

Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии

Насонов Е.Л.^{1,2}, Попкова Т.В.¹

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

²ФГАУ ВО «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: Евгений Львович Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 18.09.17

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях атеросклеротического процесса. Вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлекает внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза и классического иммуновоспалительного заболевания (ИБЗ) – ревматоидного артрита (РА). В аспекте участия в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и в качестве перспективной терапевтической «мишени» особый интерес представляет интерлейкин 1β (ИЛ1β), играющий важную роль в развитии многих острых и хронических ИБЗ. Механизмы развития атеросклероза, связанные с ИЛ1β, определяют способность кристаллов холестерина (ХС) и других «проатерогенных» факторов индуцировать синтез ИЛ1β за счет активации NLRP3-инфламмосомы. Веские доказательства роли воспаления в развитии атеросклероза, в целом, и хорошие перспективы противовоспалительной терапии, в частности, получены в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященном изучению эффективности лечения моноклональными антителами к ИЛ1β канакинумабом (Novartis International AG) больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов как нового подхода к вторичной профилактике кардиоваскулярных осложнений. В настоящее время убедительно показано, что метотрексат (МТ) – эффективный препарат («золотой стандарт») в отношении не только контроля воспалительной активности РА, но и существенного снижения риска кардиоваскулярных катастроф. Это послужило основанием для планирования РПКИ CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) с целью оценить антиатерогенный эффект МТ в общей популяции пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца. Результаты исследования CANTOS, а также опыт, накопленный в ревматологии в отношении кардиоваскулярных эффектов инновационных противовоспалительных препаратов, имеют огромное значение для совершенствования вторичной профилактики связанных с атеросклерозом кардиоваскулярных осложнений. **Ключевые слова:** атеросклероз; ревматоидный артрит; цитокины; интерлейкин 1β; канакинумаб; метотрексат. **Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465–473.

ANTI-INFLAMMATORY THERAPY FOR ATHEROSCLEROSIS: CONTRIBUTION TO AND LESSONS OF RHEUMATOLOGY

Nasonov E.L.^{1,2}, Popkova T.V.¹

According to modern views, chronic low-grade inflammation, the development of which is associated with the uncontrolled activation of both innate and acquired immunity, plays a fundamental role at all stages of the atherosclerotic process. The contribution of inflammation to the development of an atherosclerotic vascular lesion drew attention to the similarity of the mechanisms in the immunopathogenesis of atherosclerosis and the classic immunoinflammatory disease (IID) – rheumatoid arthritis (RA). Interleukin 1β (IL-1β), which plays an important role in the development of many acute and chronic IIDs, is of particular interest with regard to its implication in the pathogenesis of an atherosclerotic vascular lesion and as a promising therapeutic target. The atherosclerosis development mechanisms related to IL-1β determine the ability of cholesterol crystals and other proatherogenic factors to induce IL-1β synthesis due to NLRP3 inflammasome activation. There is strong evidence that inflammation plays a role in the development of atherosclerosis as a whole and that anti-inflammatory therapy has good prospects particularly in the randomized placebo-controlled trial (RPCT) CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) investigating the efficiency of treatment with canakinumab (Novartis International AG), an anti-IL-1β monoclonal antibodies, in patients with severe atherosclerotic vascular lesions as a new approach to secondary prevention of cardiovascular events. Methotrexate (MTX) has now been convincingly shown to be an effective drug (a gold standard) in not only controlling the inflammatory activity of RA, but also in significantly reducing the risks of cardiovascular catastrophes. This has served as a basis for planning the RPCT CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) to evaluate the anti-atherogenic effect of MTX in the general population of patients with coronary heart disease. The CANTOS results and the experience gained in rheumatology to determine the cardiovascular effects of innovative anti-inflammatory drugs are of great importance in improving the secondary prevention of atherosclerosis-related cardiovascular events. **Key words:** atherosclerosis; rheumatoid arthritis; cytokines; interleukin 1β; canakinumab; methotrexate.

For reference: Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):465–473 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-465-473>

Прошло уже более 20 лет с момента разработки концепции, согласно которой атеросклероз рассматривается как «хроническое воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток» [1].

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса: дисфунк-

ция эндотелия; модификация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); образование «пенистых» клеток; апоптоз эндотелиальных клеток; разрыв атеросклеротической бляшки; атеротромбоз [2]. О воспалительной природе атеросклероза свидетельствует множество фактов: инфильтрация «воспалительными» клетками (в первую очередь макрофагами) атеросклеротической бляшки, выраженность которой ассоциируется с тяжестью атеросклероза; гиперпродукция широкого спектра цитокинов и хемокинов, обладающих «провоспалительной» активностью; увеличение сывороточной концентрации иммунологических биомаркеров, в первую очередь высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина 6 (ИЛ6), коррелирующее с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и развитием кардиоваскулярных осложнений независимо от концентрации липидов в сыворотке крови [3]. Хотя механизм действия статинов при атеросклеротическом поражении сосудов связывают не только со снижением уровня липидов, но и с плейотропными, в том числе противовоспалительными, эффектами [3], прямые доказательства эффективности собственно противовоспалительной терапии в широком смысле слова в отношении влияния на риск кардиоваскулярных катастроф до сих пор отсутствовали.

Фундаментальный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлекает внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза и классического иммуновоспалительного заболевания (ИВЗ) — ревматоидного артрита (РА) [4–6]. При РА раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза (и, как следствие, кардиоваскулярных катастроф), только частично зависящее от классических кардиоваскулярных факторов риска, — основная причина сокращения продолжительности жизни пациентов [7–9]. Для лечения РА и других ИВЗ применяется широкий спектр противовоспалительных препаратов: глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат (МТ), инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), подавляющие «провоспалительные» эффекты цитокинов или патологическую активацию иммунных клеток, и, наконец, «таргетные» химически синтезированные БПВП, блокирующие внутриклеточные сигнальные молекулы, регулирующие синтез цитокинов [10–12]. Примечательно, что у пациентов, страдающих РА, активная противовоспалительная терапия, направленная на достижение ремиссии заболевания, которая в последние годы развивается в рамках концепции «Лечение до достижения цели — Treat To Target») [13], приводит к замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и снижению риска кардиоваскулярных катастроф [14].

Среди многочисленных медиаторов и «иммунных» клеток, участвующих в иммунопатогенезе как атеросклероза, так и РА, важное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), а в последнее время — ИЛ17, тесно взаимодействующие друг с другом в рамках «цитокиновой сети» [15–19]. В аспекте участия в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и в качестве перспективной терапевтической «мишени» особое внимание привлекает ИЛ1 β [3], играющий важную роль в развитии многих острых и хронических ИВЗ [15, 20, 21]. В качестве медиатора воспаления ИЛ1 β индуцирует синтез и усиливает «провоспалительные» эффекты ФНО α , низкомолекулярных воспа-

лительных медиаторов (оксид азота и простагландины — ПГ), хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК), усиливает гранулопоз, обладает многочисленными деструктивными и катаболическими эффектами. Наряду с собственно «провоспалительным» действием, ИЛ1 β участвует в регуляции приобретенного иммунного ответа, опосредованного Th (helper) 1- и Th17-клетками, которым придают ключевое значение в патогенезе ИВЗ. В то же время ИЛ1 β (как и другие «провоспалительные» медиаторы) выполняет важную физиологическую функцию, связанную с формированием противоинфекционного иммунитета, в первую очередь к кандидозной инфекции и некоторым внутриклеточным бактериям. Синтез ИЛ1 β осуществляется многими клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, ДК и нейтрофилы) и индуцируется разнообразными патогенными стимулами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs и damage-associated molecular patterns — DAMPs), взаимодействующими с мембранными Toll-подобными рецепторами и цитоплазматическими NOD (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors) — подобными рецепторами. Его биологически активная форма образуется из крупного биологически неактивного предшественника — про-ИЛ1 β . Расщепление про-ИЛ1 β , приводящее к образованию функционально активного ИЛ1 β , опосредуется активацией инфламасом — белковых комплексов, которые формируются в цитоплазме клеток в ответ на PAMPs и DAMPs. Основное внимание привлечено к так называемой NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 или Nod-like receptor protein 3) инфламасоме, которая катализирует конверсию фермента прокаспазы 1 в каспазу 1 (ИЛ1-конвертирующий фермент), в свою очередь регулирующую образование ИЛ1 β (а также другого «провоспалительного» цитокина — ИЛ18) из соответствующих предшественников.

Роль ИЛ1 β в развитии атеросклероза определяется многими механизмами: «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и др. [3, 15]. Дефицит ИЛ1 β у лабораторных животных отменяет формирование атеросклеротических бляшек, в то время как введение экзогенного ИЛ1, приводит к утолщению комплекса интима—медиа (КИМ) сосудистой стенки. При рассмотрении молекулярных механизмов развития атеросклероза, связанных с ИЛ1 β , привлекают внимание данные о способности кристаллов холестерина (ХС) и других «проатерогенных» факторов индуцировать синтез ИЛ1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламасомы [22] (рис. 1).

Канакинумаб

В качестве прямого доказательства фундаментальной роли воспаления в развитии атеросклероза особый интерес представляют исследования «антиатеросклеротических» эффектов препарата канакинумаб (Novartis International AG), который представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ1 β и обладает способностью нейтрализовать активность этого цитокина [23] (рис. 2). Эти антитела получены с использованием гибридомы от генетически модифицированных мышей, несущих ген иммуноглобулина человека. По данным биохимического и структурного анализа, глютамин в положении 64

Стимулы:

Кристаллы ХС, окисленные ЛПНП
Нейтрофильные внеклеточные ловушки
Гипоксия
Нарушение кровотока в участках сосудов, подверженных атеросклерозу (atheroprone)

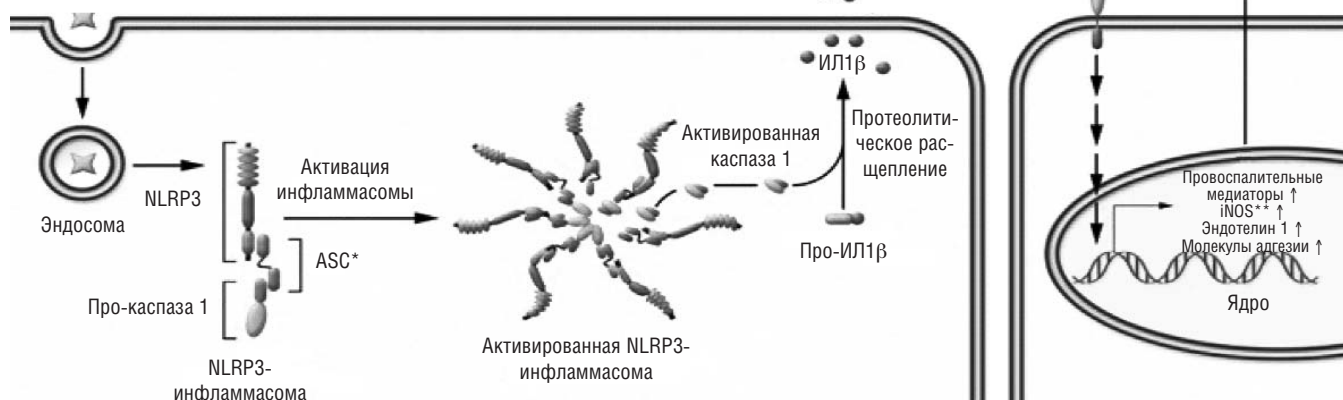


Рис. 1. Роль NLRP3-инфламмосомы и ИЛ1β в развитии атеросклероза (по: Rader D.J. J Clin Invest. 2012;122(1):27-30; в модификации).

*ASC – Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; **iNOS – inducible NO-synthase

ИЛ1β человека является ключевым аминокислотным остатком, с которым взаимодействует канакинумаб. Канакинумаб является единственным ГИБП, специфически реагирующим с ИЛ1β, но не с ИЛ1α или рецепторами ИЛ1. Отсутствие блокирования ИЛ1β может иметь важное клиническое значение с точки зрения снижения риска инфекционных осложнений (включая туберкулез), что характерно для ГИБП, подавляющих активность ФНОα и, вероятно, ИЛ6. В настоящее время канакинумаб официально разрешен для применения (или находится в стадии регист-

рации) при ряде так называемых аутовоспалительных синдромов (криопирин-ассоциированные периодические синдромы), системном ювенильном идиопатическом артрите, болезни Стилла взрослых и подагрическом артрите. По незарегистрированным показаниям (off-label) он применяется при широком круге заболеваний, связанных с гиперпродукцией ИЛ1 [15, 20, 21]. Примечательно, что в начале канакинумаб разрабатывался для лечения РА. Однако при анализе исследований II–III фаз была прогнозирована низкая вероятность более высокой эффективности канакинумаба по сравнению с другими ГИБП [24], что, к сожалению, привело к приостановке дальнейших клинических испытаний этого препарата при РА.

Недавно была завершена серия исследований, касающихся оценки возможности использования терапии канакинумабом в качестве компонента вторичной профилактики у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. По данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) фазы Ib, в которое вошли пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, имеющие высокий сердечно-сосудистый риск, инфузия канакинумаба приводила к снижению сывороточной концентрации ИЛ6, СРБ и гликогемоглобина (Hb A1c; на 50%), а также фибриногена, в отсутствие отрицательной динамики концентрации сывороточных липидов [27]. Поскольку эти эффекты сохранялись в течение нескольких месяцев после однократного введения препарата, предполагается, что интермиттирующие курсы терапии канакинумабом (3–4 раза в год) могут позволить длительно контролировать «воспалительный» компонент атеросклеротического поражения сосудов.

Веские доказательства роли воспаления в развитии атеросклероза, в целом, и хорошие перспективы противовоспалительной терапии, в частности, получены в широкомасштабном РПКИ CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященном изучению эффективности терапии канакинумабом как нового подхода к вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции больных с тяже-

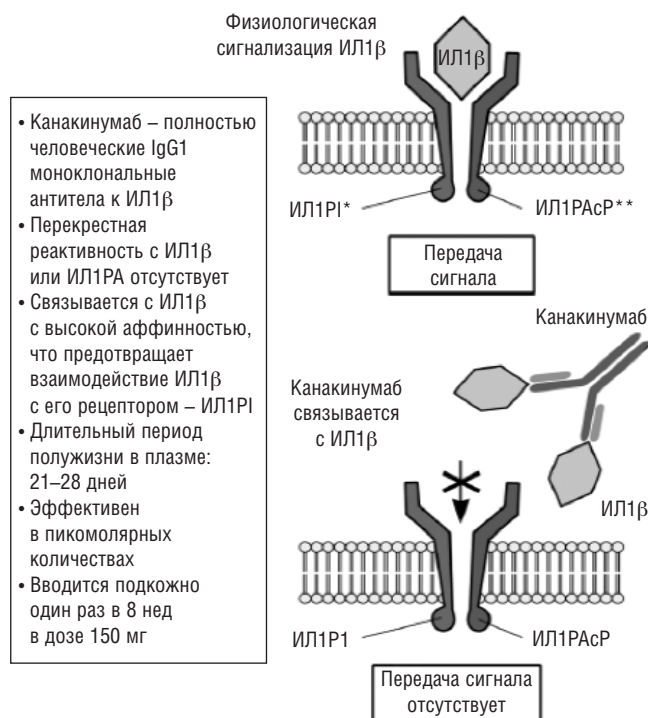


Рис. 2. Канакинумаб: характеристика и механизм действия.

*ИЛ1РАcP – Interleukin 1 receptor accessory protein;

**ИЛ1RI – Interleukin 1 receptor, type I

Таблица 1 Исследование CANTOS: общая характеристика пациентов

Характеристика	Плацебо (n=3347)	Канакинумаб п/к, 1 раз в 3 мес		
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)
Возраст, годы	61,1	61,1	61,2	61,1
Доля женщин, %	25,9	24,9	25,2	26,8
Доля курящих, %	22,9	24,5	23,4	23,7
СД, %	39,9	39,4	41,8	39,2
Липид-снижающая терапия, %	93,7	94,0	92,7	93,5
Ингибиторы АПФ, %	79,8	79,3	79,8	79,6
Предшествующая реваскуляризация, %	79,6	80,9	82,2	80,7
ХС ЛПНП, мг/дл	82,8	81,2	82,4	83,5
ХС ЛПВП, мг/дл	44,5	43,7	43,7	44,0
ТГ, мг/дл	139	139	139	138
вЧСРБ, мг/л	4,1	4,1	4,2	4,1

Примечание. п/к – подкожно, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

лым атеросклеротическим поражением сосудов [25, 28]. В исследование включен 10 061 пациент со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых наблюдалось увеличение концентрации вЧСРБ (>2 мг/л; табл. 1). Вначале в исследование планировалось включить более 17 тыс. пациентов, но в дальнейшем число участников исследования было сокращено, а достоверность полученных результатов была компенсирована увеличением длительности наблюдения. Хотя все пациенты получали терапию адекватными дозами статинов, что позволяло поддерживать низкий уровень ХС ЛПНП, остаточный кардиоваскулярный риск у них составил >20% в течение 5 лет [29]. Конечными точками исследования были снижение частоты повторных кардиоваскулярных катастроф (инфаркт миокарда – ИМ – и инсульт), летальности и замедление прогрессирования СД 2-го типа. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: канакинумаб (50; 150 и 300 мг 1 раз в 3 мес п/к) и плацебо (ПЛ; рис. 3). Поскольку точное количественное определение концентрации ИЛ1β в плазме затруднено, уровень вЧСРБ (а также ИЛ6) служил «суррогатным» биомаркером противовоспалительной активности канакинумаба. Через 48 мес у пациентов, получавших канакинумаб (по сравнению с группой ПЛ), отмечено снижение средней концентрации вЧСРБ: на 26% (канакинумаб 50 мг), на 37% (канакинумаб 150 мг) и на 41% (канакинумаб 300 мг). При этом динамики концентрации ли-

пидов в сравниваемых группах не отмечено. Через 3,7 года (в среднем) частота кардиоваскулярных осложнений (первичная и вторичная конечные точки) у пациентов, получавших канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, была достоверно ниже, чем в группе ПЛ (табл. 2). Сходные данные получены в отношении распределения рисков развития всех анализируемых кардиоваскулярных осложнений (табл. 3). Примечательно, что терапия канакинумабом приводила к снижению риска кардиоваскулярной патологии независимо от пола, курения, уровня липидов, СРБ и др. (рис. 4), а наиболее выраженное уменьшение риска кардиоваскулярных катастроф (27%) отмечено у пациентов с низкой концентрацией вЧСРБ через 3 мес после первой инфузии канакинумаба ($p<0,001$). Важным итогом исследования явились данные о снижении смертности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,007$) [30], особенно раком легкого ($p<0,0001$) и раком легкого, закончившимся летальным исходом ($p=0,0002$). В группе, получавшей высокую дозу канакинумаба (300 мг), отмечено 50% снижение летальности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,0009$). Это соответствует данным об участии ИЛ1 в онкогенезе [31], хотя данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях. Кроме того, отмечено снижение частоты поражения суставов, в том числе подагры. Следует также подчеркнуть, что в исследование CANTOS вошла большая группа паци-

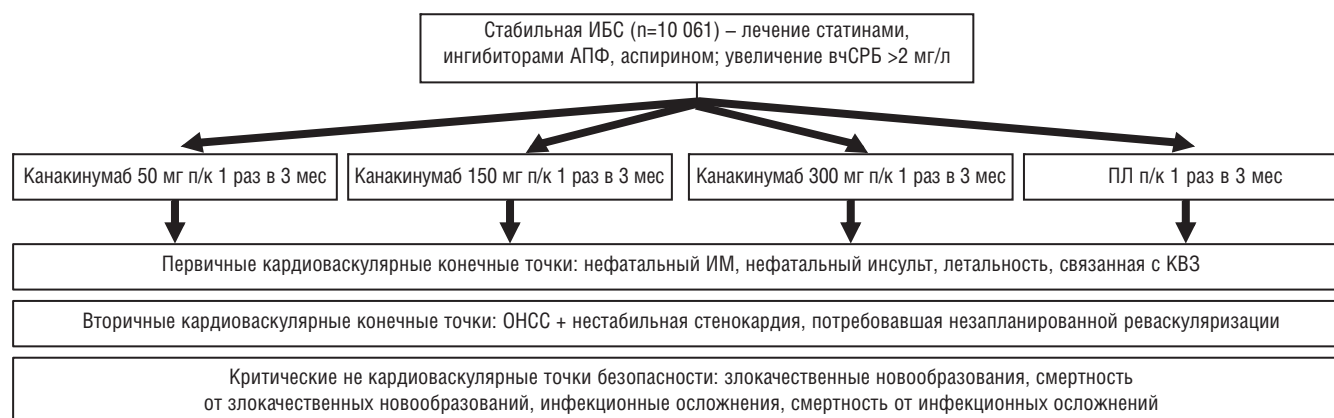


Рис. 3. План исследования CANTOS. КВЗ – кардиоваскулярные заболевания, ОНСС – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Таблица 2 Исследование CANTOS: эффективность в отношении первичных и вторичных кардиоваскулярных конечных точек

Конечные точки	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Первичная	4,5	4,1	3,9	3,9	0,020
IR (на 100 пациенто-лет)	1,0	0,93	0,85	0,86	
HR 95% ДИ	(референтное)	0,80–1,07	0,74–0,98	0,75–0,99	
Вторичная	5,1	4,6	4,3	4,3	0,003
IR (на 100 пациенто-лет)	1,00	0,90	0,83	0,83	
HR 95% ДИ	(референтное)	0,78–1,03	0,73–0,95	0,72–0,94	
	(референтное)	0,11	0,005*	0,004	

Примечание. IR – incidence rate (частота заболеваемости), HR – hazard ratio (соотношение рисков).

Таблица 3 Исследование CANTOS: распределение соотношения рисков среди всех кардиоваскулярных конечных точек

Конечные точки	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Первичная	1,0	0,93	0,85	0,86	0,020
Вторичная	1,0	0,90	0,83	0,83	0,002
ИМ	1,0	0,94	0,76	0,84	0,028
Ургентная реваскуляризация	1,0	0,70	0,64	0,58	0,005
Любая реваскуляризация коронарных артерий	1,0	0,72	0,68	0,70	<0,001
Инсульт	1,0	1,01	0,98	0,80	0,17
Остановка сердца	1,0	0,72	0,63	0,46	0,035
Кардиоваскулярная летальность	1,0	0,89	0,90	0,94	0,62
Все случаи летальности	1,0	0,94	0,92	0,94	0,39

ентов, страдающих СД 2-го типа, а одной из конечных точек исследования является оценка влияния канакинумаба на развитие диабетической нефропатии. В связи с этим представляют интерес данные о важной роли ИЛ1 в пато-

генезе СД 2-го типа и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений [32]. Предварительные результаты других исследований свидетельствуют о том, что на фоне лечения канакинумабом отмечено снижение концентрации

Нб А1 и уменьшение числа и выраженности признаков диабетической ретинопатии сетчатки [33–35].

К сожалению, различия в группах пациентов, получавших канакинумаб и ПЛ, в отношении общей летальности отсутствовали ($p=0,31$). Более того, лечение канакинумабом ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений (табл. 4), а также умеренной нейтропенией, которая не коррелировала с развитием инфекционных осложнений. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного динамического наблюдения за пациентами, согласно рекомендациям, касающимся применения ГИБП в ревматологии.

Метотрексат

В настоящее время убедительно показано, что МТ – эффективный препарат («золотой стандарт») в отношении не только контроля воспали-

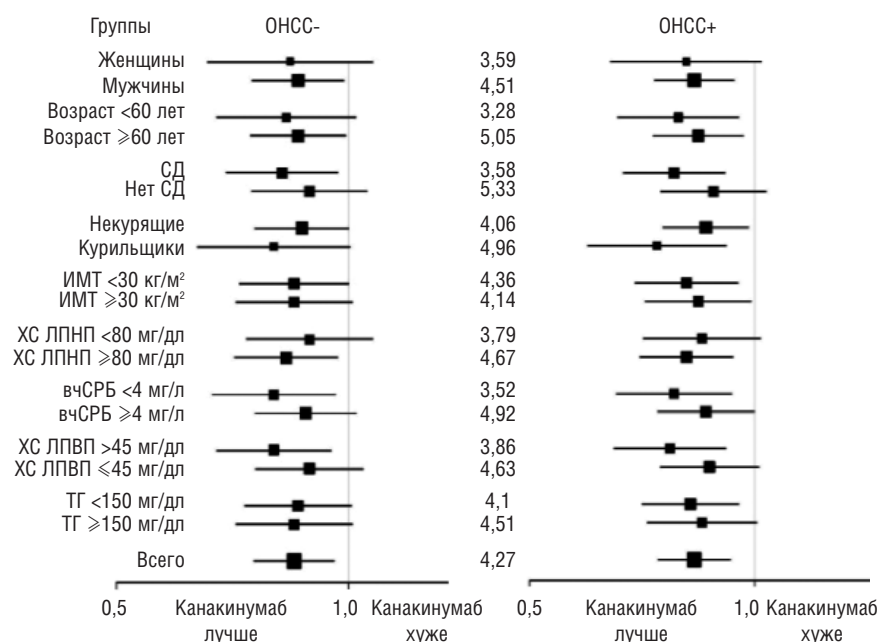


Рис. 4. Исследование CANTOS: эффективность канакинумаба в подгруппах пациентов

Таблица 4 Исследование CANTOS: НР (на 100 пациенто-лет)

НР	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Любые серьезные НР	12,0	11,4	11,7	12,3	0,43
Лейкопения	0,24	0,30	0,37	0,52	0,002
Любые инфекции	2,86	3,03	3,13	3,25	0,12
Инфекции с летальным исходом	0,18	0,31	0,28	0,34	0,09/0,02*
Инъекционные реакции	0,23	0,27	0,28	0,30	0,49
Любые опухоли	1,88	1,85	1,69	1,72	0,31
Опухоли с летальным исходом	0,64	0,55	0,50	0,31	0,0007
Артрит	3,32	2,15	2,17	2,47	0,002
Остеоартрит	1,67	1,21	1,12	1,30	0,04
Подагра	0,80	0,43	0,35	0,37	0,0001
АЛТ >3 норм	1,4	1,9	1,9	2,0	0,19
Билирубин >2 норм	0,8	1,0	0,7	0,7	0,34

Примечание. *р – все дозы канакинумаба против ПЛ. НР – нежелательные реакции, АЛТ – аланиминотрансфераза.

тельной активности РА, но и существенного снижения риска кардиоваскулярных катастроф [36, 37]. Механизмы действия МТ на сосудистую стенку во многом связаны с противовоспалительным действием препарата за счет индукции синтеза эндогенного аденозина, обладающего естественной противовоспалительной активностью (рис. 5). Недавно появились новые данные, касающиеся механизмов «цитопротективного» действия МТ, имеющие отношение к сосудистой патологии. Их связывают с регуляцией АМФ-активированной киназой (АМФК), которая в клетках сосудистого эндотелия проявляет многообразные «цитопротективные» эффекты, включающие усиление синтеза оксида азота, предотвращение апоптоза и повреждения ЭК, связанных с окислительным стрессом. У NZWxBXSB F1 мышей, у которых развивается воспалительная васкуло-

патия, МТ снижает выраженность повреждения сосудов и внутренних органов за счет активации АМФК [38].

Все это вместе взятое послужило основанием для проведения РПКИ CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), запланированного одновременно с исследованием CANTOS и инициированного Национальным институтом сердца, легких и крови США с целью продемонстрировать антиатерогенный эффект МТ в общей популяции пациентов, страдающих ИБС [39, 40]. В исследование CIRT планируется включить 7 тыс. пациентов, перенесших ИМ и страдающих СД 2-го типа или метаболическим синдромом. Больные будут разделены на две группы: получающие низкие дозы МТ (15–20 мг/нед) и ПЛ. Первичными конечными точками (как и в исследовании CANTOS) исследования будут нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и ле-

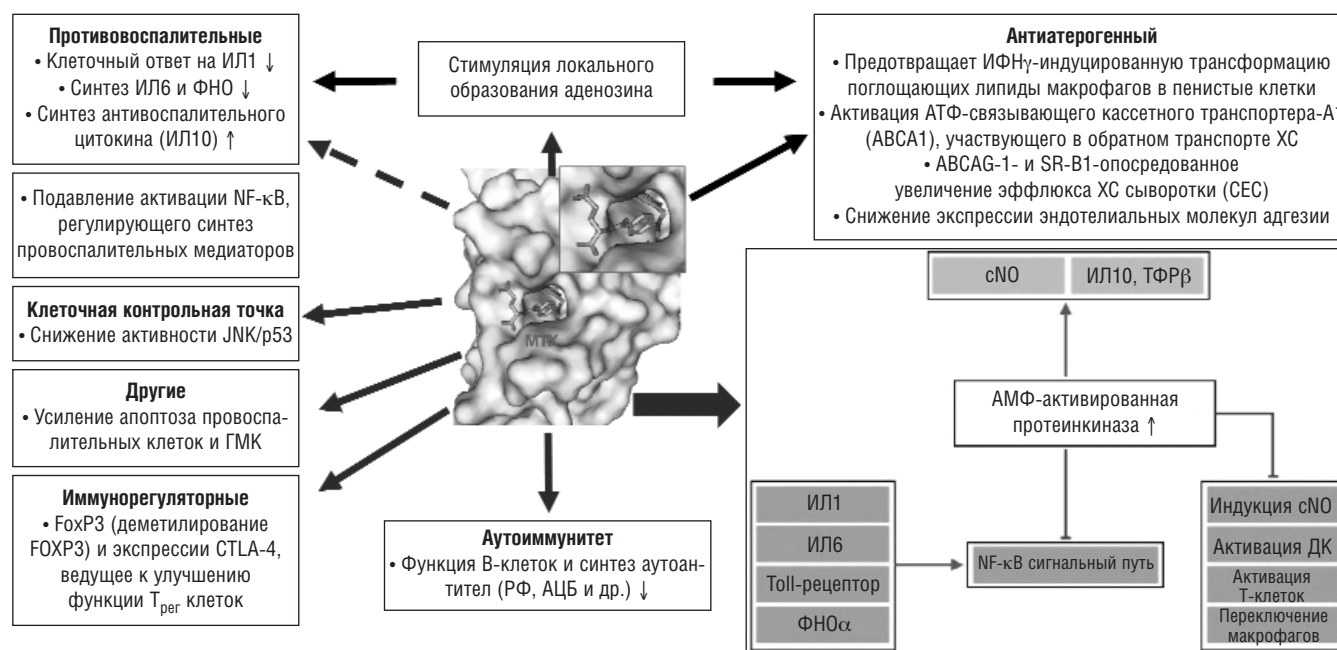


Рис. 5. Кардиопротективные эффекты МТ: гипотетические механизмы. T_{рег} – Т-регуляторные клетки, РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, ИФН_γ – интерферон γ , АТФ – аденозинтрифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат, ДК – дендритные клетки, ТФР β – трансформирующий фактор роста β

тальный исход, связанный с кардиоваскулярной патологией, а «вторичными» — общая летальность, или потребность в реваскуляризации миокарда, или застойная сердечная недостаточность в сочетании с «первичными» конечными точками (рис. 6). В субпротоколе исследования CIRT, в которое будут включены пациенты, перенесшие ИМ или имеющие множественное поражение коронарных артерий по данным ангиографии, планируется изучить влияние терапии МТ на динамику сосудистого воспаления, оцениваемого методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием фтордиоксиглюкозы (ФДГ). В исследование TETHYS (The effects of mETHotrexate Therapy on ST Segment Elevation Myocardial InfarctioS) будут включены пациенты с ИМ без подъема сегмента ST, у которых планируется изучить влияние терапии МТ на размер ИМ [17]. В исследование РПКИ CADERA (Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis) войдут пациенты, которые будут получать терапию МТ (с применением или без стандартных БПВП) и комбинированную терапию МТ и ингибитором ФНО α этанерцептом [41]. Конечными точками исследования будут показатели магнитно-резонансной томографии, характеризующие патологию коронарных сосудов и миокарда.

Другие препараты

К противовоспалительным препаратам, используемым в ревматологии, относится колхицин, который применяется для лечения семейной средиземноморской лихорадки, болезни Бехчета и подагрического артрита [42]. Один из основных механизмов действия колхицина связан с подавлением синтеза ИЛ1 β за счет интерференции с активацией NALP3-инфламмосомы [43]. По данным исследования LoDoCo (Low-Dose Colchicine trial), у пациентов со стабильной ИБС прием колхицина (0,5 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией приводит к снижению частоты кардиоваскулярных катастроф [44]. В настоящее время запланирована серия РПКИ, включающих более 5 тыс. пациентов с различными формами кардиоваскулярной патологии (стабильная ИБМ, недавно перенесенный ИМ, ангиопластика коронарных артерий), направленных на изучение возможности использования колхицина (или колхицина в комбинации с МТ) для снижения риска кардиоваскулярных осложнений [17].

Получены данные об уменьшении риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов с хронической подагрой на фоне терапии колхицином, ассоциирующейся со снижением концентрации СРБ [45]. Следует напомнить, что не только кристаллы ХС, но и кристаллы моноурата натрия (МУН), образование которых является ключевым механизмом патогенеза подагрического артрита, и даже растворимая мочевая кислота в высокой концентрации вызывает активацию NLRP3-инфламмосомы, приводящую к синтезу ИЛ1 β [46].

Нами (М.С. Елисеев и соавт.) было проведено открытое проспективное исследование, касающееся влияния терапии канакинумабом (одно подкожное введение в дозе 150 мг) на структурно-функциональные характеристики сосудистого русла, жесткость сосудистой стенки у 20 больных хронической тофусной подагрой [47]. Определение уровня вЧСРБ, ИЛ6, суточное мониторирование артериального давления (АД), дуплексное сканирование сонных артерий (толщина КИМ), определение ригидности центральных артерий (скорость пульсовой волны в аорте — СПВА, м/с) проводили перед введением канакинумаба, на 14-й и 120-й дни после инъекции препарата. Медиана толщины КИМ при исследовании общей сонной артерии, исходно составлявшая 0,83 [0,71; 0,94] мм, к концу исследования снизилась до 0,74 [0,69; 0,84] мм ($p=0,022$). Медиана СПВА, имевшая исходное значение 14,12 [10; 17] м/с, к концу исследования снизилась до 13,1 [11; 14] м/с, но статистически недостоверно ($p=0,79$). Уменьшение СПВА на фоне терапии канакинумабом ассоциировалось с подавлением артрита и снижением уровня вЧСРБ ($p=0,043$). Через 14 и 120 дней динамика СПВА прямо коррелировала с изменением сывороточного уровня вЧСРБ ($p=0,012$ и $p=0,047$ соответственно), через 14 дней — с изменением сывороточного уровня ИЛ6 ($p=0,003$). По результатам суточного мониторирования АД у пациентов до, через 14 и 120 дней после инъекции достоверного изменения АД не отмечалось. Средний уровень ХС и ТГ не менялся. Таким образом, у пациентов, страдающих подагрой, терапия канакинумабом может положительно влиять на толщину КИМ и параметры жесткости сосудистой стенки, зависящих от выраженности противовоспалительного эффекта препарата.

Представляет интерес изучение антиатерогенных эффектов гидроксихлорохина (ГХ) — антималярийного препарата, который широко применяется в комплексном лечении РА, системной красной волчанки, а также многих других ИВЗ [48]. Наряду с противовоспалительным действием, связанным с подавлением презентации антигенов ДК, синтеза цитокинов макрофагами, кальций-зависимой и Toll-зависимой сигнализации в иммунных клетках, ГХ обладает многообразными «плейотропными» эффектами. К ним относятся подавление активации тромбоцитов, метаболические эффекты (антигипертензивный, гипогликемический, гиполипидемический, коррекция дисфункции эндотелия). Все это вместе взятое привлекло внимание

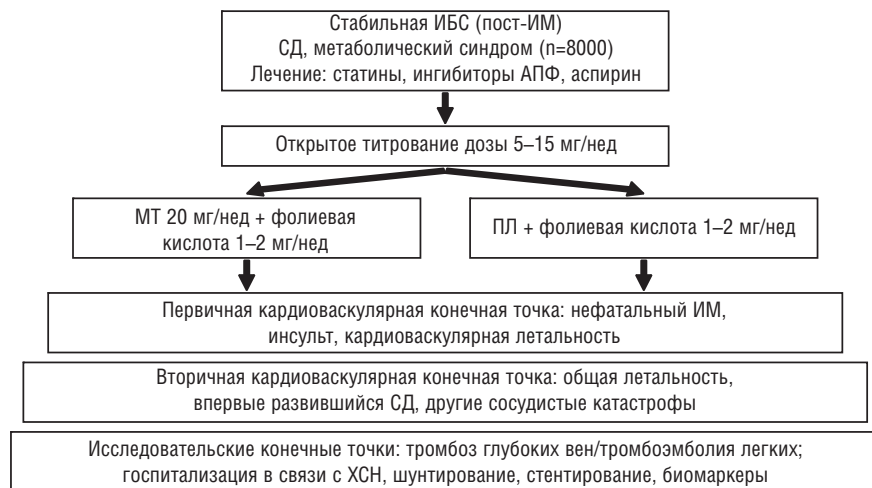


Рис. 6. Исследование CIRT. ХСН — хроническая сердечная недостаточность

к применению ГХ для профилактики кардиоваскулярных осложнений [49]. По данным ретроспективного анализа, применение ГХ (в комбинации с МТ) при РА снижает частоту кардиоваскулярных катастроф [50] и оказывает положительное влияние на профиль липидов [51, 52]. Запланировано РПКИ ОХИ trail, целью которого является оценка возможности использования ГХ для вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений (повторного ИМ, нестабильной стенокардии, кардиоваскулярной летальности, потребности в ревакуляризации коронарных сосудов) у лиц, перенесших острый ИМ [17].

В заключение необходимо подчеркнуть, что данные многочисленных исследований свидетельствуют о разнообразных «антиатерогенных» эффектах (улучшение функции эндотелия, «антиатерогенные» изменения композиции и свойств липидов, положительное влияние на обратный транспорт ХС и др.) ГИБП, используемых для лечения РА (и других ИВЗ), включая ингибиторы ФНО α , ингибиторы ИЛ6-рецептора (тоцилизумаб), анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб), блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), а также «малые молекулы», подавляющие активность JAK (Janus kinase) — тофацитиниб [16]. Влияние новых ГИБП, ингибирующих ИЛ12/23 (устекинумаб) и ИЛ17 (секукинумаб), на развитие атеросклеротического процесса и риск кардиоваскулярных катастроф требует дальнейшего изучения. В то же время подавление воспаления на фоне противовоспалительной терапии ассоциируется с дислипидемией [53], в том числе увеличением «атерогенного» ХС ЛПНП, что в ряде случаев диктует необходимость интенсификации терапии статинами. Этот факт, а также увеличение риска нежелательных ле-

карственных реакций (в первую очередь инфекционных осложнений) и высокая стоимость терапии препятствуют более широкому изучению эффективности перечисленных выше препаратов в отношении вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и внедрению их в клиническую практику. Тем не менее пионерские результаты исследования CANTOS в сочетании со знаниями, накопленными в ревматологии в отношении кардиоваскулярных эффектов противовоспалительных препаратов, имеют огромное значение для персонализации подходов к вторичной профилактике связанных с атеросклерозом кардиоваскулярных осложнений и вносит вклад в развитие «воспалительной» теории патогенеза атеросклероза, в целом.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129–38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
- Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100:2124–6. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2124
- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957–63. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05
- Насонов ЕЛ. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестник РАМН. 2003;(7):6–10 [Nasonov EL. The problem of atherothrombosis in rheumatology. *Vestnik RAMN*. 2003;(7):6–10 (In Russ.)].
- Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;(5):3–10 [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(5):3–10 (In Russ.)].
- Nurmohamed NT, Heslinga M, Kitis GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:693–704. doi: 10.1038/nrrheum.2015.112
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [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].
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Kenneth FB, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Smolen JS, Aletaha D, Bismas JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheum*. 2015;67(6):1449–55. doi: 10.1002/art.39098
- Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Molecular Med*. 2014;20 Suppl 1:S43–S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
- Kraakman MJ, Dragoljevic D, Kammoun HL, Murphy AJ. Is the risk of cardiovascular disease altered with anti-inflammatory therapies? Insights from rheumatoid arthritis. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(5):e84. doi: 10.1038/cti.2016.31
- Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37:1723–32. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759
- Reis A, Siegat NM, de Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective. *Clin Lipidol*. 2017;12:14023.

19. Robert M, Miossec P. Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev*. 2017;16:984-91. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009
20. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
21. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
22. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017 May 1;24(5):443-51. doi: 10.5551/jat.RV17001
23. Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS® (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem Biol*. 2016;32:1-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.003
24. Demin I, Hamren B, Luttringer O, et al. Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: an application toward model-based drug development. *Clinical Pharm Ther*. 2012;92:352-9. doi: 10.1038/clpt.2012.69
25. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011;162:597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012
26. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128:1910-23. doi: 10.1161/CIRCULATION.113.003199
27. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
28. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
29. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37:1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024
30. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Aug 25. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
31. Grivnenkov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
32. Herder C, Dalmas E, Boni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:551-63. doi: 10.1016/j.tem.2015.08.001
33. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T; Global Investigators. Effect of anti-IL-1 β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1088-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01637.x
34. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2013;39:524-31. doi: 10.1016/j.diabet.2013.07.003
35. Stahel M, Becker M, Graf N, Michels S. Systemic interleukin 1 β inhibition in proliferative diabetic retinopathy: A Prospective Open-Label Study Using Canakinumab. *Retina*. 2015 [Epub ahead of print].
36. 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
37. 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
38. Thornton CC, Al-Rashed F, Calay D, et al. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:439-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206305
39. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Hemost*. 2009;7 Suppl 1:332-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03404.x
40. Everett B, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the cardiovascular inflammation reduction trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J*. 2013;166:199-207. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.018
41. 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
42. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine — update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
43. Demidowich AP, Davis AI, Dedhia N, Yanovski JA. Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Med Hypotheses*. 2016;92:67-73. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.039
44. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
45. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneek L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39:1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533
46. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:13-23. doi: 10.1038/nrheum.2012/143
47. Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ и др. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. Современная ревматология. 2016;10(1):7-14 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Markelova EI, et al. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-7-14
48. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):264-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.001
49. Sun L, Liu M, Li R, et al. Hydroxychloroquine, a promising choice for coronary artery disease? *Med Hypotheses*. 2016;93:5-7. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.045
50. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2016;4:5(1). doi: 10.1161/JAHA.115.002867
51. Restrepo JF, Del Rincon I, Molina E, et al. Use of hydroxychloroquine is associated with improved lipid profile in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(3):144-8. doi: 10.1097/RHU.0000000000000502
52. Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2017;69(1):46-57. doi: 10.1002/art.39833
53. Myasoedova E. Lipids and lipid changes with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular risk. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):277-84. doi: 10.1097/BOR.0000000000000378