

Рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами

(по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги)

Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова popkovatv@mail.ru

Contact: popkovatv@mail.ru

Сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) остается актуальной проблемой современной ревматологии, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения. Одной из основных причин летальности при хронических воспалительных артритах, прежде всего ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилоартрите (АС) и псориатическом артрите (ПсА), являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [1–4]. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА, АС и ПсА значительно выше, чем в общей популяции и у пациентов, страдающих заболеваниями с доказанно высоким кардиоваскулярным риском (сахарный диабет – СД – и артериальная гипертензия – АГ) [5].

При хронических воспалительных артритах увеличение кардиоваскулярной летальности обусловлено накоплением традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); хроническим воспалением/аутоиммунными нарушениями, составляющими основу патогенеза этих заболеваний; побочными эффектами противоревматической терапии и что, особенно важно, недостаточным вниманием к профилактике ССО со стороны врачей и самих пациентов [6–8].

Профилактика ССО у больных с РЗ представляет сложную задачу и требует взаимодействия между врачами различных специальностей, на этапе как диагностики, так и лечения.

В связи с этим Европейской антиревматической лигой (EULAR) были созданы рекомендации по снижению риска развития ССО у больных с РЗ [9].

1. РА, АС и ПсА – заболевания с высоким кардиоваскулярным риском, обусловленным накоплением традиционных ФР и наличием хронического воспаления.

Уровень доказательности – 2b–3, сила рекомендации – В.

Риск развития ССО у пациентов с РА колеблется от 1,4 до 3,69 по сравнению с таковым в общей популяции [10]. Метаанализ проспективных исследований, включавших больных РА (n=92 000), свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности на 60%, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к его снижению [2]. Наибольший абсолютный риск сердечно-сосудистой смерти наблюдается у пожилых мужчин с РА, тогда как высокие значения относительного риска характерны для молодых женщин [11, 12]. В развитии ССО подчеркивается важная роль традици-

онных ФР (АГ, дислипидемия, курение) [13–15], однако при их исключении риск атеросклеротического поражения сосудов при РА остается высоким. Это дает основание предполагать, что ФР, обусловленные хроническим воспалением, вносят свой вклад в ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений [16–19]. Воспаление, с одной стороны, играет существенную роль в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и развитии атеротромботических осложнений, с другой – усугубляет выраженность традиционных ФР. Доказано, что хроническое воспаление независимо ассоциируется с заболеваемостью и смертностью от ССЗ при РА.

Колебания значений стандартизованного уровня смертности вследствие ССО у больных АС и ПсА схожи с таковыми при РА и составляют от 1,5 до 1,9 [4], что также позволяет обсуждать влияние различных ФР (традиционных и связанных с хроническим воспалением) в развитии атеросклероза и его осложнений.

2. Адекватный контроль хронического воспаления – основа профилактики ССО (использование метотрексата и ингибиторов ФНО α).

Уровень доказательности – 2b–3, сила рекомендации – В.

Поскольку воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при хронических воспалительных артритах, важное место в профилактике этих осложнений занимает эффективная противовоспалительная терапия. Использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) снижает риск ССО [20]. Эффективный контроль воспаления также способствует увеличению физической активности больных РЗ, что в свою очередь приводит к уменьшению риска развития АГ, ожирения, СД.

У больных РА терапия метотрексатом ассоциируется со значительным снижением общей (ОР=0,4–0,56) и сердечно-сосудистой (ОР=0,16–0,82) смертности, несмотря на способность препарата вызывать гипергомоцистеинемию [20–22]. Целесообразно назначение фолиевой кислоты, особенно при сочетании метотрексата с сульфасалазином.

Лечение ингибиторами ФНО α ассоциируется с подавлением продукции «провоспалительных» и «проатерогенных» медиаторов, подчеркивая ключевую роль воспаления в развитии ССО у больных РА. Ингибиторы ФНО α снижают риск развития первого сердечно-сосудистого события (ОР=0,46) у больных РА [23]. Отмечена меньшая частота ИМ в группе больных, ответивших на терапию ингибиторами ФНО α в течение 6 мес, по сравнению с таковой у боль-

ных с неэффективным лечением (ОР=0,36) [24]. По данным QUEST-RA, длительное использование ингибиторов ФНО α также ассоциируется со снижением ССЗ (ОР=0,64) [20].

Больным РА с сердечной недостаточностью ингибиторы ФНО α нужно назначать с осторожностью, так как у них может развиться декомпенсация кровообращения и увеличиться летальность [25, 26]. В связи с этим при выявлении компенсированной сердечной недостаточности (классы I и II по NYHA, классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) ингибиторы ФНО α следует назначать на фоне тщательного мониторинга и в дозах >3 мг/кг. При развитии сердечной недостаточности терапию следует прекратить [27–29].

3. Для определения оптимальной стратегии коррекции модифицируемых факторов, увеличивающих вероятность развития ССО, у пациентов с воспалительными артритами необходимо оценивать кардиоваскулярный риск с помощью таблицы SCORE, при изменении противовоспалительной терапии риск ССО необходимо оценить повторно.

Уровень доказательности – 3–4, сила рекомендации – С.

У всех больных РА, АС и ПсА необходимо рассчитывать кардиоваскулярный риск по таблице SCORE (www.escardio.org/prevention). Принимая во внимание многофакторную этиологию ССЗ, тесную сопряженность и взаимопотенцирующее действие ФР, сами ФР и их влияние на здоровье рассматривают суммарно. Оценка суммарного риска крайне важна, так как многие пациенты с РЗ имеют незначительно повышенные уровни нескольких ФР, однако в совокупности они создают неожиданно высокий суммарный кардиоваскулярный риск. Для оценки суммарного риска ССЗ, обусловленных АС, созданы несколько моделей: Фремингемская и наиболее признанная Европейская – SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, имеет две модификации – для стран Европы с низким и высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) [30]. Предпосылкой для разработки новой модели оценки риска явилось то, что американская модель, которая базировалась на результатах Фремингемского исследования и долгое время использовалась во всем мире, оценивала риск развития только ИБС (нефатальные случаи, диагностика которых существенно различается в разных странах и популяциях). В связи с этим она оказалась неприменимой для ряда европейских стран и завывшала риск развития ИБС. Новая модель разработана на основе популяционных проспективных исследований, проведенных в 12 странах Европы, в том числе и в России. Принципиальным отличием этой модели от Фремингемской является то, что в ней устанавливается риск развития не только ИБС, но и всех заболеваний, связанных с атеросклерозом. При этом учитываются только смертельные случаи, что существенно повышает объективность оценки риска. Согласно данной модели суммарный риск развития фатальных сердечно-сосудистых катастроф за 10 лет определяется по совокупности и взаимодействию ФР (пол, возраст, курение, уровень систолического АД и общего холестерина – ХС). По таблице SCORE критерием высокого риска развития фатальных ССЗ служит величина «5% и более», тогда как в американской модели – «20% и более». Низкий суммарный кардиоваскулярный риск в молодом возрасте не исключает высокого относительного риска, в связи с этим у пациентов моложе 40 лет и 40–49-летних с низким суммарным риском по шкале SCORE следует использовать шкалу относительного риска, которая показывает, насколько наличие ФР увеличивает относительный риск неблагоприят-

ных исходов (относительно других пациентов данного возраста) и позволяет наглядно продемонстрировать, что если пациент с РЗ имеет всего 2 ФР – курит и имеет повышение систолического АД до 160 мм рт. ст., – то у него в 5 раз больше вероятность развития кардиоваскулярных осложнений, чем у пациента сходного возраста без этих ФР, а если больной откажется от курения, риск снизится до 3 (т.е. в 1,5 раза).

Необходимо также повторно оценивать кардиоваскулярный риск по мере течения болезни, так как активность воспалительного процесса и противовоспалительная терапия могут изменять выраженность традиционных ФР. Коррекция последних и дальнейший план наблюдения за пациентом должны определяться индивидуально, с учетом исходного уровня кардиоваскулярного риска и сопутствующих заболеваний. Важно отметить, что для оценки риска ССО ревматолог должен обязательно контролировать у своих пациентов показатели липидного спектра крови (уровень ХС, триглицеридов – ТГ – и ХС липопротеидов высокой плотности – ХС ЛВП) и АД.

4. Модели подсчета кардиоваскулярного риска должны быть адаптированы для больных РА; риск увеличивается в 1,5 раза при наличии 2 из 3 перечисленных факторов: длительность РА >10 лет; позитивность по ревматоидному фактору (РФ)/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП); наличие внесуставных проявлений.

Уровень доказательности – 3–4, сила рекомендации – С.

К факторам риска ССЗ, обусловленных наличием РА, относят длительность, тяжесть заболевания (наличие внесуставных проявлений, высокий суставной счет, высокая активность воспалительного процесса, дефицит массы тела), серопозитивность по РФ и/или аЦЦП. При длительности болезни <2 лет стандартизованный уровень смертности в когорте больных РА ниже по сравнению с таковым у страдающих РА более 10 лет (1,2 и 1,9 соответственно) [10, 31]. У пациентов с тяжелым системным воспалительным процессом («ревматоидный» васкулит, ОР=2,41; «ревматоидное» поражение легких, ОР=2,32; стойкое увеличение СОЭ >60 мм/ч, ОР=2,3) более высокая сердечно-сосудистая летальность (с поправкой на традиционные ФР и наличие сопутствующих заболеваний) [19]. Поэтому при подсчете риска ССО у больных РА рекомендуется увеличивать значения риска в 1,5 раза при наличии 2 из 3 перечисленных ФР: длительность РА >10 лет; РФ/аЦЦП-позитивность; наличие внесуставных проявлений [32]. При воспалительных артритах возможна переоценка кардиоваскулярного риска, поскольку в эпидемиологических исследованиях не всегда адекватно проводилась поправка на традиционные ФР, социальный статус, физическую активность пациента и др. Увеличение риска именно в 1,5 раза основано на данных по стандартизованному показателю смертности при РА и на мнении экспертов.

5. При использовании модели SCORE необходимо учитывать значение соотношения общего ХС/ХС ЛВП, а не уровень ХС в отдельности.

Уровень доказательности – 3, сила рекомендации – С.

Дислипидемия, преимущественно низкий уровень ХС ЛВП и высокие уровни ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ТГ ассоциируются с увеличением кардиоваскулярного риска в общей популяции [33, 34]. Соотношение ХС/ХС ЛВП также является важным прогностическим фактором развития ССО [34].

Хроническое воспаление играет существенную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта ХС крови. У пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уровня ХС, ТГ и снижение концентрации ХС ЛВП. При активном РА нарушения липидного спектра крови проявляются преимущественно в снижении концентрации антиатерогенных липопротеидов (увеличение индекса атерогенности: ХС/ХС ЛВП) и повышении уровня ТГ, что может ассоциироваться с увеличением риска ССО. Использование БПВП, включая глюкокортикоиды (ГК) на ранних этапах болезни, и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) приводит к подавлению воспаления, что сопровождается увеличением концентрации ХС и гораздо более выраженным повышением уровня ХС ЛВП (снижение индекса атерогенности: ХС/ХС ЛВП). Применение ингибиторов ФНО α ассоциируется с транзиторным повышением уровня ХС, ХС ЛВП, снижением индекса атерогенности в течение первых месяцев терапии [35]. Результаты исследований [36–38] носят противоречивый характер, возможно, в связи с различиями в активности заболевания и изменениями сопутствующей лекарственной терапии. Для уточнения изменений в системе транспорта ХС крови необходимы дальнейшие исследования с тщательным учетом потенциальных факторов, влияющих на липидный спектр крови. При этом необходимо рассматривать соотношение ХС/ХС ЛВП как более стабильный маркер кардиоваскулярного риска при РА.

6. Коррекция традиционных ФР с достижением их целевых уровней должна проводиться согласно национальным рекомендациям.

Уровень доказательности – 3, сила рекомендации – С.

Не существует международной унифицированной модели оценки кардиоваскулярного риска. В связи с отсутствием данных о предпочтительном использовании той или иной модели подсчета риска ССО его оценка и коррекция традиционных ФР должны проводиться согласно национальным рекомендациям. В России рекомендуется использовать таблицу SCORE для стран с высоким риском ССО. Целевые значения АД для большинства пациентов составляют 140/90 мм рт. ст., однако у больных СД и пациентов высокого риска целесообразно добиваться более низких значений АД (<130/80 мм рт. ст.), а целевые значения ХС ЛНП <2,5 ммоль/л. В связи с отсутствием данных о влиянии кардиопротективных препаратов на сердечно-сосудистые исходы у больных воспалительными артритами эксперты EULAR рекомендуют назначать гипотензивную и гиполипидемическую терапию согласно национальным рекомендациям для общей популяции.

7. Статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТ II) являются препаратами первой линии при лечении АГ, дислипидемии.

Уровень доказательности – 2а–3, сила рекомендации – С–D.

Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов эффективны при лечении АГ, сердечной недостаточности и почечной патологии, кроме того, они замедляют прогрессирование атеросклероза, в том числе оказывая противовоспалительное действие [39]. Блокаторы рецепторов АТ II повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и предотвращают развитие новых случаев СД 2-го

типа [40]. У больных РА ингибиторы АПФ улучшают эндотелиальную функцию (увеличение поток-зависимой вазодилатации на 40%) [41].

Доказана эффективность статинов в снижении ССО в общей популяции на 25–50% [42]. Кроме того, они обладают плеiotропными (холестерин-независимыми) эффектами [6, 43, 44]: оказывают противовоспалительное действие, снижая количество провоспалительных цитокинов, растворимых форм клеточных молекул адгезии, матриксных протеиназ, активируя противовоспалительные факторы транскрипции PPAR, а в высоких дозах вызывая апоптоз фибробластоподобных клеток; проявляют антитромботические свойства, подавляя агрегацию тромбоцитов через прямое ингибирование CD40L-опосредованной генерации тромбина; улучшают функции эндотелия и снижают жесткость сосудистой стенки, позитивно влияя на синтез NO и ингибируя образование свободных радикалов эндотелиальными клетками [6, 43]. Статины предотвращают развитие РА у больных с гиперлипидемией (ОР=0,59) [45] и снижают активность уже развившегося РА на 10–15% [46–48]. Регулярный прием статинов при РА ассоциируется со снижением риска развития ИМ (ОР=0,75) [49] и замедлением прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий [50–52].

8. Необходимо проводить тщательное мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы в течение всего периода лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у больных, имеющих высокий кардиоваскулярный риск.

Уровень доказательности – 2а–3, сила рекомендации – С.

ССО, связанные с приемом НПВП, – класс-специфическая патология. При длительном непрерывном приеме НПВП (6–12 мес) приблизительно у 5% больных отмечается повышение АД, примерно у 0,5% – дестабилизация сердечной недостаточности, у 1–2% – кардиоваскулярные и цереброваскулярные катастрофы [53]. В то же время при приеме НПВП показано отсутствие увеличения сердечно-сосудистой смертности у больных воспалительным артритом и увеличения риска ИМ после их отмены при РА. На фоне приема целекоксиба отмечено снижение частоты развития интраоперационного ИМ и рестеноза после реваскуляризации сосудов [54–56], что дает основание рассматривать НПВП в качестве перспективного средства профилактики атеросклероза при РЗ.

Однако расчет вероятности развития ССО – обязательный компонент оценки суммарного риска при назначении НПВП. Необходимо информировать больных и врачей о возможности подобных осложнений, активно выявлять характерные жалобы, контролировать АД и ЭКГ в течение всего периода лечения НПВП у больных с соответствующими ФР.

Следует избегать назначения любых НПВП больным с крайне высоким риском ССО (прогрессирующая ИБС, ИМ в анамнезе и операции на венозных сосудах), а также с неконтролируемой АГ и сердечной недостаточностью.

При наличии высокого риска кардиоваскулярных осложнений назначение НПВП возможно только на фоне адекватной антиагрегантной терапии (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и, возможно, иные препараты, влияющие на систему гемостаза) в сочетании с ингибиторами H+, K+-АТФазы. Применение низких доз ацетилсалициловой кислоты способствует снижению риска ССЗ (особенно ИМ) на 25% [57]. В то же время ее прием ассоциируется с

повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений [58], поэтому пациентам с РЗ целесообразно назначать ацетилсалициловую кислоту только при высоком риске ССО (SCORE $\geq 5\%$).

9. Рекомендуется использовать минимально возможные дозы ГК.

Уровень доказательности – 3, сила рекомендации – С.

Доказан дозозависимый эффект ГК на повышение вероятности развития ССО с 5-кратным увеличением риска у больных с воспалительными артритами, получающих ГК в дозе $>7,5$ мг/сут [59]. У больных РА монотерапия ГК приводит к увеличению риска ССО в 1,3–1,5 раза по сравнению с таковым у пациентов, принимающих метотрексат [60, 61]. Длительное (>6 мес) использование средних доз ГК (7,5 мг/сут и более) при РА ассоциируется с развитием новых случаев СД (ОР=1,7) [60] и более высокой частотой АГ по сравнению с таковой у больных, не использующих ГК или принимающих более низкие их дозы в течение короткого времени независимо от других ФР гипертензии (ОР=2,57) и тяжести заболевания (ОР=3,64) [13]. Использование ГК в низких дозах ($<7,5$ мг/сут) в комбинации с БПВП приводит к снижению синтеза основных медиаторов воспаления, нормализации индекса атерогенности, улучшению эндотелиальных функций, уменьшению резистентности к инсулину параллельно со снижением активности болезни [36, 62, 63]. По данным QUEST-RA,

применение ГК независимо ассоциируется со снижением риска всех ССЗ (ОР=0,95) [20], в то же время длительное (>10 лет) применение низких доз ГК (<10 мг/сут) увеличивает риск смерти на 69% [64]. Поэтому у больных воспалительными артритами рекомендуется использовать минимально возможные дозы ГК в минимально короткий срок.

10. Рекомендуется прекращение курения.

Уровень доказательности – 3, сила рекомендации – С.

Среди традиционных ФР ССЗ курение имеет особое значение, так как предрасполагает к развитию не только атеросклеротического поражения сосудов и сердечно-сосудистой смерти, но и РА. Курение – ФР ССЗ, выявляемый у пациентов до клинической манифестации артрита, ассоциируется с тяжелым течением РА (наличие ревматоидных узелков, поражение легких, выраженность деструкции суставов и их функциональная недостаточность, серопозитивность по РФ, аЦЦП), что в свою очередь увеличивает риск ССО. Поэтому ревматологам необходимо настоятельно рекомендовать своим пациентам отказаться от курения и помогать им в борьбе с никотиновой зависимостью.

Рекомендации, разработанные экспертами EULAR, адресованы не только ревматологам, но и врачам другого профиля и крайне важны для выбора правильной тактики лечения и эффективной профилактики ССО у пациентов с воспалительными артритами.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl. 51):35–61.
- Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009; doi: 10.1093/rheumatology/kep252
- Avina-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of Cardiovascular Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies *Arthritis & Rheumatism. Arthritis Care & Research* 2008; 59(12):1690–7.
- Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A. et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum* 2004;34:585–92.
- Van Halm V.P., Peters M.J., Voskuyl A.E. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395–400.
- Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatology* 2007;25:102–11.
- Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестн РАМН* 2003;7:6–10.
- Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009;48:11–22.
- Peters M.J., Symmons P.M., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;doi: 10.1136/ard.2009.113696.
- Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54–8.
- Kvalvik A.G., Jones M.A., Symmons D.P. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scan J Rheumatol* 2000;29:29–37.
- Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N. et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608–12.
- Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1477–82.
- Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B. et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3444–9.
- Goodson N.J., Silman A.J., Pattison D.J. et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:731–6.
- Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–63.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:937–42.
- Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722–32.
- Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:30.
- Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–7.
- Wasco M.C., Hubert H., Lingala B. All-cause mortality in RA. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58(Suppl. 9):276–81.
- Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–8.
- Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society

- for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905–12.
25. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594–602.
26. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133–40.
27. Danila M.I., Patkara N.M., Curtisa J.R. et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin in Rheum* 2008;20:327–33.
28. Carmona L., Descalzo M.A., Perez-Pampin E. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880–5.
29. Listing J., Strangfeld A., Kekow J. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667–77.
30. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 2007;12:4–9.
31. Naz S.M., Farragher T.M., Bunn D.K. et al. The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:985–9.
32. Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S. et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62–7.
33. Castelli W.P., Garrison R.J., Wilson P.W. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835–8.
34. Kinoshian B., Glick H., Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;12:641–7.
35. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009 (прил. к №3):61–8.
36. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S. et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006;8: R82.
37. Popa C., van den Hoogen F.H.J., Radstake T.R.D.J. et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1503–7.
38. Peters M.J.L., Vis M., van Halm V.P. et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:958–61.
39. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin. *Rheumatology* 2005;44:1473–82.
40. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;1232 с.
41. Flammer A.J., Sudano I., Hermann F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008;117:2262–9.
42. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008 (прил. к №3–4):1–40.
43. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. *PMJ* 2003;11(23):1273–6.
44. Abeles A.M., Pillinger M. Statins as anti-inflammatory and immunomodulatory agents. A future in rheumatoid therapy? *Arthritis & Rheumatism* 2006;54:393–407.
45. Jick S.S., Choi H., Li L. Hyperlipidemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):546–51.
46. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015–21.
47. Shirinsky I.V., Solovyeva N.Y., Zheltova O.I. et al. Efficacy of immunomodulating effects of simvastatin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):205.
48. Okamoto H., Koizumi K., Kamitsuji S. et al. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007;34:964–8.
49. Edwards C.J., Fisher D., van Staa T. Myocardial infarction in rheumatoid arthritis: the effects of traditional risk factors, anti-hypertensive and lipid-lowering medication. *Arthritis & Rheumatism* 2007;58:9:420.
50. Kumar P., Khan F., Kennedy G. et al. Effect of rosuvastatin on surrogate markers of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(II):172.
51. Petri M., Perez-Gutthann S., Spence D. et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS): a randomized double blind placebo controlled trial of atorvastatin versus placebo. *Arthritis Rheum* 2006;54:5–20.
52. Vera-Lastra O., Olvera-Acevedo A., Medina G. Effect of pravastatin plus ezetimibe on carotid intima-media thickness in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2008;(58):9:330.
53. Haag M., Bos M.J., Hofman A. Cyclooxygenase Selectivity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Stroke. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1219–24.
54. Goodson N.J., Brookhart M.A., Symmons D. et al. 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* 2009;68:367–372.
55. Solomon D.H., Glynn R.J., Rothman K.J. Subgroup Analyses to Determine Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Coxibs in Specific Patient Groups. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2008 August 15;59(8):1097–104.
56. Koo B.K., Kim Y.-S., Park K.-W. Effect of celecoxib on restenosis after coronary angioplasty with a Taxus stent (COREA-TAXUS trial): an open-label randomised controlled study. *Lancet* 2007;370:567–74.
57. Hayden M., Pignone M., Phillips C. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161–72.
58. Mikuls T.R. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:729–52.
59. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764–70.
60. Wolfe F., Michaud K. The Risk of Myocardial Infarction and Pharmacologic and Nonpharmacologic Myocardial Infarction Predictors in Rheumatoid Arthritis A Cohort and Nested Case–Control Analysis. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58(9):2612–21.
61. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;55:531–6.
62. Davis J.M., Kremers M.H., Crowson C.S. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:820–30.
63. Hafstrom I., Rohani M., Deneberg S. et al. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – a randomized study. *J Rheumatol* 2007;34:1810–6.
64. Sihnoven S., Korpela M., Mustonen J. et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *J Rheum* 2006;33:1740–6.