

Клинические рекомендации по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническими воспалительными артритами

Попкова Т.В., Новикова Д.С.

- 1. Основная цель:** снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), увеличение продолжительности и качества жизни пациента (уровень доказательности С).

Комментарии: мероприятия по снижению риска ССО у пациентов с хроническими воспалительными артритами должны проводиться врачом ревматологом (в виде исключения - врачом общей практики), при консультативной поддержке врача-кардиолога и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

Поддержано рекомендациями EULAR [1] и APP [2].

- 2.** Хронические воспалительные артриты - заболевания с доказано высоким кардиоваскулярным риском. Вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечной недостаточности (СН) выше, чем в общей популяции и у больных с сахарным диабетом (СД), увеличение риска отмечено сразу после дебюта хронических воспалительных артритов (ОР-1,5-1,9) [3-7] (уровень доказательности В).

Комментарии: данные мета-анализа когортных и поперечных исследований.

Поддержано рекомендациями EULAR [1] и APP [2].

- 3.** Пациенты с хроническими воспалительными артритами имеют особенности ССО – высокую частоту безболевого ишемии миокарда, бессимптомного ИМ и внезапной сердечной смерти, увеличение летальности после первого ИМ [8-13] (уровень доказательности С).

Комментарии: при РА пациенты чаще переносят приступ стенокардии не в виде характерной боли, а под маской слабости, одышки, боли в шее, плече, поэтому такие жалобы не расцениваются больными и врачами как кардиогенные даже в случае ИМ. Пациенты с РА не обращают внимание на боль в сердце в связи с выраженными болями в суставах. Кроме того, жалобы, характерные для типичной стенокардии, объективные признаки ишемии миокарда врачи ошибочно связывают с некардиальными причинами.

4. Развитие ССО при хронических воспалительных артритах обусловлено накоплением традиционных факторов риска (ТФР), наличием хронического воспаления, побочными эффектами проводимой противоревматической терапии и недостаточным вниманием к профилактике ССО со стороны врачей-ревматологов и пациентов [14-21] (уровень доказательности В).

5. **Комментарии:** по данным систематических обзоров Поддержано рекомендациями EULAR [1] и APP [2].

6. Эффективный контроль воспаления - основа профилактики ССО при хронических воспалительных артритах (уровень доказательности С).

Комментарии: по данным мета-анализа и систематических обзоров [22-29] важное место в профилактике ССО занимает эффективная противовоспалительная терапия. Использование базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов (БПВП и ГИБП) снижает риск ССО, способствует увеличению физической активности у пациентов с хроническими воспалительными артритами, что в свою очередь приводит к уменьшению риска артериальной гипертензии (АГ), нарушению жирового обмена, СД. При выборе антиревматической терапии необходимо учитывать побочные кардиоваскулярные эффекты препаратов (уровень доказательности А).

Поддержано рекомендациями EULAR [1] и APP [2].

Базисные противовоспалительные препараты

Метотрексат

МТ – препарат «первой линии» для лечения хронических воспалительных артритов и имеет наиболее благоприятный профиль кардиоваскулярной безопасности. Терапия МТ ассоциируется со значительным снижением сердечно-сосудистой (ОР=0,16-0,82) смертности и риска развития ССО при РА [27,29] (уровень доказательности В)

Комментарии: для профилактики ССО рекомендуется использовать МТ в комбинации с фолиевой кислотой. Следует учитывать, что по данным FDA [30] у 3% пациентов, получающих МТ, развиваются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит, артериальная гипотензия, ишемия миокарда, тромбоэмболические осложнения. Риск развития

этих осложнений выше при назначении МТ в комбинации с другими антиревматическими препаратами (азатиоприн, циклоспорин, инфликсимаб).

Лефлюномид

Использование ЛФ при РА ассоциируется со снижением вероятности ССО (ОР – 0,59) [31], однако риск выше, чем при лечении МТ (ОР=1,8) [32], что возможно обусловлено способностью препарата вызывать АГ (уровень доказательности С).

Комментарий: АГ, ассоциированная с ЛФ, выявляется у 2–10% больных РА при отсутствии почечной недостаточности. Отмечено значительное увеличение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) в первые 2 - 4 недели использования ЛФ [33,34]. Целесообразно контролировать уровень артериального давления (АД) один раз в 2 недели в течение первых 6 мес. терапии ЛФ, далее каждые 2 мес. Если АГ появилась на фоне лечения ЛФ необходимо применение гипотензивной терапии. При невозможности адекватного контроля АД показано снижение его дозы или отмена препарата [35].

Гидроксихлорохин

При РА использование ГХ ассоциируется со снижением общей смертности (ОР – 0,82) [24,36] (уровень доказательности С).

Комментарии: ГХ снижает риск развития СД при РА (ОР 0,47 - 0,66) [37,38], однако при одновременном приеме ГК этот эффект может нивелироваться [38]. Пациенты с РА, принимающие ГХ, имеют более низкий уровень ДАД по сравнению с больными, не получающими данный препарат. Описана кардиотоксичность ГХ (развитие рестриктивной кардиомиопатии и нарушений ритма сердца) при длительном приеме в высоких дозах (кумулятивная доза 292 – 4380 грамм) [30].

Сульфасалазин

Сульфасалазин снижает риск ССО у больных РА как при монотерапии (ОР – 0,92), так и в комбинации с МТ (ОР - 0,2) [31,39] (уровень доказательности С).

Комментарии: при использовании сульфасалазина с антикоагулянтами и тромбоцитарными препаратами в редких случаях возможно развитие тромбоцитопении и миелосупрессии [30].

Циклоспорин А

При РА использование циклоспорина (ЦС) ассоциируется с увеличением ССО по сравнению с пациентами, получающими МТ, что возможно обусловлено неблагоприятным действием на функцию почек, способностью препарата вызывать АГ (8-53%) [32,40]. Низкие дозы ЦС (1-4 мг/кг/сут) увеличивают АД в среднем на 5 мм рт.ст., высокие дозы (>10 мг/кг/сут) – на 11 мм рт.ст. [34] (уровень доказательности С).

Комментарии: при развитии АГ на фоне приема ЦС препаратами выбора являются БМКК (кроме дилтиазема и верапамила, способствующих увеличению концентрации ЦС в плазме), т.к. они являются периферическими вазодилататорами, что препятствует сосудосуживающим эффектам ЦС и позволяет эффективно контролировать ЦС-индуцированную АГ [35]. После начала приема ЦС, уровень креатинина и АД должны определяться один раз в 2 недели в течение 3 мес, далее 1 раз в мес. Увеличение концентрации креатинина на 30% требует снижения дозы или даже отмены препарата.

Глюкокортикоиды

Рекомендовано использование ГК в случаях высокой активности РА в дозе 7-10 мг в день менее 6 мес, в дальнейшем минимизировать дозу и длительность приема ГК.

Комментарии: Большинство РКИ показывают, что низкие дозы ГК в течение 1-3 лет значимо не увеличивают кардиоваскулярный риск. Длительное использование ГК приводит к увеличению риска ССЗ [31, 41-46] (уровень доказательности А). Комбинированная терапия ГК в низких дозах (<7,5 мг/сут) и БПВП способствует нормализации индекса атерогенности, улучшению эндотелиальной функции, снижению инсулинорезистентности, всех ССО (OR=0,95) [31] параллельно со снижением активности болезни. Длительное (2-5 лет) применение низких доз ГК (4-6 мг/сут) ассоциируется с увеличением риска развития АГ на 30%, более 5 лет – с увеличением риска развития АГ на 37% и ИМ на 16% [34]. Доказано 5-кратное увеличение риска ССО в группе больных, получающих ГК в дозе >7,5 мг/сут [42].

Нестероидные противовоспалительные препараты

ССО, связанные с приемом НПВП, являются «класс-специфической» патологией. При длительном непрерывном приеме НПВП (6-12 месяцев) у 5% больных отмечается дестабилизация АГ, у 0,5% - дестабилизация СН, у 1-2% - кардиоваскулярные и цереброваскулярные катастрофы [47] (уровень доказательности В).

Комментарии: данные мета-анализа и систематических обзоров [48-53] свидетельствуют о необходимости назначать НПВП после оценки кардиоваскулярного риска, учитывая его градацию, проводить мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы в течение всего периода лечения НПВП у больных, имеющих высокий кардиоваскулярный риск. Следует избегать назначения любых НПВП больным с крайне высоким риском ССО (прогрессирующая ИБС, ИМ в анамнезе и операции на коронарных сосудах), а также с неконтролируемой АГ и сердечной недостаточностью. При выборе препарата иметь в виду, что некоторые НПВП (напроксен и целекоксиб) имеют более высокую кардиоваскулярную безопасность, чем другие НПВП (диклофенак, ибупрофен). Не превышать рекомендуемые дозы и выбрать оптимальную продолжительность лечения, т.к. кардиоваскулярный риск повышается при длительном приеме препаратов в высоких дозах. При наличии высокого риска ССО назначение НПВП возможно в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты. Информировать пациента о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах.

Генно-инженерные биологические препараты

Ингибиторы ФНО- α

По данным систематических обзоров и мета-анализа ингибиторы ФНО- α снижают риск развития всех сердечно-сосудистых событий (ОР=0,46, 95% ДИ 0,28-0,77) [54].

Комментарии: по данным наблюдательных исследований отмечено уменьшение частоты развития ИМ на 20% (ОР=0,81, 95%ДИ 0,68-0,96), инсульта – на 30% (ОР=0,69, 95% ДИ 0,53-0,89), в то же время по данным РКИ снижение риска ССО на 15% было недостоверным [54]. Существуют данные о развитии декомпенсации кровообращения и увеличения летальности при использовании ингибиторов ФНО- α у больных ХСН, поэтому при выявлении компенсированной ХСН (классы I, II по NYHA) следует назначать их на фоне тщательного мониторинга и исключить применение высоких доз (>3 мг/кг), а при тяжелой ХСН (классы III, IV по NYHA) терапия ингибиторами ФНО- α противопоказана [55-57].

При введении ингибиторов ФНО- α наблюдаются инфузионные реакции (гипотензия, гипертензия, тахикардия). Описаны редкие случаи развития острого коронарного синдрома на фоне введения инфликсимаба, поэтому жалобы на боль за грудиной и одышку на фоне инфузии должны быть тщательно оценены с целью исключения их ишемического происхождения, даже у молодых пациентов. Отмечено проаритмогенное действие инфликсимаба в те-

чение суток после в/в введения препарата (развитие желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокады 3 ст, выраженной синусовой брадикардии) [58], поэтому у пациентов с уже существующей аритмией необходимо мониторинг ЭКГ. Следует учитывать, что при одновременном назначении ингибиторов ФНО- α и ГК, МТ, селективных НПВП может увеличиваться риск артериальных и венозных тромбозов [30].

Тоцилизумаб

Имеются единичные данные, свидетельствующие об отсутствии влияния ТЦЗ на риск ССО. При использовании ТЦЗ наблюдаются побочные эффекты, связанные с развитием ДЛП и АГ.

Комментарии: ИЛ-6 зависимое воспаление подавляет активность цитохрома P-450, поэтому на фоне лечения ТЦЗ рекомендуется тщательный мониторинг действия лекарственных препаратов (симвастатин, аторвастатин, блокаторы медленных кальциевых каналов и др.), метаболизирующихся с участием этого фермента [30].

Ритуксимаб

По данным мета-анализа клинических исследований применение РТМ в комбинации с МТ у больных РА не приводит к увеличению риска ССО по сравнению с пациентами, получающими только МТ [59].

Комментарии: описано развитие редких жизнеугрожающих осложнений на фоне инфузии РТМ (желудочковая тахикардия, кардиогенный шок, ИМ). На фоне введения препарата в течение двух последующих дней у больных ИБС, ХСН и нарушением ритма сердца в анамнезе необходимо тщательное мониторинг сердечно-сосудистой системы. Противопоказания к назначению РТМ - наличие тяжелой ХСН (IV класс по NYHA) [30].

Абатацепт

По данным анализа III фазы исследований абатацепта (АБА) у больных РА показан относительно благоприятный профиль кардиоваскулярной безопасности препарата (отсутствие достоверных различий по частоте развития ИМ, остановки сердца, АГ и СН между пациентами, получающими АБА в сочетании с БПВП и больными на терапии БПВП+плацебо) [60].

Комментарии: серьезные нежелательные явления развиваются чаще у пациентов, получающих АБА одновременно с другими биологическими агентами

ми. Из побочных эффектов средней и легкой тяжести чаще наблюдается АГ (6,6%)[30].

Поддержано рекомендациями EULAR [1] и APP [2].

Традиционные факторы риска ССЗ

7. Коррекция ТФР ССЗ с достижением их целевых уровней должна проводиться согласно национальным рекомендациям.
8. **Комментарии:** тактика ведения больного с хроническими воспалительными артритами и наличием ССЗ аналогична тактике ведения больного без ревматического заболевания. Согласно рекомендациям EULAR при отсутствии ССЗ у больного РА необходимо оценивать суммарный кардиоваскулярный риск по модифицированной шкале SCORE, адаптированной для больных РА: риск увеличивается в 1,5 раза при наличии 2-х из 3-х перечисленных факторов: длительность заболевания более 10 лет; РФ/АЦЦП - позитивность; наличие внесуставных проявлений. При использовании шкалы SCORE у больных РА необходимо рассматривать соотношение ХС/ХС ЛВП [61,62]. Шкалы, основанные на учете ТФР, даже при введении поправочного коэффициента, не всегда позволяют объективно оценить кардиоваскулярный риск у больных РА. В связи с этим, у пациентов с РА, имеющих 2 и более ТФР ССЗ, высокую активность заболевания, длительность РА более 5 лет, принимающих НПВП, ГК, ЛФ, необходимо более широко проводить обследование, направленное на выявление субклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы (исследование жесткости сосудистой стенки, ЭХО-КГ, УЗДГ сонных артерий, МСКТ, ХМ ЭКГ, тредмил/ВЭМ) [63]. Использование рекомендаций ЕОК и ВНОК о необходимости реклассификации больных с учетом поражения органов-мишеней позволяет более точно выделить пациентов с высоким риском ССО.

Поддержано рекомендациями EULAR [1] и APP [2], ВНОК [64].

Артериальная гипертензия

Алгоритм диагностики и лечения АГ

у больных хроническими воспалительными артритами

9. Диагностика АГ проводится согласно рекомендациям ВНОК [64]. Больным хроническими воспалительными артритами необходимо проводить обследование, направленное на выявление АГ (СМАД), поражения орга-

нов-мишеней и скрытой коронарной недостаточности [34,35] (уровень доказательности С).

Комментарии: при проведении суточного мониторирования АД у больных РА на фоне высокой активности заболевания, лечения ГК и НПВП существуют особенности суточного профиля - увеличение вариабельности АД, повышение частоты прогностически неблагоприятного суточного профиля АД: non-dipper и night-piker [35].

Ведение пациента с хроническими воспалительными артритами и АГ

10. Согласно стратификации риска ССО необходимо решить вопрос о назначения гипотензивной терапии, учитывая «негативное» влияние используемых антиревматических препаратов, прежде всего, минимизировать прием НПВП, ГК. Следует отметить, что больным РА часто требуется назначение гипотензивной комбинированной терапии.

Комментарии: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецептора к ангиотензину II (АРА)₂ – средства первой линии, способствуют снижению активности РА, гиперсимпатикотонии, АРА – инсулинорезистентности. Снижение гипотензивного эффекта БАБ, ИАПФ и АРА наблюдается при одновременном использовании с НПВП. БММК имеют плеотропные эффекты, метаболическую нейтральность, эффективны при синдроме Рейно, не взаимодействуют с НПВП. Следует избегать приема тиазидных диуретиков [35]. В связи с высоким риском ССО у больных РА при назначении гипотензивной терапии необходимо увеличивать на один пункт степень риска, рассчитанную для общей популяции (табл.1).

Табл.

Стратификация риска у больных АГ * при РА и в общей популяции

| Факторы риска, поражение органов-мишеней и сердечно-сосудистые заболевания | АД (мм рт. ст.) | | | |
|---|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| | Высокое нормальное 130 - 139/85 - 89 | АГ 1 степени 140 - 159/90 - 99 | АГ 2 степени 160 - 179/100 - 109 | АГ 3 степени > 180/110 |
| Нет факторов риска | Незначимый | Низкий доп. риск | Средний доп. риск | Высокий доп. риск |
| 1-2 фактора риска | Низкий доп. риск | Средний доп. риск | Средний доп. риск | Очень высокий доп. риск |
| ≥ 3 факторов риска, поражение органов-мишеней, метаболический синдром или сахарный диабет | Высокий доп. риск | Высокий доп. риск | Высокий доп. риск | Очень высокий доп. риск |
| Ассоциированные клинические состояния | Очень высокий доп. риск | Очень высокий доп. риск | Очень высокий доп. риск | Очень высокий доп. риск |

Пунктирная линия обозначает необходимость начала антигипертензивной терапии в общей популяции, сплошная линия – у больных РА

Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации. Сборник/Под. ред. Р.Г. Оганова. – 2-е издание. М., Силуция-Полиграф, 2009, 292 – 332. V.F. Panoulas et al. Rheumatology, 2008, 47: 1286-98

Динамическое наблюдение за пациентом

с хроническими воспалительными артритами и АГ

11. Рекомендуется систематический контроль АД при каждом обращении пациента к ревматологу (не реже 1 раза в 6 мес). При развитии АГ необходим ежемесячный контроль АД до достижения целевых значений. При назначении терапии НПВП или ГК – ежемесячный контроль АД в течение первых 6 мес., по возможности минимизировать дозу и длительность приема ГК.

Комментарии: при каждом визите к ревматологу, независимо от наличия у пациента АГ, необходим пересмотр антиревматических препаратов, обладающих потенциальными гипертензивными эффектами. Если возможно – прекратить прием болезнь-модифицирующего препарата, при наличии альтернативы - заменить препарат, если требуется продолжить – контроль АД, как указано выше.

Дислипидемия

12. Коррекция ДЛП с достижением целевых уровней липидов крови проводится согласно Российским национальным рекомендациям для общей популяции [64]. Применение гиполипидемической терапии зависит от уровня липидов и от степени кардиоваскулярного риска. В связи с высоким риском ССО у больных РА необходимо увеличивать на один пункт степень риска, рассчитанную для общей популяции.

Комментарии: Статины – препараты первой линии при лечении ДЛП, рассматриваются как основа долговременной стратегии первичной и вторичной профилактики ССО у больных хроническими воспалительными артритами. У пациентов с РА, несмотря на более низкие исходные уровни ОХС, ХС ЛНП, регулярный прием статинов ассоциируется со снижением риска развития ИМ на 25%, ССО - на 20% - 55%, общей смертности - на 57%. Отмена статинов у больных РА более, чем на 3 месяца ассоциируется с увеличением риска развития ИМ на 60% и общей смертности на 79% [65-70]. При коррекции ДЛП необходимо использовать немедикаментозные меры профилактики-антиатерогенную диету. Доказан выраженный эффект антиатерогенной диеты в снижении частоты ИМ и внезапной сердечной смерти (в среднем в 2,5 раза) в общей популяции и у больных РА [31, 71].

Нарушение жирового и углеводного обмена

13. Необходимо поддержание индекса массы тела (ИМТ) в пределах 20-23 кг/м²; окружности талии < 88 см для женщин, < 102 см для мужчин, при содержании гемоглобина А_{1с} <7% - гипогликемическая терапия, мониторинг глюкозы в крови [71].

Комментарии: Дефицит индекса массы тела (ИМТ < 20 кг/м²), отражающий тяжесть РА, является фактором риска СС летальности [72], в связи с чем профилактикой кахексии служит адекватный контроль воспаления. Ожирение (ИМТ > 28 кг/м²) и увеличение объема талии – независимые факторы риска тяжелого течения РА (высокой активности заболевания, короткой ремиссии заболевания, увеличения НAQ, ВАШ), развития ССО и СД [73].

Физическая активность

14. Больные хроническими воспалительными артритами должны быть мотивированы к умеренной физической активности (30 мин в день 5 раз в неделю) [74].

Комментарии: включение в повседневный план физической нагрузки снижает вероятность возникновения ИБС, инсульта, ожирения, СД [71]

Отказ от курения

15. Прекращение курения – один из основных методов профилактики не только ССЗ при хронических воспалительных артритах, но и РА [71,75].

Комментарии: курение – фактор риска, ассоциирующийся с более тяжелым течением болезни [76], что в свою очередь увеличивает риск прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов.

1. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». Ann. rheum. dis., 2010, 69 (2), 325 – 331
2. Ревматология: Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. van Halm V.P., Peters V.P., Voskuyl M.J. 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 - 1400
4. Nielen M.M., van Sijl A.M., Peters M.J et al. Cardiovascular disease prevalence in a primary care cohort of individuals with inflammatory arthritis, diabetes, and osteoarthritis: a comparative cross-sectional study [abstract]. Arthritis Rheum., 2010; 62: suppl. 10; 2211.
5. Tracy Y. Zhu, Edmund K. Li, and Lai-Shan Tam. Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis. International Journal of Rheumatology, vol. 2012, 11 pages, doi:10.1155/2012/714321
6. Meune C., Touzé E., Trinquart L. et al. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. Arch. Cardiovasc. Dis., 2010; 103: 253-261
7. 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, 48 (10), 1309 – 1313
8. Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. Arthritis Res. Ther. 2005; 7: 984-991
9. Douglas K.M., Pace A.V., Treharne G.J. et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65: 348-353

10. Södergren A., Stegmayr B., Lundberg V. et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66: 263-266
11. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 402-411
12. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 722-732
13. 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: 937-942
14. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М., Геотар-Медиа, 2010, 678 - 702
15. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Научно-практическая ревматология*, 2004, 4: 4-9
16. 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. Rheumatol.*, 2007, 25: 102-111
17. Teir J., Koduri G., Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1252-1254
18. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003; 108: 2957-2963
19. Montecucco F., and Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis *Rheumatology* 2009;48:11–22
20. Kitis GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):8-14.
21. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.*, 2012,24(2):171-6.
22. Onat A, Direskeneli H. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1465-77.
23. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):585-94.

24. Atzeni F, Turiel M, Caporali R. et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;9(12):835-9
25. Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(2):405-26.
26. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):518-31.
27. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).*, 2010;49(2):295-307.
28. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362-70.
29. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):522-9.
30. Gasparyan A. Y., Ayyvazyan L., Cocco G., Kitas G. *Current Pharmac. Design.*, 2012, 18, 1543-1555
31. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10: R30
32. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006, 54:3790 - 3798.
33. Tikiz C., Utuk O., Pirildar T. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 2095 – 2101.
34. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(9):1286-98
35. Новикова Д.С, Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии у больных РА. *Тер.архив*, 5, 24-33
36. M.C. Wasco, H.Hubert, B. Lingala. All-cause mortality in RA. *Arthritis & rheumatism* 58, 9 suppl: s 276
37. A. Bili, E.D. Newman, H.L. Kirhner. Hydroxychloroquine use reduces risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & rheumatism* 58, 9 suppl: s456.

38. Mogun H., Schneeweiss S. Hydroxychloroquine is associated with reduced risk of diabetes among older adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatism* 58, 9 suppl: s268.
39. Van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W. et al. Antirheumatic drugs are associated with reduction of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: S704.
40. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin. *Rheumatology* 2005; 44: 1473 – 82.
41. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 764 – 770.
42. F. Wolfe and K. Michaud² The Risk of Myocardial Infarction and Pharmacologic and Non-pharmacologic Myocardial Infarction Predictors in Rheumatoid Arthritis A Cohort and Nested Case–Control Analysis *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 58, No. 9, September 2008, pp 2612–2621
43. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006 55: 531 – 536.
44. 45. 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: 820–830.
45. 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: 1810–1816
46. 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: 1740–1746
47. N.J. Goodson, M.A. Brookhart, D.P.M. Symmons. 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* 2008
48. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2011;123 (20):2226-35.
49. Recommendations for Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An American College of Rheumatology White Paper. American college of rheumatology ad hoc group on use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, Vol. 59, No. 8, August 15, 2008, pp 1058–1073

50. Burmester G., Lanas A, Biasucci L., «The appropriate use of non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel» *Ann. Rheum. Dis.*, 2011;70(5):818-22
51. Fosbol E. Folke F, Jacobsen S et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*. 2010 Jul;3(4):395-405
52. Trelle S. Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta analysis. *BMJ*, 2011;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
53. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009; 167 с.
54. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2011; 63(4): 522-529
55. 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 –333.
56. 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: 880-885.
57. 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.
58. Lazzerini P.E., Acampa M., Hammoud M. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheum* 2008
59. Covelli M., Sarzi-Puttini P., Atzeni F. et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 2010, 62, 101-106
60. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2010 ;25(1):1-17.
61. Peterson M.J., Symmons D.P., McCarrey D.W. et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – EULAR TASK FORCE “Cardiovascular risk management in RA”. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (suppl II): 310.
62. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; приложение к № 3 – 4; 1 – 40.

63. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):719-21
64. Кардиология. Нац. руководство под редакцией Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова, - М.: Гэотар - Медиа, 2007. – 1232с.
65. Semb AG, Kvien TK, Demicco DA. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):2836-46
66. Kumar P. et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. Suppl. II. P. 172
67. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEniery CM, Wilkinson IB. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 9.P. 852–858
68. Edwards C.J., *Rheumatism.* 2009 Vol. 58. Suppl. 9. P. 420.
69. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):1020-4.
70. Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, Wei L. The comparative effectiveness of statin therapy in selected chronic diseases compared with the remaining population. *BMC Public Health.* 2012 Aug 30;12(1):712
71. 71.Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; приложение к № 3 – 4; 1 – 40.
72. Kremers H.M., Nicola P.J., Crowson C.S. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatism* 2004; 11: 3450 – 3457.
73. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I; for the BARFOT study group. Obesity is associated with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with co-morbidities - a long-term follow-up from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr 18. doi: 10.1002/acr.21710. [Epub ahead of print]
74. Turesson C. et al. Cardiovascular risk factor, fitness and physical activity in rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 190 – 197.
75. Giles J.T., Post W., Blumenthal R.S. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nature clinical practice rheumatology* 2006; 6: 320 – 329.
76. Papadopoulos N.G, Alamanos Y, Voulgari P.V. et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005, 23, 861 – 866.