

Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные

Попкова Т.В.¹, Новикова Д.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова; popkovatv@mail.ru

Contact: Tatiana Popkova; popkovatv@mail.ru

Поступила 15.02.16

В статье представлены последние данные, посвященные влиянию традиционных факторов кардиоваскулярного риска, хронического воспаления, противоревматической терапии (базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов) на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; кардиоваскулярные факторы риска; аутоиммунное воспаление; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-128.

CARDIOVASCULAR DISEASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS: LATEST DATA

Popkova T.V.¹, Novikova D.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The paper gives the latest data on the impact of traditional cardiovascular risk factors, chronic inflammation, antirheumatic therapy (disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents) on the cardiovascular system.

Key words: rheumatoid arthritis; cardiovascular risk factors; autoimmune inflammation; disease-modifying antirheumatic drugs; biological agents.

For reference: Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):122-128 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-122-128>

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ) характеризуются хроническим прогрессирующим течением с поражением многих систем организма, ведущим к снижению продолжительности жизни больных, потере профессиональных и социальных навыков, инвалидизации в трудоспособном возрасте. Распространенность РЗ среди взрослого населения достигает 2%. Наиболее ярким представителем иммуновоспалительных РЗ является ревматоидный артрит (РА) [1].

Известно, что РА — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. Изучение иммунопатогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенностей их диагностики и лечения при РА актуально с позиций фундаментальной, прикладной медицины и требует междисциплинарного подхода к ведению больных, с участием ревматологов, кардиологов и терапевтов. Решение данной проблемы предполагает оценку распространенности ССЗ, кардиоваскулярных факторов риска и метаболических нарушений; выделение групп пациентов, предрасположенных к развитию ССО; изучение влияния противоревматических препаратов на сердечно-сосудистую систему; разработку комплекса профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска ССО; создание системы динамического контроля и наблюдения за развитием сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных. На заседании бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук Российской академии наук, которое состоялось 26 февраля 2015 г., рассматривались вопросы, посвященные кардиоваскуляр-

ной патологии при РЗ, и было принято постановление: «Считать проблему ССЗ, связанных со структурными, функциональными и морфологическими изменениями сердца и сосудов при иммуновоспалительных РЗ, теоретически и практически значимой в отношении расширения представлений о роли иммунных нарушений в развитии атеросклеротического поражения сосудов и требующей специальных подходов к диагностике и лечению ССО. С целью повышения образовательного уровня врачей, вовлеченных в ведение пациентов с РЗ и сердечно-сосудистой патологией в регионах России, поручить ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой разработать методические рекомендации, справочные информационные материалы по первичной диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых расстройств у больных иммуновоспалительными РЗ для ревматологов, терапевтов, кардиологов, работающих в общей медицинской практике».

Метаанализ проспективных исследований свидетельствует о повышении риска кардиоваскулярной летальности при РА на 48% по сравнению с общей популяцией. Данный показатель сопоставим с таковым у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [3]. Основными причинами высокой смертности от ССО при РА являются ускоренное прогрессирование атеросклероза и развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). Риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта — в 1,9 раза, ХСН — в 1,8 раза по сравнению с общей популяцией, причем его существенное увеличение отмечено на самой ранней стадии заболева-

ния. Результаты, полученные в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подтверждают эти данные: у 40,3% пациентов с РА кардиальная патология была основной причиной летальности. Наиболее часто ССО развиваются у больных РА с низким или умеренным кардиоваскулярным риском, согласно существующим стандартным методам его определения, но с высокой клинико-иммунологической активностью болезни [4].

ССО, обусловленные атеросклерозом, при РА имеют особенности, характеризующиеся многососудистым поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением летальности после первого ИМ, высокой частотой «бессимптомного» ИМ, в том числе еще до развития клинических проявлений РА [5, 6]. По данным патоморфологического исследования у больных РА отмечен низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, но при этом — высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки.

При РА наблюдается высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов, составляющая 25–45% (увеличение толщины комплекса интима–медиа — tКИМ — сонных артерий, кальциноз коронарных артерий) [2, 7]. Такие маркеры поражения сердечно-сосудистой системы, как дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, диастолическая дисфункция миокарда левого и правого желудочков, в 35–50% случаев регистрируются уже на ранних стадиях заболевания, причем степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни [8–10].

В то же время заболеваемость и летальность при РА могут быть обусловлены не только осложнениями, связанными с атеросклерозом, но и другими формами патологии сердечно-сосудистой системы — неишемической сердечной недостаточностью, микроваскулярной дисфункцией, кардиальной автономной нейропатией (увеличение интервала Q–T, снижение вариабельности ритма сердца), нарушениями ритма сердца [9, 11, 12].

К основным причинам развития ХСН при РА, помимо ишемической кардиопатии, относят миокардит, патологию микроциркуляторного русла и васкулит коронарных артерий [11]. Для больных РА характерно малосимптомное течение ХСН; ее предикторами являются дисфункция миокарда, в частности — нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка [10], снижение фракции сердечного выброса и увеличение массы миокарда левого желудочка. У пациентов с РА прослежена связь ХСН с артериальной гипертензией (АГ), курением, длительностью и системными проявлениями заболевания, а также маркерами воспаления.

В развитии ССО важная роль принадлежит традиционным факторам риска (ТФР). По данным метаанализа, посвященного влиянию ТФР на развитие кардиоваскулярных событий у пациентов с РА, показано, что наличие АГ, СД 2-го типа, курения, гиперлипидемии и ожирения в 1,5–2,5 раза увеличивает риск ССО у пациентов с РА [13]. Результаты исследования РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах) подтверждают, что большинство пациентов с ранним РА еще до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и глюкокортикоидами (ГК) имеют высокий риск ССО, что обусло-

влено высокой частотой таких ТФР, как дислипидемия (ДЛП, 84%), АГ (62%) и ожирение (55%), субклинических и клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы [4].

Необходимо отметить, что роль нарушений липидного и жирового обмена в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА изучена недостаточно и клиническое значение ТФР в развитии ССО у больных РА «парадоксально» [14, 15]. Показано, что у больных с высокой активностью РА уровни холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ниже, чем в общей популяции, и обратно коррелируют с концентрацией маркеров воспаления [16]. Такой характер изменения липидного спектра получил название «липидный парадокс» и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Ассоциация между низким уровнем ХС ЛПНП и высоким кардиоваскулярным риском при РА аналогична «парадоксальной эпидемиологии» кардиоваскулярных факторов риска у больных с терминальной стадией ХСН и хронической почечной недостаточностью, у которых более высокий уровень ХС ЛПНП ассоциировался с лучшей выживаемостью пациентов. Это может быть связано с тем, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений системы транспорта ХС крови и приводит к изменению количественных и качественных показателей липидного спектра крови [17]. Но высокий уровень ХС ЛПНП также ассоциируется с повышением риска ИМ, что позволяет предположить актуальность гиполипидемической терапии статинами даже на фоне эффективного противовоспалительного лечения. Значение нарушений системы транспорта ХС крови в развитии ССО при РА требует дальнейшего изучения с целью определения целевых значений показателей липидного спектра крови и разработки возможных мер по коррекции нарушений липидного обмена.

Отмечена и парадоксальная взаимосвязь индекса массы тела (ИМТ) с сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с РА. Высокий ИМТ оказывает «протективное» действие при условии низкого значения СОЭ, а дефицит ИМТ, отражающий тяжесть РА, является фактором риска сердечно-сосудистой летальности [15]. Однако в 9-летнем проспективном исследовании BARFOT показано увеличение ИМТ у больных ранним РА с 25,4 до 26 кг/м² [18], а повышение ИМТ >28 кг/м², в свою очередь, являлось независимым фактором риска тяжелого течения РА (высокой активности заболевания, короткой ремиссии, высоких значений HAQ), ускоренного развития ССО и СД [19]. Пациенты с РА могут иметь нормальный или даже низкий ИМТ, но при этом потеря мышечной массы компенсируется за счет увеличения общей доли жировой ткани, поэтому требуется дальнейшее изучение нарушений жирового обмена на фоне терапии БПВП, генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и уточнение нормальных границ ИМТ для больных РА.

У 50% больных ранним РА выявлено сочетание ≥3 ТФР ССЗ и высокой частоты метаболического синдрома (МС), что ассоциируется с высокой встречаемостью субклинического поражения сердца и сосудов [20]. Хроническое/аутоиммунное воспаление играет ведущую роль в формировании МС у больных РА, так как увеличение концентрации острофазовых белков, провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии ассоциируется с различными компонентами МС: ожирением, нарушени-

ем толерантности к глюкозе, липидного обмена и АГ. Установлено, что у пациентов с сочетанием РА и МС наблюдается более высокая активность РА. Жировая ткань рассматривается как важный «иммуноэндокринный» орган, клетки которого (адипоциты) синтезируют широкий спектр провоспалительных медиаторов (цитокины и адипоцитокينات), участвующих в развитии воспаления у пациентов как с атеросклеротическим поражением сосудов, так и с РА [21].

Для РА характерно развитие широкого спектра коморбидных состояний: гипотиреоза, хронической болезни почек, депрессии, синдрома обструктивного апноэ во сне, гиповитаминоза D, гипергомоцистеинемии, гиперурикемии, тромбофилии, пародонтоза, которые ассоциируются с нарастанием кардиоваскулярного риска [22].

В многочисленных исследованиях показано, что при РА развитие ССО обусловлено не только ТФР, но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний [2]. До начала заболевания происходит накопление ТФР, а затем системное ревматоидное воспаление способствует развитию клинических проявлений ССЗ. После дебюта РА отмечено увеличение риска развития ИМ на 60%.

Важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов. Доказано существование тесной связи между прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и гиперпродукцией широкого спектра провоспалительных медиаторов и аутоантител (ревматоидный фактор — РФ, антитела к цитруллинированным белкам — АЦБ), отражающих выраженность воспаления, патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунитета и дисфункцию эндотелия. В связи с этим особый интерес представляет изучение патогенетического значения АЦБ, гиперпродукция которых при РА ассоциируется с синтезом протромботических и провоспалительных медиаторов, окислительным стрессом, увеличением тКИМ сонных артерий и высоким риском кардиоваскулярной летальности [23].

У больных РА относительный риск (ОР) ССО в 7 раз выше ($ОР=7,47$) при сочетании более двух ТФР и трех связанных с РА факторов риска [24]. Именно сочетание ТФР ССЗ и системного воспаления определяет развитие и скорость прогрессирования атеросклероза при РА [25]. Эти данные согласуются с результатами метаанализа, в котором показано, что у пациентов с ранним РА по сравнению с контролем существенно выше тКИМ и частота атеросклеротических бляшек (АТБ) сонных артерий, а высокая воспалительная активность вносит существенный вклад в увеличение тКИМ сонных артерий [26]. У больных ранним РА ($n=804$; 10 лет наблюдения) сохраняющаяся умеренная или высокая активность заболевания и отсутствие стойкой ремиссии приводят к увеличению риска смертности, независимо от возраста, пола, статуса курения, терапии РА, позитивности по РФ [18]. Можно предположить, что пациенты, нуждающиеся в проведении интенсивной противоревматической терапии, относятся к более тяжелому, прогностически неблагоприятному «субтипу» РА, характеризующемуся также высоким кардиоваскулярным риском.

Следует обратить внимание на существование общих факторов риска развития РА и атеросклеротического

поражения сосудов, к которым, наряду с ТФР (курение, СД, ожирение, пародонтоз), относятся полиморфизмы ряда генов, кодирующих антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR-B1), фактор некроза опухоли (ФНО) 308 (rs1800629), а также факторы транскрипции, регулирующие синтез провоспалительных медиаторов — NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), MHC2TA (Class II, Major Histocompatibility Complex, Transactivator), IFR (interferon regulatory factor) [27].

Таким образом, аутоиммунное воспаление — основной фактор риска развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза, поэтому не случайно хронический артрит рассматривают как «естественную» модель для изучения атеросклероза, и фактически ускоренное развитие последнего можно рассматривать как своеобразное системное проявление РА.

Существующие шкалы (SCORE, Фрамингемская, Рейнольдса, QRISK II, ACC/ANA 2013), основанные на учете ТФР ССЗ, даже при введении поправочных коэффициентов не всегда позволяют объективно оценить кардиоваскулярный риск у больных РА [22, 28]. Это диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых методов эффективного прогнозирования ССО. Существуют данные, что увеличение тКИМ сонных артерий и наличие АТБ позволяют более точно стратифицировать кардиоваскулярный риск у пациентов с РА [29].

В последние годы для улучшения стратификации суммарного риска ССО ведется поиск и разработка различных моделей, с помощью которых можно оценить индивидуальный риск для каждого пациента с РА (ATACC-RA consortium — A TransAtlantic Cardiovascular Risk Calculator for Rheumatoid Arthritis) [22].

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии, которая позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снизить риск кардиоваскулярных катастроф. Следует особо подчеркнуть, что данные, полученные в отношении кардиоваскулярных эффектов противовоспалительных препаратов, используемых для лечения РА, могут иметь существенное значение для разработки новой стратегии профилактики и лечения атеросклеротического поражения сосудов.

Полагают, что эти препараты, с одной стороны, обладают антиатерогенным действием за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза, с другой — могут оказывать как позитивное, так и негативное влияние на сосудистую стенку, систему транспорта ХС и свертывание крови, тем самым разнонаправленно влияя на риск ССО.

По данным эпидемиологических исследований, высокая активность РА ассоциируется с увеличением кардиоваскулярного риска, а применение БПВП (метотрексат — МТ) и ГИБП (ингибиторы ФНОα) — со снижением риска ССО. В течение последних 20 лет наблюдается снижение общей летальности при РА, во многом связанное с совершенствованием стратегии противовоспалительной терапии («Лечение до достижения цели» — Treat to target, T2T), направленной на достижение ремиссии заболевания [30]. Напомним, что эта стратегия основана на применении МТ начиная с ранних стадий болезни, а при недостаточной эффективности монотерапии МТ — комбинированной тера-

пии МТ и ГИБП. После внедрения в повседневную клиническую практику стратегии раннего назначения БПВП и ГИБП активность и тяжесть РА уменьшились, однако возможности снижения риска ССО при использовании стратегии Т2Т остаются недостаточно изученными. С одной стороны, тенденция к снижению смертности от ССЗ при РА отсутствует, несмотря на внедрение новых высокоэффективных методов лечения заболевания [31], с другой — новые подходы к лечению РА и достижение ремиссии заболевания ассоциируются со значительным снижением общей смертности и частоты ССО [32]. Риск развития ССО у больных РА, находящихся в ремиссии, на 53% ниже, чем у больных с сохраняющейся высокой активностью заболевания. Интересными представляются данные первого проспективного исследования влияния низкой активности РА на риск ССО [33]. Частота фатальных ССО у больных с низкой активностью РА значимо ниже (6,9%), чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%), причем только использование МТ является значимым кардиопротективным фактором.

В настоящее время убедительно показано, что МТ позволяет не только эффективно контролировать клиническую активность РА, но и снижать риск сердечнососудистой патологии [34, 35]. Механизмы действия МТ связаны с подавлением образования таких медиаторов воспаления и атерогенеза, как интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ1 и ФНО α [36], который в свою очередь обусловлен индукцией образования аденозина, обладающего мощной противовоспалительной активностью. Однако имеются данные и о прямом антиатерогенном эффекте МТ. На модели холестерина атеросклероза (cholesterol-fed) у кроликов показано, что МТ подавляет образование новых АТБ и снижает экспрессию провоспалительных биомаркеров в макрофагах [37]. Недавно появились данные, позволяющие по-новому оценить механизмы антиатерогенного действия МТ [38]. Считается, что, поскольку дисфункция эндотелия предшествует развитию атеросклероза, большое значение имеет применение препаратов, способных активировать цитопротективные сигнальные пути, предотвращающие (или отменяющие) дисфункцию эндотелия. Один из этих важных цитопротективных путей регулируется аденозинмонофосфат-активированной киназой (АМФК). Установлено, что в клетках сосудистого эндотелия АМФК проявляет многообразные протективные эффекты, включающие усиление образования синтазы оксида азота, предотвращение апоптоза и окислительного повреждения эндотелиальных клеток. Введение МТ NZWxBXSB F1 мышам, у которых спонтанно развивается воспалительная васкулопатия, существенно снижает выраженность повреждения сосудов. Этот эффект связан с активацией АМФК, опосредуемой фосфорилированием CREB (cyclic AMF response element-binding protein), и не зависит от синтеза аденозина. У пациентов, страдающих РА, отмечается снижение противовоспалительной и антиоксидантной активности ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и нарушение обратного транспорта ХС из клеток, коррелирующее с активностью воспаления. Следует напомнить, что обратный транспорт ХС из макрофагов осуществляется главным образом за счет мембранных транспортеров, к которым относятся SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), ABCA1 (ATP-binding cassette A1) и ABCG1 (ATP-binding cassette G1). При этом параметр, получивший название «способность к обратному транспорту ХС» (CEC-serum cholesterol efflux

capacity), коррелирует с нарушениями функции сосудистой стенки и риском развития атеросклероза. Установлено, что лечение МТ ассоциируется с увеличением концентрации ХС ЛПВП в сыворотке на фоне усиления ABCA1- и SR-B1-опосредованного обратного транспорта ХС из макрофагов. Таким образом, снижение риска ССО на фоне лечения МТ при РА определяется не только противовоспалительными эффектами этого препарата, но и способностью оказывать специфический антиатерогенный эффект, связанный с прямым влиянием на функцию липопротеидов (ЛП), их транспорт и поглощение ХС макрофагами. Выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие, положительный профиль безопасности и многочисленные данные о «кардиопротективном» эффекте МТ при РА послужили основанием для проведения контролируемых исследований, цель которых — подтверждение гипотезы о воспалительной природе атеросклероза как в общей популяции пациентов, страдающих ИБС, так и у больных ИБС и РА. В исследование CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) планируется включить более 7000 пациентов, перенесших ИМ и/или страдающих СД 2-го типа либо МС [39]. Больные будут разделены на две группы, в одной из которых будут назначены низкие дозы МТ (15–20 мг/нед), в другой — плацебо (ПЛ). Основным показателем эффективности будет частота развития ИМ, инсульта и летальных исходов, связанных с сердечнососудистой патологией, а дополнительным — общая летальность, потребность в реваскуляризации миокарда, частота развития ХСН. В исследование CADERA (Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis) войдут пациенты, которые будут получать МТ или комбинированную терапию МТ и ингибитором ФНО α этанерцептом [40]. Основным показателем эффективности будет широкий спектр параметров магнитно-резонансной томографии, отражающих патологию коронарных сосудов и миокарда.

В свете современной концепции о воспалительной природе атеросклероза несомненный интерес представляет изучение сердечнососудистых эффектов ГК [35]. В большинстве рандомизированных клинических исследований показано, что у больных РА низкие дозы ГК в течение 1–3 лет значимо не увеличивают сердечнососудистый риск, но длительное использование ГК приводит к увеличению риска ССЗ. Комбинированная терапия ГК в низких дозах (<7,5 мг/сут) и БПВП способствует нормализации индекса атерогенности, улучшению эндотелиальной функции, снижению инсулинорезистентности 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%, свыше 5 лет — с увеличением риска развития АГ на 37% и ИМ на 16%. В популяционном исследовании (регистр CORRONA) доказано 5-кратное увеличение риска ССО в группе больных, получающих ГК в дозе >7,5 мг/сут.

ФНО α рассматривают как один из ключевых медиаторов атерогенеза, поскольку он индуцирует дисфункцию эндотелия; усиливает экспрессию клеточных молекул, способствующих миграции лейкоцитов в сосудистую стенку; принимает участие в «дестабилизации» АТБ; подавляет антикоагулянтные и усиливает прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия; вызывает нарушение сократимости миокарда; принимает участие в синтезе острофазовых белков [41]. Данные клинико-эпидемиологических исследований и их метаанализы свидетельствуют о снижении

частоты ССО у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α [35], несмотря на увеличение уровней ХС ЛПНП и общего ХС. Таким образом, положительный кардиоваскулярный эффект ингибиторов ФНО α у больных РА трудно объяснить динамикой изменения концентрации ЛП в крови. Хотя гиперпродукция ФНО α участвует в развитии ХСН, применение ингибиторов ФНО α у пациентов с ХСН (в том числе с РА) не только не приводит к улучшению состояния больных, но и способствует декомпенсации ХСН.

Многочисленные исследования указывают на связь между повышением уровня ИЛ6, прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений как в общей популяции пациентов с ИБС, так и при ее сочетании с РА [42]. В рамках программы скрининга генома (Genome Wide Association Studies) выявлена ассоциация между носительством однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism – SNP) гена, кодирующего ИЛ6-рецептор (IL6R rs7529229) и риском развития ИБС [43]. Это позволило предположить, что моноклональные антитела, блокирующие рецептор ИЛ6 тоцилизумаб (ТЦЗ), которые с успехом применяются для лечения РА [41], могут предотвращать развитие атеросклеротического поражения сосудов [44]. Однако, по нашим данным, на фоне лечения ТЦЗ параллельно снижению воспалительной активности заболевания наблюдаются повышение концентрации ХС и ХС ЛПНП, увеличение тКИМ сонных артерий, а у ряда пациентов отмечено появление АТБ в сонных артериях [45, 46]. Разумеется, эти результаты требуют дополнительного анализа и динамического наблюдения больных РА. Предполагается, что, несмотря на повышение концентрации атерогенных ЛП на фоне лечения ТЦЗ, подавление активности воспаления опосредованно приводит к улучшению качественного состава частиц ХС ЛПВП, тем самым нивелируя негативные эффекты гиперлипидемии. Ретроспективный анализ результатов контролируемых исследований свидетельствует о том, что развитие ССО у пациентов с РА на фоне лечения ТЦЗ ассоциируется не с негативной динамикой липидов сыворотки, а с сохраняющейся активностью воспалительного процесса [47].

По данным анализа результатов III фазы исследований абатацепта (АБЦ), у больных РА отмечен относительно благоприятный профиль кардиоваскулярной безопасности (отсутствие достоверных различий по частоте развития ИМ, остановки сердца, АГ и ХСН между пациентами, получающими АБЦ в сочетании с БПВП, и больными на терапии БПВП и ПЛ).

Изучение влияния ритуксимаба (РТМ) на развитие атеросклеротического поражения сосудов позволяет по-новому взглянуть на роль В-клеточного (гуморального) звена иммунитета в патогенезе этой патологии [48]. По нашим данным, при РА эффективная терапия РТМ ассоции-

руется с повышением концентрации ХС ЛПВП, снижением индекса атерогенности, минимальным увеличением уровней ХС, ХС ЛПНП, а также положительной динамикой тКИМ сонных артерий [49]. Кроме того, отмечено стойкое благоприятное влияние РТМ на такой предиктор внезапной сердечной смерти, как вариабельность ритма сердца [50]. Таким образом, подавление активности РА на фоне лечения РТМ приводит к снижению риска кардиоваскулярной патологии.

Несмотря на применение препаратов, снижающих активность РА, риск ССО остается повышенным по сравнению с общей популяцией. И это не удивительно, так как уменьшение активности РА – лишь одна сторона «медали». Другим важным пунктом профилактики ССО является адекватный контроль ТФР ССЗ. Наряду с противовоспалительной терапией существенное место в профилактике кардиоваскулярной летальности при РА принадлежит статинам, которые, помимо снижения ЛП, обладают многообразными противовоспалительными и иммуномодулирующими плеiotропными эффектами, имеющими прямое отношение к иммунопатогенезу этого заболевания. При РА применение статинов ассоциируется с подавлением клинических и лабораторных показателей активности и снижением общей летальности на 20% [51]. Статины являются «краеугольным камнем» первичной и вторичной профилактики ССО, в том числе и у больных РА [52]. Недавно доказано, что низкая приверженность лечению статинами ведет к увеличению кардиоваскулярного риска как при первичной, так и при вторичной профилактике ССО, особенно у больных СД и РА [53].

Представленный далеко не полный перечень проблем, находящихся на стыке ревматологии, кардиологии и терапии, свидетельствует об актуальности изучения кардиоваскулярной патологии при иммуновоспалительных РЗ. Эти исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для разработки новых подходов к профилактике и лечению патологии сердечно-сосудистой системы при РЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Материалы доложены на заседании бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук Российской академии, которое состоялось 26 февраля 2015 г. (Москва).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p.].
2. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678-702 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678-702].
3. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. 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;103:253-61. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007

4. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381-6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
5. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722-32. doi: 10.1002/art.20878
6. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Безболевая ишемия миокарда и нарушения ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом. Клинист. 2013;(3-4):31-40 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Silent myocardial ischemia and cardiac arrhythmias in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist*. 2013;(3-4):31-40 (In Russ.)].
7. Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):60-6 [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Calcium evaluation in coronary arteries: new possibilities of cardiovascular complications risk stratification in patients with autoimmune diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):60-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1314
8. Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen TV. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1606-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201334
9. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):756-65 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Interconnection of cardiovascular risk factors in arterial wall stiffness in women with a high activity of rheumatoid arthritis. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2012;8(6):756-65 (In Russ.)].
10. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2015;87(5):16-23 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis before the appointment of the basic anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(5):16-23 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587516-23
11. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl. 4:iv4-7. doi: 10.1093/rheumatology/kel313
12. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь величины интервала QT и кардиоваскулярных факторов риска у женщин с ревматоидным артритом. Клинист. 2013;(1):30-6 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. The correlation between QT interval and cardiovascular risk factors in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist*. 2013;(1):30-6 (In Russ.)].
13. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
14. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
15. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1624-9. doi: 10.1001/archinte.165.14.1624
16. Zhang J, Chen L, Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
17. Garcia-Gomez C, Bianchi M, de la Fuente D, et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop*. 2014;5(3):304-11. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.304
18. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I; BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):78-87. doi: 10.1002/acr.21710
19. Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль жировой ткани при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2014;(6):62-6 [Kondrat'eva LV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Nasonov EL. The role of adipose tissue in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(6):62-6 (In Russ.)].
20. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь показателей вариабельности ритма сердца с компонентами метаболического синдрома у женщин с ревматоидным артритом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):18-24 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Correlation of heart rate variability with components of the metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2014;10(1):18-24 (In Russ.)].
21. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):302-12 [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):302-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1506
22. Hollan I, Dessein PH, Ronda N, et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(10):952-69. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.004
23. Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Quiz-Limon P, et al. Anticyclic citrullinated protein antibodies are implicated in the development of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2706-16. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304475
24. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226
25. Del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205058
26. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):916-30. doi: 10.1160/TH14-11-0921
27. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
28. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. 10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2011;83(5):14-9 [Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, et al. 10-year risk of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2011;83(5):14-9 (In Russ.)].
29. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, et al. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101

30. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
31. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1296-301. doi: 10.1002/acr.22296
32. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):391-8.
33. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:142. doi: 10.1186/1471-2474-15-142
34. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22:1903-10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039
35. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
36. Насонов ЕЛ. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис; 2005. 200 с. [Nasonov EL. *Metotrexat: perspektivy primeneniya v revmatologii* [Methotrexate: prospects of application in rheumatology]. Moscow: Filomat; 2005. 200 p.].
37. Bulgarelli A, Martins Dias AA, Caramelli B, Maranhao RC. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:308-14. doi: 10.1097/FJC.0b013e318241c385
38. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
39. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost*. 2009;7 Suppl 1:332-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03404.x
40. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P, et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:436. doi: 10.1186/1745-6215-15-436
41. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
42. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):64-72 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Interleukin-6 and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
43. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379:1205-13. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
44. Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379:1214-24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X
45. Попкова ТВ, Новикова ДС, Панасюк ЕЮ и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2012;84(5):9-18 [Popkova TV, Novikova DS, Panasyuk EYu, et al. Effect of tocilizumab in the transport system of blood cholesterol and early signs of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(5):9-18 (In Russ.)].
46. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом при 24-недельном наблюдении. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(5):510-6 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Dynamics of blood lipid parameters in patients with rheumatoid arthritis in the combined therapy tocilizumab and methotrexate compared to methotrexate monotherapy at 24 weeks of observation. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2015;11(5):510-6 (In Russ.)].
47. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):372-80. doi: 10.1002/art.38920
48. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Cur Pharm Des*. 2012;18:1512-8. doi: 10.2174/138161212799504768
49. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2016;31:202-7. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202
50. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимова ЕВ и др. Динамика частоты сердечных сокращений, показателей вариабельности ритма сердца и величины интервала Q–T у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):270-6 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimova EV, et al. Changes in heart rate, heart rate variability and QT interval in women with rheumatoid arthritis during rituximab treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):270-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-270-276
51. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):61-71 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Reduction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: double benefit of statins. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(6):61-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-826
52. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Статины как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2011;20(1):65-73 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Statins as a basis for the prevention of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2011;20(1):65-73 (In Russ.)].
53. Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des*. 2014;20(40):6314-24. doi: 10.2174/1381612820666140620162629