et al., 2003). Подобные результаты отмечали и другие исследователи (Wolfe F. et al., 1994; Mikuls T.R. et al., 2002). Вместе с тем полученные ими данные свидетельствовали об отсутствии зависимости величины избыточного риска смерти в когорте больных РА от гендерных и возрастных особенностей, что не могло быть объяснено влиянием традиционных факторов риска (del Rincon I.D. et al., 2001; Stavropoulos-Kalinoglou A. et al., 2009), зачастую детектируемых еще до манифестации РА (Goodson N.J. et al., 2004; Choy E., Sattar N., 2009). При этом роль классических кардиоваскулярных факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет, гиперкоагуляция, курение, в модуляции частоты наступления неблагоприятных клинических исходов в популяции пациентов с РА

сохраняется (Chan M.Y. et al., 2008; Brady S.R.E. et al., 2009). Вместе с тем предикторы возникновения некоторых кардиоваскулярных заболеваний в когорте пациентов с РА могут отличаться от таковых в общей популяции (McEntegart A. et al., 2001; Erb N. et al., 2004; Solomon D.H. et al., 2004). Так, АГ часто является атрибутом повышения жесткости сосудистой стенки вследствие провоспалительной активации, а также ассоциируется с применением некоторых лекарств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и препаратов, модифицирующих эволюцию заболевания (Jackson S.H. et al., 1981; Rozman B. et al., 2002; Aw T.J. et al., 2005). С другой стороны, роль таких коморбидных состояний, как эндотелиальная дисфункция, гиперлипидемия, метаболический синдром и нефропатия в формировании и прогрессировании АГ в когорте больных РА, часто рассматривается как более значимая по сравнению с общей популяцией (Adamczak M. et al., 2002; Eckel R.H. et al., 2005; del Rincón I.D. et al., 2001). Однако существуют и прямо противоположные сведения. Так, в ряде популяционных исследований установлено, что в когорте пациентов с РА содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов в плазме крови достоверно ниже, а уровень диастолического артериального давления (АД) существенно выше, чем в общей популяции (McEntegart A. et al., 2001; Turesson C. et al., 2003). Кроме того, распространенность таких традиционных факторов кардиоваскулярного риска, как курение, ожирение, а также частота возникновения мозгового инсульта, между когортами пациентов с/без РА достоверно не различаются (Masi A.T. et al., 2001; McEntegart A. et al., 2001). Об отсутствии различий в отношении распространенности АГ у пациентов с РА и без такового сообщали D.H. Solomon и соавторы (2004) и P.H. Dessen и соавторы (2002b). По мнению A. McEntegart и соавторов (2001) почти в 50% случаев манифестация кардиоваскулярных событий у пациентов с РА, как и в общей популяции, может быть объяснена воздействием традиционных факторов риска. Все это позволило предположить, что негативное влияние в отношении клинических исходов у пациентов с РА могут оказывать дополнительные факторы риска,

преимущественно ассоциированные с провоспалительной активацией, оказывающей непосредственное влияние на повышение коагуляционного потенциала плазмы крови (McEntegart A. et al., 2001). С другой стороны, провоспалительная активация в когорте лиц с РА чаще сопровождается не увеличением плазменного пула общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а снижением уровня антиатерогенных фракций ХС липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина А1 (апо-А1), что способствует повышению индекса атерогенности (Hurt-Camejo E. et al., 2001). Кроме того, некоторые провоспалительные цитокины, С-реактивный протеин (СРП) и адипоцитокины, в значительной мере определяющие метаболический статус у пациентов с РА, модулируют выраженность дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности и ремоделирования артерий (Nawrocki A.R., Scherer P.E., 2004).

Таким образом, положение о том, что основной причиной повышения вероятности наступления летального исхода в популяции больных РА являются сердечно-сосудистые события, ассоциированные с прогрессированием системного атеросклероза вследствие провоспалительной активации, выглядит достаточно аргументировано (Wolfe F. et al., 1994; Symmons D.P. et al., 1998). Многочисленными неинвазивными исследованиями подтвержден высокий риск возникновения субклинических признаков системного атеросклеротического процесса и дисфункции эндотелия артерий (Kumeda Y. et al., 2002; Gonzalez-Juanatey C. et al., 2003; Wong M. et al., 2003), а также продемонстрировано существование тесной взаимосвязи между риском манифестации острого коронарного синдрома, транзиторной ишемической атаки/инсульта с выраженностью острофазовых изменений у пациентов с РА (Wolfe F. et al., 2003; Solomon D.H. et al., 2003).

Тем не менее, в качестве одной из наиболее вероятных причин повышения риска летального исхода у пациентов с РА традиционно рассматривают повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции (Maradit-Kremers H. et al., 2005), а также непосредственное негативное влияние хронического воспалительного процесса (Wallberg-Jonsson S. et al., 1999). Кроме того, многие исследователи отмечали наличие прямой тесной ассоциации между вероятностью наступления летального исхода у пациентов с РА и риском манифестации неопластических процессов и инфекционных заболеваний (Reilly P.A. et al., 1990; Askling J. et al., 2005; Koivuniemi R. et al., 2006). При этом широкое применение синтетических и биологически активных антиревматических препаратов, относящихся к болезнь-модифицирующим (базисным антиревматическим) препаратам, рассматривалось как вероятная причина ятрогенной модуляции риска возникновения не только серьезных инфекционных осложнений (в том числе оппортунистических инфекций и туберкулеза), демиелинизирующих заболеваний и опухолей различных локализаций, включая лимфомы (Cunpene G. et al.,

2003; Gomez-Reino J.J. et al., 2003; Rubbert-Roth A., 2012), но и сердечно-сосудистых заболеваний (таблица). Вместе с тем использование болезнь-модифицирующих препаратов способствовало реверсии случаев сердечно-сосудистой смертности преимущественно за счет снижения провоспалительной активации (Krause D. et al., 2000; Choi H.K. et al., 2002). Последняя рассматривается как один из наиболее мощных индукторов формирования и прогрессирования атеросклероза, дисфункции эндотелия, персистирующей тромбоцитарной агрегации и ремоделирования артерий (Gonzalez-Juanatey C., Gonzalez-Gay M.A., 2004), определяющих клиническую эволюцию многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) и СН (Goodson N., 2002; Gonzalez-Juanatey C. et al., 2003). Настоящий обзор посвящен обсуждению основных причин, способствующих элевации сердечно-сосудистого риска у пациентов с документированным РА и методам модификации последнего.

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА КАРДИОСУДУЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ РА

К настоящему времени установлено, что даже минимальное снижение выраженности провоспалительной активации может благоприятно сказываться на величине дополнительного сердечно-сосудистого риска. Результаты эпидемиологических исследований показали, что смертность, связанная с ИМ, в когорте больных РА прогрессивно снижалась пропорционально повышению частоты применения метотрексата (Krishnan E. et al., 2004). Более того, H.K. Choi и соавторам (2002) в условиях когортного исследования, включающего 1240 больных РА, удалось выявить существование 60% редукции общей смертности и 70% реверсии сердечно-сосудистой смертности после применения метотрексата. Авторы полагают, что выигрыш в выживаемости, ассоциированный со снижением провоспалительной активации, реализуемый с помощью метотрексата, в значительной мере превосходит риски, связанные с индукцией гипергомоцистеинемии и инфекционными осложнениями (Choi H.K. et al., 2002). Тем не менее, многие эксперты настаивают на необходимости длительного и широкого применения фолатов, особенно у пациентов с РА, получающих комбинацию метотрексата и сульфасалазина, для нивелирования возможных сердечно-сосудистых рисков, связанных с гипергомоцистеинемией (Haagsma C.J. et al., 1999; Choi H.K. et al., 2002). Кроме того, получены данные о том, что многие представители класса болезнь-модифицирующих препаратов, особенно биологически активные производные и циклоспорин, способны оказывать благоприятное влияние в отношении реверсии процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, лежащего в основе прогрессирования поражений органов-мишеней при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (Quyyumi A.A.,

**Влияние болезней-модифицирующих препаратов и НПВП в отношении модуляции риска
и возникновения коморбидных состояний у пациентов с РА**

(по данным: Haagsma C.J. et al., 1999; Singh G. et al., 2003; Fitzgerald G.A., 2004; Schiff M.H. et al., 2004; Rubbert-Roth A., 2012; Singh J.A., Cameron D.R., 2012; Chakravarty S.D. et al., 2013; Glaspole I.N. et al., 2013; Tosh J. et al., 2013; van Sijl A.M. et al., 2013)

Название препарата	Класс лекарственных средств	Характер влияния
Преднизолон	Глюкокортикоиды	Повышение риска АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета, остеопороза
Метотрексат	Антиметаболит фолиевой кислоты	Повышение циркулирующего уровня гомоцистеина и гомоцистеинурии по сравнению с плацебо
Лефлуномид	Ингибитор фермента дегидрооротат дегидрогеназы	Повышение риска возникновения АГ, гиперлипидемии по сравнению с плацебо и НПВП
Циклоспорин	Ингибитор кальциневрина	Повышение риска возникновения АГ, гиперлипидемии по сравнению с плацебо и НПВП
Тоцилизумаб	Гуманизированные антитела против циркулирующих и мембраноассоциированных рецепторов к интерлейкину (ИЛ)-6	Повышение риска возникновения гиперлипидемии по сравнению с плацебо и НПВП
Анакинра	Антагонист рецепторов ИЛ-1 β	Повышение риска возникновения сердечно-сосудистых событий не описано
Абатацепт	Селективный ингибитор Т-клеточной стимуляции CD28	Повышение риска возникновения сердечно-сосудистых событий (АГ) по сравнению с плацебо
Ритуксимаб	Химерное антитело против CD20 ⁺ В-лимфоцитов	Повышение риска возникновения сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром (ОКС), ИМ) по сравнению с плацебо
Голимумаб	Человеческое моноклональное антитело против фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа	Повышение риска возникновения АГ по сравнению с плацебо
Цертолизумаб	Пегилированный гуманизированный Fab-фрагмент моноклонального антитела против ФНО-альфа	Повышение риска АГ, мозгового ишемического инсульта, терминальной почечной дисфункции по сравнению с плацебо
Тофацитиниб	Ингибитор Янус-киназы-3	Повышение риска возникновения АГ, гиперлипидемии, головокружения, отечного синдрома по сравнению с плацебо
Адалimumаб	Человеческие моноклональные антитела против ФНО-альфа	Повышение риска возникновения новых случаев СН по сравнению с НПВП
Этанерцепт	Растворимый рецептор ФНО-альфа	Повышение риска возникновения новых случаев СН по сравнению с НПВП
Инфликсимаб	Химерные антитела против ФНО-альфа	Повышение риска возникновения новых случаев СН по сравнению с НПВП
Рофекоксиб, целекоксиб	Селективные НПВП	Индукция АГ, 2–4-кратное повышение тромбозмобилических событий по сравнению с плацебо

2006; Solomon D.H. et al., 2006). Так, антагонисты ФНО-альфа способствуют редукции толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, которая, в свою очередь, рассматривается как один из чувствительных маркеров системного атеросклероза (Del Porto F. et al., 2007). Существуют данные о благоприятном влиянии циклоспорина в отношении ультразвуковых признаков стабилизации атеромы (Roman M.J. et al., 2003).

Необходимо отметить, что эффективный контроль над концентрацией в плазме крови высокочувствительного СРП при применении болезней-модифицирующих препаратов у больных РА сопровождается улучшением липидного профиля плазмы крови, что благоприятно сказывается на снижении риска наступления смертельного исхода, связанного с сердечно-сосудистыми и иными причинами (Dessein P.H. et al. 2002a; Park Y.B. et al., 2002). Предполагается, что благоприятное влияние базисных антиревматических препаратов на липидный профиль плазмы крови с редукцией его проатерогенного и коагуляционного потенциалов позитивно скажется на выживаемости пациентов с РА (Wallace D.J. et al., 1990; Edwards M.H. et al., 1997; Munro R. et al., 1997). Вместе с тем существует мнение, что подобный результат в большей мере зависит от характеристик молекулы болезни-модифицирующего препарата, чем является атрибутом его влияния на уровень липидов в плазме крови и коагуляционную активность. Так, установлено, что при длительном применении антагонистов ФНО-альфа риск общей

и сердечно-сосудистой смертности в когорте пациентов с РА не превышает таковой в общей популяции (Carmona L. et al., 2007). Отметим, что некоторые исследователи приводят в качестве аргумента, объясняющего возможные причины повышения риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с РА в результате использования биологически активных базисных антиревматических препаратов, наличие коморбидных состояний в этой когорте лиц (Hyrich K. et al., 2006). Так, из 7818 пациентов, получавших лечение этими лекарственными средствами (n=3332 для инфликсимаба, n=3302 для этанерцепта, n=1059 для адалimumаба и n=132 для анакинры) у >58% лиц зарегистрировано одно коморбидное состояние, а у 25% пациентов — ≥ 2 . При этом чаще всего исследователи регистрировали АГ, депрессию, пептическую язву или хроническое обструктивное заболевание легких (Hyrich K. et al., 2006). Можно предположить, что на частоту возникновения соответствующих побочных эффектов, отражающихся на величине риска наступления неблагоприятных клинических исходов, оказывает непосредственное влияние не столько тяжесть основного заболевания, сколько пре- и коморбидный фон. Не исключено также, что сопутствующее сопровождение кортикостероидами в низких дозах может рассматриваться как один из ведущих факторов, снижающих риск побочных эффектов при применении биологически активных болезней-модифицирующих препаратов (Augustsson J. et al., 2007).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

Антагонисты ФНО-альфа

ФНО-альфа играет центральную роль в регуляции провоспалительного каскада и в значительной мере опосредует формирование дисфункции эндотелия и прогрессирование атеросклероза (Ridker P.M. et al., 2000). Многочисленные исследования показали, что антагонисты ФНО-альфа (инфликсимаб) способны не только приводить к улучшению функционального статуса пациентов с РА, но и содействовать реверсии нарушений эндотелийзависимой вазодилатации (Hurlimann D. et al., 2002; Booth A.D. et al., 2004; Gonzalez-Juanatey C. et al., 2004), улучшению липидного профиля плазмы крови (Pora C. et al., 2005), что ассоциировалось с достоверной редукцией риска кардиоваскулярной смертности и летальности. Вместе с тем существуют сомнения, касающиеся уровня безопасности применения этого класса лекарственных средств у пациентов с атеросклерозом и СН. Так, в РКИ RECOVER и RENAISSANCE продемонстрировано отсутствие благоприятного влияния этанерцепта в отношении выживаемости у пациентов с умеренной и тяжелой СН (Mann D.L. et al., 2004), а в РКИ ATTACH терапия инфликсимабом ассоциировалась с ухудшением клинических исходов (Chung E.S. et al., 2003). В последующем при проведении обсервационного исследования, включающего 13 171 пациента с РА, не удалось подтвердить негативное влияние антагонистов ФНО-альфа в отношении кардиоваскулярных клинических исходов (Wolfe F., Michaud K., 2004).

В последние десятилетия класс анти-ФНО лекарственных средств значительно расширился. В клиническую практику ревматолога прочно вошли голимумаб (гуманизированное моноклональное IgG1 антитело против ФНО-альфа), цертолизумаб (пегилированный Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела против ФНО-альфа), одобренные для лечения больных РА, не отвечающих на метотрексат (Fleischmann R. et al., 2009; Keystone E.C. et al., 2009; Ash Z., Emery P., 2011). Для большинства из них в качестве нежелательных побочных эффектов описаны инфекционные осложнения, нарушения функции печени, парестезии, различные кожные и постинфузионные реакции, а также отмечалась их способность к индукции возникновения АГ и мозгового ишемического инсульта (для цертолизумаба) (Fleischmann R. et al., 2009; Keystone E.C. et al., 2009). В 2011 г. AHRQ (Agency for Health Care Research and Quality) опубликовало количественный обзор 31 РКИ, 28 метаанализов и систематических обзоров, 44 плацебо-контролируемых исследований, 1 нерандомизированного испытания, 107 обсервационных исследований, посвященных эффективности и безопасности лекарственных

средств, применяемых в лечении РА (Singh J.A., Cameron D.R., 2012). Полученные данные свидетельствовали, что большинство базисных антиревматических препаратов (как традиционные, так и более новые) не приводят к существенному повышению риска возникновения кардиоваскулярных заболеваний (АГ, СН, мозговой инсульт, ОКС, ИМ, нарушения ритма сердца) и смертности от них у пациентов с РА различной степени активности. Однако исследователи отметили, что доказательства относительной кардиоваскулярной безопасности болезнь-модифицирующих препаратов носили лимитированный характер, поскольку в ряде исследований, подвергавшихся изучению, были представлены данные о повышении риска возникновения АГ, СН и гиперлипидемии при применении НПВП (против плацебо), некоторых биологических средств (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) по сравнению с НПВП (Singh J.A., Cameron D.R., 2012). В целом повышение риска манифестации впервые выявленной СН чаще всего верифицировалось среди больных РА, получавших анти-ФНО-терапию (Listing J. et al., 2008). Так, частота возникновения СН при 3-летнем наблюдении пациентов с РА с/без кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе на фоне лечения антагонистами ФНО-альфа составила 2,2 и 0,4% соответственно. После коррекции полученных данных с учетом традиционных факторов кардиоваскулярного риска, исследователи выявили повышенный риск возникновения или прогрессирования СН у пациентов с РА при наличии высокой активности воспалительного процесса, оцененного по шкале Disease Activity Score (отношение шансов (ОШ) 1,47; 95% ДИ 1,07–2,02; $p=0,019$), даже после исключения из анализа лиц с ранее документированной СН. Таким образом, оказалось, что резидуальный риск манифестации СН в когорте больных с высокой активностью РА, требующей применения антагонистов ФНО-альфа, действительно реален. В этой связи хроническая СН продолжает рассматриваться как одно из основных противопоказаний к назначению для этого класса лекарственных средств.

Антитела против антигена CD20

К настоящему времени в клинической ревматологии накоплен опыт применения двух представителей нового класса — моноклональных антител против антигена CD20 — ритуксимаба и офатумумаба. Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело анти-CD20, ранее широко применявшееся при лечении многих лимфопролиферативных заболеваний, включая неходжкинскую лимфому низкой степени злокачественности, а также фолликулярные и CD20-положительные диффузные В-крупноклеточные неходжкинские лимфомы (в составе комбинированной химиотерапии) (Rosman Z. et al., 2013). В последующем эффективность ритуксимаба была доказана у пациентов с РА, не отвечающих на стандартное применение метотрексата, а также у лиц с идиопатическими воспалительными миопатия-

ми, ANCA-ассоциированными васкулитами и криоглобулинемическими пурпурами (Edwards J.C.W. et al., 2006; Arnold D.A. et al., 2007). Несмотря на то что ритуксимаб является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным препаратом для лечения при РА и других тяжелых аутоиммунных заболеваниях, в качестве ожидаемых кардиоваскулярных побочных эффектов обычно отмечают АГ, впервые выявленную СН, ОКС, ИМ, различные нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть (van Sijl A.M. et al., 2013). Кроме того, ритуксимаб способен вызывать манифестацию прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, являющейся потенциально фатальным заболеванием (Isvy A. et al., 2012). Существуют сведения о том, что ритуксимаб обладает способностью к реверсии дисфункции эндотелия артерий за счет эффективной супрессии провоспалительной активации (Venucci M. et al., 2013). Вместе с тем детальная оценка кардиоваскулярной безопасности ритуксимаба в специально спланированных РКИ не проводилась, а способность препарата индуцировать новые случаи ОКС и ИМ дискутируется (Singh J.A. et al., 2011).

Офатумумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом против мембранного проксимального эпитопа молекулы антигена CD20. Основным показанием к применению препарата является рецидивный или резистентный CD20-положительный хронический лимфолейкоз. В то же время существует небольшое количество РКИ, свидетельствующих о достаточно благоприятном терапевтическом потенциале офатумумаба у больных РА, не отвечающих на метотрексат или другие биологические болезнь-модифицирующие препараты (Ostergaard M. et al., 2010; Taylor P.C. et al., 2011). В отличие от ритуксимаба, офатумумаб не продемонстрировал клинически значимого повышения риска возникновения ОКС и ИМ. Среди ожидаемых побочных эффектов чаще всего отмечали лихорадку, диарею, усталость, кашель, нейтропению, анемию и пневмонию. Тем не менее, в ряде исследований установлена способность офатумумаба повышать риск впервые выявленной АГ и диспноэ (Ostergaard M. et al., 2010; Taylor P.C. et al., 2011). В отношении непосредственных причин формирования последней ведется активная научная дискуссия. Рассматриваются возможные варианты, начиная от впервые выявленной СН до индукции интерстициальных заболеваний легких. Тем не менее, следует отметить, что, как и для большинства иных биологических болезнь-модифицирующих препаратов, основная причина повышения кардиоваскулярного риска у больных РА, применявших антагонисты или анти-CD20, не вполне ясна.

Антагонисты рецепторов ИЛ-6

Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело класса IgG1 против человеческих рецепторов (как связанных, так и солюбилизированных) к ИЛ-6 (IL-6R). Препарат разрешен для лечения пациентов с РА, не от-

вечающих на стандартную терапию, основанную на метотрексате или антагонистах ФНО-альфа (Rosman Z. et al., 2013). В целом тоцилизумаб обладает благоприятным профилем безопасности при длительном применении. Наиболее частыми ожидаемыми негативными побочными эффектами являются инфекции верхних дыхательных путей, пневмония и инфекции мочевыводящих путей. Реже отмечается гепатоцеллюлярная дисфункция и нейтропения (Schiff M.H. et al., 2011). Специальных исследований в отношении мониторинга кардиоваскулярной безопасности не проводилось (Singh J.A. et al., 2011).

Абатацепт

Абатацепт представляет собой смешанный гибридный протеин, состоящий из модифицированного Fc-фрагмента человеческого IgG1 и экстрацеллюлярного домена цитотоксического Т-лимфоцитассоциированного протеина-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated-4 — CTLA-4), обладающего способностью к связыванию CD80/86 на поверхности антигенпрезентирующей клетки и, тем самым, способствующего ингибированию ко-стимуляции CD28 в отношении Т-клеток (Nogid A., Pham D.Q., 2006). Абатацепт одобрен Food and Drug association (США) для лечения при РА, в том числе и ювенильном, в случае отсутствия адекватного контроля за активностью заболевания при применении синтетических болезнь-модифицирующих препаратов и антагонистов ФНО-альфа (Kremer J.M. et al., 2005; Merrill J.T. et al., 2010). В большинстве РКИ отмечали очень высокую частоту возникновения нежелательных побочных эффектов (>96%), среди которых, кроме традиционных инфекционных осложнений, гастроинтестинальных расстройств, кожной сыпи, инфузионных реакций, отмечается и АГ (Genovese M.C. et al., 2005; Kremer J.M. et al., 2011). Вклад последней в выживаемость больных РА, особенно детей и подростков, детально не изучался.

Анти-ИЛ-1 β и антагонисты рецепторов к ИЛ-1 β

Среди представителей этого класса лекарственных средств наиболее распространены анакинра (рекомбинантный аналог рецептора ИЛ-1 β), канакинумаб (гуманизированное антитело против ИЛ-1 β) и рилонацепт (гибридный димерный протеин, состоящий из экстрацеллюлярного лиганд-связывающего домена рецептора к ИЛ-1 β и протеина рецептора последнего, ассоциированного с Fc-фрагментом человеческого IgG1). Основными показаниями для назначения этих препаратов является РА, в том числе и ювенильный (исключая анакинру), а также ряд близких по патогенезу заболеваний, таких как криопиринассоциированный периодический синдром, синдром Бехчета, системная красная волчанка, периодическая болезнь, смешанное заболевание соединительной ткани и ряд других (Desai R.J. et al., 2012). Для представителей этого класса веществ, кроме традиционно отмечающихся инфекционных осложнений, обычно указывают на высокую частоту мест-

ных реакций, тогда как кардиоваскулярные события регистрируются редко и обычно не превышают таковой у плацебо (Salliot C. et al., 2009).

Ингибиторы Янус-киназы

В настоящее время FDA одобрило тофацитиниб как единственный представитель ингибиторов Янус-киназы 1-го и 3-го типа для лечения взрослых пациентов с активным РА умеренной или тяжелой степени активности в случае отсутствия адекватного ответа на метотрексат (Gomez-Puerta J.A., Mócsa A., 2013). В ряде РКИ препарат превосходил метотрексат по способности предотвращать прогрессирование заболевания, уменьшать выраженность эрозивного поражения субхондральной кости и повышать качество жизни пациентов (van der Heijde D. et al., 2013). Однако предварительная оценка профиля безопасности нового лекарственного средства выявила существенное повышение риска возникновения гиперлипидемии (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,10–2,63), АГ (ОШ 2,80; 95% ДИ 1,68–5,99), отека синдрома (ОШ 3,43; 95% ДИ 1,58–7,42), головокружений (ОШ 2,36; 95% ДИ 1,20–4,63), нейтропении (ОШ 9,24; 95% ДИ 2,22–38,42) против плацебо (Salgado E. et al., 2013). В отношении изменения частоты возникновения серьезных инфекций и новых случаев онкологических заболеваний в группе тофацитиниба не получено достоверных различий по сравнению с плацебо (Cutolo M., 2013; Salgado E. et al., 2013). Тем не менее, не смотря на предшествующее одобрение FDA (США), 25 апреля 2013 г. Комитет по медицинским продуктам, предназначенным для человека, Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) вынес отрицательное заключение по препарату тофацитиниб, поскольку последний не демонстрирует благоприятный профиль соотношения польза/риск. Вероятно, изучение эффективности и безопасности тофацитиниба следует продолжить, поскольку основные механизмы, приводящие к повышению кардиоваскулярного риска в когорте пациентов, получавших последний, не вполне ясны.

ВЛИЯНИЕ НПВП В ОТНОШЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С РА

По данным N.J. Goodson и соавторов (2009), НПВП не оказывают существенного влияния на величину кардиоваскулярного риска у пациентов с РА. Вместе с тем существуют и противоположные наблюдения (Forman J.P., 2007). Полагают, что повышение кардиоваскулярного риска у пациентов с РА при применении НПВП может быть связано с повышением коагуляционного потенциала плазмы крови (Chan M.Y. et al., 2008). Во всяком случае реверсия провоспалительной активации при применении этого класса лекарственных средств может нивелироваться их неблагоприятным влиянием в отношении эндогенного синтеза тромбосана A_2 не только посредством вовлечения циклооксигеназа (COX)-2-зависимых механизмов (Hur C. et al., 2006; Roman M.J., Salmon J.E., 2007),

но и путем элевации плазменной концентрации мочевой кислоты (Panoulas V.F. et al., 2007). Последняя рассматривается как один из значимых факторов кардиоваскулярного риска (Roman M.J., Salmon J.E., 2007). Не исключается, что НПВП могут оказывать неблагоприятное влияние в отношении величины риска смерти, связанного с кардиоваскулярными причинами, посредством снижения интенсивности натрийуреза, индукции персистенции жидкости, потенцирования возникновения АГ (Panoulas V.F. et al., 2007; Waksman J.C. et al., 2007) и ограничения клинической эффективности антигипертензивных лекарственных средств (Knockaert D.C., 2007).

Ацетилсалициловая кислота

Эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких дозах в программах первичной и вторичной профилактики возникновения кардиоваскулярных событий составляет $\approx 25\%$ (Hayden M. et al., 2002). Тем не менее, рутинное применение этого препарата обычно ассоциируется с повышением риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и геморрагического инсульта. В этой связи многие клинические рекомендации резервируют АСК в низких дозах только для пациентов с 10-летним риском возникновения ИБС $>6\%$ (Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events, 2002). В популяции пациентов с РА риск наступления летального исхода, связанного с гастроинтестинальными причинами, почти в 5 раз превышает таковой у лиц без РА (Symmons D.P. et al., 1998). Установлено, что основными причинами, непосредственно приводящими к ЖКК у больных РА, являются длительное применение НПВП или глюкокортикоидов (Mikuls T.R., 2003). Можно предположить, что соотношение риск/польза при применении АСК в низких дозах у лиц этой когорты может быть расценено как приемлемое, если 10-летний риск возникновения кардиоваскулярных событий $>20\%$. С другой стороны, сочетанное применение НПВП и АСК в когорте больных РА не является редкостью. Существующие к настоящему времени сведения показывают, что ингибиторы COX-1 и COX-2 в обычных суточных дозах не интерферируют с АСК в отношении антиагрегантной эффективности и не приводят к повышению риска ЖКК (Catella-Lawson F. et al., 2001; van Ryn J. et al., 2004). Тем не менее, природа кардиоваскулярных событий, связанных с применением высокоселективных (целекоксиб, рофекоксиб) и неселективных НПВП (напроксен), остается весьма противоречивой (Graham D.J. et al., 2005) и требует уточнения. Таким образом, АСК сохраняет свое значение как высокоэффективный антиагрегант с дотаточно благоприятным профилем безопасности у пациентов с РА высокого кардиоваскулярного риска. Вместе с тем рутинное применение иных представителей класса НПВП у этой категории пациентов диктует необходимость осторожного и сдержанного подхода к минимизации рисков даже при назначении АСК в низких дозах.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕЗИНУ-2

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину-2 (АРА) уже продемонстрировали свое позитивное влияние в отношении улучшения клинических исходов и прогноза у пациентов с СН, сахарным диабетом, АГ и нефропатией (Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure., 1987; Lewis E.J. et al., 1993; Ruggenenti P. et al., 1999; Brenner B.M. et al., 2001; Dahlof B. et al., 2002; Pfeffer M.A. et al., 2003). Установлено, что ангиотензин-2 реализует потенциально негативные метаболические эффекты, оказывает проатерогенное, пролиферативное, прооксидантное влияние, а также обладает ауто- и паракринной провоспалительной активностью (Ohishi M. et al., 1999). Последняя реализуется посредством активации фактора транскрипции κB , синтеза цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул (Ruiz-Ortega M. et al., 1998; Kranzhofer R. et al., 1999; Tham D.M. et al., 2002). Доказана его способность к индукции дисфункции эндотелия артерий, нарушений гликации белков и оксидативной модификации липидов. Кроме того, локальная активация компонентов ренин-ангиотензивной системы (РАС) доказана при многих ревматических заболеваниях. Вместе с тем, если в ряде экспериментальных исследований доказана их способность к реверсии атеросклероза (Powell J.S. et al., 1989; Strawn W.B. et al., 2000) и провоспалительной активации (Fukuzawa M. et al., 1997; Hernandez-Presa M. et al., 1997; Lapteva N. et al., 2002), то результаты клинических исследований носят противоречивый характер (Braunwald E. et al., 2004). Тем не менее, ИАПФ рекомендованы для первичной и вторичной профилактики возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска (Yusuf S. et al., 2000). При этом благоприятное влияние этих классов лекарственных средств на выживаемость непосредственно не связано с выраженностью антигипертензивного эффекта. Все это послужило основанием для экспертов British Hypertension Society рассматривать ИАПФ в качестве препаратов первой линии в когорте пациентов с АГ и ревматическими заболеваниями, в том числе и РА (Williams B. et al., 2004). Существуют данные экспериментальных исследований о возможности реверсии активности РА при применении ИАПФ квинаприла и АРА кандесартана (Dalbeth N. et al., 2005). При этом снижение активности РА сопровождалось редукцией синтеза провоспалительных цитокинов. Клинические результаты применения ИАПФ у больных РА оказались противоречивыми. Так, при проведении открытого 48-недельного клинического исследования ИАПФ каптоприл в когорте пациентов с РА способствовал редукции активности заболевания, снижению уровня СРП в плазме крови и только в $\frac{2}{3}$ случаев

(Martin M.F. et al. 1984). Авторы исследования полагают, что благоприятный эффект каптоприла может быть обусловлен входящей в его состав тиогруппой и является атрибутом локальных структурных изменений синовиоциты, подобных таковым при применении пенициллинамина. В последующем ИАПФ пентоприл, не содержащий тиогруппы, оказался не способным продемонстрировать эффект, аналогичный каптоприлу (Bird H.A. et al., 1990). Однако статистическая мощность этих наблюдений в значительной мере была лимитирована ограниченной величиной выборки. Таким образом, дискуссия о месте и роли ИАПФ и АРА в лечении пациентов с РА может быть продуктивной только после завершения специально спланированных РКИ.

СТАТИНЫ

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины) обладают доказанным благоприятным влиянием в отношении частоты возникновения сердечно-сосудистых событий и находят широкое применение в программах первичной и вторичной профилактики (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study Group, 1998). При этом статины оказывают блокирующее влияние не только на ключевой фермент синтеза мевалоната, но и на ряд других ферментных систем, супрессирующих образование фарнезил пиррофосфата и геранил-геранил пиррофосфата. Последние принимают активное участие в посттрансляционной прениляции протеинов и липидов (Holstein S.A. et al., 2002). Таким образом, статины способны вмешиваться в синтетические процессы, непосредственно не связанные с продукцией ХС гепатоцитами. Клиническое значение этого феномена впервые установлено в 1995 г., когда J.A. Kobashigawa и соавторы выявили у правастатина иммуномодулирующие свойства. Авторы показали, что препарат способствовал редукции эпизодов отторжения трансплантированного сердца независимо от гипохолестеринемического эффекта (Kobashigawa J.A. et al., 1995). В дальнейшем иммунологический эффект статинов привлекал повышенное внимание исследователей (Kwak B. et al., 2002). В экспериментальных условиях аторвастатин продемонстрировал способность оказывать депрессирующее влияние на процессы демиелинизации (Youssef S. et al., 2002), что ассоциировалось с изменением взаимоотношений Th1- и Th2-зависимых процессов в пользу последних. В.Р. Leung и соавторы (2003) сообщили о способности симвастина эффективно предотвращать возникновение локальных деструктивных процессов на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей преимущественно за счет снижения продукции ИЛ-6. Кроме того, в исследовании *in vitro* симвастатин способствовал редукции синтеза γ -интерферона и Т-клеточной стимуляции секреции ФНО-альфа периферическими макрофагами. Эти потенциальные иммунологические качества статинов были

подвергнуты изучению в специально спланированном РКИ TARA (McCarey D.W. et al., 2004). Анализ полученных результатов показал, что через 6 мес постоянного применения аторвастатина у пациентов с РА имело место достоверное ($p=0,004$) улучшение индекса активности DAS28 по сравнению с плацебо. Исследователи отметили также существенный регресс объективных компонентов шкалы DAS28 — величины скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и количества отечных суставов. Кроме того, выявлена способность аторвастатина к редукции концентраций в плазме крови СРП, адгезивной молекулы ICAM-1 и ИЛ-6. Эти результаты инициировали дискуссию вокруг перспектив широкого применения статинов у пациентов с РА и другими ревматическими заболеваниями. Однако риск возникновения статин-индуцированной миопатии и псевдоволчаночного синдрома требовал проведения постоянного мониторинга и вызвал сдержанное отношение к расширению показаний к назначению статинов (Thompson P.D. et al., 2003; Noel B., Panizzon R.G., 2004), несмотря на то что подобный подход позволил бы дополнительно улучшить клинические исходы, связанные с сердечно-сосудистыми событиями (Downs J.R. et al., 1998). Вместе с тем потенциальные преимущества подобной тактики очевидны, особенно для пациентов с наличием дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относят больных РА (Grundy S.M. et al., 2004). В этой связи действующие клинические рекомендации NCEP предлагают рассматривать в качестве целевого уровня ХС ЛПНП $<2,6$ ммоль/л для пациентов с 10-летним риском возникновения ИБС в пределах 1–20% и ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л — для пациентов с более высоким риском (Grundy S.M. et al., 2004).

ВЛИЯНИЕ ω -3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СУРРОГАТНЫЕ И ТВЕРДЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С РА

В экспериментальных условиях ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) продемонстрировали умеренный противовоспалительный эффект, непосредственно связанный с супрессией продукции простаноидов, некоторых цитокинов и хемокинов (Calder P., 2004). Вместе с тем до сих пор точно не установлено клиническое значение выявленных фактов. Хотя в некоторых клинических исследованиях удалось продемонстрировать возможность улучшения сердечно-сосудистых исходов, ассоциированных с улучшением липидного профиля плазмы крови, снижения АД и редукции риска возникновения вентрикулярной аритмии при применении добавок к пище, содержащих ω -3-ПНЖК (Sacks F.M., Katan M., 2002). Предполагается, что подобные эффекты могли быть полезными для пациентов с РА и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий. Метаанализ 10 РКИ ($n=395$) показал некоторое уменьшение количества тугоподвижных суставов и продолжительности утренней скованности

у больных РА при применении ω -3-ПНЖК. Отметим, что не получено доказательств достоверного влияния препарата на число отечных суставов, величину СОЭ, а также динамику показателей глобальной оценки тяжести РА по традиционным шкалам (Fortin P.R. et al., 1995). Таким образом, ω -3-ПНЖК могут иметь ограниченную эффективность в когорте пациентов с высоким потреблением ω -6-ПНЖК (Volker D. et al., 2000). В целом многие исследователи склоняются к заключению о том, что роль ω -3-ПНЖК в комплексной терапии РА весьма незначительна и требует более детального уточнения (Kremer J.M. et al., 1995).

В заключение необходимо отметить, что наибольший интерес представляет не столько детализация основных причин и механизмов, приводящих к повышению риска наступления неблагоприятных клинических исходов, связанных с сердечно-сосудистыми причинами, в когорте больных РА, сколько пути их модификации. К сожалению, количество заранее спланированных РКИ, посвященных этому вопросу, существенно лимитировано. Вероятно, необходимо продолжить исследования в этом направлении с целью более детального уточнения характера влияния основных способов лечения пациентов с РА на сердечно-сосудистые клинические исходы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Adamczak M., Zeier M., Dikow R. et al. (2002) Kidney and hypertension. *Kidney Int.*, 61(Suppl. 80): 62–67.
- Arnold D.A., Dentali F., Crowther M.A. et al. (2007) Systemic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.*, 146: 25–33.
- Ash Z., Emery P. (2011) Goliolumab — a new tool in the armoury against inflammatory arthritis. *Ann. Med.*, 11: 133–141.
- Asking J., Fored C.M., Baecklund E. et al. (2005) Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1421–1426.
- Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale (2002) *Ann. Intern. Med.*, 136: 157–160.
- Augustsson J., Eksborg S., Ernestam S. et al. (2007) Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 1462–1466.
- Aw T.J., Haas S.J., Liew D. et al. (2005) Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch. Intern. Med.*, 165: 490–496.
- Benucci M., Saviola G., Manfredi M. et al. (2013) Factors correlated with improvement of endothelial dysfunction during rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*, 7: 69–75.
- Bird H.A., Le Gallez P., Dixon J.S. et al. (1990) A clinical and biochemical assessment of a nonthiol ACE inhibitor (pentopril; CGS-13945) in active rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 17: 603–608.
- Booth A.D., Jayne D.R., Kharbanda R.K. et al. (2004) Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation*, 109: 1718–1723.
- Brady S.R.E., de Courten B., Reid C.M. et al. (2009) The Role of Traditional Cardiovascular Risk Factors Among Patients with Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 36(1): 34–40.
- Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. (2004) PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 351: 2058–2068.

- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.** (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 345: 861–869.
- Burgers L.E., van Nies J.A., Ho L.Y. et al.** (2013) Long-term outcome of Rheumatoid Arthritis defined according to the 2010-classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.*, May 9.
- Calder P.** (2004) ω -3 fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin. Sci.*, 107: 1–11.
- Carmona L., Descalzo M.A., Perez-Pampin E. et al.** (2007) All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 880–885.
- Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al.** (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.*, 345: 1809–1817.
- Chakravarty S.D., Poulikakos P.I., Ivashkiv L.B. et al.** (2013) Kinase inhibitors: A new tool for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol.*, 148(1): 66–78.
- Chan M.Y., Andreotti F., Becker R.C.** (2008) Hypercoagulable States *Cardiovascular. Dis. Circul.*, 118(22): 2286–2297.
- Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al.** (2002) Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 359: 1173–1177.
- Choy E., Sattar N.** (2009) Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann. Rheum. Dis.*, 68(4): 460–469.
- Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al.** (2003) Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*, 107: 3133–3140.
- Cunnane G., Doran M., Bresnihan B.** (2003) Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 17: 345–363.
- Cutolo M.** (2013) The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 5(1): 3–11.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.** (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359: 995–1003.
- Dalbeth N., Edwards J., Fairchild S. et al.** (2005) The nonthiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 44: 24–31.
- Del Porto F., Lagana B., Lai S. et al.** (2007) Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 46(7): 1111–1115.
- del Rincón I.D., Williams K., Stern M.P. et al.** (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.*, 44(12): 2737–2745.
- Desai R.J., Hansen R.A., Rao J.K. et al.** (2012) Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. *Ann. Pharmacother.*, 46(11): 1491–1505.
- Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E.** (2002) Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res.*, 4: R12.
- Dessein P.H., Stanwix A.E., Joffe B.I.** (2002) Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.*, 4: R5.
- Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al.** (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA*, 279: 1615–1622.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.** (2005) The metabolic syndrome. *Lancet*, 365: 1415–1428.
- Edwards J.C.W., Cambridge G., Leandro M.J.** (2006) B cell depletion therapy in rheumatic disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 20: 915–928.
- Edwards M.H., Pierangeli S., Liu X. et al.** (1997) Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation.*, 96: 4380–4384.
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS); The CONSENSUS Trial Study Group** (1987) *N. Engl. J. Med.*, 316: 1429–1435.
- Erb N., Pace A.V., Douglas K.M.J. et al.** (2004) Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 33: 293–299.
- Fitzgerald G.A.** (2004) Coxibs and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 351: 1709–1711.
- Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven R.F. et al.** (2009) Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann. Rheum. Dis.*, 11: 805–811.
- Forman J.P.** (2007) Arthritis Is Associated With Cardiovascular Disease in the Users of Analgesics and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reply. *Arch. Intern. Med.*, 167(21): 2372 – 2372.
- Fortin P.R., Lew R.A., Liang M.H. et al.** (1995) Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Epidemiol.*, 48: 1379–1390.
- Fukuzawa M., Satoh J., Sagara M. et al.** (1997) Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress production of tumor necrosis factor-alpha in vitro and in vivo. *Immunopharmacology*, 36: 49–55.
- Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al.** (2005) Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N. Engl. J. Med.*; 11: 1114–1123.
- Glaspole I.N., Hoy R.F., Ryan P.F.** (2013) A case of certolizumab-induced interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. May 9. [Epub ahead of print].
- Gomez-Puerta J.A., Mócsa A.** (2013) Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Top. Med. Chem.*, 13(6): 760–773.
- Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R. et al.; BIOBADASER Group** (2003) Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.*, 48: 2122–2127.
- Gonzalez-Juanatey C., Gonzalez-Gay M.A.** (2004) Rheumatoid arthritis and accelerated atherogenesis. *Circulation*, 109: e328.
- Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Testa A. et al.** (2003) Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine*, 82: 407–413.
- Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al.** (2004) Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.*, 51: 447–450.
- Goodson N.** (2002) Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 14: 115–120.
- Goodson N.J., Brookhart A.M., Symmons D.P.M. et al.** (2009) Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 68(3): 367–372.
- Goodson N.J., Silman A.J., Pattison D.J. et al.** (2004) Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 43: 731–736.
- Graham D.J., Campen D., Hui R. et al.** (2005) Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated

with cyclo-oxygenase-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*, 365: 475–481.

Grundey S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult 2 Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 110: 227–239.

Haagsma C.J., Blom H.J., van Riel P.L. et al. (1999) Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 58: 79–84.

Hayden M., Pignone M., Phillips C. et al. (2002) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 136: 161–172.

Hernandez-Presa M., Bustos C., Ortego M. et al. (1997) Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation*, 95: 1532–1541.

Holstein S.A., Wohlford-Lenane C.L., Hohl R.J. (2002) Isoprenoids influence expression of Ras and Ras-related proteins. *Biochemistry*, 41: 13698–136704.

Hur C., Chan A.T., Tramontano A.C. et al. (2006) Coxibs Versus Combination NSAID and PPI Therapy for Chronic Pain: An Exploration of the Risks, Benefits, and Costs. *Ann. Pharmacother.*, 40(6): 1052–1063.

Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. (2002) Anti-tumor necrosis factor alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 106: 2184–2187.

Hurt-Camejo E., Paredes S., Masana L. et al. (2001) Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum.*, 44: 2761–2767.

Hyrich K., Symmons D., Watson K. et al. (2006) Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann. Rheumatic Diseases*, 65: 895–898.

Isvy A., Meunier M., Gobeaux-Chenevier C. et al. (2012) Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a long-term prospective single-center study of gammaglobulin concentrations and infections. *J. Bone Spine*, 11: 365–369.

Jackson S.H., Beevers D.G., Myers K. (1981) Does long-term low-dose corticosteroid therapy cause hypertension? *Clin. Sci. (Lond)*, 61(Suppl. 7): 381s–383.

Jacobsson L.T., Knowler W.C., Pillemer S. et al. (1993) Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum.*, 36: 1045–1053.

Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. (2009) Golimumab, a human antibody to TNF- α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate: the GO-FORWARD Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 11: 789–796.

Kitas G.D., Erb N. (2003) Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 42: 607–613.

Knockaert D.C. (2007) Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur. Heart J.*, 28(15): 1797–1804.

Kobashigawa J.A., Katznelson S., Laks H. et al. (1995) Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 333: 621–627.

Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. (2006) Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand. J. Rheumatol.*, 35: 273–276.

Kranzhofer R., Browatzki M., Schmidt J. et al. (1999) Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor kappaB in human monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257: 826–828.

Krause D., Schleusser B., Herborn G. et al. (2000) Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 43: 14–21.

Kremer J.M., Dougados M., Emery P. et al. (2005) Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept:

twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 11: 2263–2271.

Kremer J.M., Lawrence D.A., Pettilo G.F. et al. (1995) Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum.*, 38: 1107–1114.

Kremer J.M., Russell A.S., Emery P. et al. (2011) Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 11: 1826–1830.

Krishnan E., Lingala V.B., Singh G. (2004) Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 110: 1774–1779.

Kumeda Y., Inaba M., Goto H. et al. (2002) Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 46: 1489–1497.

Kwak B., Mulhaupt F., Myit S. et al. (2000) Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat. Med.*, 6: 1399–1402.

Lapteva N., Ide K., Nieda M. et al. (2002) Activation and suppression of renin-angiotensin system in human dendritic cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 296: 194–200.

Leung B.P., Sattar N., Crilly A. et al. (2003) A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J. Immunol.*, 170: 1524–1530.

Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 329: 1456–1462.

Listing J., Strangfeld A., Kekow J. et al. (2008) Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.*, 58(3): 667–677.

Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. (2004) Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*, 109: 1594–1602.

Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. (2005) Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.*, 52: 722–732.

Martin M.F., Surrall K.E., McKenna F. et al. (1984) Captopril: a new treatment for rheumatoid arthritis? *Lancet*, 1: 1325–1328.

Masi A.T., Aldag J.C., Malamet R.L. et al. (2001) Heavy cigarette smoking and RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 60(12): 1154–1155.

McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. (2004) Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 363: 2015–2021.

McEntegart A., Capell H.A., Creran D. et al. (2001) Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 40: 640–644.

Merrill J.T., Burgos-Vargas R., Westhovens R. et al. (2010) The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 11: 3077–3087.

Mikuls T.R. (2003) Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 17: 729–752.

Mikuls T.R., Saag K.G., Criswell L.A. et al. (2002) Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 61: 994–999.

Munro R., Morrison E., McDonald A.G. et al. (1997) Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 56: 374–377.

Myllykangas-Luosujarvi R.A., Aho K., Isomaki H.A. (1995) Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 25: 193–202.

Nawrocki A.R., Scherer P.E. (2004) The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 4: 281–289.

Noel B., Panizzon R.G. (2004) Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology*, 208: 276–277.

- Nogid A., Pham D.Q.** (2006) Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. *Clin. Ther.*, 11: 1764–1778.
- Ohishi M., Ueda M., Rakugi H. et al.** (1999) Relative localization of angiotensin-converting enzyme, chymase and angiotensin II in human coronary atherosclerotic lesions. *J. Hypertens.*, 17: 547–553.
- Ostergaard M., Baslund B., Rigby W. et al.** (2010) Ofatumumab, a human anti-CD20 monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis with an inadequate response to one or more disease-modifying antirheumatic drugs: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I/II study. *Arthritis Rheum.*, 11: 2227–2238.
- Panoulas V.F., Douglas K.M.J., Milionis H.J. et al.** (2007) Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 46(9): 1477–1482.
- Panoulas V.F., Milionis H.J., Douglas K.M.J. et al.** (2007) Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 46(9): 1466–1470.
- Park Y.B., Choi H.K., Kim M.Y. et al.** (2002) Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am. J. Med.*, 113: 188–193.
- Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al.** (2003) Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 362: 759–766.
- Popa C., Netea M.G., Radstake T. et al.** (2005) Influence of anti-TNF treatment on the cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 303–305.
- Powell J.S., Clozel J.P., Muller R.K. et al.** (1989) Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science*, 245: 186–188.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels** (1998) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 339: 1349–1357.
- Prior P., Symmons D.P., Scott D.L. et al.** (1984) Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 23: 92–99.
- Quyumi A.A.** (2006) Inflamed Joints and Stiff Arteries: Is Rheumatoid Arthritis a Cardiovascular Risk Factor? *Circulation*, 114(11): 1137–1139.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)** (1994) *Lancet*, 344: 1383–1389.
- Reilly P.A., Cosh J.A., Maddison P.J. et al.** (1990) Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 49: 363–369.
- Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M. et al.** (2000) Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 101: 2149–2153.
- Roman M.J., Salmon J.E.** (2007) Cardiovascular Manifestations of Rheumatologic Diseases. *Circulation*, 116(20): 2346–2355.
- Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al.** (2003) Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 349: 2399–2406.
- Rosman Z., Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G.** (2013) Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med.*, 11: 88.
- Rozman B., Praprotnik S., Logar D. et al.** (2002) Leflunomide and hypertension. *Ann. Rheum. Dis.*, 61: 567–569.
- Rubbert-Roth A.** (2012) Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 51(Suppl. 5): v38–47.
- Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al.** (1999) Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*, 354: 359–364.
- Ruiz-Ortega M., Bustos C., Hernandez-Presa M.A. et al.** (1998) Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor- κ B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis. *J. Immunol.*, 161: 430–439.
- Sacks F.M., Katan M.** (2002) Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am. J. Med.*; 113(Suppl. 9B): 13S–24S.
- Salgado E., Maneiro J.R., Carmona L. et al.** (2013) Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* Apr 18. [Epub ahead of print].
- Salliot C., Dougados M., Gossec L.** (2009) Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 68(1): 25–32.
- Schiff M.H., DiVittorio G., Tesser J. et al.** (2004) The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum.*, 50(6): 1752–1760.
- Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. et al.** (2011) Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res. Ther.*, 11: R141.
- Singh G., Miller J.D., Huse D.M. et al.** (2003) Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 30: 714–719.
- Singh J.A., Cameron D.R.** (2012) Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults – an update. *J. Manag. Care Pharm.*, 18 (4 Supp. C): S1–18.
- Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al.** (2011) Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: CD008794.
- Solomon D., Karlson E., Rimm E. et al.** (2003) Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with Rheumatoid arthritis. *Circulation*, 107: 1303–1307.
- Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B. et al.** (2004) Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 50: 3444–3449.
- Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N. et al.** (2006) Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65(12): 1608–1612.
- Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S., Panoulas V.F.** (2009) Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 242–245.
- Strawn W.B., Chappell M.C., Dean R.H. et al.** (2000) Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*, 101: 1586–1593.
- Symmons D.P., Jones M.A., Scott D.L. et al.** (1998) Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J. Rheumatol.*, 25: 1072–1077.
- Taylor P.C., Quattrocchi E., Mallett S. et al.** (2011) Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naive, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 11: 2119–2125.
- Tham D.M., Martin-McNulty B., Wang Y.X. et al.** (2002) Angiotensin II is associated with activation of NF- κ B-mediated genes and down regulation of PPARs. *Physiol. Genomics*, 11: 21–30.
- Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H.** (2003) Statin-associated myopathy. *JAMA*, 289: 1681–1690.
- Tosh J., Archer R., Davis S. et al.** (2013) Golimumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After the Failure of Previous Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. Apr. 11 [Epub ahead of print].
- Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S. et al.** (2003) Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann. Rheum. Dis.*, 62(8): 722–727.
- van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. et al.; ORAL Scan Investigators** (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.*, 65(3): 559–570.

van Ryn J., Kink-Eiband M., Kuritsch I. et al. (2004) Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 44: 777–784.

van Sijl A.M., van der Weele W., Nurmohamed M.T. (2013) Myocardial Infarction after Rituximab Treatment for Rheumatoid Arthritis: Is there a Link? *Curr. Pharm. Des.* [Epub ahead of print].

Volker D., Fitzgerald P., Major G. et al. (2000) Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 27: 2343–2346.

Waksman J.C., Brody A., Phillips S.D. (2007) Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Cardiovascular Risk: Are They Safe? *Ann. Pharmacother.*, 41(7): 1163–1173.

Wallace D.J., Metzger A.L., Stecher V.J. et al. (1990) Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am. J. Med.*, 89: 322–326.

Wallberg-Jonsson S., Johansson H., Ohman M.L. et al. (1999) Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J. Rheumatol.*, 26: 2562–2571.

Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al. (2004) British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ*, 328: 634–640.

Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. (2003) Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 30: 36–40.

Wolfe F., Michaud K. (2004) Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am. J. Med.*, 116: 305–311.

Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. (1994) The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 37: 481–494.

Wong M., Toh L., Wilson A. et al. (2003) Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum.*, 48: 81–89.

Youssef S., Stuve O., Patarroyo J.C. et al. (2002) The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*, 420: 78–84.

Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 342: 145–153.

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК

О.Є. Березін

Резюме. В огляді розглядаються основні причини підвищення кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із документованим ревматоїдним артритом. Обговорюються питання щодо характеру впливу деяких класів лікарських засобів, які застосовуються в терапії при цьому захворюванні, на ризики виникнення несприятливих клінічних результатів, пов'язаних із кардіоваскулярними причинами.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, прозапальна активація, кардіоваскулярний ризик, клінічні результати, прогноз.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND CARDIOVASCULAR RISK

A.E. Berezin

Summary. The review is considered the main causes of cardiovascular risk increasing in patient with documented rheumatoid arthritis. It is discussed some questions regarding nature of the influence of some drugs, that used in treatment of the disease, on risks of clinical outcomes associated with cardiovascular reasons.

Key words: rheumatoid arthritis, proinflammatory activation, cardiovascular risk, clinical outcomes, prognosis.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Зміна рівня ліпідів внаслідок запалення та лікування при РА: назріваюча парадигма

Зазвичай, у хворих з активним ревматоїдним артритом (РА) простежується дисліпідемія: нижчий рівень загального холестерину, а також нижчі показники ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів низької щільності порівняно з особами без РА. Така модель відтворюється при сепсисі та інших запальних станах, і це наводить на думку, що системне запалення характеризується загальним ефектом зниження рівня циркулюючих ліпідів. Відповідно до результатів цих досліджень, очевидно, що пригнічення запалення з допомогою DMARDs, біологічної терапії та інгібіторів низькомолекулярної Janus-кінази підвищує рівень ліпідних фракцій при РА, хоча і в різний спосіб, що переважно залежить від механізму дії конкретного препарату.

До того ж, обмежені епідеміологічні дані щодо пацієнтів з РА свідчать про підвищений ризик

розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) при відносно низьких показниках холестерину — ця модель відрізняється від вивченої в популяції без РА. Наше розуміння потенційних механізмів, що лежать в основі цих змін показників ліпідів, залишається недостатнім та потребує подальшого вивчення. Однак видається доцільним використовувати у клінічних умовах співвідношення загального холестерину до ЛПВЩ як ліпідний компонент для оцінки ризику ССЗ, оскільки, як правило, ці ліпідні параметри змінюються паралельно із запаленням чи пригніченням запалення. Чи може визначення рівнів інших ліпідних фракцій або ліпопротеїнів (чи простих маркерів запалення) поліпшити стратифікацію ризику ССЗ при РА порівняно зі встановленими факторами ризику, вимагає подальшого дослідження.

Jamie Robertson, Mike J. Peters, Iain B. McInnes & Naveed Sattar (2013) Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nature Reviews Rheumatology*, doi:10.1038/nrrheum.2013.91.